

Dengue: actualidades y características epidemiológicas en México

Dengue: news and epidemiological characteristics in Mexico

Dr. Edgar Dehesa López*, Dr. Aldo Fernando Adrián Gutiérrez Alatorre

Departamento de Medicina Interna, Hospital Civil de Culiacán, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v9.n3.006>

Recibido 13 de enero de 2019, aceptado 22 de mayo de 2019

RESUMEN

El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica, de etiología viral, transmitida por los mosquitos del género *Aedes* siendo esta una de las principales enfermedades virales transmitidas de forma vectorial y con gran repercusión epidemiológica a nivel mundial. Entre las manifestaciones clínicas se encuentra fiebre, ataque al estado general, hemorragia y en su forma más grave choque hipovolémico que puede llevar a la muerte. En los últimos años se han realizado cambios tanto en diagnóstico, clasificación y descubrimiento de un nuevo serotipo, la caracterización epidemiológica es fundamental para su adecuado seguimiento, tratamiento y prevención.

Palabras clave: Dengue, hemorragia, NS1.

ABSTRACT

Dengue fever is a systemic infectious disease of viral etiology transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes*, this being one of the main viral diseases transmitted in a vectorial way and with great epidemiological repercussion worldwide. Clinical manifestations include fever, attack to the general state, hemorrhage and hypovolemic shock that can lead to death. In recent years, have been made changes in the diagnosis, classification and discovery of a new serotype. Epidemiological characterization is fundamental for proper follow-up, treatment and prevention.

Keywords: Dengue, hemorrhage, NS1

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica, de etiología viral, transmitida por los mosquitos del género *Aedes*, siendo esta una de las principales enfermedades virales transmitidas de forma vectorial y con gran repercusión epidemiológica a nivel mundial.¹

El estudio y conocimiento del dengue se remonta desde el siglo I DC reportado por manuscritos de

una antigua enciclopedia de medicina china que describía los síntomas clásicos de la infección por esta entidad, sin embargo, no fue hasta 1943 cuando Ren Kimura y Susumu Hotta aislaron por primera vez el agente.²

Tipo de virus

El virus del dengue pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. A nivel molecular cuenta con 5 serotipos (DENV 1-5), en cuanto a las características del genoma viral encontramos una partícula esférica de 40-50 nm cubierta por una envoltura de glicoproteína y ARN mensajero de

*Correspondencia: Dr. Edgar Dehesa López, Eustaquio Buelna No.91 Col. Gabriel Leyva. C.P. 80030. Culiacán Sinaloa, Tel. (667) 7132606, Cel. (667) 3032708, Correo: edgar.dehesa@gmail.com

sentido positivo único de 11 kilobases de longitud presentando la siguiente conformación de marco de lectura³ Figura 1.



Figura 1. C: cápside, prM: Membrana precursora, E: envoltura (proteínas estructurales) NS1-5 proteínas no estructurales.³

Características del genoma viral DENV

Desde su aislamiento en 1943 se han encontrado 4 serotipos de DENV (DENV 1-4), sin embargo, se agregó un quinto serotipo (DENV 5) anunciado en octubre de 2013 después de su aislamiento en 2007 en Malasia⁴, de los anteriores todos son causantes de dengue sin embargo se han asociado a mayor severidad a los serotipos 2 y 3 siendo estos los principales responsables de mortalidad a nivel global.^{5, 6}

Distribución geográfica

La distribución geográfica de los serotipos es global, encontrándose los serotipos 1 al 4 en Latinoamérica y específicamente en México en donde desde el 2008 el Departamento para la Vigilancia Epidemiológica y Viroológica del InDRE implementó un nuevo algoritmo de diagnóstico del dengue, que utiliza la Red de Laboratorios Estatales de Salud Pública identificando los serotipos a partir de muestras positivas a la proteína NS1 por ensayo inmunoenzimático (ELISA), en 2009 se analizaron 6,336 muestras de suero encontrándose un 83% de coincidencia de casos con un DENV 1

positivo, un 16.67% positivo para DENV 2 y menos del 1 % positivos para DENV 3 Y 4 [7] presentando una mayor distribución por entidad federativa en los estados de Jalisco, Michoacán y Colima.^{7,8}

Vector

El dengue es la segunda enfermedad humana conocida que es transmitida por medio de un vector (siendo el primero la fiebre amarilla), dicho conocimiento data de hace poco más de 110 años (en 1906)². La especie más conocida del vector es el díptero de la especie *Aedes aegypti* (Linnaeus 1762), encontrándose en los trópicos y subtropicales, a una altura hasta los 1760 metros sobre el nivel del mar, pero no descartando alturas más allá de los 2000 metros sobre el nivel del mar como se encontró en 2015 en Colombia y en la ciudad de Puebla en México.⁹ El díptero *Aedes aegypti* pertenece a la familia Culicidae la cual consta de 20 géneros, especulándose ser originario de Etiopía.¹⁰

Respuesta inmune ante la infección

El virus del dengue entra a las células del hospedero a través de receptores dependientes de clatrina en células dendríticas y en moléculas específicas de adhesión intercelular como la molécula 3 de adhesión no integrina, después de la endocitosis existe un cambio conformacional dependiente del PH por el cual permite la liberación de ARN viral del endosoma, seguido a esto la traducción en el retículo endoplasmático y la replicación

del agente viral, después de lo anterior el ARN con la proteína de la cápside y de aquí brota en el retículo endoplasmático para adquirir una membrana lipídica recubierta con proteínas de membrana (prM/M) entonces el virión sale por la secreción del huésped. (Figura 2).¹¹

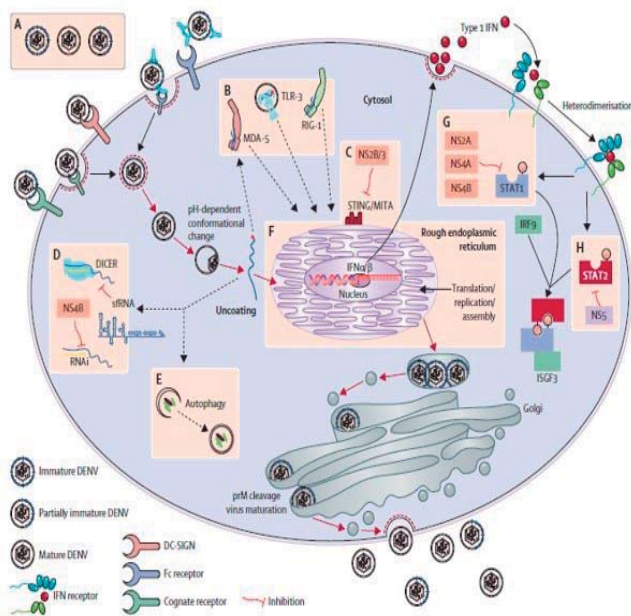


Figura 2. El ciclo de vida del virus del dengue y subversión de la respuesta antiviral celular.¹¹

DENV = virus del dengue. SfrRNA = ARN de flavivirus subgenómico. TLR = receptor de tipo peaje. Las flechas rojas muestran el ciclo de vida del virus del dengue. La subversión de la respuesta antiviral celular se indica con cuadrados marcados con letras (A-H). (A) Madurez del virus pueden afectar la infectividad y la unión y neutralización de anticuerpos. (B) Durante el aumento dependiente de anticuerpos, la infección puede alterar el receptor tipo toll, RIG-I y MDA5 señalización en

cascadas, dando lugar a la supresión de interferón α / β mediada por las respuestas antivirales. (C) Proteína 2B / 3 no estructural del virus del dengue escinde MITA (o STING) dentro de la vía de inducción del interferón para regular negativamente las respuestas antivirales. (D) El ARN del flavivirus subgenómico del virus del Dengue y el NS4B pueden interferir con el ARNi. (E) La autofagia inducida por el virus del dengue puede mejorar la replicación viral. (F) El virus del dengue, en particular NS4A, induce hipertrofia del retículo endoplasmático y manipula la respuesta desplegada de la proteína para hacer frente al estrés del retículo endoplasmático durante la infección. (G) NS2A, NS4A y NS4B cuando expresadas en conjunto pueden inhibir la fosforilación y translocación de STAT1 al núcleo. (H) El virus del dengue NS5 interfiere con la señalización de interferón α / β mediante la mediación STAT2 degradación a través del proteosoma.

Antecedente histórico epidemiológico México

En México se tiene registro de infección por dengue disponible al público por medio del boletín epidemiológico de la Dirección general de epidemiología mediante el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) iniciando el 15 de febrero de 1981, involucrando a los estados de Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, San Luis Potosí, Hidalgo, Veracruz, Campeche, Yucatán, Quintana Roo, Chiapas, Oaxaca, Nayarit, Guerrero y Sinaloa siendo este último el único con una

subdescripción de 5 localidades aledañas a Culiacán presentándose hasta 1981.¹²

Para conocer el comportamiento del Dengue la división de epidemiología del IMSS durante el período de 1979 al 2001 decidió realizar un estudio ecológico utilizando las tasas de incidencia anuales a nivel institucional y por delegación, como resultado se encontró que los primeros casos en población derechohabiente se presentaron en 1979; durante ese año se registraron un total de 9,721 enfermos en nueve delegaciones: Chiapas, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, San Luis Potosí, Tamaulipas, Veracruz Norte, Veracruz Sur y Yucatán, para una tasa de 48.7 por cien mil derechohabientes. En 1980 ocurrió la mayor incidencia registrada a nivel nacional y se agregan a la lista de delegaciones notificantes: Tabasco, Campeche, Morelos, Nuevo León y Coahuila. Durante los años siguientes, aunque en forma insidiosa la expansión de la epidemia fue constante, de manera que actualmente se han presentado brotes en al menos 22 de ellas mismo comportamiento que se describe de manera gráfica en la figura 3.

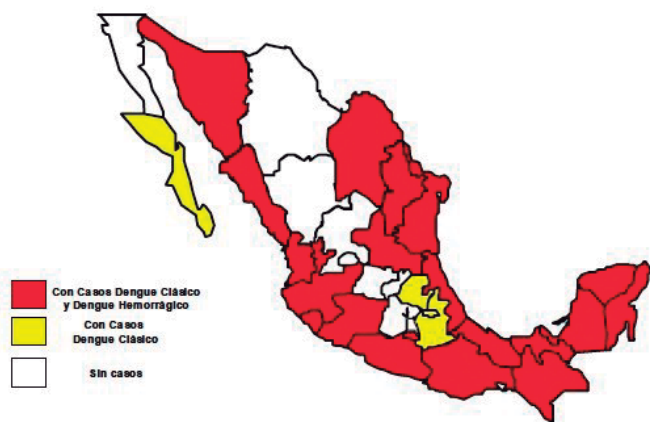


Figura 3. Delegaciones con dengue en la república mexicana de 1979-2001¹³

En 2014 se efectuó un estudio binacional a lo largo de la frontera entre Estados Unidos y México buscando la relación entre casos nuevos de dengue en el condado de Yuma y el viaje entre los pacientes a Sonora, en donde se determinaron las características epidemiológicas de dicha población, evaluaciones de la casa y el patio fueron realizadas para identificar durante septiembre-noviembre 2014, un total de 52 laboratorios confirmados. Se identificaron casos de dengue en San Luis Río Colorado, Sonora: 30 (58%) por detección de NS1, 21 (40%) por detección de DENV IgM, y 1 (2%) por NS1 y RT-PCR. Treinta y dos (62%) pacientes eran mujeres; La mediana de edad fue 34,5 años (rango = 0-76 años). Las fechas de comienzo del síntoma variaban del 20 de septiembre al 13 de noviembre. Los signos y síntomas más comunes notificados fueron fiebre (100%), dolor de cabeza (98%), artralgia (92%) y mialgia (90%) Tres (6%) pacientes cumplieron con la definición de caso de dengue hemorrágico y 11 (21%) fueron hospitalizados, el porcentaje de pacientes que viajaron a Sonora previo a la infección llegó al 66%.^{14,23}

Características epidemiológicas

Entre los diferentes estudios que se han realizado en donde se ha hecho una caracterización de la clínica en los pacientes desde un enfoque epidemiológico siempre se toma como punto el género, la edad, la tensión arterial, datos de sangrado y de daño a órgano blanco. En 2014 se realizó por parte de la Universidad Autónoma de

México y el Hospital General de México un estudio retrospectivo que recolectaba la información epidemiológica desde 1990 y 2011 realizando una caracterización clínica, en ella se encontró lo siguiente: que en la distribución por edad, la mayor tasa de incidencia se encontraba en la población de 25-44 años de edad, con una tasa promedio anual de 30.7 lo cual presenta un golpe duro a la economía siendo esta la población más productiva del país, sin embargo en la segunda década del estudio la cual fue comprendida del 2000 al 2009 la tasa de incidencia más alta se desplazó hacia la población juvenil de 15 a 24 años de edad, este comportamiento no ha sido único de México puesto que en países de centro américa se ha visto la misma tendencia, inclusive en países asiáticos el dengue se ha tornado en una enfermedad mayormente pediátrica.¹

Medio ambiente

En el pleno de la 27a Conferencia Sanitaria Panamericana celebrada en 2007 se cuestionó sobre el impacto que tiene el medio ambiente en la génesis y propagación del dengue en las Américas, se reafirmó la importancia de la eliminación de criaderos de mosquitos más comunes que resultan de actividades diarias como las zonas de construcción, el desecho inadecuado de los neumáticos, barriles al descubierto y otros recipientes de agua al descubierto utilizados a diario.¹⁵

Cobertura de saneamiento

Se encontró que la cobertura de saneamiento es vital para combatir la propagación de dengue, entre 2011 y 2013 se realizaron estudios sobre el saneamiento encontrando que la incidencia con una cobertura alta de saneamiento era de solo 1.2 a 1.4 por cada 100,000 habitantes en contraste con 462.7 y 411.8 por cada 100,000 habitantes en 2011 y 2013 respectivamente con una cobertura baja.¹⁵

CUADRO CLÍNICO

Dengue sin datos de alarma

Si bien el dengue es conocido por ser una entidad febril que puede tener manifestaciones hemorrágicas existe una gama importante de signos y síntomas que componen su cuadro clínico. La fiebre es el componente prevalente en todas las formas de dengue, esta es súbita sin predominio de horario y con temperatura que pueden llegar a los 40 °C, aunado a ello se acompaña de al menos dos de los siguientes síntomas: cefalea frontal intensa, dolor retroocular, mialgias, artralgias, fotofobia, exantema rubeoliforme y pruriginoso, epistaxis, anorexia, dolor abdominal leve (encontrándose por lo general confinado a flancos), náusea y vomito con una presentación aproximada de una semana, epistaxis, gingivorragia o metrorragia, secundarias a fiebre que puede ocasionar estas manifestaciones por vasodilatación y aumento de la fragilidad capilar.¹⁶

Dengue con datos de alarma

Se distingue por presentar fiebre y datos de fuga capilar como ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, edema periorbitario o de miembros inferiores e hipoalbuminemia. Se acompaña de trombocitopenia $< 100,000$ plaquetas/mm³ y puede haber hemorragia cutánea, gingivorragia, epistaxis, sangrado del tubo digestivo, hematuria, sangrado pulmonar, así como sangrado oculto (hemorragia intracraneal, torácica o abdominal).^{16, 17}

Dengue grave

El dengue grave es una complicación potencialmente mortal porque cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. Los signos que advierten de esta complicación se presentan entre 3 y 7 días después de los primeros síntomas y se acompañan de un descenso de la temperatura corporal (menos de 38 °C) y son los siguientes: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, respiración acelerada, hemorragia gingival, fatiga, inquietud y presencia de hematemesis. Las siguientes 24 a 48 horas de la etapa crítica pueden ser letales.¹⁸

Clasificación

Los grupos expertos de consenso en América Latina (Habana, Cuba, 2007), Asia Suroriental (Kuala Lumpur, Malasia, 2007), y en las oficinas principales de la OMS en Ginebra, Suiza en 2008 acordaron que: “el dengue es una sola enfermedad con presentaciones clínicas diferentes y a

menudo con evolución clínica y resultados impredecibles”, por lo cual se decidió realizar una clasificación de casos de dengue en base a la gravedad de la misma como lo muestra la figura 4.



Figura 4. Tipos de casos de dengue por gravedad OMS guía 2009.¹⁹

Criterios clínicos para dengue sin signos de alarma

La OMS en su última guía de manejo que el paciente que se encuentre con signos y síntomas de Dengue probable es aquel que viva en áreas endémicas de dengue ó ha viajado a ellas fiebre y dos o más de los siguientes criterios:

- Náuseas, vómito, erupción cutánea, molestias y dolor además de prueba de torniquete positiva, leucopenia, cualquier signo de alarma. Si cumplen con lo anterior será necesario solicitar a estos pacientes estudios de laboratorio entre los que se pedirá determinación de NS1, así como IgG e IgM.¹⁹

Signos de alarma y criterios para dengue grave

Entre los signos de alarma que se presentan en el dengue se encuentran: dolor abdominal intenso

o abdomen doloroso a la palpación, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos, sangrado de mucosas, letargia, agitación además de: Hepatomegalia >2 cm. En las pruebas de Laboratorio: aumento del hematocrito concurrente con rápida disminución del número de plaquetas, todas estas alteraciones deben ser observadas y tratadas en un ámbito hospitalario dado el peligro de presentar dengue grave, este último presentándose cuando existe: Extravasación grave de plasma que conduce a: choque (SCD) acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria sangrado intenso según la evaluación del médico tratante compromiso orgánico grave a nivel de hígado: AST o ALT 1000, sistema nervioso central: Alteración de la conciencia, corazón y otros órganos.¹⁸

Alteraciones bioquímicas

En 2013 se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte en donde se comparó la asociación temprana de los niveles elevados de la lactatodeshidrogenasa (LDH), la creatinina-cinasa (CK), la proteína C reactiva (PCR) y la disminución de los niveles de albumina con las complicaciones por dengue, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de los marcadores bioquímicos LDH, PCR y albúmina, pero no en los de la CK, los puntos de corte fijados son de LDH, 400 U/L, CK, 48 mg/dl, y PCR, 9,8 mg/L. y en albúmina el límite inferior normal

de 4 mg/dl. Al inicio de la enfermedad tener niveles de PCR por debajo de 9.8 mg/dl y LDH menor de 400 U/L podía disminuir el riesgo de presentar dengue grave y datos de alarma, en contraste presentar niveles de albumina menores de 4mg/dl incrementan 3,46 veces el riesgo de presentar un cuadro clínico complicado.²⁰

Diagnóstico

Para el diagnóstico confirmatorio del dengue, se requiere la determinación positiva de anticuerpos IgM, la detección positiva de IgG o la detección del antígeno NS1 en suero. El diagnóstico definitivo se realiza mediante el aislamiento del virus,²⁰ sin embargo, el diagnóstico es más complejo que solo los resultados positivos de las pruebas antes mencionadas, la respuesta de los anticuerpos a la infección difiere de acuerdo con el estado inmunitario del huésped, cuando la infección del dengue se presenta en personas que no han sido previamente infectadas con un flavivirus ni inmunizadas con una vacuna de flavivirus (por ejemplo, para fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapata), los pacientes desarrollan una respuesta primaria de anticuerpos caracterizada por un lento aumento de anticuerpos específicos.¹⁸

La evolución temporal de las elevaciones en las inmunoglobulinas se puede resumir en la figura número 5.

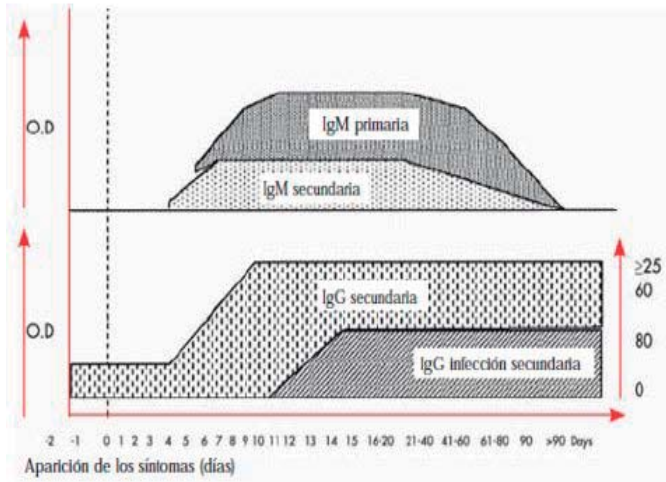


Figura 5. Línea de tiempo aproximada de las infecciones primarias y secundarias por el virus del dengue.¹⁸

Detección de NS1

La proteína no estructural NS1 es considerada un importante marcador de diagnóstico para la infección aguda desde el primer día después del inicio de la infección, Si bien a nivel mundial la búsqueda de IgM por ELISA es el método diagnóstico más extendido tiene la desventaja del periodo de ventana de 4 a 6 días, existen estudios comparativos entre el uso de NS1 e IgM para el diagnóstico de dengue, uno de los más recientes publicados por el departamento de microbiología de la universidad de Quaid-i-Azam en Pakistán reveló que la detección del antígeno NS1 tiene una mayor tasa de sensibilidad en comparación con IgM ELISA y que la PCR en tiempo real para la confirmación temprana de laboratorio de la infección por dengue.²¹

Algoritmo de laboratorio para el diagnóstico de dengue en México

Este algoritmo involucra la calidad y la oportunidad de la información generada por el componente de laboratorio que coadyuva en la prevención y control del dengue; el algoritmo se muestra en la Figura 6.

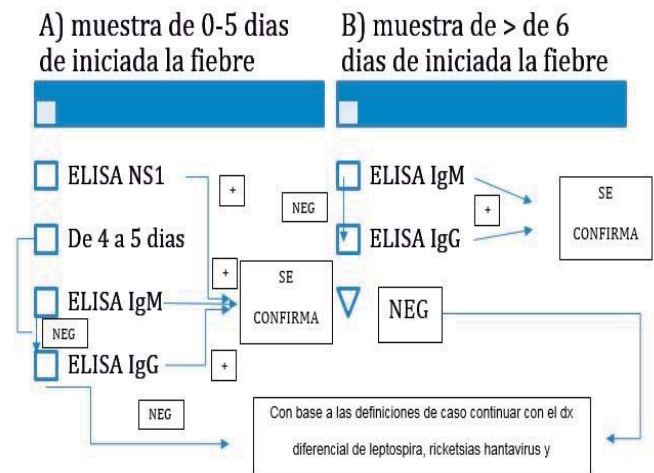


Figura 6. Algoritmo de laboratorio para diagnóstico de dengue.²²

TRATAMIENTO

La OMS en 2009 integró su guía para manejo de pacientes con dengue, en ella se diferencian en tres grupos (grupos A, B y C).

El grupo A es conformado por pacientes que pueden ser manejados de manera ambulatoria y que no tienen signos de alarma, además de tolerar volúmenes adecuados de líquidos vía oral y presentando diuresis con un intervalo mínimo de 6 hrs, deben ser controlados diariamente para seguir la evolución de la enfermedad (disminución del número de leucocitos, disminución de la fiebre y presencia de signos de alerta) hasta que estén fuera

del período crítico, quedando proscrito todo AINE con especial cuidado en el uso de aspirina por el riesgo de síndrome de Reye, se recomienda el uso de paracetamol para fiebre alta si el paciente se presenta con incomodidad y/o dolor sin exceder la dosificación a más de cada 6 hrs al día.^{18, 19}

Los pacientes del grupo B están conformados por aquellos que presentan signos de alarma y necesitan de manejo intrahospitalario, incluye a los pacientes con signos de alerta, a aquellos con condiciones coexistentes que pueden complicar el dengue o su manejo (como embarazo, infancia, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, falla renal, enfermedades hemolíticas crónicas) se debe medir el hematocrito previo a la terapia de líquidos, usando cristaloides a 5-7 ml por kilogramo hora durante las primeras 2 horas, a continuación se debe reducir a 3-5 ml por kilogramo por 4 horas y por último reducir 2 a 3 ml por kg por hora dependiendo de la respuesta clínica, secundario a esto se debe de reevaluar el hematocrito total, si este se presenta igual o el aumento es mínimo se debe continuar con la misma tasa de aplicación (2-3 ml/kg por hora) durante otras 2 a 4 horas. Si los signos vitales están empeorando y el hematocrito está subiendo rápidamente, aumentar la tasa a 5-10 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, esperando un índice urinario mínimo de 0.5 ml/kg por hora.^{18,25}

En el grupo C se encuentran pacientes que requieren tratamiento de emergencia y remisión urgente cuando tienen dengue grave, necesitan por

ende tratamiento intrahospitalario con acceso a unidades de cuidados intensivos y banco de sangre, la reanimación con líquidos es la medida esencial en los pacientes, realizando una estimación de requerimiento de líquidos de forma individualizada, recordando que en pacientes con obesidad es necesario hacer el cálculo en base del peso ideal y no del real, se debe iniciar la reanimación con líquidos intravenosos con soluciones isotónicas de cristaloides, 5 a 10 ml/kg por hora durante una hora, luego, se debe evaluar nuevamente la condición del paciente (signos vitales, tiempo de llenado capilar, hematocrito, producción de orina), si existe mejoría clínica se deben reducir gradualmente a 5-7 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, luego a 3-5 ml/kg por hora durante 2 a 4 horas, luego a 2-3 ml/kg por hora, y luego según el estado hemodinámico, el cual puede mantenerse hasta por 24-48 horas.^{18,26,27}

PREVENCION

Vacunación contra dengue

Las medidas de prevención y control centradas en vigilancia epidemiológica y control de vectores han resultado parcialmente efectivas y costosas, por lo que el desarrollo de una vacuna contra el dengue ha creado grandes expectativas entre las autoridades sanitarias y las comunidades científicas en el mundo. Sólo la vacuna CYD-TDV, producida por Sanofi-Pasteur, ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados fase 3. No obstante

a pesar de la importante contribución que esto significa para el desarrollo de una vacuna contra el dengue, los tres estudios clínicos fase 3 de CYD-TDV y el Metaanálisis de seguimiento a largo plazo derivado de los mismos proporcionan evidencia de que esta vacuna tiene una eficacia parcial para proteger contra dengue virológicamente confirmado.^{28,29}

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Sinaloa, al Hospital Civil de Culiacán, a Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, a mis maestros, compañeros y amigos y sobre todo a la ciudad de Culiacán por hacer posible este trabajo.

REFERENCIAS

1. Torres GI, Cortés PD, Becker I. Dengue en México: análisis de dos décadas. *Gac Med Mex* 2014; 150 (2):1-6
2. Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev.* 1990;(1):376-396.
3. Cucunawangsih, Lugito NPH. Trends of Dengue Disease Epidemiology. *Virology* 2017; 8:1178122X17695836. doi: 10.1177/1178122X17695836. eCollection 2017.
4. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India.* 2015;71(1):67-70. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.09.011. Epub 2014 Nov 24.
5. Jiménez MM, Arias J, Carrasquilla G. Seroprevalencia de la infección por dengue en los municipios de Armenia, Calarcá, La Tebaida y Montenegro en el departamento del Quindío 2014. *Biomedica* 2017;37(1)34-41. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3208>
6. Granger D, Leo YS, Lee LK, Theel ES. Serodiagnosis of dengue virus infection using commercially available antibody and NS1 antigen ELISAs. *Diagn Microbiol Infect Dis.*2015;88(2):120-124
7. Navarrete J, Vázquez JL, Vázquez JA, Gómez H. Epidemiología del Dengue y Dengue Hemorrágico en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). *Rev. peru. epidemiol* 2002;10.1:1-13.
8. Thirión-Icaza J. El Mosquito *Aedes aegypti* y el dengue en México. *Bayer Environmental Science.* ISBN 03-2004-010911491600-01; 2017;2(1):1-152
9. Ruiz-López F, González-Mazo A, Vélez-Mira A, Gómez GF, Zuleta L, Uribe S, et al. Presencia de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) y su infección natural con el virus del dengue en alturas no registradas para Colombia. *Biomedica* 2016;36(2):1-6
10. Simmons CP, Farrar J, Nguyen VVC, et al. Current concepts: dengue. *N Engl J Med.* 2012;366(14)23-62
11. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet.* 2014;385(14):1-13.
12. Subsecretaria de salubridad dirección general de epidemiología. Situación epidemiológica del dengue hemorrágico en México. *Boletín* 1981. Dirección General de Epidemiología.1981;1(1)1-8

13. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica sistema único de información. Boletín epidemiológico. Dirección general de epidemiología. 2017;34(27):1-68
14. Jones JM, Lopez B, Adams L, Gálvez FJN, Núñez AS, Santillán NAH et al. Binational dengue outbreak along the United States–Mexico border— Yuma County, Arizona, and Sonora, Mexico, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(19):495-499
15. San Martín JL, Brathwaite-Dick O. La Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y el Control del Dengue en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;21(1):55-63
16. Fajardo-Dolci G, Meljem-Moctezuma J, Vicente-González E, Venegas-Páez FV, Mazón-González B, Aguirre-Gas HG. El dengue en México Conocer para mejorar la calidad de la atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50(6):631-639
17. Agudelo IY, Piedrahita LD, Álvarez LG, Avendaño E, Bedoya G, Restrepo BN. Factores asociados a extravasación plasmática en pacientes con dengue de Antioquia y Chocó entre el 2000 y 2013. *Rev CES Med*. 2015;29(1):23-34
18. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Geneva: World Health Organization World Health Organization.; 2009.
19. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(9):1-15
20. Villar-Centeno LÁ, Lozano-Parra A, Salgado-García D, Herrán ÓF. Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. *Biomedica*. 2013;33(1):63-69.
21. Suleman M, Faryal R, Alam MM, Sharif S, Shaukat S, Aamir UB, et al. NS1 antigen: A new beam of light in the early diagnosis of dengue infection. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(12):1212-1214
22. Fernández-Salas I, Flores-Leal A. El papel del vector *Aedes aegypti* en la epidemiología del dengue en México. *Salud Publica Mex* 1995;37(1):45-52
23. Dirección General de Epidemiología. Perfil Epidemiológico de Dengue en México [sede web]. México: DGE, 2012. [Consultado el 18 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/publicaciones2012.html>
24. Hernández-Ávila M, Santos-Preciado JI. Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México. *Salud Publica Mex*. 2016;58(1):71-85.
25. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (Cenetec). [sede web]. Manejo del dengue no grave y el dengue grave. [Guía de práctica clínica]. México: Secretaría de Salud; 2008. [Consultado el 19 de julio de 2017]. Disponible en <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
26. Norma oficial mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la vigilancia epidemiológica. [sede web]. México: Secretaría de Salud; 2012. [Consultado el 19 de julio de 2017]. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/017ssa24.html>

27. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Latest developments and future directions in dengue vaccines. *Ther Adv Vaccines*. 2014;2(1):3-9
28. Hombach Jet al. Scientific consultation on immunological correlates of protection induced by dengue vaccines report from a meeting held at the World Health Organization. *Vaccine*. 2007;25(1):4130-4139
29. Whitehead SS. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nature Reviews Microbiology*, 2007;5(1):518-528