



Características clínicas y métodos diagnósticos del dengue

(Clinical Characteristics and diagnostic methods of dengue)

Rolando Teruel Ginés ⁽¹⁾ *, teruelcuba@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6327-2754>

María de los Ángeles Leyva Montero ⁽²⁾, maleyvamontero@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0553-9182>

Esteban Israel Flores Trujillo ⁽³⁾, Israesteban05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4759-1237>

(1) Departamento de Medicina. Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur km 1 ½ entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre. Código postal EC060155, Riobamba-Ecuador

(2) Departamento de Anatomía patológica. Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur km 1 ½ entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre. Código postal EC060155, Riobamba-Ecuador

(3) Centro de especialidades médicas "SALVATORE", Veloz 23-38 y Brasil. Código postal 060104, Riobamba-Ecuador

*Correspondencia Rolando Teruel Ginés; Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur km 1 ½ entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre, código postal EC060155, Riobamba-Ecuador; Correo electrónico: rolando.teruel@esPOCH.edu.ec

Recibido: 26-11-2021 Aceptado: 09-01-2022

RESUMEN

Introducción: El dengue es una enfermedad viral aguda transmitida a través de la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, manifestándose con distintos signos y síntomas característicos, siendo más frecuente en climas tropicales y subtropicales, debido a su incremento en los últimos años en el mundo, el personal médico debe estar capacitado para identificar la presentación clínica y métodos diagnósticos. **Objetivo:** Describir información actualizada y resumida a la comunidad científica para mejorar la praxis médica actual, con respecto a las manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos del dengue. **Metodología:** Es una revisión narrativa, se desarrolló una búsqueda bibliográfica con las palabras claves: "características clínicas y dengue" y "métodos diagnósticos y dengue". Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de los artículos incluyeron: PubMed, SciELO, SpringerLink, National Center for Biotechnology Information, Dialnet, entre otras. Resultados: Se identificaron 59 investigaciones entre artículos originales, revisiones bibliográficas y casos clínicos, de los cuales 31 cumplieron con los criterios para ser incluidos en la revisión bibliográfica. **Discusión:** El cuadro clínico puede cursar de manera asintomática, presentarse con síntomas leves similares a la gripe o cuadros de hemorragias graves potencialmente mortales; con respecto a los métodos diagnósticos existen métodos eficaces como: RT-PCR, serología de anticuerpos, PCR, antígeno de la proteína no estructural, LFT y aislamiento del virus. **Conclusión:** El dengue es un problema de salud pública que requiere atención y actualización de información sobre sus aspectos clínicos y diagnósticos, con el fin prevenir su alta morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: dengue, características clínicas, métodos diagnósticos.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is an acute viral disease transmitted through the bite of the *Aedes aegypti* mosquito, manifesting itself with different characteristic signs and symptoms, being more frequent in tropical and subtropical climates, due to its increase in recent years in the world, the medical personnel must be trained to identify the clinical presentation and diagnostic methods. **Objective:** To describe updated and summarized information to the scientific community to improve current medical practice, with respect to the clinical manifestations and diagnostic methods of dengue. **Methodology:** It is a narrative review; a bibliographic search was developed with the key words: "clinical characteristics and dengue" and "diagnostic methods and dengue". The databases used to search the articles included: PubMed, SciELO, SpringerLink, National Center for Biotechnology Information, Dialnet, among others. **Results:** 59 investigations were identified between original articles, bibliographic reviews, and clinical cases, of which 31 met the criteria to be included in the bibliographic review. **Discussion:** The clinical picture can be asymptomatic, present with mild symptoms similar to the flu or pictures of serious, life-threatening bleeding; Regarding diagnostic methods, there are effective methods such as: RT-PCR, antibody serology, PCR, non-structural protein antigen, LFT and virus isolation. **Conclusion:** Dengue is a public health problem that requires attention and updating of information on its clinical and diagnostic aspects, in order to prevent its high morbidity and mortality.

Keywords: dengue, clinical characteristics, diagnostic methods.

1. Introducción

El dengue es una enfermedad viral aguda transmitida principalmente por un mosquito bastante adaptado a entornos urbanos (*Aedes aegypti*) que se caracteriza por fiebre, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, erupción cutánea, náuseas y vómitos. (1) Las infecciones son causadas por cualquiera de los cuatro serotipos de virus (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). Actualmente es una de las enfermedades tropicales desatendidas más importantes del mundo y su incidencia se ha multiplicado por más de 30 en las últimas décadas. (2,3)

El aumento de la actividad del dengue en regiones tropicales y subtropicales de Asia, África y las Américas representa una pandemia que está siendo facilitada por el aumento de los viajes aéreos, urbanización global, crecimiento de la población, mayor abundancia de envases desechables no degradables que pueden servir como sitios de producción de mosquitos vectores *Aedes* y falta de programas efectivos de control de mosquitos. Se estima que alrededor de 100 millones de personas en todo el mundo desarrollan dengue anualmente y unas 250.000 personas desarrollan dengue hemorrágico. Las epidemias de dengue imponen altos costos a los servicios de salud, las familias y los sistemas económicos de los países afectados. (4)

Se cree que una proporción significativa de personas infectadas con el virus del dengue resultan en infecciones subclínicas en alrededor de un 50-80%. Se clasifica clínicamente como dengue con o sin signos de alarma y dengue grave, clasificación que fue lanzada por la OMS en el 2009 con el propósito de mejorar el manejo clínico. (5) La evaluación de las señales de advertencia está diseñada para permitir la identificación temprana de pacientes con manifestaciones de la enfermedad más graves que requieren terapia de apoyo. La evolución del dengue también se puede dividir en tres fases separadas: la fase aguda (febril), la fase crítica (pérdida de plasma) y la fase de convalecencia o reabsorción. En el diagnóstico de patógenos, los genes virales se detectan en sangre mediante RT-PCR, se detecta el antígeno proteico no estructural (antígeno NS1) y el virus se aísla mediante células C6 / 36 derivadas de mosquitos, células BHK y células Vero. En el sero-

diagnóstico, el anticuerpo IgM se detecta mediante ELISA de captura de IgM. El diagnóstico también se puede realizar aumentando el título de anticuerpos neutralizantes específicos y el título de anticuerpos HI en la fase de recuperación en comparación con la fase aguda. (6)

En Ecuador, debido a su ubicación geográfica, es frecuente la incursión del vector, circulación viral masiva de los cuatro serotipos y transmisión del virus del dengue en un 80% de las provincias, especialmente en las de clima húmedo, cálido y tropical. (7)

De acuerdo con el Ministerio de Salud, en el año 2020 se notificó una tasa de 98,26 por 100.000 habitantes con 16.570 casos. (8) En los lugares con transmisión endémica del virus todo el año, los ciclos epidémicos son coincidentes con las lluvias. Por lo anterior, es importante que el personal médico tenga a su alcance el conocimiento necesario sobre esta enfermedad viral, para reconocer eficazmente su presentación clínica, realizar un diagnóstico certero y tomar las medidas terapéuticas adecuadas para el paciente acorde a su clínica. (7,8)

De todas las enfermedades transmitidas por vectores, el dengue es catalogado como un problema de salud pública prioritario en Ecuador por el número de casos que se registran cada año; premisa que motiva el desarrollo de la presente investigación con el objetivo de facilitar información actualizada y resumida a la comunidad científica para mejorar la praxis médica actual con respecto a las características clínicas y métodos diagnósticos de esta patología.

2. Metodología

La presente investigación es una revisión narrativa. La búsqueda bibliográfica se realizó usando las palabras clave "características clínicas y dengue" y "métodos diagnósticos y dengue". Las fuentes inmediatas de información que se usaron son las siguientes bases de datos y bibliotecas virtuales: PubMed, SciELO, Springer-Link, National Center for Biotechnology Information, Dialnet, Elsevier, BVS y como buscador base Google Académico el cual derivó a las diferentes revistas médicas. La búsqueda bi-

bliográfica se realizó en la tercera semana de mayo de 2021, y se centró en los idiomas de español e inglés, los cuales fueron seleccionados por presentar información relevante en cuanto a manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos del dengue. Se incluyeron todos los artículos actualizados, publicados entre el 2017 y 2021, que contenían autores, editorial, fecha de publicación e información certificada, y se excluyeron las publicaciones que no aportaban información relevante, artículos que se encontraban en otro idioma diferente al español o inglés, así como aquellos cuyo año de publicación fuera anterior a los últimos 5 años.

3. Resultados

Para la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de la literatura científica acerca del tema y se encontraron 59 artículos originales, revisiones bibliográficas y casos clínicos con autores nacionales e internacionales, escritas en inglés, español y otros idiomas. Se realizó una minuciosa lectura de todos los resultados obtenidos, de los cuales se excluyeron 9 debido a que no se encontraban disponibles en idioma inglés o español, se descartaron 9 dado que no se encontraron en el rango de fecha de publicación requerida, entre 2017 y 2021, y finalmente se excluyeron 10 por falta de acceso a los artículos completos. Por tal motivo, se procedió a utilizar 31 artículos que contenían información acerca de las características clínicas y métodos diagnósticos del dengue.

4. Discusión

4.1. Características clínicas

El dengue es una enfermedad viral aguda transmitida a través de la picadura del mosquito *Aedes aegypti* infectado con cualquiera de los serotipos del virus dengue. Esta enfermedad posee diversas características clínicas que van desde un curso asintomático, presentarse con síntomas leves similares a la gripe, o cuadros de hemorragias graves potencialmente mortales. (9,10) La respuesta clínica del dengue estará determinada por las características virales, estado inmunológico del huésped, composición genética y condiciones epidemiológicas, las cuales influyen en el riesgo de infección y gravedad de la enfermedad. (3)

4.1.1. Clasificación de la enfermedad

En las directrices de la OMS de 1997, las manifestaciones más graves del dengue se clasificaron como fiebre hemorrágica del dengue y síndrome de choque por dengue. Sin embargo, en 2009 la OMS realizó algunas modificaciones de las directrices para la clasificación y el tratamiento clínico del dengue (con o sin signos de alarma) y dengue severo. (11)

Se puede sospechar dengue si existe un cuadro febril indiferenciado (síndrome viral), con un lapso de 10 días mínimo de duración, malestar general con asociación de cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, erupción cutánea, posibilidad de hemorragias (sin extravasación de forma estricta). (12)

El dengue severo está caracterizado por la OMS por la presencia de uno o más de los siguientes signos: pérdida de plasma que puede provocar un shock (shock por dengue), acumulación de líquido con o sin dificultad respiratoria, sangrado severo y/o daño grave de órganos. (13)

La modificación realizada en 2009 tenía como objetivo formar un criterio simple y uniforme para generar un enfoque estándar de la enfermedad a nivel mundial. Aunque los criterios revisados son más aplicables al diagnóstico de dengue severo, su aplicabilidad en la clínica sigue siendo un problema. (11,14)

4.1.1.1 Fases clínicas

Después de un período de incubación de 4 a 7 días (máximo 14 días), los síntomas suelen comenzar de forma abrupta y siguen tres fases: febril, crítica y convaleciente o de recuperación. (15)

4.1.1.2 Fase febril

La fase febril puede durar de 2 a 7 días y produce signos y síntomas inespecíficos como fiebre (38,8-40,5°C) persistente o en la que se observar un patrón en silla de montar, cefalea, dolor retro-ocular exacerbado con el movimiento, asociado a fotofobia, malestar general, mialgia, artralgia, náuseas, vómitos, anorexia y a veces exantema maculo-papular o escarlatiniforme generalizado, pudiendo afectar la región palmo plantar. (15,16) En esta fase, resulta difícil hacer

una distinción clínica con otras enfermedades febriles y determinar si se encuentra en su forma grave o no grave. La mayoría de los pacientes mejoran cuando la fiebre se cae sin entrar en la fase crítica de la enfermedad. (11)

4.1.1.3. Fase crítica

La fase crítica se prolonga durante 24 a 48 horas y está antecedida de la defervescencia. Durante esta fase puede existir sangrado y/o aumento de la permeabilidad capilar a consecuencia de la fuga de plasma. (17)

La pérdida de plasma y sangrado anormal puede llevar al paciente a un estado de shock e incluso a la muerte. (9) Clínicamente, la evidencia de pérdida de plasma puede verse como shock con taquicardia, hipotensión, presiones de pulso estrechas, extremidades frías, aumento repentino del hematocrito (más del 20% con una hemoglobina normal que sugiere hemoconcentración), trombocitopenia (menos de 100.000 células/mm³), ascitis, derrame pleural, oliguria e hipoalbuminemia. Los pacientes también pueden experimentar hemorragia intracraneal, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, acidosis láctica, coagulopatía, insuficiencia hepática fulminante y shock refractario. (18,19) El uso prudente de líquidos intravenosos es fundamental en la atención de apoyo durante esta fase crítica que suele durar entre 48 y 72 horas. (1,9)

La hepatitis ocurre comúnmente en el dengue y el hígado se lesiona invariablemente en el dengue grave. (20) El daño hepático en el dengue se produce directamente a consecuencia de los efectos citopáticos del virus del dengue e indirectamente como parte del daño colateral en la respuesta inmunitaria del huésped y la hipoxia debida a la fuga microvascular o al shock. El espectro clínico de la hepatitis por dengue va desde una leve elevación asintomática de los niveles de transaminasas hasta la hepatitis fulminante grave con insuficiencia hepática aguda. (20)

El espectro de complicaciones neurológicas por el virus del dengue es amplio. (21) Varios estudios han corroborado la presencia del virus del dengue en el LCR que demostró el daño a nivel de la barrera hematoencefálica, la misma que

puediese desencadenar reacciones autoinmunes, así como también alteraciones metabólicas produciendo la síntesis de inmunoglobulinas a nivel intratecal. La evaluación de la inmunoglobulina M (IgM) permite el diagnóstico de complicaciones en el SNC al detectar el ARN viral o la proteína no estructural 1 en el LCR. (22)

El dengue produce una diversa gama de manifestaciones clínicas que van desde pacientes asintomáticos a casos graves de tipo hemorrágicos asociados a falla circulatoria que puede afectar el SNC. La encefalopatía es la manifestación neurológica más frecuente por el virus del dengue sin embargo su presentación clínica es muy amplia. Entre las encefalopatías más comunes están la encefalitis aguda, meningitis y encefalomiелitis. Además, existen síndromes inmunomediados como la encefalitis aguda diseminada, parkinsonismo, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, síndrome de Miller Fisher, cerebelitis por dengue, neuritis braquial, ictus isquémico/hemorrágico, así como también complicaciones neuromusculares y neuro oftalmológicas como la maculopatía, hemorragia retiniana y vitritis. (23)

4.1.1.4. Fase convaleciente

En la fase convaleciente o de recuperación, superados los 3 días de la fase crítica de la enfermedad, el paciente comienza a mostrar signos de mejoría, con recuperación del estado general y desaparición de los dolores y astenia; esta fase dura de 2 a 3 días y se distingue por la reabsorción de líquidos. Puede aparecer exantema generalizado con manchas blancas, característico de esta fase. Los valores hematológicos se normalizan y el paciente se recupera totalmente. (16,24)

4.2. Métodos diagnósticos

4.2.1. Reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR)

La detección del virus del dengue por RT-PCR es uno de los métodos diagnósticos preferidos en pacientes sintomáticos con sospecha de infección por este agente. Se puede realizar en muestras de suero, saliva, tejidos u orina y es capaz de detectar el ARN viral con alta sensibilidad y especificidad durante los primeros 7 días de la enfermedad, proporcionando resultados

relativamente rápidos. Debe insistirse en que un resultado positivo confirma la infección por este virus, aunque un resultado negativo no descarta su existencia. (25,26)

4.2.2. Serología de anticuerpos

La serología de anticuerpos es el método que mide anticuerpos anti-dengue, tanto IgM como IgG, y es uno de los más utilizados para el diagnóstico de infección por el virus del dengue debido a lo práctico y fácil de realizar en comparación con otras técnicas. Sin embargo, no es considerado un método factible para el diagnóstico rápido, debido a que la aparición de los anticuerpos contra este virus no es inmediata. (26)

La IgM puede aparecer desde el día 3 al 5 de la infección primaria después del inicio de los síntomas y permanecer en niveles detectables durante varios meses, en tanto que, la IgG es más alta durante infecciones secundarias y su circulación puede permanecer de por vida en el organismo. Esto representa una desventaja importante de este método de diagnóstico, ya que los resultados positivos no distinguirían las infecciones por dengue recientes de las pasadas, y esto dificultaría su interpretación con seguridad. (5,27)

Raafat N, et al (27) menciona que este tipo de pruebas a mediano plazo van a ser menos útiles en la medida en que progresen programas de vacunación contra el dengue, puesto que, en individuos inoculados con la vacuna, cae la especificidad de las pruebas serológicas (IgM e IgG).

4.2.3. Proteína C reactiva (PCR) y pruebas de función hepática (LFT)

El dengue y su alcance en el hígado se manifiesta en los niveles de transaminasas, enzimas que cumplen funciones en el metabolismo de aminoácidos. Por tanto, enzimas hepáticas tales como aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP) van a estar elevadas a nivel sérico, y estas alteraciones se presentan como consecuencia de lesiones en el parénquima hepático. Son de gran utilidad especialmente para determinar daño hepático en pacientes con dengue he-

morrágico (DH) y síndrome de shock por dengue (DSS), en el DH las enzimas ALT son aquellas que presentan mayor aumento, mientras que en el DSS todos estos biomarcadores se desvían.

La proteína C reactiva ha mostrado resultados positivos para poder diferenciar entre dengue leve y severo; el aumento de la PCR se asocia con el nivel de gravedad del dengue, es por ello que niveles elevados de PCR son mayores en casos de dengue hemorrágico (>40mg/L) en comparación con casos de dengue clásico; un rango de 10-40mg/L de niveles de PCR indican inflamación viral. El aumento de niveles de la PCR se justifica debido a la afectación del hígado producida por la inflamación en el parénquima hepático. (28)

4.2.4. Antígeno de la proteína no estructural 1 (NS-1)

La proteína viral NS-1 puede considerarse un objetivo diagnóstico ideal ya que por lo general sus niveles se encuentran elevados en la sangre de individuos infectados por el virus del dengue y se los puede detectar a partir del inicio de los síntomas hasta 9 días o más después del inicio de la enfermedad. (29) Estos antígenos son de gran utilidad especialmente en la etapa inicial de la enfermedad, no obstante, se trata de pruebas que no están al alcance de todas las zonas endémicas del virus del dengue y mucho menos en los sistemas de salud pública de dichas zonas como parte del protocolo para corroborar la enfermedad por dengue. Una de las desventajas que puede presentar es que su sensibilidad varía según el serotipo (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4), lo que puede implicar un resultado equivocado o pasar por alto la introducción de nuevos serotipos del virus del dengue. (30,31)

4.2.5. Aislamiento del virus

Se considera el método diagnóstico tradicional y definitivo para la detección de infección por dengue, sin embargo, no es el más práctico debido a que puede tardar mucho tiempo en realizarse y por tanto retardar el diagnóstico.

Se lo efectúa a partir de muestras de sangre tomadas de pacientes que preferiblemente experimenten síntomas de fiebre hasta 5 días después de la aparición de la enfermedad, para así asegurar un resultado eficiente y posteriormente cultivar las mismas en una variedad de líneas celulares de mosquitos (células AP61, tra-284, AP64, C6/36, etc.), de mamíferos (células LLCMK2, Vero y BHK-21) o a través de la inoculación en mosquitos vivos.

Precisamente, debido a toda la complejidad que conlleva este método diagnóstico, es que ha sido progresivamente reemplazado por otras técnicas más fáciles y rápidas de realizar. (5)

5. Conclusiones

El dengue, transmitido a humanos a través de los mosquitos *Aedes aegypti*, cumple clínicamente con tres fases: febril, crítica y de convalecencia. Las manifestaciones clínicas van desde síntomas leves como fiebre y dolor retro ocular hasta signos de alarma como hemorragias, permeabilidad vascular, shock e incluso la muerte. Es necesario realizar un diagnóstico oportuno en la fase inicial de la enfermedad, siendo el método de elección más utilizado la reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), por su alta sensibilidad, especificidad y rapidez de resultados. Otras pruebas a utilizar pueden ser: serología de anticuerpos, proteína C reactiva (PCR), pruebas de función hepática (LFT), antígeno de la proteína no estructural 1 (NS-1) y el aislamiento del virus.

Solo la erradicación del mosquito transmisor logrará romper la cadena de transmisión y evitar esta terrible enfermedad.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, institución que estimula a la investigación y otorga el espacio para la difusión de conocimiento, y a la cooperación inestimable de los estudiantes del sexto semestre de nuestra Carrera de Medicina Jhoana Lisbeth Gualotuña Herrera, Marilyn Denise Guevara Acurio, Karen Mabel Chimbo Caspi, Gabriela Belén Laso Montero y Leslie Michelle Gordón Sangoquiza.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Limitación de responsabilidad

Los autores declaramos que las opiniones vertidas en la presente investigación son de nuestra responsabilidad y no del establecimiento al cual pertenecemos.

Fuentes de apoyo

Esta revisión fue autofinanciada por los autores, no contó con financiamiento externo.

Referencias Bibliográficas

1. Pérez-Gutiérrez N, Amador-León PA. Dengue: actualidades y estándares en el manejo clínico. Revisión de tema. Acta Colomb Cuid Intensivo [Internet]. 2021 Ene 1 [citado 2021 Jun 4];21(1):66-76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0122726220300410>
2. Palú Orozco A, García Fernández RC, Tercero Méndez D, Torres Hernández M, Carolina Estrada L. Características del virus del dengue y su pronóstico bioclimático en el Departamento de Cortés. MEDISAN [Internet]. 2017 Sep 3 [2021 Jun 4];21(9):2002-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192017000900005&Ing=es&nrm=iso&tln g=es
3. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. F1000Research [Internet]. 2019 Jul 31 [citado 2021 Jun 4]; 8:F1000 Faculty Rev-1279. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676504/> DOI: 10.12688/f1000research.19197.1
4. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. Viruses [Internet]. 2020 Jul 30 [citado 2021 Jun 4];12(8):E829. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/8/829>. DOI: 10.3390/v12080829

5. Muller DA, Depelseñaire ACL, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis.* [Internet]. 2017 Mar 1 [citado 2021 Jun 4]; 215(suppl_2):S89-95. Disponible en: https://academic.oup.com/jid/article/215/suppl_2/S89/3574518?login=true. DOI: 10.1093/infdis/jiw649
6. Lin RJ, Lee TH, Leo YS. Dengue in the elderly: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* [Internet]. 2017 Ago [citado 2021 Jun 4];15(8):729-35. Disponible en: DOI: 10.1080/14787210.2017.1358610
7. Real-Cotto JJ, Regato Arrata ME, Burgos Yépez VE, Jurado Cobeña ET. Evolución del virus dengue en el Ecuador: Período 2000 a 2015. *An Fac Med* [Internet]. 2017 Ene [citado 2021 Jun 4];78(1):29-35. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-55832017000100005&lng=es&nrm=iso&tlang=es
8. Ministerio de Salud Pública. Ecuador en alerta para prevenir el contagio del dengue. Ministerio de Salud Pública. [Internet]. 2020 Sep 14 [citado 2021 Jun 4]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/estrategia-nacional-de-control-del-dengue/>
9. Srikiatkachorn A, Mathew A, Rothman AL. Immune Mediated Cytokine Storm and Its Role in Severe Dengue. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017 Jul [citado 2021 Jun 16];39(5):563-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496927/>. DOI: 10.1007/s00281-017-0625-1
10. Wiemer D, Frickmann H, Krüger A. Denguefieber. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb* [Internet]. 2017 [citado 2021 Jun 16];68(12):1011-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096031/>. DOI: 10.1007/s00105-017-4073-6
11. Wang W-H, Urbina AN, Chang MR, Assavalapsakul W, Lu P-L, Chen Y-H, et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020 Dic 1 [citado 2021 Jun 16];53(6):963-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300670>. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.007
12. Tercero AA, Fernández RV. Dengue: presentación e importancia de factor activación de plaquetas en la evolución de la fase crítica. *Rev Médica Sinerg* [Internet]. 2019 Nov 30 [citado 2021 Jun 16];4(11):6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7148911>
13. Khan AM, Bhutta ZA. Childhood Infectious Diseases: Overview. En: Quah SR, editor. *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)* Oxford: Academic Press [Internet]. 2017 Oct 24 [citado 2021 Jun 16]. p. 532-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128036785000655>. DOI: 10.1016/B978-0-12-803678-5.00065-5
14. Ajlan BA, Alafif MM, Alawi MM, Akbar NA, Aldigs EK, Madani TA. Assessment of the new World Health Organization's dengue classification for predicting severity of illness and level of healthcare required. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 Ago 20 [citado 2021 Jun 16];13(8):e0007144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6716674/>. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007144
15. Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O, Wills B. Dengue. *The Lancet* [Internet]. 2019 Ene 26 [citado 2021 Jun 16];393(10169):350-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618325601>. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32560-1

16. Mata GB, Redondo SH, López RG. Actualización de la fiebre del Dengue. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2020 [citado 2021 Jun 16];5(1):12. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7399386>
17. Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina JÁ. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. Rev Médica Hosp Gen México [Internet]. 2018 Jul 1 [citado 2021 Jun 16];81(3):146-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185106316301135>. DOI: 10.1016/j.hgmx.2016.09.011
18. Liu LE, Dehning M, Phipps A, Swienton RE, Harris CA, Klein KR. Clinical Update on Dengue, Chikungunya, and Zika: What We Know at the Time of Article Submission. Disaster Med Public Health Prep. [Internet] 2016 Ago 30 [citado 2021 Jun 16];11(3): 290-9. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/disaster-medicine-and-public-health-preparedness/article/clinical-update-on-dengue-chikungunya-and-zika-what-we-know-at-the-time-of-article-submission/68A93B885CB9C0610DEA10716A1EF2E0>. DOI: 10.1017/dmp.2016.144
19. Guzman MG, Fuentes O, Martinez E, Perez AB. Dengue. En: Quah SR, editor. International Encyclopedia of Public Health (Second Edition) [Internet]. Oxford: Academic Press; 2017 [citado 2021 Jun 16]. p. 233-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012803678500103X>
20. Chia PY, Thein T-L, Ong SWX, Lye DC, Leo YS. Severe dengue and liver involvement: an overview and review of the literature. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2020 Mar 3 [citado 2021 Jun 16];18(3):181-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1720652>
21. Carod-Artal FJ. Neurological complications associated with dengue virus infection. Rev Neurol. [Internet]. 2019 Ago 1 [citado 2021 Jun 16];69(3):113-22. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31310001>. DOI: 10.33588/rn.6903.2019140
22. Padrón-González AA, González-Losada C, Dorta-Contreras AJ. Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas del dengue. Rev Habanera Cienc Médicas [Internet]. 2017 Oct [citado 2021 Jun 16];16(5):711-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2017000500005&lng=es&nrm=iso&tln g=pt
23. González M G, Velasco H MF. Neurodengue. Acta Neurológica Colomb [Internet]. 2021 Mar 1 [citado 2021 Jun 16];37(1 supl. 1):20-6. Disponible en: <https://acnweb.org/es/acta-neurologica/volumen-37-no-1-supl-neuroinfecciones/2049-neurodengue.html>. DOI: 10.22379/24224022320
24. Erazo Torricelli R. Complicaciones neurológicas del virus chikungunya y dengue. Pediatr Panamá [Internet]. 2017 May 18 [citado 2021 Jun 16];46-51. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/wffkg>
25. Tantawichien T, Thisayakorn U. Dengue. Neglected Trop Dis - South Asia [Internet]. 2018 Mar 20 [citado 2021 Jun 29];329-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7123783/>. DOI: 10.1007/978-3-319-68493-2_10
26. Raafat N, Blacksell SD, Maude RJ. A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2019 Nov [citado 2021 Jun 29];113(11):653-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836713/>. DOI: 10.1093/trstmh/trz068

27. Raafat N, Loganathan S, Mukaka M, Blacksell SD, Maude RJ. Diagnostic accuracy of the WHO clinical definitions for dengue and implications for surveillance: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. [Internet]. 2021 Abr [citado 2021 Jun 29];15(4):e0009359. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009359>. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009359
28. Khetpal A, Godil A, Alam MT, Makhdoom IUHM, Adam AM, Ali Mallick MS, et al. Role of C- reactive proteins and liver function tests in assessing the severity of dengue fever. *JPMA J Pak Med Assoc*. [Internet] 2021 Mar [citado 2021 Jun 29];71(3):810-5. Disponible en: DOI: 10.47391/JPMA.170
29. Wong P-F, Wong L-P, AbuBakar S. Diagnosis of severe dengue: Challenges, needs and opportunities. *J Infect Public Health*. [Internet] 2020 Feb [citado 2021 Jun 29]; 13(2):193-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034119302473>. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.07.012
30. Sigera PC, Amarasekara R, Rodrigo C, Rajapakse S, Weeratunga P, De Silva NL, et al. Risk prediction for severe disease and better diagnostic accuracy in early dengue infection; the Colombo dengue study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Ago 1 [citado 2021 Jun 29];19(1):680. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4304-9>