

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2781

Historia del dengue en las Américas, perspectivas y evolución histórica epidemiológica, así como su horizonte a futuro

Juan Sebastián Theran león

jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en Medicina Interna ULA,
Docente Catedra UNAB medicina, Bucaramanga

Estephania Saenz Sandoval

esaenz575@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-6599-1736>

Estudiante de medicina universidad autónoma de Bucaramanga,
Bucaramanga

Hadit Johanna Melo Gómez

haditmelogomez@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1592-5909>

Medico general de la UDES-Bucaramanga, Colombia

Wilson David Mantilla Carreño

Wdnc@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1847-7929>

Medico general de la UDES-Bucaramanga, Colombia

Correspondencia: jtheran554@unab.edu.co

Artículo recibido: 20 julio 2022. Aceptado para publicación: 10 agosto 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Theran león, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Saenz Sandoval, E., Melo Gómez, H. J., & Mantilla Carreño, W. D. (2022) Historia del Dengue en las Américas, perspectivas y evolución histórica epidemiológica, así como su horizonte a futuro. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(4) 2551-2573. DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2781

RESUMEN

A pesar de que el virus del dengue se aisló por primera vez en las Américas en 1942, se sabe que ocasionó grandes brotes en el Caribe desde la primera mitad del siglo XVII, así como epidemias continentales o verdaderas pandemias a lo largo de los siglos XIX y XX. La primera gran epidemia de dengue hemorrágico en la región ocurrió en Cuba en 1981, con 24.000 casos de dengue hemorrágico, 10.000 casos de síndrome de shock por dengue y 158 muertes reportadas en un período de tres meses. En el presente trabajo se revisa las características clínicas y epidemiológicas peculiares del dengue en el continente americano. Los diversos factores involucrados en la ocurrencia y extensión de la enfermedad en la región, al igual que el impacto económico y de salud de dicha patología, son también discutidos en extenso. Se revisa las expectativas a futuro en nuestra región para poder determinar cuáles son los nuevos horizontes, estrategias a considerar para la prevención de la enfermedad y principalmente el impacto que ello generara a largo plazo. Estos datos confirman que, a nivel mundial, en la Región de las Américas, la enfermedad de dengue sigue siendo un problema de salud pública y aunque su comportamiento epidemiológico sigue un patrón cíclico de brotes influenciado por múltiples factores, es imperante tener mejores estrategias de vigilancia, diagnóstico y control integrado de vectores que mitiguen su impacto.

Palabras claves: *dengue clásico; dengue hemorrágico; epidemiología; impacto.*

History of dengue in the Americas, perspectives and epidemiological historical evolution, as well as its future horizon

ABSTRACT

Although the dengue virus was first isolated in the Americas in 1942, it is known to have caused major outbreaks in the Caribbean from the first half of the 17th century, as well as continental epidemics or true pandemics throughout the 19th centuries. and XX. The first major dengue hemorrhagic fever epidemic in the region occurred in Cuba in 1981, with 24,000 cases of dengue hemorrhagic fever, 10,000 cases of dengue shock syndrome, and 158 deaths reported in a three-month period. In the present work, the peculiar clinical and epidemiological characteristics of dengue in the American continent are reviewed. The various factors involved in the occurrence and spread of the disease in the region, as well as the economic and health impact of said pathology, are also discussed at length. Future expectations in our region are reviewed in order to determine what the new horizons are, strategies to consider for the prevention of the disease and mainly the impact that this will generate in the long term. These data confirm that, worldwide, in the Region of the Americas, dengue disease continues to be a public health problem and although its epidemiological behavior follows a cyclical pattern of outbreaks influenced by multiple factors, it is imperative to have better surveillance strategies, diagnosis and integrated control of vectors that mitigate their impact.

Keywords: *classic dengue; hemorrhagic dengue; epidemiology; impact.*

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el virus del dengue se aisló por primera vez en las Américas en 1942 (Schneider & Droll, 2001), se sabe que ocasionó grandes brotes en el Caribe desde la primera mitad del siglo XVII, así como epidemias continentales o verdaderas pandemias a lo largo de los siglos XIX y XX. La primera gran epidemia de dengue hemorrágico (DH) en la región ocurrió en Cuba en 1981, con 24.000 casos de DH, 10.000 casos de síndrome de shock por dengue (SSD) y 158 muertes reportadas en un período de tres meses (Figueredo, Cavalcante, & Simões, 1990; Guzman et al., 1984; HAYES & GUBLER, 1992; Istúriz, Gubler, & Castillo, 2000). En 1986 y 1987 se registraron brotes masivos de dengue clásico (DC) en Brasil (Figueredo, Cavalcante, & Simões, 1990; Zagne et al., 1994). Investigaciones serológicas posteriores en el mismo país calculan 4 millones de casos de DC, la cifra clínicamente estimada es de 1 millón (Zagne et al., 1994). En 1988 un brote de DC se registró a 1.700 msnm en el estado de Guerrero, México (Herrera-Basto, Zarate, Prevots, Sepulveda-Amor, & Silva, 1992). En 1990 casi un cuarto de los 300.000 habitantes de Iquitos, Perú, contrajo DC (Colan, 1991) y en el mismo año se registraron 3.108 casos de DH con 78 muertes en Venezuela (Centers for Disease, Control and Prevention, 1991). Las últimas cifras disponibles para la región, que corresponden al año 2001, indican la ocurrencia de 482,799 casos de infección, de los cuales 9,893 fueron de DH/SD, con 161 muertes. Varios países latinoamericanos han registrado la circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus 1.

La infección del virus de dengue es sin duda alguna la enfermedad transmitida por artrópodos más común a nivel mundial en lo que se refiere a la tasa de morbilidad (en términos de mortalidad sería la malaria) con una incidencia que aumenta en las regiones tropicales de Centro y Suramérica.

La extensa distribución y la elevada incidencia de las infecciones del virus de dengue están relacionadas con la amplia distribución de *Aedes aegypti* y al aumento de la densidad poblacional en muchas grandes áreas urbanas. La falta de programas efectivos para contener el vector, y el deterioro del ambiente urbano son responsables (Guzman et al., 1984; Istúriz, Gubler, & Castillo, 2000). Sin embargo, las causas del cambio del patrón de transmisión en América Latina de una simple epidemia de DC a una severa enfermedad hemorrágica, asociada con frecuencia con shock, DH y/o SSD, no son completamente conocidas (Guzman et al., 1984; Istúriz, Gubler, & Castillo, 2000).

Adicionalmente, la propagación de DC (Lange, Beall, & Denny, 1992) ciertamente se ve facilitada por el incremento en los vuelos aéreos y por ende, en la circulación de pacientes urémicos, junto con un mayor riesgo de expansión en la distribución del mosquito vector. En EE.UU. , se pudo recolectar un historial de viaje dentro de las dos semanas anteriores a la enfermedad, en 122 personas, de 143 con diagnóstico de dengue confirmado por laboratorio que fueron registradas por el Centro de Control de Enfermedades (CDC, según sus siglas en inglés) entre 1997 y 1998, lo que indica que probablemente se contrajo la infección en las islas del Caribe 61 casos, Asia 30, América Central 23, América del Sur 4, África 3, y las Islas del Pacífico 1 (Centers for Disease, Control and Prevention, 1991).

Durante la última década, la propagación del dengue fue muy dramática en virtualmente todos los países de Latinoamérica y el Caribe infestados con *A. aegypti*. Se ha observado una marcada tendencia de aumento en el número de casos registrados cada año, desde más de 250.000 al inicio de los años noventa hasta más de 600.000 a fines del siglo XX (Istúriz, Gubler, & Castillo, 2000). Además, los muestreos serológicos sugieren la ocurrencia de millones de estas infecciones (Pinheiro & Corber, 1997). En el período comprendido entre 1968 y 1980, sólo 60 casos de DH de cinco países, se registraron para la región entera. Sin embargo, luego de su aparición en Cuba en 1981 (Kourí, Guzmán, & Bravo, 1986), se han registrado epidemias o casos esporádicos de DH en al menos 25 países americanos (Gubler & Trent, 1993). Desde 1989, cuando se produjo una gran epidemia de 2.500 casos de DH, Venezuela ha registrado grandes cifras de casos de DH cada año, y en 1995 se presentó el brote regional más grande con 30.000 casos de dengue y con 5.000 casos de DH. Y a pesar de que los serotipos de los virus de dengue 1, 2, y 4 fueron aislados durante la epidemia, el serotipo dengue-2 predominó en gran medida (Salas, Tovar, & Barreto, 1998).

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa por medio de una búsqueda en la literatura en diversas bases de datos entre las que se encuentra PubMed, SciELO, Elsevier, Cochrane, con la finalidad de encontrar estudios que reporten epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento del dengue en Latinoamérica. Se utilizaron varias combinaciones de los siguientes términos de búsqueda: Dengue, Flavivirus, Pathogenesis, serotipos, epidemiología, impacto . La revisión se realizó en los idiomas inglés y español.

Se encontraron cerca de 10,000 artículos, de los cuales se incluyeron 50 . Los artículos fueron elegidos por su relevancia para el propósito de la revisión con base en la experiencia clínica y de investigación de los autores. Los textos utilizados para la elaboración de este artículo de revisión incluyen revisiones narrativas, reportes de caso y libros de carácter nacional e internacional.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Epidemiología regional

Hoy en día el dengue clásico, y en ocasiones el hemorrágico, afecta a la mayoría del continente americano y a algunas islas caribeñas. De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la transmisión del dengue ha aumentado significativamente en nuestra región. La incidencia de la enfermedad en el área ha mostrado picos y descensos cíclicos, como en 1980 (Guzman et al., 1984; Guzmán, Guadalupe, Kourí, & Gonzales, 1999; Schneider & Droll, 2001). La epidemia ocurrida en Cuba determinó un alto pico en 1981 (344.203 de los casos correspondieron a Cuba). La reducción en siete veces en la incidencia del dengue (alrededor de 50.000 casos), observada inmediatamente después de este año, debe ser atribuida a la rápida erradicación del dengue en la isla. Resulta plausible asumir que la alarma causada por esta epidemia apremió la adopción de medidas de control del vector en el resto de los países durante los años posteriores a 1981 (Guzmán, Guadalupe, Kourí, & Gonzales, 1999).

De manera general, entre 1995 y 1997, la región experimentó un aumento anual de la tasa de incidencia de DF que pasó de +12% a +35%, con un aumento simultáneo de la tasa de incidencia de DH de +61,87%. Martinica, Trinidad y Tobago, y Cuba experimentaron un aumento anual de la tasa de incidencia de DH de +100%, luego les sigue Venezuela y Puerto Rico con +73,33% y +61,29%, respectivamente (Guzmán, Guadalupe, Kourí, & Gonzales, 1999; Kouri et al., 1998; Schneider & Droll, 2001).

Para el año 2000, 25 países de Centro y Suramérica, y del Caribe, registraron transmisión de dengue, y entre ellos, 17 presentaron casos de dengue hemorrágico, y 10 muertes debidas a DH. La subregión más afectada fue Suramérica, y los países más duramente golpeados, Brasil, Ecuador, Colombia, Paraguay y Venezuela (Guzmán, Guadalupe, Kourí, & Gonzales, 1999; Kouri et al., 1998). Mucho más preocupante y notable es la tendencia de la incidencia de la fiebre de dengue hemorrágico que se ha observado en la región

durante la última década. Desde el inicio de la epidemia en Cuba, en 1981, la incidencia de DH/SSD presentó niveles insignificantes durante siete años hasta que repentinamente aumentó de nuevo en 1989, debido a la segunda gran epidemia de DH/SSD en Venezuela. En años posteriores, el número registrado de casos de dengue hemorrágico resultó significativo, con variaciones moderadas durante el año, aunque evidenció un aumento inusual en 1997 (11.645 casos). Estas variaciones y la falta de correspondencia entre la incidencia de DC y DH podrían deberse a la intensa actividad de seguimiento de DH, lo que contrasta con el pasivo seguimiento que se realiza normalmente para el dengue clásico.

Se debe destacar que cada 3 a 4 años una reducción de la incidencia es inmediatamente seguida por 2 ó 3 años de aumento de número registrado de pacientes. Sin embargo, los nuevos picos de incidencia son siempre más altos que los observados en el previo ciclo. Durante la última década, los picos máximos de incidencia se presentaron en 1987 (134.390 casos), 1991 (157.340 casos), 1995 (284.476 casos) y 1997 (387.459 casos); la tendencia en el aumento resulta evidente.

Los 7 años de baja incidencia de DH observada entre 1982 y 1988 podría estar relacionada con la ausencia de cepas virulentas en el área, como la cepa causante de la epidemia cubana de 1981 que probablemente no circuló en los otros países de la región una vez que la epidemia cedió. Evidencia reciente indica que desde 1989, al menos 4 países de la región, Venezuela, Brasil, México y Colombia, han aislado cepas virales originarias de Asia Suroriental, potencialmente asociadas a las epidemias de dengue hemorrágico. Y es durante estos años que la incidencia DH/SSD en el continente americano comenzó a aumentar constantemente, hasta 2001, cuando alcanzó 15.376 casos DH/SSD incluidos en los 610.625 registros de dengue en la región. Aunque estas cifras están obviamente afectadas por un excesivo registro, ellas indican que el dengue y el dengue hemorrágico constituyen un problema importante de salud pública en las Américas.

Factores como la falta de instalaciones para realizar el diagnóstico en algunos países, la tardanza en el diagnóstico, programas de control ineficientes, así como sistemas deficientes de vigilancia epidemiológica y entomológica, podrían ser determinantes para el aumento de la magnitud del problema en el área.

En general, los factores relevantes de riesgo para la aparición de dengue en una región dada se encuentran incluidos dentro de los llamados macrodeterminantes, los cuales en Latinoamérica han sido definidos como (Colan, 1991; Figueiredo, Cavalcante, & Simões, 1990; Herrera-Basto, Zarate, Prevots, Sepulveda-Amor, & Silva, 1992; Zagne et al., 1994):

- **Crecimiento poblacional:** el porcentaje de población urbana y la expansión de las megaciudades (de 10 o más millones de habitantes) van en aumento. Se estima que para el año 2020 la población urbana en Latinoamérica estará cerca de 80% (para 1954 era de sólo 54%), y para el año 2030 alrededor del 50% de la población vivirá en megaciudades (Centers for Disease, Control and Prevention, 1991; Kouri, 1998). La incorporación de más tierras a la producción agrícola y el negativo impacto de la deforestación indiscriminada, en combinación con una tendencia de calentamiento global crea con frecuencia las condiciones para la aparición de enfermedades transmitidas por vectores, como el dengue.
- **Urbanización inadecuada y no planificada:** que está casi siempre acompañada por la falta o la disponibilidad insuficiente de agua potable, así como la disposición inapropiada de residuos líquidos y sólidos, pobres condiciones de vivienda y la presencia de abundantes vectores. En Latinoamérica este factor es de vital importancia debido al constante flujo migratorio de la provincia hacia las ciudades en búsqueda de mejores oportunidades de trabajo y condiciones de vida, supuestamente ofrecidas por estas áreas urbanizadas (Centers for Disease, Control and Prevention, 1991; Kouri, 1998).
- **Migraciones:** se ha calculado que alrededor de 500.000.000 personas cruzan las fronteras cada año a nivel mundial. Las razones de esta migración son tan variadas, y van desde el turismo (425.000.000), que generalmente supone un pequeño riesgo sanitario, a desplazamientos debidos a conflictos armados (30.000.000), a la inmigración legal o ilegal de trabajadores (aproximadamente 70.000.000, casi todas provenientes de países del Tercer Mundo). En las Américas, el verdadero impacto de la migración como un factor de la aparición de dengue, debe ser evaluado (Centers for Disease, Control and Prevention, 1991; Lange, Beall, & Denny, 1992).
- **Vuelos aéreos:** conjuntamente con las migraciones, el marcado aumento de los vuelos aéreos favorece la circulación del virus del dengue entre las áreas endémicas y las áreas libres de la enfermedad, debido a la llegada de personas durante el período de

incubación de la enfermedad (el período de viremia puede prolongarse y el virus puede detectarse en la sangre dos días antes de la manifestación de los síntomas hasta ocho días después) y el riesgo posterior de infección de los mosquitos locales, con el desarrollo subsecuente de la epidemia. Esta situación se ejemplifica con la reciente reaparición de DC en la Isla Oriental, en Chile (Schneider & Droll, 2001).

- **Calentamiento global:** muchos científicos consideran que el calentamiento global perturba el delicado equilibrio ecológico, y por ende contribuye a nuevas epidemias de DC así como de malaria, fiebre amarilla, etc. Sin embargo, las enfermedades contagiadas por vectores poseen una ecología extremadamente compleja y la información disponible no es conclusiva con respecto al papel potencial del calentamiento global en las enfermedades como el dengue. A pesar del innegable y potencialmente negativo impacto de los factores climáticos en la aparición y reaparición de enfermedades, el incremento de la transmisión del dengue en un área geográfica dada parece ser más bien multifactorial con las deficiencias de salud pública, y no con el clima como factor determinante. Esto se ilustra claramente a través del patrón de transmisión reciente de dengue en la frontera entre EE.UU. y México (Pinheiro & Corber, 1997). En 1995, el estado mexicano de Tamaulipas, registró 4.479 casos de dengue, 2.361 de ellos en Reynosa, una ciudad mexicana contigua a la ciudad de Hidalgo, en Texas, donde sólo 7 casos nativos se registraron. Mientras que estas dos ciudades comparten condiciones climáticas y ecológicas idénticas, y su población es en gran manera similar en origen, las condiciones sanitarias de vida y el ingreso de la población son notablemente diferentes (Pinheiro & Corber, 1997).
- **Pobres condiciones sanitarias:** Los principales factores que influyen directa o indirectamente en la magnitud de la transmisión del dengue parecen ser el bajo nivel socioeconómico y las pobres condiciones sanitarias de la población. Mientras que otros factores ecológicos, geográficos o climáticos, anteriormente mencionados podrían también influir, resulta claro que por debajo de casi todos los factores que facilitan la aparición del dengue se encuentran subyacentes las consecuencias de la negativa actividad humana, y las desigualdades sociales características de nuestros días (Kourí, Guzmán, & Bravo, 1986, 1990).

- **Deterioro de la infraestructura de la salud pública:** también contribuye a empeorar la ya sombría situación, la decadencia de la mayoría de los sistemas regionales de salud pública, y como consecuencia, la baja eficiencia de los programas de control de *Aedes aegypti*, así como la legislación sanitaria obsoleta y sin efecto. Además, debido a las restricciones económicas que enfrentan la mayoría de los países de Latinoamérica, las autoridades sanitarias muestran una preferencia hacia las actividades de contingencia para combatir las epidemias, en lugar de implementar medidas de prevención para evitar que éstas se inicien.
- **Introducción de nuevos y más complejos vectores secundarios:** un potencial riesgo adicional es la introducción en la región de *Aedes albopictus*, un eficiente vector de dengue en Asia Suroriental, registrado para el continente americano por primera vez en 1985, en EE.UU. (Sprenger & Wuithiranyagool, 1986). Este vector ha sido detectado también en varios países latinoamericanos (México, Honduras, Guatemala, Cuba, República Dominicana, Brasil y Bolivia), aunque no se ha relacionado su presencia con el aumento de la transmisión de dengue. Cabe mencionar que *A. albopictus* puede actuar como vector en áreas urbanas y rurales, y no es un antropofílico obligatorio como *A. aegypti*, por lo que en ocasiones este último es desplazado de su hábitat.

Se experimentó una situación epidemiológica única en Cuba, donde dos epidemias de DC y DH ocurrieron con una diferencia de 15 años, luego de un período de completa ausencia de transmisión (Guzmán, Guadalupe, Kourí, & Gonzales, 1999; Kouri, Guzmán, Bravo, & Triana, 1981). La inusual severidad de ambas epidemias puede ser relacionada a la convergencia de varios factores, entre ellos: a) ambas epidemias fueron producidas por el serotipo dengue 2; b) la población expuesta involucró 5.000.000 de personas previamente infectadas durante 1977 y 1978 con el serotipo dengue 1 y por tanto, corrieron el riesgo de desarrollar DH/SSD debido a una infección secundaria de dengue serotipo 2. La secuencia de infección dengue 1-dengue 2 ha sido incriminada con mayor frecuencia a las epidemias DH/DDS19,20, c) el índice estimado de casas infectadas con el vector de los centros urbanos afectados fue más alto de 70% en 1981 y 40% en 1997, lo que creó las condiciones para una verdadera explosión de la epidemia (Kourí et al., 1998); d) finalmente, la cepa dengue 2 aislada en la epidemia cubana de 1981 estaba muy relacionada genéticamente con una cepa originaria del sureste asiático que no había

circulado con anterioridad en la región (Guzman et al., 1995), y que desapareció del área inmediatamente después del brote. Cepas similares se han reconocido solamente luego del curso de una década. De hecho, otra cepa asiática, aunque diferente de la involucrada en la epidemia de 1981, se aisló también durante el brote de 1997 ((Kouri, Guzmán, Bravo, & Triana, 1981; Kouri et al., 1998).

Actualmente los 4 serotipos del virus de dengue circulan con regularidad en las Américas, y al menos en 14 países se ha registrado la presencia simultánea de más de un serotipo en la población. Adicionalmente, el virus dengue 3 ha sido introducido nuevamente en la región luego de 17 años de completa ausencia (Sprenger & Wuithiranyagool, 1986). En 2001, seis países (República Dominicana, Ecuador, Panamá, Perú y Venezuela) documentaron la circulación simultánea de los 4 serotipos del virus del dengue. Por consiguiente, el número de países donde más de un serotipo viral circula ha aumentado de forma constante, lo que favorece la incidencia de más casos de infecciones secundarias, y en consecuencia, un aumento del riesgo de DH/SSD.

¿Es diferente la expresión clínica de la enfermedad, en la región?

En comparación con las observaciones de países asiáticos, donde DH se limita casi por completo a niños de corta edad, en las Américas grupos de mayor edad se han visto ampliamente involucrados (Bravo, Guzmán, & Kouri, 1987; Gubler, 1986, 1987; Halstead, 1988; Kouri, Guzmán, Bravo, & Triana, 1981; Kouri, Guzmán, & Bravo, 1987; Rigau-Pérez, 1997; Scott, Nimmannitya, Bancroft, & Mansuwan, 1976; Sumarmo et al., 1983a; Zagne et al., 1994). Por ejemplo, durante el brote venezolano de 1989, cerca de una tercera parte de las muertes se presentaron en pacientes de más de 14 años de edad, mientras que en el brote cubano de 1997, todas las muertes correspondían a adultos (Kouri, Guzmán, & Bravo, 1987). Además, en Puerto Rico entre 1990 y 1991, la media de edad registrada de los pacientes fue 38 años (Rigau-Pérez, 1997), y durante el brote en Cuba de DH/SSD, la frecuencia DH/SSD fue más alta entre los adultos de sexo femenino²². Cabe destacar que se ha notado un aumento en el porcentaje de casos de DH en individuos mayores de 15 años en Malasia y las Filipinas en años recientes (World Health Organization, 1993); sin embargo, niños de corta edad siguen siendo el grupo de edad predominantemente afectado (Sumarmo et al., 1983b; World Health Organization, 1993).

Muchos factores potenciales podrían influir en el tipo y severidad de la enfermedad que se deriva de cualquier epidemia de dengue (Rigau-Pérez, 1997). La respuesta inmune del huésped parece ser un factor principal. La infección secuencial con diferentes serotipos virales de dengue en la presencia de anticuerpos no neutralizantes ha sido fuertemente incriminada con la incidencia de DH/SSD (Halstead, 1988; Kouri, Guzmán, & Bravo, 1987; Rigau-Pérez, 1997), y se han documentado rara vez casos de DH/SSD en pacientes con infección primaria (Bravo, Guzmán, & Kouri, 1987; Gubler, 1986, 1987; Scott, Nimmannitya, Bancroft, & Mansuwan, 1976). Factores individuales, como la edad, el sexo, antecedentes genéticos, y enfermedades subyacentes, podrían tener a su vez alguna participación (Gubler, 1986; Halstead, 1988; Kouri, Guzmán, & Bravo, 1987; Scott, Nimmannitya, Bancroft, & Mansuwan, 1976).

La severidad de la infección del virus de dengue parece estar bajo la influencia de la raza. Por ejemplo, individuos blancos en Cuba fueron afectados de manera más significativa que los negros y mulatos por DH/SSD en los dos brotes recientes (Halstead, 1993; Kouri, Guzmán, Bravo, & Triana, 1981; Kouri et al., 1998). A diferencia de la mayoría de los países latinoamericanos, Cuba posee un predominio de blancos, negros y mulatos en su población, y carece de amerindios o mestizos, ya que la población nativa fue completamente exterminada durante la época colonial.

A medida que la epidemia progresa, algunos países de Latinoamérica han registrado un aumento constante y significativo en la proporción de casos totales que presentan DH o DH/SSD, y en las tasas de casos con mortalidad por DC o DH/SSD (M. G. Guzmán, Kouri, & Halstead, 2000). El mencionado aumento se explica a través del hecho de que una parte de la población de los anticuerpos que luchan contra un serotipo del virus de dengue surgido luego de previas infecciones primarias naturales reaccionan con determinantes de “neutralización” encontrados en un serotipo diferente. Estos anticuerpos heterotípicos no impiden una infección secundaria de dengue, pero sirven para reducir la enfermedad a dolencias leves o infecciones asintomáticas. No obstante, un subgrupo del nuevo serotipo viral que se multiplica en el huésped inmune al serotipo precedente podría escapar de la neutralización heterotípica. Cuando se inoculan estos virus en nuevos huéspedes que son inmunes al serotipo anterior, quedan libres para interactuar con los más abundantes anticuerpos que contribuyen con la enfermedad, de tal forma que se produce una enfermedad severa (M. G. Guzmán, Kouri, & Halstead, 2000).

Los adultos presentan una menor probabilidad que los niños para sufrir SSD. En efecto, en un estudio retrospectivo de 108 malasio adultos con DH, la morbilidad fue significativa (29,4%), pero la tasa de letalidad permaneció baja (2,0%). El nivel más bajo de plaquetas se presentó en el día 6 de la fiebre. Se observó hiponatremia en 46,8% de los casos (Ibrahim & Cheong, 1995).

Algunas manifestaciones clínicas de dengue en los adultos difieren de aquellas que se describen usualmente en niños. Por ejemplo, se encontró hematomegalia en sólo 10,5% de los adultos; en los niños es de más de 70% (Bhamarapavati, Tuchinda, & Boonyapaknavik, 1967; Pancharoen, Mekmullica, & Thisyakorn, 2001).

Pero a diferencia de los niños, muchos adultos con dengue, presentaron hemorragia severa gastrointestinal, o de otras áreas, que precedió al shock, el que puede ser lo suficientemente severo como para producir la muerte (Sumarmo et al., 1983a; Tsai, Kuo, Chen, & Changcheng, 1991). La necrosis hepática puede ser severa y ha sido observada en casos fatales en niños y adultos, ambos en infecciones primarias y secundarias (Halstead, 1988; Rigau-Pérez, 1997; Tsai, Kuo, Chen, & Changcheng, 1991).

Cabe destacar, que alrededor de 10% de los adultos venezolanos con dengue recientemente estudiado por nosotros (Torres JR et al, sin publicar) desarrollaron colecistitis acalculosa aguda (CAA), de acuerdo a criterios clínico y ultrasonográfico. Este último incluye: aumento de vesícula biliar con engrosamiento de pared (\geq 6 mm) y aparición de fluido pericolecístico, como un halo, dolor a palpación con la sonda de ultrasonido, o la presencia de un nivel medio de ecogenicidad no homogéneo y difuso dentro del lumen de la vesícula biliar, todos estos hallazgos se consideraron positivos. Mientras los pacientes con CAA exhibieron un aumento estadísticamente significativo en el nivel de los leucocitos sanguíneos periféricos, el resultado clínico parece no diferir de aquel de los pacientes sin CAA en lo que respecta al intervalo clínico previo a la admisión y hospitalización, o la incidencia de otras complicaciones que amenacen la vida. Detalles de nuestros hallazgos de esta dolencia reconocida recientemente, serán discutidos en otra publicación.

Existen solamente en la literatura médica informes dispersos sobre las implicaciones clínicas y patológicas de CAA que complican a los adultos con DH (Coton et al., 1999; Setiawan, Samsi, Wulur, Sugianto, & Pool, 1998; Sood, Midha, Sood, & Kaushal, 2000;

Torres, Liprandi, & Goncalvez, 2000). Sin embargo, información reciente en niños con DH sugiere que el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar de ≥ 5 mm en ultrasonografía se correlaciona con un alto riesgo de shock hipovolémico (Van Troys et al., 2000).

La relativamente común incidencia de la infección del virus de dengue en adultos de la región permite reconocer algunas implicaciones de la enfermedad en niños infectados. Este es el caso de nuestra reciente descripción de parotiditis bilateral aguda (Setiawan, Samsi, Wulur, Sugianto, & Pool, 1998; Sood, Midha, Sood, & Kaushal, 2000; Torres, Liprandi, & Goncalvez, 2000). Además, la experiencia clínica continúa acumulando información sobre el impacto de la coinfección de virus de dengue y otros agentes endémicos presentes en el área, como *Paracoccidioides braziliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Leishmania* spp. , etc.

En conclusión, DH/SSD continúa apareciendo en las Américas en un número significativo de adultos, pero no está claro si ello se relaciona con los antecedentes genéticos de las poblaciones, acontecimientos epidemiológicos, o con otros factores desconocidos.

Impacto en la salud regional y perspectivas de control

Existe poca información sobre el impacto del dengue en la región en lo que respecta a la carga que representa la enfermedad. En base a la experiencia en Puerto Rico, usando años de vida ajustados a la incapacidad (AVAI, o “DALYs”, según sus siglas en inglés) como el medio para evaluar el impacto económico del dengue, se encontró que el dengue causa la pérdida de un promedio de 658 AVAI por año por cada millón de habitantes (Torres, Liprandi, & Goncalvez, 2000). Se ha estimado que la pérdida debida al dengue es similar a las pérdidas por millón de habitantes en la región de Latinoamérica y el Caribe atribuidas a cualquiera de las siguientes enfermedades o grupos de enfermedades: el grupo de la infancia (polio, sarampión, pertussis, difteria y tétanos), meningitis, hepatitis o malaria. Esta pérdida es también de la misma magnitud de cualquiera de las siguientes enfermedades: tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual (con la excepción de el Virus de Inmunodeficiencia Humana, VIH), el grupo tropical (por ejemplo, el Mal de Chagas, Leishmaniasis), o helmintos intestinales (Coton et al., 1999). Estos resultados sugieren que cuando los recursos para la investigación y el control se distribuyen regionalmente, se le debe otorgar al dengue la misma prioridad que para muchas otras enfermedades infecciosas que son consideradas generalmente más importantes.

La actual situación de DC y DH en la región continúa siendo alarmante y debido a que la mayoría de los factores que condicionan la aparición del dengue no tienen una real posibilidad de desaparecer a corto plazo, las perspectivas para su control no parecen estar acordes a la realidad. Como la disponibilidad de una vacuna efectiva contra el dengue es aún remota, la única alternativa práctica para el control de la enfermedad hoy en día la representa los costosos programas enfocados en reducir la presencia, y si es posible, erradicar el vector de áreas urbanas fuertemente plagadas (Coton et al., 1999; Pan American Health Organization, 1997).

Ciertamente, en las décadas de los años sesenta y setenta la OPS condujo una campaña inicialmente exitosa destinada a evitar el riesgo de la fiebre amarilla urbana mediante la erradicación de *A. aegypti*. Desafortunadamente, un poco menos de veinticuatro años después, la distribución del vector en la región era prácticamente la misma que la observada antes de la campaña (T. Guzmán, Guadalupe, Kourí, & Gonzales, 1999; Istúriz, Gubler, & Castillo, 2000; Pinheiro & Corber, 1997).

La aplicación de métodos de control del vector, que incluye la reducción de los criaderos, uso de larvicidas y adulticidas químicos y de agentes de control biológico, está impedida por la reducida capacidad de los programas, la ausencia de indicadores y objetivos bien definidos de los programas, la escasa comprensión de la eficacia y la efectividad de costos de las medidas de control, particularmente en lo que concierne la reducción de la transmisión. Los principales retos epidemiológicos y operacionales de la investigación son la mejor comprensión de la dinámica de transmisión del virus y la identificación de los umbrales de transmisión (Meltzer, Reiter, Gubler, Rigau-Pérez, & Clark, 1998).

Un factor clave que se debe considerar en cualquier programa de control que requiera un componente de gran participación social es el “cambio de comportamiento”. Como en otras regiones del mundo, la prevención del dengue y los programas de control en las Américas han dependido tradicionalmente de enfoques educativos, bajo la premisa de que el conocimiento puede conducir a un cambio de comportamiento (T. Guzmán, Guadalupe, Kourí, & Gonzales, 1999; Pinheiro & Corber, 1997). No obstante, la experiencia en este y en programas similares, como la prevención y el control de VIH o enfermedades diarreicas, ha demostrado que existe muy poca correlación entre las mejoras en el conocimiento y el cambio de comportamiento. Por tanto, se debe trasladar

el énfasis en el desarrollo de intervenciones de cambio de comportamiento. Para este propósito, los ministerios de salud y las comunidades, necesitan desarrollar lazos más fuertes entre ellos y con otros asociados clave, para lograr una reducción sostenible del riesgo de infección y de la carga de la enfermedad.

La OPS informó que en 1995, se gastó sólo alrededor de US\$ 104.000.000 en actividades de control de dengue en las Américas (Pan American Health Organization, 1997). Este monto es claramente insuficiente para dicho propósito. Por consiguiente, a menos de que se asignen recursos significativamente mayores y que se lleven a cabo medidas efectivas de control de vector, los países de la región continuarán repetidas epidemias de dengue, y como consecuencia, un mayor peligro de epidemia de DH.

CONCLUSIONES

Estos datos valorados previamente demuestran que el comportamiento del dengue a lo largo de los años es dinámico y que a pesar de los constantes esfuerzos por controlar el vector y mitigar la transmisión del virus existen ciertos patrones de los brotes que coinciden con los que se presentan a nivel regional e inclusive mundial (Bennett et al., 2009) es decir, la distribución geográfica puede ser el resultado de características climáticas como la temperatura y la humedad con modificaciones en el ámbito ecológico, que han contribuido a la expansión de los vectores *Aedes aegypti* y *A. albopictus*. Por otro lado, factores demográficos como el aumento en la densidad de la población, migración humana y turismo favorecen también a la transmisión de casos de dengue (Dantés, Farfán-Ale, & Sarti, 2014) Tal es el caso de la situación actual, pues no sólo en México se ha presentado este incremento de casos en 2019, sino también de forma global después del descenso observado en el número de casos reportados de dengue en 2017 y 2018 (Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2019).

En algunos países de la Región de las Américas se ha observado un aumento del número de casos. Según la actualización epidemiológica más reciente publicada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre la Semana Epidemiológica 01 y la Semana Epidemiológica 42 de 2021 en esta región se alcanzó el mayor número de casos registrados en la historia con cerca de 2,733,635 casos (incidencia de 280 casos por 100,000 habitantes), incluyendo 1,206 defunciones.

De estos casos, 1,217,196 (44.5%) fueron confirmados por criterio de laboratorio y 22,127 (0.8%) fueron clasificados como dengue Grave, mientras que la tasa de letalidad fue de 0.04%. El total de casos reportados comprendidos en este periodo fue superior al total registrado durante los años 2016, 2017 y 2018 (Organización Panamericana de la Salud, Nov 2019) En esta actualización también se reportó que los cuatro serotipos estuvieron presentes en las Américas con la circulación simultánea de todos ellos en Brasil, Guatemala y México, lo cual aumenta la ocurrencia de casos graves de la enfermedad, mientras que en Colombia, Guadalupe, Panamá, Martinica y Venezuela circularon los serotipos DENV1, DENV-2 y DENV-3; y en Paraguay y Perú DENV-1, DENV-2 y DENV4.

Los países de las Américas con las tasas de incidencia más altas fueron: Brasil con 2,069,505 casos reportados, México con 181,625 casos, Nicaragua con 142,740 casos, Colombia con 101,129 casos y finalmente Honduras con 91,681.4,22 Sin embargo, los países con las TI más altas fueron en su mayoría Centroamericanos: Nicaragua (2,271.12 casos por 100,000 habitantes), Belice (1,021.20 casos por 100,000 habitantes), Honduras (995.51 casos por 100,000 habitantes) y El Salvador (375 casos por 100,000 habitantes). El quinto país con mayor tasa de incidencia en las Américas fue Brasil con 711.2 casos por 100,000 habitantes (Organización Panamericana de la Salud, Sept 2019).

Estos datos confirman que, a nivel mundial, en la Región de las Américas y en México, la enfermedad de dengue sigue siendo un problema de salud pública y aunque su comportamiento epidemiológico sigue un patrón cíclico de brotes influenciado por múltiples factores, es imperante tener mejores estrategias de vigilancia, diagnóstico y control integrado de vectores que mitiguen su impacto.

LISTA DE REFERENCIAS

- Bennett, S., Drummond, A., Kapan, D., Suchard, M., Munoz-Jordan, J., Pybus, O., . . . Gubler, D. (2009). Epidemic Dynamics Revealed in Dengue Evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 27(4), 811–818. <https://doi.org/10.1093/molbev/msp285>
- Bhamarapravati, N., Tuchinda, P., & Boonyapaknavik, V. (1967). Pathology of Thailand haemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 61(4), 500–510. <https://doi.org/10.1080/00034983.1967.11686519>
- Bravo, J., Guzmán, M., & Kouri, G. (1987). Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? I. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome

- (DHF/DSS). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(5), 816–820. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(87\)90041-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(87)90041-1)
- Centers for Disease, Control and Prevention. (1991). Imported Dengue --- United States, 1999 and 2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40, 519–520.
- Colan, E. (1991). Dengue epidemic--Peru, 1990. *Centers for Disease Control*, 40(9), 145–147.
- Coton, T., Debonne, J. M., Molinier, S., Chaudier, B., Gras, C., Carré, D., & Raillat, A. (1999). Cholécytite alithiasique et dengue hémorragique [Alithiasic cholecystitis and hemorrhagic dengue]. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 23(7–9), 789–790. [https://doi.org/10.1016/S1166-8598\(16\)44729-0](https://doi.org/10.1016/S1166-8598(16)44729-0)
- Dantés, H. G., Farfán-Ale, J. A., & Sarti, E. (2014). Epidemiological Trends of Dengue Disease in Mexico (2000–2011): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(11), e3158. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003158>
- Figueiredo, L., Cavalcante, S., & Simões, M. (1990). Dengue serologic survey of schoolchildren in Rio de Janeiro, Brazil, in 1986 and 1987. *Bull Pan Am Health Organ*, 24, 217–225. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2379025/>
- Gubler, D. J. (1986). The Arbovirus: Epidemiology and Ecology. *CRC Press Inc*, 11, 213.
- Gubler, D. J. (1987). Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas. *Puerto Rico health sciences journal*, 6(2), 107–111. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3313490/>
- Gubler, D. J., & Trent, D. W. (1993). Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infectious agents and disease*, 2(6), 383–393. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8012739/>
- Guzman, M. G., Kouri, G., Bravo, J., Soler, M., Vazquez, S., Santos, M., . . . Ballester, J. (1984). Dengue Haemorrhagic Fever in Cuba. II. Clinical investigations. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(2), 239–241. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(84\)90286-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(84)90286-4)
- Guzmán, M. G., Kouri, G., & Halstead, S. B. (2000). Do escape mutants explain rapid increases in dengue case-fatality rates within epidemics? *The Lancet*, 355(9218), 1902–1903. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02303-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02303-5)

- Guzman, M. G., Sariol, C., Deubel, V., Marrero, M., Kouri, G., Rosario, D., & Pelegrino, J. L. (1995). Partial Nucleotide and Amino Acid Sequences of the Envelope and the Envelope/Nonstructural Protein-1 Gene Junction of Four Dengue-2 Virus Strains Isolated during the 1981 Cuban Epidemic. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52(3), 241–246. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1995.52.241>
- Guzmán, T., Guadalupe, M., Kourí, F., & Gonzales, G. (1999). La emergencia de la fiebre hemorrágica del dengue en las Américas. Reemergencia del dengue. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 51(1), 5–13. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601999000100001
- Halstead, S. B. (1988). Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology. *Science*, 239(4839), 476–481. <https://doi.org/10.1126/science.3277268>
- Halstead, S. B. (1993). Pathophysiology and pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *New Delhi: Prasert Thongcharoen*, 1–250.
- HAYES, E. B., & GUBLER, D. J. (1992). Dengue and dengue hemorrhagic fever. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 11(4), 311–317. <https://doi.org/10.1097/00006454-199204000-00010>
- Herrera-Basto, E., Zarate, M. L., Prevots, D. R., Sepulveda-Amor, J., & Silva, J. L. (1992). First Reported Outbreak of Classical Dengue Fever at 1,700 Meters above Sea Level in Guerrero State, Mexico, June 1988. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 46(6), 649–653. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.46.649>
- Ibrahim, N. M., & Cheong, I. (1995). Adult dengue haemorrhagic fever at Kuala Lumpur Hospital: retrospective study of 102 cases. *The British journal of clinical practice*, 49(4), 189–191. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7547159/>
- Istúriz, R. E., Gubler, D. J., & Castillo, J. B. D. (2000). Dengue And dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infectious Disease Clinics of North America*, 14(1), 121–140. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70221-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70221-x)
- Kouri, G., Guzmán, G., Bravo, J., & Triana, C. (1981). Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. *Bulletin of the World Health*

- Organization*, 67(4), 375–380. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2805215/>
- Kourí, G., Guzmán, M., & Bravo, J. (1986). Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bulletin of the Pan American Health Organization*, 20(1), 24–30. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3768589/>
- Kouri, G., Guzmán, M., & Bravo, J. (1987). Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(5), 821–823. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(87\)90042-3](https://doi.org/10.1016/0035-9203(87)90042-3)
- Kouri, G., Guzmán, M., Valdés, L., Carbonell, I., Rosario, D., & Vázquez, S. (1998). Reemergence of Dengue in Cuba: A 1998 Epidemic in Santiago de Cuba. *Emerging Infectious Diseases*, 4(1), 85–88. <https://doi.org/10.3201/eid0401.980111>
- Lange, W., Beall, B., & Denny, S. (1992). Dengue fever: a resurgent risk for the international traveler. *American family physician*, 45(3), 1161–1168. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1543101/>
- Meltzer, M. I., Reiter, P., Gubler, D. J., Rigau-Pérez, J. G., & Clark, G. G. (1998). Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984–1994. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59(2), 265–271. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.265>
- Nahrwold, D. L. (1997). Acute Cholecystitis. En *Sabiston D* (15.^a ed., pp. 1126–1131). Saunders, Philadelphia: Textbook of Surgery.
- Nimmannitya, S., Thisyakorn, U., & Hemsrichart, V. (1987). Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 18(3), 398–406. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3433170/>
- Organización Panamericana de la Salud. (2019, noviembre). *Actualización Epidemiológica: Dengue*. Washington, D.C. OPS/OMS. Recuperado de https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=50965-11-de-noviembre-de-2019-dengue-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=en
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2019). Indicadores de Dengue/Organización Mundial de la Salud. *Plataforma de Información en Salud de las Américas*. Recuperado de <https://opendata.paho.org/en/dengue-indicators>

- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. (2019, septiembre). *Actualización Epidemiológica: Dengue*. Washington, D.C. OPS/OMS. Recuperado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51844>
- P.A.H.O. (1990). Dengue hemorrhagic fever in Venezuela. *Institutional Repository for Information Sharing*, 11–17. Recuperado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/39291?show=full&locale-attribute=es>
- PanAmerican Health Organization. (1997). The feasibility of eradicating *Aedes aegypti* in the Americas. *Revista panamericana de salud publica*, 1(1), 68–71. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9128110/>
- Pancharoen, C., Mekmullica, J., & Thisyakorn, U. (2001). Primary dengue infection: what are the clinical distinctions from secondary infection? *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 32(3), 476–480. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11944702/>
- Pinheiro, F., & Corber, S. (1997). Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World health statistics quarterly. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales*, 50(3), 161–169. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9477544/>
- Rigau-Pérez, J. G. (1997). Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990–1991. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 1(5), 381–388. <https://doi.org/10.1590/s1020-49891997000500007>
- Salas, R. A., Tovar, D., & Barreto, A. (1998). Serotypes and genotypes of dengue virus circulating in Venezuela, 1990–1997. *Acta Científica Venezolana*, 49, 33–37. Recuperado de <https://europepmc.org/article/MED/10030052>
- Schneider, J., & Droll, D. (2001). A timeline for dengue In the Americas to December 31, 2000 and noted first. *Pan American Health Organization*. Recuperado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/A%20timeline%20for%20dengue.pdf>
- Scott, R. M., Nimmannitya, S., Bancroft, W. H., & Mansuwan, P. (1976). Shock Syndrome in Primary Dengue Infections *. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 25(6), 866–874. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1976.25.866>

- Setiawan, M. W., Samsi, T. K., Wulur, H., Sugianto, D., & Pool, T. N. (1998). Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatric Radiology*, *28*(1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s002470050281>
- Sood, A., Midha, V., Sood, N., & Kaushal, V. (2000). Acalculous cholecystitis as an atypical presentation of dengue fever. *The American Journal of Gastroenterology*, *95*(11), 3316–3317. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03316.x>
- Sprenger, D., & Wuithiranyagool, T. (1986). The discovery and distribution of *Aedes albopictus* in Harris County, Texas. *Journal of the American Mosquito Control Association*, *2*(2), 217–219. Recuperado de <https://europemc.org/article/MED/3507493>
- Sumarmo, Wulur, H., Jahja, E., Gubler, D. J., Suharyono, K., & Sorensen, K. (1983a). Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia. *Bulletin of the World Health Organization*, *61*(4), 693–701. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6605216/>
- Sumarmo, Wulur, H., Jahja, E., Gubler, D. J., Suharyono, W., & Sorensen, K. (1983b). Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia. *Bulletin of the World Health Organization*, *61*(4), 693–701. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6605216/>
- Torres, J. R., Liprandi, F., & Goncalvez, A. P. (2000). Acute Parotitis Due to Dengue Virus. *Clinical Infectious Diseases*, *31*(5), e28-e29. <https://doi.org/10.1086/317454>
- Tsai, C. J., Kuo, C. H., Chen, P. C., & Changcheng, C. S. (1991). Upper gastrointestinal bleeding in dengue fever. *The American journal of gastroenterology*, *86*(1), 33–35. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1986551/>
- van Troys, H., Gras, C., Coton, T., Deparis, X., Tolou, H., & Durand, J. P. (2000). Dengue hémorragique d'importation: à propos d'un cas ayant présenté des signes de cholécystite aiguë alithiasique [Imported dengue hemorrhagic fever: aprops of 1 case presenting with signs of acute alithiasic cholecystitis]. *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial*, *60*(3), 278–280. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11258064/>
- World Health Organization. (1993). Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever. *Regional Office for South-East Asia, South-East Asia Series*, *22*, 1–8. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205538>

Zagne, S., Alves, V., Nogueira, R., Miagostovich, M., Lampe, E., & Tavares, W. (1994). Dengue haemorrhagic fever in the state of Rio de Janeiro, Brazil: a study of 56 confirmed cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(6), 677–679. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(94\)90225-9](https://doi.org/10.1016/0035-9203(94)90225-9)