

## Caracterización de los adultos fallecidos por dengue en la provincia de Camagüey

Analysis of the complicated patients that died by dengue in the county of Camagüey

Lourdes Elena Yera Loyola<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5532-0608>

Alfredo E. Arredondo Bruce<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5191-9840>

Rodolfo Emilio Domínguez Rosabal<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7032-6183>

Alfredo E. Arredondo Rubido<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3578-1663>

<sup>1</sup>Hospital Provincial Docente Amalia Simoni, Servicio de Terapia Intensiva. Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Provincial Docente Amalia Simoni, Servicio de Medicina Interna. Camagüey, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Provincial Docente Amalia Simoni, Servicios Médicos MININT. Camagüey, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [lourdes.yera@nauta.cu](mailto:lourdes.yera@nauta.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El dengue es una enfermedad autolimitada, que puede presentar en su evolución signos de alarma que indican una progresión hacia el dengue severo o grave, inclusive la muerte, lo cual está muy relacionado con la potenciación inmunitaria.

**Objetivo:** Caracterizar a los adultos fallecidos por dengue en la provincia de Camagüey.

**Métodos:** Se realizó un estudio analítico retrospectivo de todos los casos fallecidos en la Unidad de Terapia Intensiva, del Hospital Provincial Docente Amalia Simoni, Camagüey, durante los brotes de dengue entre los años 2011 y 2018. Se analizaron variables sociodemográficas, síntomas, complicaciones y causas de la muerte.

**Resultados:** Hubo un predominio de edades jóvenes (18 y 30 años). Se detectó una alta morbilidad y mortalidad en los años 2011-2012, 2015 y 2018, lo que coincidió con el ciclo clásico de brotes más graves (cada 3 años). Un elevado grupo presentó dengue grave (3,6 %); llegaron al centro en los días críticos de la enfermedad, por lo que se produjeron ingresos tardíos. La mayor parte de los pacientes tuvo complicaciones significativas que los llevaron a la muerte (19 casos). Predominaron como causas del deceso la hipotensión, el *shock* y el sangramiento.

**Conclusiones:** Los casos de dengue grave, en su gran mayoría, tienen una potenciación inmunitaria. El ingreso tardío en el periodo crítico es un agravante en estos pacientes.

**Palabras clave:** dengue severo; signos de alarma; potenciación inmunitaria; mortalidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Dengue is an illness auto limited that can present in its evolution alarm signs what indicates an toward the severe or serious dengue, and the death, what is very related with the immune potentiation.

**Objective:** Of making an analysis of the complicated patients that died by dengue in the county of Camagüey.

**Methods:** Was carried out a tranverse analytic study of all the dyed patient in the Unit of Intensive Therapy of the Teaching Hospital Amalia Simoni, in the county of Camagüey during the buds of the years 2011 at the 2018, where the demographic variable partner, symptoms complications and causes of death were studied.

**Results:** A high morbi- mortality was detected in the years 2011-12, 15 and 18, coinciding with the classic cycle of more serious buds every three years, where a high group you classify as severe, with arrival to the center around the critical days of the illness, what produced late revenues, and a lot of patients suffering of important complications that take to the death to 19 patients, where prevail the hypotension, the shock and the bleeding.

**Conclusions:** This investigation demonstrates that the cases of serious dengue in its great majority are due to an immune potentiation that its cycle is every three years, and the late admission in the critical period is an added difficulty in these patients.

**Keywords:** severe dengue; alarm signs; immune potentiation; mortality.

Recibido: 04/01/2021

Aprobado: 09/08/2021

## Introducción

El dengue es una enfermedad generalmente autolimitada, que no cuenta con un tratamiento antiviral específico. Su manejo se basa en medidas de soporte, con aporte de líquidos y reposo. El paracetamol es generalmente usado para el control de la fiebre; sin embargo, la aparición de signos de alarma necesita de un tratamiento integral y continuo. Para evitar la progresión al dengue severo se necesita de una atención muy cuidadosa en las unidades de cuidados intensivos, con ello se impide el desarrollo de las posibles complicaciones mortales como son hemorragias, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y el *shock*, entre otras.<sup>(1)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) auspició un estudio internacional, llamado Dengue Control (DENCO), que tuvo como resultado la propuesta de una clasificación binaria de la enfermedad: dengue y dengue severo.<sup>(2,3)</sup> Los criterios de dengue severo fueron: a) extravasación grave de plasma, expresada en *shock* hipovolémico, dificultad respiratoria debido al exceso de líquidos acumulados en el pulmón, b) hemorragias graves, según criterio del médico tratante, y c) la afectación de órganos por el dengue: hepatitis grave (transaminasas superiores a 1000 U), encefalitis o la afectación grave de otros órganos, como la miocarditis, entre otros.<sup>(2,3)</sup>

En el año 2011-2012 reapareció el dengue en la provincia de Camagüey, la cual había sufrido brotes anteriores en los años 1976, 1981, 2005 y 2006. En esos años se reportaron pocos casos graves o severos, con excepción del año 1981. En la nueva oleada de casos aparecidos a partir de los años 2011-2012, hubo un elevado número de casos graves, lo que ocasionó un total de 19 fallecidos. Siempre ha habido ingresos positivos por dengue, pero con agudización en los citados años, por lo que esta provincia es endémica epidémica.<sup>(4,5)</sup>

Este trabajo se realizó con el objetivo de caracterizar a los pacientes adultos fallecidos por dengue en la provincia de Camagüey, durante los brotes epidémicos de los años 2011-2012 al 2018, donde se mantuvo un programa de observación y atención intensiva según los criterios DENCO, y un criterio de ingreso epidemiológico de todos los casos febriles.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico en todos los pacientes fallecidos por dengue en el Hospital Provincial Docente Amalia Simoni, y sus extensiones, durante los brotes epidémicos de fiebre por dengue entre los años 2011 y 2018. El universo estuvo constituido por todos los pacientes febriles mayores de 18 años ingresados por sospecha de dengue, de los cuales se tuvo en cuenta solo los que llegaron a estadios graves, y fallecieron en las unidades de atención al grave en el centro. Se revisó la Historia Clínica de estos pacientes y los protocolos de necropsia, de donde se obtuvo la edad, sexo, resultados del IgM, complicaciones, ingreso y causas de muerte, con lo que se confeccionó una base de datos en Excel, que fue manejada según criterios de estadísticas descriptivas y sus resultados finales fueron expuestos en tablas.

El presente estudio fue aprobado por el Consejo Científico del Hospital Provincial Docente Amalia Simoni. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica, a las normas éticas institucionales y nacionales vigentes, y a los principios de la Declaración de Helsinki.

## Resultados

En la tabla 1 se observan las diferencias globales entre los distintos brotes epidémicos, donde aparece un elevado número de ingresos, aunque con pocos resultados positivos del IgM, además de una elevada presencia de casos graves, fundamentalmente en los años 2011, 2015 y 2018, que alcanzó 3,6 % de los casos positivos.

**Tabla 1** - Distribución según el total de casos febriles, positividad del IgM y casos graves

Años	Casos ingresados	IgM positivos del CPHEM	Casos graves	
			No.	%
2011-12	15 517	335/2,16 %	50	0,14
2013	42	24/57,1 %	-	-
2014	5229	3616/69,1 %	44	1,21
2015	7828	4624/59 %	78	1,68
2016	2285	273/11,9 %	13	4,7
2017	5610	434/7,7 %	49	11,2
2018 Hospital	4110	594/14,5 %	128	21,5
2018 *Vocacional	4055	1/0,02 %	-	-
Total (2018)	8165	595/7,28 %	-	-
Total (general)	44 676	9901/22,2 %	362	3,65

\*extensión hospitalaria.

CPHEM: Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología.

En la tabla número 2 se analizan los casos ingresados según la edad. Se observa un predominio de edades jóvenes, entre 18 y 30 años. Fueron pocos los pacientes mayores de 60 años.

**Tabla 2** - Distribución según grupos de edades del total de ingresos

Grupos de edades (años)	Número	%
18-30	13 612	30,5
31-40	8190	18,3
41-50	10 090	22,4
51-60	7015	15,7
61-70	3870	8,7
71 y más	1899	4,4
Total	44 676	100,00

En relación con la distribución de casos por sexo, se pudo apreciar un predominio, aunque ligero, del femenino (55,9 %) (Tabla 3).

**Tabla 3 - Distribución según sexo**

Sexo	Número	%
Masculino	19 703	44,1
Femenino	24 973	55,9
Total	44 676	100

Con respecto a las principales complicaciones de los pacientes con diagnóstico positivo de dengue, la más frecuente fue la serositis, seguida del *shock*, la hipotensión y el sangrado. Hubo un elevado número de pacientes con hipotensión que no llegaron a desarrollar *shock*, y se apreció la frecuente incidencia de la encefalitis y miocarditis (Tabla 4).

**Tabla 4 - Distribución según las complicaciones más frecuentes observadas en las salas de atención al grave**

Complicación	Número	%
Serositis	192	1,91
<i>Shock</i>	74	0,74
Sangramiento	68	0,68
Hipotensión	65	0,65
Encefalitis	54	0,54
Miocarditis	41	0,41
SDRA	15	0,15
Hepatitis	7	0,07

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

En la tabla 5, se presentan los casos fallecidos entre 2011 y 2018. Se puede observar que la principal causa de muerte fue el *shock*, seguido de la miocarditis, con diferentes distribuciones en los brotes epidémicos, y predominaron las edades superiores y el sexo femenino. Todos fueron de la raza blanca, es importante señalar que la mayoría de los casos ingresaron al comienzo de la fase crítica.

**Tabla 5** - Descripción de las principales características de los pacientes fallecidos

Año	No.	Edad (años)	Número (%)	Sexo	Ingreso/fase	Causa
2011-2012, 2015	2	20-40	1 (50)	(1) femenino	(2) fase crítica	Miocarditis
		41-60	1 (50)	(1) femenino		SDRA
	10	20-40	4 (40)	(2) masculino (2) femenino	(2) fase crítica	(3) <i>shock</i> , (1) SDRA
		41-60 años	4 (40)	(3) femenino (1) masculino	(3) fase crítica	(1) <i>shock</i> , (2) miocarditis, (1) SDRA
		61 y más	2 (20)	(1) femenino (1) masculino	(2) fase crítica	(1) <i>shock</i> , (1) sangrado
2018	7	41-60 años	2 (28,5)	(1) femenino (1) masculino	(2) fase crítica	(1) SDRA, (1) miocarditis
		61 y más	5 (71,5)	(4) femenino (1) masculino	(4) fase crítica	(2) <i>shock</i> , (2) encefalitis, (1) SDRA

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

## Discusión

En esta investigación se pudo constatar la persistencia del virus del dengue (DENV), desde 2011 hasta 2018, con una gran cantidad de ingresos febriles, los cuales fueron más de 44 000, de los que solo el 22 % presentó IgM positivo; la determinación de la IgM fue el medio diagnóstico utilizado.<sup>(2)</sup> Además, se estudiaron las características de los 362 enfermos catalogados como graves o severos, de los cuales fallecieron 19 pacientes. Durante el periodo entre 2011 y 2018 han circulado en la provincia de Camagüey diferentes serotipos, que han provocado distintos brotes; en el año 2013 se notó una disminución de los casos reportados, e ingresaron unos pocos casos en el último semestre, quizás por lo poca aparición de enfermos o por fallas en la vigilancia epidemiológica del nivel primario.

Sin embargo, en el resto de los años las cifras de ingresos fueron muy elevadas, con un gran número de pacientes graves diagnosticados gracias a la identificación de los signos de alarma.<sup>(3,4)</sup> Se destaca un mayor número de casos en los años 2012, 2015 y 2018, donde además aparece una considerable carga de fallecidos. En el año 2015 murió el 0,21 % de los

casos diagnosticados de dengue, y el 12,8 % de los casos graves; en el año 2018 hay nuevamente fallecidos, con 7 casos, lo que representó un 5,4 % de los casos graves. Como se aprecia, hay una elevación de casos graves y aparición de fallecidos en periodos de cada tres años, reportándose esos brotes en los años 2012, 2015 y 2018, de lo que se puede deducir que, al igual que en otras investigaciones internacionales, la aparición de mayor número de graves y fallecidos guarda ciclos de tres años.<sup>(5,6,7)</sup>

En los casos atendidos en la provincia de Camagüey existió un claro predominio de adultos, a diferencia de lo encontrado en los brotes epidémicos reportados en Bangladesh.<sup>(8)</sup> Pero en Colombia *Useche* y otros<sup>(9)</sup> estudiaron solo casos adultos y hallaron un predominio en edades tempranas, al igual que *Salinas-López* y otros<sup>(10)</sup> también en Colombia, y *Aubry* y otros<sup>(11)</sup> en un brote en la Polinesia francesa durante el año 2017. Otros reportes internacionales afirman que la enfermedad predomina en las edades infantiles,<sup>(12,13)</sup> y algunos autores reportan hasta un 95 % de prevalencia en menores de 15 años.<sup>(13,14)</sup>

Aunque la variable género ha mostrado diferente prevalencia en muchos estudios,<sup>(15,16)</sup> en esta investigación tuvo poca variabilidad: el sexo femenino predominó ligeramente en casi todos los años. Se plantea, como una posible explicación, que el sexo femenino es el más afectado porque está más expuesto a los mosquitos hembras, los que, generalmente, pican en el horario diurno, cuando hay un elevado número de mujeres amas de casa trabajando; esto se constató en la muestra de la investigación de *Simmons* y otros.<sup>(17)</sup> Otros autores sugieren que las condiciones fisiológicas, inmunitarias y medioambientales pueden contribuir a un aumento en la morbilidad.<sup>(18)</sup> Igualmente, el sexo se ha asociado con la aparición de formas más graves y la muerte. *Thomas* y otros<sup>(19)</sup> detectaron una distribución proporcional de casos de dengue por sexo, con un ligero aumento de mujeres. En un estudio dirigido de 2002-2010, las mujeres representaron el 55 % de los casos de dengue en el país.<sup>(2)</sup>

El porcentaje de ingresos se mantuvo muy similar, acorde con la política de ingresos establecida, fluctuó entre 4000-8000, con excepción de los años 2011-2012 y 2013, cuando ocurrieron los máximos y mínimos de ingreso. No obstante, en el año 2015, hubo un incremento de más de 2000 casos en relación con el año 2014. Asimismo, hubo un incremento mantenido del porcentaje de casos graves (de 0,32 % en el año 2012 se incrementó



hasta 0,99 % en el año 2015), pero en 2016 los ingresos febriles cayeron estrepitosamente y solo 13 casos fueron considerados graves, todos con IgM positiva.

Es interesante que ninguno de los casos diagnosticados como severos o graves tenían antecedentes de ingreso anterior, o infección previa por DENV, reconocida clínicamente, lo que no excluye la posibilidad de una infección asintomática o con cuadros abigarrados, lo que independientemente del paso de distintos serotipos por la provincia, al parecer, no desecha la conocida potenciación inmunitaria. No obstante, esto también puede incrementar la posible aparición del dengue grave e incluso mortal en la primoinfección.<sup>(18,19)</sup>

Se ha demostrado que la hiperendemicidad del DENV, junto a la cocirculación de múltiples serotipos, está unido a la emergencia o reemergencia de nuevos serotipos, que modifican la virulencia de diferentes genotipos o linajes, lo cual produce cambios contantes en la susceptibilidad de los pacientes, y unido a la alta densidad de *Aedes aegypti*, conforman una constelación de factores que contribuyen a la aparición de casos más graves al igual que ha sucedido en la India en los últimos diez años.<sup>(20)</sup>

En todos los casos estudiados, la positividad de la prueba serológica de tipo IgM en general fue baja, lo que dio a entender que un grupo elevado de casos no estaban infestados por el virus de dengue, a pesar de que la relación entre la positividad del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología (CPHEM) y el Instituto Pedro Kourí de Medicina Tropical (IPK) fue elevada durante casi todos los años, lo que muestra una buena calidad del centro provincial.

Sin embargo, debido a la pobre utilización de este recurso durante los años 2016, 2017 y 2018, al existir una baja positividad del IgM, se puede deducir que muchos ingresos no tenían un buen respaldo clínico, aunque el ingreso se realizó por criterios epidemiológicos. Esto provocó el incremento inusitado de ingresos con las graves consecuencias sociales y económicas que este representa en una población social y laboralmente útil.

El incremento de complicaciones graves en los casos atendidos en los años de estudio sumó un total de 362 casos. La recuperación de la gran mayoría de los pacientes se obtuvo en las primeras 48 horas, lo que ha demostrado fehacientemente que en estas unidades existen las condiciones para la recuperación de la enfermedad en estadio grave; ahora bien, el control de

la mortalidad depende del diagnóstico a tiempo de los signos de alarma, para la indicación del tratamiento oportuno.

En general, esta casuística mostró una asociación importante entre la gravedad de la enfermedad y la edad de los pacientes que, en general, sobrepasaban los 40 años. Esto podría relacionarse con una mayor viremia con altos niveles de infestación y posibles cambios del ARN viral, lo que se podría agrupar bajo el linaje 2,<sup>(17)</sup> descrito en Australia. Esta característica puede aparecer en pacientes con condiciones inmunitarias adecuadas para el desarrollo de una enfermedad más grave, todo lo cual se facilita en este grupo poblacional que tiene mucho desplazamiento por sus características laborales y sociales, las que lo exponen a un mayor contacto con diferentes focos de infección y picadas del mosquito. La asociación de un linaje emergente de DENV-2 con una mayor viremia en estos grupos poblacionales también fue descrita en pacientes pediátricos por *Ernst* y otros.<sup>(14)</sup> En ese estudio, la población fue homogénea en relación con el sexo, con ligero predominio del femenino; igualmente, hubo una mayor incidencia de fallecidos en el sexo femenino, con una relación 6:4.

Aunque numéricamente la complicación más frecuente fue la serositis, el *shock* es la complicación más temida en los cuadros de dengue y se convirtió en la principal causa de muerte; el riesgo de esta complicación es significativamente más elevado durante una infección secundaria que durante una primaria por uno de los serotipos del dengue; por tanto, más del 95 % tiene como antecedente tener anticuerpos antidengue secundarios. El *shock* suele instaurarse entre el tercer a octavo día de evolución de la enfermedad, por lo general al cuarto o quinto día, lo que coincidió con el momento de ingreso de la mayoría de estos pacientes, en esta investigación se detectó que, en 14 casos, el ingreso se realizó el día de comienzo del periodo crítico, por lo que en los casos atendidos en el año 2015, al igual que en el 2018, estas complicaciones fueron diagnosticadas tardíamente. Solo 4 casos en el año 2015 y uno en el 2018 ingresaron al comienzo de los síntomas; el resto ingresó al cuarto día del comienzo de los síntomas, lo que requirió terapias urgentes que pudieron solucionar un elevado número de hipotensiones, pero varios pacientes fallecieron por *shock* irreversible, entre otras complicaciones, al igual que se informa en otros reportes de la literatura mundial.<sup>(21,22)</sup>

En esta investigación se encontró en 2012 un fallecido por miocarditis y otro por SDRA; sin embargo, en 2015 hubo dos casos con miocarditis, y uno con SDRA. Por ello, se debe tener control no solo de la tensión arterial, sino también del pulso y las manifestaciones auscultatorias de arritmia como primeros signos de miocardiopatías.<sup>(21,22,23)</sup> Lo mismo debe hacerse con las manifestaciones respiratorias. Ya en el 2018 el *shock* apareció como la complicación más frecuente, y hubo un caso de SDRA, y uno de encefalitis por dengue.

De esta investigación se pueden extraer importantísimas conclusiones, partiendo de que fue realizada sobre la base del estudio de los adultos fallecidos en los brotes de dengue en la provincia de Camagüey durante los años 2011 al 2018:

Se encontró que un pequeño porcentaje de los pacientes necesitó de los cuidados intensivos, que mostró elevaciones en ciclos de tres años; predominó el grupo de edad mayor de 40 años, con amplia prevalencia en el sexo femenino, a diferencia de otros estudios; los ingresos ocurrieron al comienzo de la fase crítica de la enfermedad, con diagnósticos tardíos de los signos de alarma, con una marcada asociación con complicaciones como la hipotensión, el *shock*, el sangrado, la miocarditis y encefalitis que fueron las más frecuentes. Finalmente hay que destacar la aparición de 2 fallecidos en el brote 2011-2012; 10 fallecidos en el año 2015, la mayoría por *shock*; y 7 fallecidos en el 2018, con un caso de encefalitis. Esta brusca elevación de la mortalidad en ciclos de 3 años apunta hacia las variaciones genéticas del virus frente a la potenciación inmunitaria con respecto a la gravedad del enfermo. Quedó demostrado que la identificación temprana de los signos de alarma para prevenir las complicaciones mortales del dengue es de un valor extraordinario en los resultados de esta enfermedad, para mantener la morbilidad y la mortalidad en bajos niveles, y un control rápido y eficaz de las complicaciones.

## Referencias bibliográficas

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. The Lancet. 2019 [citado: 16/09/2019];393(10169):350-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618325601>

2. Soria Segarra C, González Rubio D, Izquierdo Estévez A, Martínez Torres E. Aplicación y aceptabilidad de la Guía Clínica de Dengue OMS-2009: la percepción de Ecuador. *Revista Médica Electrónica*. 2018 [citado: 16/09/2019];40(4):989-1001. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242018000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400007)
3. World Health Organization. Global alert and response (GAR): impact of dengue. WHO; 2013 [citado 29/03/2020] Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>
4. Toledo J, George L, Martínez E, Lázaro A, Han WW, Coelho GE, *et al*. Relevance of Non-communicable Comorbidities for the Development of the Severe Forms of Dengue: A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1). Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004284>
5. George Carrión W, Bell Castillo J, García Céspedes ME, Bell G, de Jesús M. Aspectos clínico-epidemiológicos en pacientes con dengue y signos de alarma. *MediSan*. 2018 [citado: 24/09/2019];22(07):540-51. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=81624>
6. Baquero OS, Santana LMR, Chiaravalloti-Neto F. Dengue forecasting in São Paulo city with generalized additive models, artificial neural networks and seasonal autoregressive integrated moving average models. *PloSone*. 2018 [citado: 15/09/2019];13(4):e0195065. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195065>
7. Bahuguna J, Rao JN, Raju NS. Preparedness and Communication for Dengue Fever Prevention and Control based on a Knowledge and Awareness study done among MBBS Interns in a Tertiary Care Teaching Hospital. *International journal of scientific research*. 2018 [citado: 15/08/2019];6(5). Disponible en: <https://www.journals.com/index.php/ijsr/article/viewFile/12487/12406>
8. Muraduzzaman AKM, Alam AN, Sultana S, Siddiqua M, Khan MH, Akram A, *et al*. Circulating dengue virus serotypes in Bangladesh from 2013 to 2016. *Virus Disease*. 2018 [citado: 15/08/2019];29(3):303-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13337-018-0469-x>
9. Useche YM, Ribeiro-Alves M, Restrepo BN, Salgado DM, Narváez CF, Campo O, *et al*. Single-Nucleotide Polymorphisms in NOD1, RIPK2, MICB, PLCE1, TNF, and IKBKE

- Genes Associated with Symptomatic Dengue in Children from Colombia. *Viral Immunology*. 2018 [citado: 24/09/2019];31(9):613-23. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2018.0028>
10. Salinas-López MA, Soto-Rojas VE, Ocampo CB. Costos de un programa de control del vector *Aedes aegypti* en municipios de Colombia: el caso de Girón y Guadalajara de Buga, 2016. *Cadernos de Saúde Pública*. 2018 [citado: 24/09/2019];34:e00044518. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/csp/2018.v34n12/e00044518/>
11. Aubry M, Teissier Y, Mapotoeke M, Teissier A, Giard M, Musso D, *et al.* High risk of dengue type 2 outbreak in French Polynesia, 2017. *Eurosurveillance*. 2017 [citado: 15/08/2019];22(14). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388125/>
12. Tsang TK, Ghebremariam SL, Gresh L, Gordon A, Halloran ME, Katzelnick LC, *et al.* Effects of infection history on dengue virus infection and pathogenicity. *Nature Communications*. 2019 [citado: 16/09/2019];10(1):1246. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-09193-y>
13. Rojas EM, Herrera VM, Miranda MC, Rojas DP, Gómez AM, Pallares C, *et al.* Clinical Indicators of Fatal Dengue in Two Endemic Areas of Colombia: A Hospital-Based Case-Control Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 [citado: 24/09/2019];100(2):411-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30652671/>
14. Ernst T, McCarthy S, Chidlow G, Luang-Suarkia D, Holmes EC, Smith DW, *et al.* Emergence of a New Lineage of Dengue Virus Type 2 Identified in Travelers Entering Western Australia from Indonesia, 2010-2012. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015 [citado: 24/06/2017];9(1). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003442>
15. Sandoval M. Dengue, chikungunya, Virus de Zika. Determinantes sociales, económicos y culturales. *Rev Med Electrón*. 2019 [citado: 24/09/2019];41(1). Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Miguel\\_Sadoval-Guzman/publication/330765269\\_Dengue\\_chikungunya\\_Zika\\_virus\\_Social\\_Cultural\\_and\\_economic\\_determinants/links/5c536888458515a4c74d64ed/Dengue-chikungunya-Zika-virus-Social-Cultural-and-economic-determinants.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Miguel_Sadoval-Guzman/publication/330765269_Dengue_chikungunya_Zika_virus_Social_Cultural_and_economic_determinants/links/5c536888458515a4c74d64ed/Dengue-chikungunya-Zika-virus-Social-Cultural-and-economic-determinants.pdf)

16. Oliveira MAD, Inenami M, Silva RMGD, Castillo-Salgado C, Ribeiro H. El papel de los flujos interregionales en la diseminación de epidemias de dengue en una ciudad de clima tropical. *Salud Colectiva*. 2018 [citado: 24/09/2019];14:109-19. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/scol/2018.v14n1/109-119/>
17. Simmons CP, McPherson K, Chau NVV, Tam DH, Young P, Mackenzie J, *et al*. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine*. 2015 [citado: 16/08/2019];33(50):7061-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15013936>
18. Yuliarto S, Kadafi, K, Anitasari D. Restrictive versus Liberal Fluid Resuscitation in Children with Dengue Shock Syndrome: the differences in Clinical Outcomes and Hemodynamic Parameters. *International Journal of Pediatrics*. 2019 [citado: 16/09/2019];7(4):9215-24. Disponible en: [http://ijp.mums.ac.ir/mobile/article\\_12005.html](http://ijp.mums.ac.ir/mobile/article_12005.html)
19. Thomas SJ, Agulto L, Hendrickx K, Erpicum M, Tomashek KM, Cassetti MC, *et al*. Dengue illness index —A tool to characterize the subjective dengue illness experience. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018 [citado: 15/09/2019];12(10):e0006593. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006593>
20. Castro-Orozco R, Marcelo A, Garcia MP, Merino N, Escalante-Maldonado O, Mora C, *et al*. Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Indicators of Severity in Patients With Dengue. *Global Journal of Health Science*. 2019 [citado: 16/09/2019];11(1). Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Raimundo\\_Castro-Orozco/publication/329654079\\_Oxidative\\_Stress\\_Biomarkers\\_as\\_Prognostic\\_Indicators\\_of\\_Severity\\_in\\_Patients\\_With\\_Dengue/links/5c13aa8c92851c39e235/Oxidative-Stress-Biomarkers-as-Prognostic-Indicators-of-Severity-in-Patients-With-Dengue.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Raimundo_Castro-Orozco/publication/329654079_Oxidative_Stress_Biomarkers_as_Prognostic_Indicators_of_Severity_in_Patients_With_Dengue/links/5c13aa8c92851c39e235/Oxidative-Stress-Biomarkers-as-Prognostic-Indicators-of-Severity-in-Patients-With-Dengue.pdf)
21. Papalkar PV, Sarode RR, Acharya S, Kumar S. Cardiac manifestations in dengue. *Indian Journal of Medical Specialities*. 2019 [citado: 16/09/2019];10(1):30. Disponible en: <http://www.ijms.in/article.asp?issn=0976-2884;year=2019;volume=10;issue=1;spage=30;epage=34;aulast=Papalkar>
22. Elong Ngonon A, Shrestha S. Immune response to dengue and Zika. *Annual review of immunology*. 2018 [citado: 16/09/2019];36:279-308. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-042617-053142>

23. Prusty BSK, Momin MAB. Dengue Fever with pulmonary alveolar hemorrhage- Common infection with uncommon association-rare case report. Bangladesh Journal of Medicine. 2019 [citado: 16/09/2019];30(1):38-40. Disponible en: <https://www.banglajol.info/index.php/BJMED/article/view/39922>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Conceptualización:* Rodolfo E. Domínguez Rosabal

*Curación de datos:* Alfredo E. Arredondo Bruce

*Análisis formal:* Lourdes E. Yera Loyola

*Investigación:* Lourdes E. Yera Loyola, Alfredo E. Arredondo Bruce

*Metodología:* Lourdes E. Yera Loyola, Alfredo E. Arredondo Bruce

*Administración del proyecto:* Rodolfo E. Domínguez Rosabal

*Software:* Alfredo E. Arredondo Rubido

*Supervisión:* Alfredo E. Arredondo Bruce

*Validación:* Lourdes E. Yera Loyola

*Visualización:* Alfredo E. Arredondo Rubido

*Redacción (borrador original):* Alfredo E. Arredondo Bruce

*Redacción (revisión y edición):* Lourdes E. Yera Loyola