

Características clínico-epidemiológicas del Dengue

AUTORES: Dr. José Angel Ramírez Isacc. Dra. Doris Imilsu Suárez Lemes. Dra. Yaritza Brimes Carballosa. Dra. Yuneisy Henry Ramír. Lic. Ivet Ravelo González

RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el dengue, considerado a nivel mundial la enfermedad viral transmitida por mosquitos de mayor importancia médica. Las nuevas clasificaciones clínicas son dengue y dengue grave, se manifiesta clínicamente como una infección subclínica, con una fiebre indiferenciada -la llamada fiebre del dengue- y, en un pequeño número de individuos, la fiebre hemorrágica del dengue y el síndrome de choque por dengue; varios factores se relacionan con la patogénesis de la enfermedad: la virulencia y la transmisibilidad del virus, la respuesta inmune del huésped con su condición inmunológica y las características genéticas. El diagnóstico es por criterios clínicos, epidemiológicos y serológicos; el tratamiento es de sostén, con una restitución temprana y adecuada de los líquidos.

Palabras Claves: arbovirosis. dengue

INTRODUCCION.

El origen del término dengue viene de la frase de la lengua swahili "Kadinga pepo", que describe esa enfermedad como provocada por un fantasma;¹ la palabra swahili "dinga", del castellano "dengue", trata de describir las molestias del paciente por las artralgias.

El primer informe de dengue aparece en una enciclopedia médica china de la Dinastía Jin (265-420) en la que se asocia el vuelo de insectos con "agua venenosa"; Benjamín Rush describe el dengue como "fiebre rompehuesos" en 1778.^{1,2} Según una relación histórica incluida en el sitio de la Organización Panamericana de la Salud sobre la presencia del dengue en las Américas esta enfermedad podría haberse manifestado, por primera vez, en 1635, en Martinica y Guadalupe;³ las primeras epidemias se produjeron casi simultáneamente en Asia, África y América del Norte, en 1781.^{1,2} La enfermedad fue identificada y nombrada como tal en 1779.^{2,4}

Otra denominación de dengue, no relacionada con la Medicina y de principios de los años 60 del siglo XX, pertenece al famoso músico y compositor cubano Dámaso Pérez Prado, uno de los padres del mambo, que creó un ritmo que sigue esa línea, con raíces de la guaracha-son y elementos de la música de los pueblos del Congo y Angola, al que identificó como "dengue";⁵ el baile lo realizaban como una tembladera. En la santería cubana existe el vocablo dengué, bebida elaborada a base de maíz seco, azúcar y unas gotas de miel de abejas que se ofrece a las deidades antes de dar inicio al rito; a este brebaje se le llama también ñanguerí.^{5,6}

En un inicio se pensó que el origen del virus del dengue era África y que con el comercio de esclavos se había expandido por el mundo.^{7,8}

El *Aedes aegypti*, de origen africano, vivía en un ambiente peridoméstico, en aguas estancadas en las aldeas africanas; hoy es una especie del nuevo mundo, es el principal vector de los virus del dengue⁹ que se adaptó a los humanos. La trata de esclavos que tuvo lugar durante los siglos XVII, XVIII y XIX contribuyó a la diseminación del mosquito en todo el mundo, fundamentalmente en las Américas, donde se adaptó al ambiente urbano;⁷ el virus del dengue, así transportado, tanto en los esclavos como en su vector, se asentó del otro lado del Atlántico. Durante los siglos XVIII y XIX fueron informadas pandemias de dengue en períodos de 20 a 30 años, principalmente en el Caribe y en el sur de los Estados Unidos; durante la primera mitad del siglo XX las epidemias se produjeron en intervalos más cortos y, a partir de los años 60, el dengue sustituyó a la fiebre amarilla como problema de salud en la región.^{9,10}

Agente etiológico

El complejo dengue lo constituyen cuatro serotipos virales serológicamente diferentes (1, 2, 3 y 4) que comparten analogías estructurales y patogénicas con una homología de secuencia de aproximadamente 70% que es mayor entre los serotipos 1-3 y 2-4. Hay diferencias en el origen evolutivo de los cuatro serotipos y cualquiera de ellos puede producir las formas más graves de la enfermedad, aunque se ha descrito que los serotipos 2 y 3 se asocian a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.^{11,12}

El genoma viral codifica tres proteínas estructurales: la capsida (C), que rodea y protege al ácido nucleico, la proteína de membrana (M) y la envoltura (E). La glicoproteína E es la principal en relación con la biología del virus y la inmunidad

humoral. Ella media la fusión de membrana, induce la formación de anticuerpos neutralizantes, inhibidores de la hemaglutinación y anticuerpos immunoamplificadores; además, en ella se localiza el receptor viral. La utilización de anticuerpos monoclonales ha permitido identificar tres dominios antigénicos en la proteína E que correlacionan adecuadamente con los tres dominios definidos en su estructura molecular (dominios I, II y III). La proteína prM (precursor de la proteína M) protege a la proteína E del pH ácido del medio durante la maduración viral que evita su cambio conformacional irreversible.¹² El genoma viral codifica siete proteínas no estructurales 5'-C-prM-E-NS1NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3'; la proteína NS1 participa en la maduración viral, la proteína NS3 tiene función helicasa y proteasa y en la NS5 radica la función polimerasa del virus.¹²

Estudios actuales sugieren que el virus del dengue se originó de un virus de primate no humano hace casi 1 000 años en el continente africano o asiático y que la transmisión al hombre ocurrió en un período entre 320 a 125 años. Los cuatro serotipos pudieran haber surgido a partir de poblaciones de primates separadas desde el punto de vista geográfico o ecológico, lo que permitió la evolución independiente de los serotipos.¹² Se estima que la diversidad genética del virus dengue debe haber ocurrido casi de manera simultánea para los cuatro virus durante el siglo pasado.¹² La variación genética observada en cada serotipo lo integran en genotipos; el estudio del gen que codifica la proteína E ha sido el más utilizado para la clasificación. Las cepas de DEN 2 y de DEN 3 de origen asiático se han asociado al desarrollo de epidemias de fiebre hemorrágica del dengue y del síndrome de choque dengue (FHD/SCD). Por otra parte, los llamados genotipos americanos de estos dos tipos virales no se han relacionado hasta el momento con la forma severa de la enfermedad.^{12,13} Los estudios realizados por Leitmeyer y otros han demostrado la presencia de determinantes de virulencia localizados en la proteína E y en el extremo 3' no codificante.^{12,14}

Las cepas que contienen estos cambios tiene mayor capacidad de replicación en monocitos, en cultivos de células endoteliales y en mosquitos *Aedes aegypti*, lo que sugiere una mayor virulencia.^{12,15} Estudios actuales han demostrado que la presencia de varias poblaciones virales en un mismo huésped (quasispecies), la recombinación entre cepas de un mismo serotipo y la diversidad genética de los virus del dengue pueden tener implicaciones en la emergencia de estos agentes por la producción de cepas productoras de mayores viremia, severidad clínica y capacidad de transmisión.

También pudiera asociarse a la aparición de virus de antigenicidad alterada o a cambios de tropismo;^{12,16} situación clínica que los autores observaron en la presentación del dengue en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro”, con diferencias en la severidad de la infección entre los pacientes.

Fisiopatología

Immunopotenciación mediada por anticuerpos

Esta teoría se refiere a que una infección subsecuente en personas preinmunizadas con un serotipo heterólogo podría, por medio de los anticuerpos preexistentes, exacerbar, en lugar de mitigar, la enfermedad; a este fenómeno se le denomina inmunopotenciación mediada por anticuerpos (ADE, antibody dependent enhancement, por sus siglas en inglés).^{17,18}

Cuando una persona presenta la infección por primera vez se producen anticuerpos neutralizantes contra esa infección, también se producen anticuerpos no neutralizantes que reaccionan contra serotipos heterólogos, y esto provoca que otra infección por un serotipo diferente aumente la entrada del virus mediante receptores Fc-γ en los monocitos y los macrófagos, por lo que se infestan mayor cantidad de células y aumenta la replicación del virus en las células con liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular.^{18,19}

Hipótesis alterna o complementaria

Plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc-γ inhibe la respuesta inmune antiviral mediante la producción de IL-6 e IL-10 y la inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF-α e IFN-γ y, como consecuencia, se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral.¹⁸

Estas teorías sentaron las bases para plantear que la fiebre hemorrágica del dengue complicado es más común en las infecciones secundarias que en las primarias. Durante la infección por dengue hay una respuesta aberrante de linfocitos T, lo que explica el daño tisular con citólisis y la inflamación que ocurren en estos pacientes producidas por un elevado número de células T.

Cuando ocurre una segunda infección (por un serotipo heterólogo) durante la fase aguda, se activan clones CD8+ hiperreactivos que pueden producir una elevada concentración de citoquinas pro y anti-inflamatorias, como IFN-γ, TNF-α e IL-13 y

niveles bajos de IL-10 con una activación prolongada de células T CD8+ y producción alta en los niveles de TNF- α , IL-6 y otros factores solubles que afectan la permeabilidad vascular.¹⁹

Las células T pierden su capacidad citolítica ante la presencia del virus, lo que explica el retraso en la eliminación del mismo^{18,19} y podría explicar las manifestaciones clínicas que durante 12 días los autores observaron en casos hospitalizados durante 2012 en la Provincia de Villa Clara; también durante una infección heteróloga por el virus del dengue es posible que solo se active una pequeña subpoblación de células T que serocruzan lo que, unido a la individualidad del ser humano con su repertorio de receptores de células T específico, podría explicar la gran variabilidad en la presentación de la enfermedad posterior a una infección secundaria.^{18,20}

Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y dengue que se estudiaron no se complicaron a pesar de tener niveles de CD4 por debajo de 150. Durante la infección por dengue la carga viral está disminuida porque una proteína no estructural del virus del dengue reduce la expresión de CD4 en la superficie de las células T e inhibe la infección y la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana.²⁰⁻²²

El primer foco de infección en el hospedero, después de la picadura por el mosquito infectado, es la piel. Desde allí, la infección se disemina a los nódulos linfáticos regionales, dando lugar a la viremia primaria.^{12,18}

Respecto al tropismo del dengue hay estudios in vitro y en autopsias que sugieren tres sistemas en el rol fundamental en la patogenia del dengue que son el sistema inmune, el hígado y las células epiteliales.¹⁸

Sistema inmune: la infección por virus del dengue ocurre por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales) y los queratinocitos.¹⁸ Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monolitos, que se convierten en células blancas de la infección, y el virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia se obtiene una población de células de linaje mononuclear como monocitos, células dendríticas (CD) mieloides y macrófagos de hígado y bazo infectados.^{18,23} Cuando ocurre una segunda infección por serotipos heterólogos hay una concentración alta de complejos del nuevo virus con inmunoglobulina G (IgG) y se

forman inmunocomplejos que fagocitan las células mononucleares. La mayoría de estas células muere por apoptosis,²⁴ mientras que las CD cercanas son estimuladas y producen la mayoría de los mediadores relacionados con los procesos de respuesta inflamatoria del hospedero.^{18,24} La cantidad de células infectadas, así como el nivel de viremia, podrían ser determinantes en la relación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como del nivel de quimoquinas y otros mediadores.²⁴

Hígado: durante la infección por dengue se han detectado en el hígado necrosis, esteatosis y cuerpos de Councilman (probablemente células apoptóticas), y aunque el virus del dengue se ha encontrado en el interior de los hepatocitos no hay inflamación del hígado, por lo que la necrosis y la apoptosis observadas son debidas al virus y no a mediadores inflamatorios;¹⁸ como manifestación clínica que predominó en los pacientes atendidos estuvo la hepatomegalia, con epigastralgia y discreta elevación de las enzimas hepáticas, lo que se explica por la presencia del virus en la célula hepática.

Células endoteliales: el tropismo del dengue en las células endoteliales (CE) es controversial,¹⁸ las CE no tienen receptores Fc-γ, por lo que no hay complejos inmunes y la presencia del virus en estas células solo se podría explicar por pinocitosis.¹⁸ In vitro se ha demostrado la replicación de los cuatro serotipos del virus del dengue en CE; la consecuencia de esta infección suele producir daño funcional más que morfológico. En la infección por el virus dengue se observó una pérdida de continuidad en la localización de la proteína de uniones estrechas llamada occludina, lo que coincide con el aumento de la permeabilidad de diversas moléculas de tamaños variables. Asimismo, un modulador significativo de la permeabilidad endotelial es la interacción del citoesqueleto de actina y los componentes de las uniones estrechas. En la infección por dengue se observa una desorganización y una fragmentación de las fibras de actina, con aumento de la permeabilidad vascular. Se presenta apoptosis selectiva de las células endoteliales de la microvasculatura en tejidos pulmonares y abdominales, especialmente en casos fatales,^{24,25} lo que explicaría el intenso derrame vascular observado en la pleura y en las cavidades peritoneales. También es interesante destacar que la proteína no estructural 1 (NS1) del virus del dengue se une de manera preferencial a células endoteliales de pulmón e hígado.^{18,24} La unión del NS1 con su anticuerpo específico podría contribuir al derrame selectivo en el pulmón.²⁵ Los casos complicados para los autores de este trabajo presentaban un

derrame seroso en el pulmón y ascitis con hepatomegalia, incluso con plaquetas normales en algunos casos, lo que se explica por las alteraciones en el funcionamiento del endotelio capilar por posible apoptosis.

Durante la infección por virus del dengue se activa el sistema de complemento - inicialmente durante la fase de caída de la fiebre, que aumenta la permeabilidad vascular-, hay aumento de C3a y de C5a y la activación del complemento produce el complejo C5b-C9, que dispara reacciones celulares y estimula la producción de citoquinas proinflamatorias asociadas al desarrollo de las formas graves del dengue.¹⁸

En Cuba una observación realizada en las epidemias de 1981-1999 dio lugar a una nueva hipótesis relacionada a la aparición de mutantes de escape de la neutralización cuando los virus del dengue se transmiten en una población en la que está presente un elevado número de individuos inmunes el paso del virus; a través de estos individuos se pudiera permitir la selección de algunos virus que escapan a la actividad neutralizante de los anticuerpos heterólogos. Esta nueva progenie viral, cuando es inoculada en una persona inmune a un serotipo, pudiera interactuar más favorablemente con los anticuerpos amplificadores de la infección viral y, consecuentemente, producir la forma grave de la enfermedad.²⁶

Formas clínicas y clasificación

La infección por dengue puede evolucionar de forma asintomática o sintomática; dentro de esta última la fiebre indiferenciada es observada con mayor frecuencia en los niños.¹²

A mediados de los años 70 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación de la gravedad de dengue con el fin de ayudar al diagnóstico, al abordaje de los pacientes y al monitoreo de la enfermedad.¹⁸ Se definieron entonces los conceptos: fiebre del dengue (FD) o dengue clásico, dengue hemorrágico (FHD) y síndrome de choque por dengue (SCD).

Esta definición fue muy cuestionada pues en la mayoría de los países donde hay casos de dengue y dengue hemorrágico los síntomas clínicos y los hallazgos de laboratorio no concuerdan con los definidos por la OMS en esa clasificación, por lo tanto, esta enfermedad se clasifica actualmente^{9,25-28} con niveles de gravedad: dengue con o sin presencia de señales de alarma y dengue grave^{18,26,27} (figura 1) sobre la base de datos

clínicos y de laboratorio. Se debe tener presente que incluso pacientes con dengue sin señales de alarma pueden desarrollar cuadros graves. Esta clasificación en niveles de gravedad tiene un alto potencial para ayudar a los clínicos a tomar decisiones en cuanto a dónde y cuán intensamente debe ser observado y puesto en tratamiento un paciente y ha demostrado ser más efectiva que la clasificación de FD/FDH/SCD para un rápido reconocimiento de la enfermedad grave. Muchos de los casos complicados que fueron asistidos por los autores presentaban al inicio náuseas, con hipotensión, marcada astenia y sin evidencias de sangramientos ni signos clínicos de extravasación de plasma ni choque.²⁶⁻²⁹

En los últimos tiempos se informan las llamadas manifestaciones inusuales en el desarrollo del dengue, como el fallo hepático fulminante, la miocardiopatía y los trastornos neurológicos (encefalitis, encefalopatía y las convulsiones). Como causa de encefalopatía se describen las alteraciones hepáticas, la hipotensión, el edema cerebral y las hemorragias focales.¹² No se ha definido si las manifestaciones a nivel de dichos órganos sean debidas a la acción directa del virus en dichos tejidos o a una respuesta de hipersensibilidad de tipo autoinmune. Se ha descrito la afectación renal con insuficiencia renal aguda, así como la alteración selectiva de la función de reabsorción propia del túbulo renal distal, lo que contribuye al aumento del líquido extravascular.¹¹

La tendencia del dengue es a aumentar en el mundo debido a los cambios climáticos y al aumento de los viajes aéreos con casos importados en países donde el dengue no es endémico. Los oftalmólogos deben estar atentos a las manifestaciones oculares en el curso de la infección por dengue pues estas pueden provocar deterioro permanente de la visión.³⁰

Epidemiología

El dengue es considerada como la más importante arbovirosis a nivel mundial: se producen por año 50 millones de infecciones y más de 20 000 muertes en más de 100 países. Se calcula que más de dos mil millones de personas se encuentran en situación de riesgo y la enfermedad produce gran afectación social y económica; hoy se considera por la OMS como uno de los principales problemas de salud de la humanidad.^{11,12,17,25}

La situación epidemiológica del dengue a escala global, y particularmente en la región de las Américas, entraña grandes riesgos, particularmente para los países pobres donde las condiciones económicas, sociales, medioambientales y climáticas favorecen los sitios de cría del vector, con elevados niveles de densidad y de transmisión viral de producirse la entrada de alguno de los serotipos del virus.^{26,28} Si se considera lo antes mencionado se espera que en los próximos años se observará un incremento en la enfermedad con mayor gravedad del cuadro clínico, con desarrollo de cuadros atípicos por dengue y la aparición de cepas más virulentas por su asociación al desarrollo de cuadros severos, así como por su potencial de mayor capacidad de transmisión.²⁶

Cadena epidemiológica

En la cadena epidemiológica están el hospedero: hombre enfermo, el vector: hembra del mosquito *Aedes* (*A. aegypti* y *A. Albopictus*) y el huésped susceptible: hombre sano. La enfermedad tiene un período de incubación que oscila entre dos y 14 días, con un promedio entre tres y ocho días.

Período de transmisibilidad: para transmitir la enfermedad es necesario que el mosquito haya picado a una persona con dengue en los primeros tres a cinco días de la enfermedad, etapa en la que el virus circula en la sangre.

La hembra del mosquito *Aedes aegypti* se infecta de por vida y es transmisor después de un período de siete a 10 días, tiempo en que el virus se desarrolla y se multiplica dentro de ella. Los mosquitos hembra pueden transmitir la enfermedad por el resto de su vida, que es un promedio de 65 días.

Por cada persona diagnosticada con dengue existen de 15-20 sin diagnosticar.

Diagnóstico

Para obtener un diagnóstico indiscutible de la infección por dengue se requiere la confirmación del laboratorio, ya sea por el aislamiento del virus o por la detección de anticuerpos específicos. Para el aislamiento del virus se debe obtener una muestra de suero tan pronto sea posible (dentro de los tres primeros días después de la fecha del comienzo de los síntomas) que permite determinar el serotipo infectante.

Para el diagnóstico serológico (IGM dengue) se requiere una muestra de suero en la etapa convaleciente obtenida al menos seis días después de la fecha de comienzo del primer síntoma. Estas muestras pueden ser analizadas en el laboratorio para detectar anticuerpos anti-dengue por la prueba ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). La positividad de la prueba suele extenderse alrededor de dos meses, por tanto solo expresa que el paciente ha tenido la infección, pero no necesariamente en este momento.

La detección de anticuerpos de tipo IgG se indica por orientación del laboratorio cuando la IgM es confirmada como positiva.

Recordar que la IGM tomada al sexto día tiene un 98% de positividad, 10% de falsos negativos y 1.7% de falsos positivos.

Clasificación operacional de los enfermos durante la epidemia^{11,28}

Grupo 0- fiebre indeterminada (caso sospechoso): no reúne los signos y síntomas del dengue, debe mantenerse vigilancia clínicoepidemiológica. En todos los casos evitar aspirina, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos e inyecciones intramusculares.

Conducta: ingreso en el hogar o el hospital de acuerdo a la situación epidemiológica -la conducta a seguir con los pacientes será indicada por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) según la situación epidemiológica del territorio- con toma de muestra IgM al 6to día de comienzo de los síntomas. Enviar la muestra el mismo día que se toma a los laboratorios del sistema ultramicroanalítico (SUMA) y conocer los resultados a las 24 horas siguientes.

Grupo 1- fiebre por dengue (caso probable): fiebre que se asocia a dos o más síntomas: cefalea, dolor retroocular o a los movimientos de los ojos, dolores osteomioarticulares, rash eritematoso, náuseas, vómitos y diarreas.

Conducta: ingreso en el hospital o en el hogar de acuerdo a la situación epidemiológica (la conducta a seguir con los pacientes será indicada por el médico, se realizará la prueba del lazo o torniquete: inflar el manguito de presión sanguínea hasta un punto intermedio entre la presión sistólica y la diastólica durante cinco minutos. Prueba positiva: 20 o más petequias por pulgada² -6.25cm²-).

Grupo 2- fiebre de dengue con sangrado: reúne los criterios del grupo

1 al que se añaden la presencia de algún tipo de sangramiento, las petequias y la prueba del lazo positiva (o ambas).

Conducta: hidratación oral y endovenosa, si es necesario; se recomiendan para ello dos formas:

2000-3000ml/m² de superficie corporal o calcular el volumen de rehidratación, el que es el doble del recomendado para el de mantenimiento, por lo que se utiliza la fórmula: 1500+20 (peso en kg-20) y se multiplica el resultado por dos.

Grupo 3- signos de alarma (presencia de uno o más): descenso brusco de la temperatura, dolor abdominal intenso o mantenido, vómitos reiterados, inquietud o somnolencia, diarreas (más frecuente en niños) postración excesiva, palidez exagerada, sudoración profusa y derrames serosos.

Conducta: hospitalización urgente en la Sala de Cuidados Intensivos Especiales de Dengue, informar como grave.

Hidratación endovesa (EV) urgente con soluciones cristaloides, comenzar a razón de 5-7ml/kg por hora por una o dos horas, luego reducir a 35ml/kg por hora por dos a cuatro horas; después 2-3ml/kg por hora por dos a cuatro horas; si el paciente mejora se pueden reducir aún más los líquidos. Si el enfermo no está estable hay que actuar de acuerdo con los niveles del hematocrito: si el hematocrito aumenta, debe considerarse la administración de líquidos en bolos o aumentar la administración de líquidos; si el hematocrito disminuye se considera la transfusión con sangre total fresca.

Suspender la hidratación a las 48 horas.

Grupo 4- síndrome de choque por dengue: con manifestaciones clínicas de hipoperfusión periférica, taquicardia, llene capilar lento, frialdad, etc.

Conducta: hospitalización urgente en la Sala de Cuidados Intensivos.

Iniciar con soluciones cristaloides o coloides en dosis de 20ml por kg/peso en infusión para 15 minutos. Si el paciente mejora al administrar la infusión de cristaloides, 10ml/kg/hora durante una hora y luego continuar con cristaloides y reducir gradualmente la dosis: 5-7ml/kg/hora durante una a dos horas, luego 3-5ml/kg/hora

durante dos a cuatro horas y después 2-3ml/kg/hora o menos; se puede mantener así hasta 24 a 48 horas.

Conclusiones

El dengue reemerge a nivel mundial porque la situación epidemiológica en la región de las Américas favorece la cría del vector y la transmisión viral. En el futuro se espera la aparición de cepas productoras de una mayor viremia por la diversidad genética del virus, con casos clínicos más complicados; se está ante una enfermedad que ofrece un reto a los médicos ya que tras la infección por virus del dengue hay un fenómeno inmunopatogénico complejo. En este contexto se necesita continuar con la vigilancia y los controles del riesgo medio-ambiental, que favorecen la cría de los vectores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabriaes Toledo MA. Sistema de control epidemiológico. [Tesis]. Las Villas: Universidad Martha Abreu Las Villas; 2021. Disponible en: www.sld.cu
2. Benítez Pérez MO. Papel de los mosquitos del género Aedes en la transmisión de patógenos. Rev. ArchMed Camagüey. [Internet]. 2021 [citado 20 dic 2024]; 22(5). Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/revbio/
3. CDC. Vigilancia y control de los mosquitos Aedes aegypti y Aedes albopictus en los Estados Unidos [Internet]. 2021 Feb [citado 16 Nov 2024]: [aprox. 16 p.]. Disponible en: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/44297/cdc_44297_DS1.pdf
4. Sánchez Real L. Papel vectorial del mosquito aedes [tesis]. Madrid: Universidad Complutense; 2022. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2022/bio172b.pdf
5. Rojas-Araya D, Marín-Rodríguez R, Gutiérrez-Alvarado M, Romero-Vega LM, Calderón-Arguedas O, Troyo A. Nuevos registros de Aedes albopictus (Skuse) en cuatro localidades de Costa Rica. RevBiomed [Internet]. 2022 [citado 16 Nov 2024]; 28: [aprox. 9 p.]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2017/bio172b.pdf
6. Dirección General de Epidemiología, Dengue. [Internet]. 2022 [citado 16 Nov 2024]. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/panodengue/intd_dengue.html
7. García Torres DS, Díaz Suárez R, Aleaga Jardín Z. La prevención de enfermedades transmitidas por vectores: una necesidad educativa para el estudiante de medicina. MEDISAN. [Internet]. 2017 oct [citado 16 Nov 2020]; 21(10): 3104-3110. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368453251016>
8. GultekinCetiner B., Murat S, Hani M. Recognition Of dengue DiseasePatternsusing Artificial Neural Networks, 5th in-Modelado y control optimo 211 -212 dengue. International advancedtechnologiesSymposium (iats'09), Cambridge, 2017. Disponible en: <http://www.redalyc.org>



9. Servicio Nacional de Salud, 2019. Reporte de atención a la Salud Mental Enero –Diciembre 2019, Boletín especial. Santo Domingo: SNS; 2020. Disponible en: www.sns.gob.do
10. República de Argentina. Dengue en región de las Américas: actualización. [Internet]. 2020 [citado 23 dic 2020]. Disponible en: https://save.org.ar/wp-content/uploads/2020/01/GacetillaDengue_actualizacio%CC%81n_290120-1.pdf
11. Organización Mundial de la Salud; Organización Panamericana de la Salud. Prácticas de participación comunitaria que han demostrado resultados y son replicables en el control de vectores en la prevención del dengue, Chikungunya y Zika. [Internet]. 2017 Oct [citado 23 dic 2020]. Disponible en: https://www.zikacommunicationnetwork.org/sites/default/files/resource_files/Briefing_UNICEF_Zika1_Espanol_0.pdf
12. Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2017 [citado 23 dic 2020]. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34859/OPSCHA17039_spa.pdf?sequence=8&isAllowed=y
13. Batista Jhonson Y. Algunas variables epidemiológicas del Dengue y el Zika. Policlínico Rubén Batista Rubio. 2018. [Tesis]. Holguín: Universidad Médica de Holguín; 2019. Disponible en: tesis.hlg.sld.cu
14. Tapia-López E, Bardach A, Ciapponi A, Alcaraz A, García-Perdomo HA, Ruvinsky S, et al. Experiencias, barreras y facilitadores en la implementación de intervenciones de control del Aedes aegypti en América Latina y Caribe: estudio cualitativo. CadSaúde Pública. [Internet]. 2019 [citado 23 dic 2020]; 35(5). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X201900
15. Montero F. Enfermedades transmitidas por vectores dengue. [Tesis]. Ecuador: Universidad de Ecuador; 2017.p. 1-24. Disponible en: <http://www.scielo.br>
16. UNICEF. Cómo prevenir Dengue, Zika y Chikungunya. [Internet]. 2017 [citado 23 dic 2020]. Disponible en: http://www.unicef.org/argentina/spanish/media_14426.htm



17. Martínez M, Espino C. Conocimientos, Actitudes y Prácticas sobre dengue y su relación con hábitats del vector en Aragua-Venezuela. Bol Mal Salud Amb [Internet] 2017 [Citado 17 ene 2020] 55(1): 86-93.

Disponible en:

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482015000100006&lng=es

18. Carod-Artal FJ Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus del dengue. REV NEUROL [Internet]. 2019 [Citado 20 dic 2020]; 69: 113-122. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2019140>
19. Díaz C, Malca, M. Conocimientos y prácticas respecto a las medidas preventivas de dengue en la persona responsable del cuidado de la vivienda en el Centro Poblado Batangrande, distrito Pítipa –Ferreñafe; [Tesis]. Chiclayo. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo. 2017. [Consultado 18 dic 2020]. Disponible en: http://tesis.usat.edu.pe/bitstream/usat/784/1/TL_DiazCarrionGianmarco_MalcaMonsalveLeonard.pdf
20. Mateo EstolBI, Torres Acosta GR, ManetLahera LR, Saldívar Ricardo IL. Comportamiento clínico epidemiológico del dengue en colaboradores cubanos en el Estado Bolívar de Venezuela. CCM [Internet]. 2017 Mar [citado 2020 Dic 24]; 21(1): 3-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100002&lng=es
21. Ávila-Agüero ML, Camacho-Badilla K, Brea-Del-Castillo J, Cerezo L, Dueñas L, Luque M, et al. Epidemiología del dengue en Centroamérica y República Dominicana. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2019 Dic [citado 2020 Dic 24]; 36(6): 698-706. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-101820190006000698&lng=es
22. Tamayo Escobar OE, García Olivera TM, Escobar Yéndez NV, González Rubio D, Castro Peraza O. La reemergencia del dengue: un gran desafío para el sistema sanitario latinoamericano y caribeño en pleno siglo XX. MEDISAN. [Internet]. 2019 [Citado 8 mar 2021]; 23(2):308. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v23n2/1029-3019san-23-02-308.pdf>
23. Sigüenza Murgueitio JM. Evaluación de 4 casos de dengue con signos de alarma que ingresaron en el Hospital Básico Huaquillas, período enero-diciembre de 2016 [tesis]. Machala: Universidad Técnica de Machala; 2018. Disponible en:



- <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/12375>
24. Gómez Ochoa SA. Viremia en plasma como factor asociado a gravedad en la infección por el virus del dengue: revisión sistemática de la literatura. *RevChilInfectol*. [Internet]. 2018 [citado 8 mar 2021]; 35(2). Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000200176
25. OPS/OMS. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2 ed. Washington, DC: OPS, 2017. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/>
26. Pérez Rodríguez AE. Una guía epidemiológica para un vector común y cuatro enfermedades peligrosas (zika, dengue, chikungunya, fiebre amarilla). *RevPanamEnfInf*. [Internet]. 2018 [citado 8 mar 2021]; 1(1). Disponible en:
<http://revistas.utp.edu.co/index.php/panamericana/article/view/19081>
27. Dhimal M, Aryal KK, Dhimal ML, Gautam I, Singh SP, Bhusal CL, et al. Knowledge, attitude and practice regarding dengue fever among the healthy population of highland and lowland communities in central Nepal. *PLoS One*. [Internet]. 2017 [citado 2020 Dic 24]; 9(7):e102028. Disponible en:
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3006-z>
28. Bouyer J, Chandre F, Gilles J, Baldet T. Alternative vector control methods to manage the Zika virus outbreak: more haste, less speed. *Lancet Glob Health*. [Internet]. 2017 [citado 2020 Dic 24]; 4(6):e364. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(16\)00082-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(16)00082-6/fulltext)
29. Mattar S, Montero J, González TM. La historia del dengue aún no termina. *Rev MVZ Córdoba*. [Internet]. 2019 [citado 2020 Dic 24]; 24(2):7177-7179. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.21897/rmvz.1597>
30. Guzmán Guerrero T. Intervención Educativa sobre Dengue en Pacientes del Consultorio 17. Abril 2018 - Mayo 2019. [Tesis]. Holguín: Universidad Médica de Holguín; 2019. Disponible en: tesis.hlg.sld.cu



I Simposio Internacional de MEFAVILA 2025
Voces frente al CHIKUNGUNYA. Ciencia, pacientes y sociedad
Hemicavila / Prosalud

