

Capítulo 75. Dengue

Dra. Ana Liz Rodríguez Porto

Enfermedad infecciosa viral sistémica con diseminación emergente, rápida y global en las últimas décadas, causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue (D1, D2, D3 y D4) y transmitida por mosquitos hembras del género *Aedes* sp.

La infección por el virus del dengue puede causar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que varía desde infección subclínica, enfermedad febril de aproximadamente 7 días de duración, hasta formas severas, a veces fatal, con manifestaciones de sangramiento, trombocitopenia, presentaciones inusuales con daño severo de órganos, fallo circulatorio y *shock*.

Causas

El virus del dengue es un virus RNA, pertenece a la familia Flaviviridae, género flavivirus, está integrado por cuatro serotipos (dengue 1, 2, 3 y 4), los cuales presentan una morfología y estructura genómica común, pero son antigénicamente diferentes.

Todos los serotipos pueden causar enfermedad grave y mortal, existiendo variación genética dentro de los serotipos. Algunas variantes genéticas dentro de cada serotipo parecen ser más virulentas o tener mayor potencial epidémico.

Cada serotipo proporciona una inmunidad específica para toda la vida (homotípica), así como inmunidad cruzada a corto plazo (heterotípica).

Distribución geográfica. El dengue es considerado la enfermedad viral transmitida por artrópodos de mayor prevalencia, siendo endémica en más de 100 países, y ya no solo confinado a los trópicos. Su incidencia al nivel mundial es actualmente un importante problema de salud, con 2,5 billones de personas viviendo en áreas de riesgo.

Estimados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportan más de 50 millones de infecciones por virus del dengue y alrededor de 20 000 muertes cada año, siendo el promedio de casos fatales alrededor del 5 %.

En las últimas décadas, la incidencia de fiebre por dengue se ha incrementado de forma significativa en América Latina, siendo Cuba el primer país de esta región en reportar la mayor epidemia de dengue (serotipo 1) en 1977-78 y la primera epidemia de fiebre hemorrágica por dengue (serotipo 2) en 1981.

Esta epidemia representó el acontecimiento más importante en la historia de esta enfermedad en las Américas, con más de 400 000 casos, 10 000 casos de fiebre hemorrágica por dengue y 158 fallecidos, de ellos 101 niños.

Epidemiología

La enfermedad ocurre fundamentalmente en verano, con mayor frecuencia entre los meses de agosto a octubre, pudiendo manifestarse en una comunidad en forma endémica, epidémica o endemoepidémica.

Reservorio. El virus del dengue solo puede vivir y multiplicarse en el hombre y mosquitos del género *Aedes* (*Aegypti* y *Albopictus*), persiste en la naturaleza mediante un ciclo de transmisión hombre-Aedes-hombre.

Los seres humanos son los únicos capaces de expresar clínicamente la infección por el virus del dengue.

Transmisión. Se trasmite por la picadura de la hembra del mosquito *Aedes* infectada. Luego que el mosquito pica a un individuo enfermo, el virus lleva a cabo un ciclo de multiplicación de 2-15 días de duración (por lo general 7 días), requerido para hacerse infectivo, denominado periodo de incubación extrínseco; a partir de este momento, el mosquito es portador del virus y continua infectado para el resto de su vida (30 días o más) y transmitiendo la enfermedad cada vez que pique.

Periodo de incubación. El virus se puede encontrar en la sangre de una persona de 5-6 días después de haber sido picada por un mosquito infectado, coincidiendo aproximadamente con el tiempo en que se desarrollan los primeros síntomas (aunque pueden ser de 3-14 días).

Periodo de transmisibilidad. Es desde el día antes de la fiebre hasta su final (promedio de 5 días). La enfermedad se manifiesta de forma explosiva, afectando a grandes grupos de población en pocas semanas, sobre todo en zonas urbanas. En regiones en que el dengue es endémico, los niños y extranjeros susceptibles pueden ser los únicos que desarrollen formas severas de la enfermedad, pues los adultos nativos están por lo general inmunizados.

Clasificación

La Organización Mundial de la Salud en 1997 clasificó a la infección sintomática por virus del dengue en: fiebre indiferenciada, fiebre por dengue (FD) y fiebre hemorrágica por dengue (FHD). Adicionalmente, esta última fue clasificada en cuatro grados de severidad, correspondiéndose los grados III y IV con síndrome de *shock* por dengue (SCD), como se observa más adelante en los apartados pertinentes.

Una nueva clasificación fundamentada en los niveles de severidad fue propuesta por la OMS en el 2009: dengue no grave con o sin signos de alarma y dengue grave.

A esta nueva clasificación, usada en la actualidad, se le atribuye un valor pronóstico y, por tanto, utilidad en la toma de decisiones de manejo:

1. Dengue no grave:
 - a) Sin signos de alarma (grupo A).
 - b) Con signos de alarma (grupo B).
2. Dengue grave (grupo C): se caracteriza por uno o más de los siguientes:
 - a) Manifestaciones de fuga plasmática:
 - Síndrome de *shock* por dengue (presión diferencial ≤ 20 mmHg o bien, taquicardia y manifestaciones cutáneas de vasoconstricción periférica).
 - Acumulación de líquidos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), derrame pleural o ascitis.
 - Hemoconcentración: hematocrito elevado o en aumento progresivo.
 - b) Hemorragia grave.
 - c) Afección orgánica grave:
 - Afección hepática (ictericia, insuficiencia hepática aguda, encefalopatía) o gastrointestinal (vómito persistente, dolor abdominal en aumento progresivo o intenso).
 - Alteración del estado de alerta y manifestaciones neurológicas (letargia, inquietud, coma, crisis convulsivas y encefalitis).
 - Afección cardíaca (cardiomiopatía), renal (insuficiencia renal aguda) o de otros órganos.

Fiebre por dengue, OMS 1997. Enfermedad febril aguda con dos o más de las manifestaciones siguientes:

- Cefalea.
- Dolor retroocular.
- Mialgias.
- Artralgias.
- Exantema.
- Manifestaciones de sangrado.
- Leucopenia.

Fiebre hemorrágica por dengue, OMS 1997:

- Fiebre.
- Manifestaciones hemorrágicas:
 - Prueba del torniquete positiva.
 - Petequias o equimosis.
 - Hemorragia gastrointestinal o algún otro sangrado.
 - Trombocitopenia: 100 000 plaquetas/mm³ o menos.
- Extravasación de plasma:
 - Hemoconcentración: hematocrito mayor que 20 % del promedio basal para la misma edad, sexo y población.
 - Derrame pleural, pericárdico o ascitis.
 - Hipoproteinemia.

Síndrome de *shock* por dengue, OMS 1997:

- Presencia de los cuatro criterios de fiebre hemorrágica por dengue más evidencia de insuficiencia circulatoria manifestada por:
 - Pulso rápido y débil.
 - Estrechamiento de la tensión diferencial (menor que 20 mmHg).
 - Hipotensión arterial con piel fría y húmeda.
 - Estado mental alterado.

Clasificación por gravedad, OMS 1997:

- Grado I: prueba del torniquete positiva.
- Grado II: hemorragia espontánea (por la piel, epistaxis, en órganos internos).
- Grado III: hipotensión, tensión diferencial de 20 mmHg o menos, pulso rápido y débil.
- Grado IV: *shock* profundo con tensión arterial o pulso indetectables.

Diagnóstico

Para el diagnóstico es importante tener en cuenta la situación epidemiológica, las manifestaciones clínicas en cada una de las fases y los resultados de los complementarios.

Cuadro clínico

Los síndromes clínicos asociados a la infección por el virus del dengue incluyen, desde formas clínicamente inaparentes hasta cuadros clínicos graves de hemorragia y *shock*. La variabilidad clínica está relacionada con la respuesta inmunológica del huésped a la infección, exposición previa a la enfermedad, presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, obesidad, úlcera péptica y anemia hemolítica) y la virulencia de la cepa viral.

Después del periodo de incubación, las manifestaciones se inician de manera súbita y cursan por tres fases: febril, crítica y de recuperación.

Fase febril. Caracterizada por fiebre, a veces bifásica, cefalea, dolor retroorbitario y a los movimientos oculares, malestar general, artralgias, mialgias, vómitos, linfadenopatías y exantema generalizado tipo escarlatíniforme o morbiliforme que puede ser muy pruriginoso. Pueden existir manifestaciones de sangrado como epistaxis, gingivorragia, petequias, equimosis y prueba del Lazo positiva.

La duración suele ser de 3-7 días, el diagnóstico diferencial con otras enfermedades febriles es difícil en la fase febril temprana.

Algunos pacientes pasan de la fase febril a la fase crítica alrededor de los días, tercero al séptimo de evolución, cuando suele ocurrir la defervescencia de la fiebre, con descenso de la temperatura corporal a 37,5-38 °C o menos. Los pacientes que mejoran en este punto se consideran casos de dengue no grave.

Se consideran casos graves aquellos que presentan un aumento en la permeabilidad capilar con incremento del hematocrito y avanzan a la fase crítica.

Algunos casos graves no presentan defervescencia en la transición de la fase febril a la fase crítica, y esta solo se puede sospechar mediante signos de alarma de laboratorio, derivados de la biometría hemática.

Fase crítica. Generalmente dura 24-48 h y suele coincidir con la caída de la fiebre ocurriendo habitualmente en niños entre el tercer y quinto días del comienzo de los síntomas, y en adultos entre el tercero y sexto días. La alteración fisiopatológica mayor que determina la gravedad del cuadro clínico la constituye la extravasación del plasma.

En ese momento ocurren los derrames en cavidades serosas (ascitis, hidrotórax y derrame pericárdico), aparecen o empeoran las manifestaciones hemorrágicas (hemorragias cutáneas, sangrado nasal, gingival, gastrointestinal, hematuria, sangramiento por venipunturas y aumento del flujo menstrual), siendo también frecuente la hepatomegalia.

Existen signos que anuncian el empeoramiento del enfermo, son los llamados signos de alarma, los cuales son el resultado de un aumento significativo de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica. Este es el momento en que el paciente tiene un pronóstico mucho mejor, si recibe tratamiento con soluciones hidroelectrolíticas. Los signos de alarma son:

- Dolor abdominal espontáneo o a la palpación.
- Vómito persistente o incoercible (mayor de cinco).
- Evidencia clínica de acumulación de líquidos.
- Hemorragia activa en mucosas (por ejemplo tubo digestivo y hematuria).
- Alteraciones neurológicas o del alerta (letargia e inquietud).
- Hepatomegalia >2 cm (insuficiencia hepática).
- Elevación del hematocrito coexistente con disminución en la cuenta de plaquetas.

Los signos de alarma son fundamentalmente de carácter clínico, pero actualmente se consideran también elementos de laboratorio.

El *shock* sobreviene cuando se pierde un volumen crítico de plasma a través de la fuga, generalmente va precedido de signos de alarma. Durante el *shock* la temperatura puede ser subnormal. Si el periodo de *shock* se prolonga, la hipoperfusión consecuente de órganos vitales resulta en falla orgánica progresiva, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada.

La duración del *shock* en más del 87 % de los casos es menor de 24 h, solo en el 0,5 % de los pacientes puede ser de 48-72 h. En los casos de *shock* recurrente o prolongado (más de 48 h), se puede asociar con edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y grandes hemorragias. La recuperación del *shock* se caracteriza clínicamente por aumento de la diuresis, disminución o desaparición de los derrames y de los síntomas respiratorios; pudiendo a parecer un exantema tardío entre el sexto y décimo días de evolución.

La falla orgánica grave, como la hepatitis/fallo hepático agudo, encefalitis o la miocarditis/fallo miocárdico agudo, son expresión clínica de daño severo de órganos, se pueden desarrollar sin manifestaciones evidentes de fuga plasmática o de *shock*.

Se pueden presentar manifestaciones neurológicas resultantes de disfunción multisistémica secundaria a falla hepática, hipoperfusión cerebral, desbalance electrolítico, *shock*, edema cerebral, las que conducen a encefalopatía, expresadas clínicamente por mononeuropatía, polineuropatía, síndrome de Guilland-Barré, mielitis, meningitis y neuritis óptica, entre otras.

Fase de recuperación. Si el paciente sobrevive a las 24-48 h de la fase crítica tiene lugar una reabsorción gradual de líquido del compartimiento extravascular, que se traduce en mejoría del estado general, estabilización hemodinámica, recuperación de la diuresis, estabilización o disminución del hematocrito, elevación del recuento de leucocitos (temprana), recuperación del recuento plaquetario (tardía).

En pacientes en los que la administración de líquidos en la fase crítica o de recuperación fue excesiva, se pueden presentar edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva.

En algunos casos hay aparición tardía de exantema de "islas blancas en el mar rojo" y prurito generalizado, pudiendo prolongarse la convalecencia por varios días o semanas con gran debilidad.

Exámenes complementarios

Exámenes que reflejan las alteraciones que caracterizan a los síndromes clínicos del dengue:

- Hemograma con diferencial: leucopenia, linfocitosis, monocitosis, hematocrito aumentado, en casos de dengue grave este es superior al 20 % (hemoconcentración).
- Coagulograma: trombocitopenia (frecuentemente por debajo de 100 000 plaquetas/mm³); en los casos más graves, tiempo de protrombina prolongado.
- Hemoquímica: elevación de las enzimas hepáticas y de los niveles séricos de urea, hipoalbuminemia.
- Parcial de orina: hematuria y albuminuria.
- Alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica en casos de *shock* prolongado.
- Estudios por imagen:
 - Rayos X de tórax: derrame pleural y edema pulmonar.
 - Ecografía: engrosamiento de paredes de la vesícula biliar (presente en más del 95 %), efusiones pleurales (80 %), ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia, efusiones pararenales y perirrenales, efusiones pericárdicas, así como colección líquida subcapsular hepática y esplénica.

Los exámenes para la confirmación por laboratorio de infección por el virus del dengue son:

- Aislamiento e identificación del virus: en suero o material de autopsia.
- Detección de anticuerpos: demostración de IgM a los antígenos del virus en monosero o demostración de aumento de 4 veces o más del título de IgG en suero pareado.
- Detección directa de antígeno viral: en suero o en material de autopsia con técnicas inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y con la utilización de sistemas inmunoenzimáticos.
- Detección de secuencias genómicas del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) (en tejidos y suero).

La detección de anticuerpos se realiza en la actualidad mediante técnicas inmunoenzimáticas, específicamente ELISA de captura. La mayoría de los sistemas incluye los cuatro serotipos virales, son técnicas económicas, fáciles de ejecutar, de elevada sensibilidad (99 %) y especificidad (96 %).

La IgM es detectable a partir del quinto día del inicio de los síntomas, declina paulatinamente hasta niveles indetectables entre 30-90 días, requiriéndose una sola muestra de suero, y resulta la prueba más recomendada para el tamizaje de la infección por dengue.

Los anticuerpos IgG antidengue comienzan a incrementarse de manera lenta a partir del sexto día del comienzo de los síntomas, son máximos hacia los 15-21 días, después declinan y permanecen detectables de por vida. Para el diagnóstico se requieren muestras de sueros pareados (seroconversión o aumento del título de IgG en cuatro veces o más).

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa permite la detección del genoma viral y su identificación en serotipos utilizando tanto suero, tejidos, larvas o mosquitos adultos. Además de su utilidad como un método de diagnóstico rápido, también ha sido empleado en el estudio genómico de cepas de dengue; lo que permite, por medio del análisis mediante enzimas de restricción o secuenciación nucleotídica, la clasificación de las cepas en genotipos.

Diagnóstico positivo

Se realiza teniendo en cuenta criterios epidemiológicos, clínicos y serológicos:

- Criterio epidemiológico: presencia del vector, ocurrencia en el mismo lugar y al tiempo de otros casos confirmados de dengue, exposición a zonas donde exista la enfermedad.
- Criterio clínico: el diagnóstico de fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de *shock* por dengue puede plantearse, según las manifestaciones clínicas en los casos que cumplan los requisitos planteados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), mencionados en los apartados.
- Criterio serológico: IgM reactiva en una sola muestra de suero tomada durante la fase aguda tardía o de convalecencia (preferiblemente entre los días 5-10 del comienzo de la fiebre).

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer con diversas enfermedades, resultando de utilidad su diferenciación, según la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente (fase febril o fase crítica).

En la fase febril puede confundirse con: gripe o influenza, enfermedades exantemáticas (sarampión y rubéola), retrovirosis aguda, mononucleosis infecciosa, leptospirosis, hepatitis viral aguda, paludismo, fiebre tifoidea y encefalitis.

En la fase crítica: apendicitis, colecistitis, perforación de víscera hueca (abdomen agudo), *shock* séptico, embarazo ectópico, sangramiento digestivo, cetoacidosis diabética, fallo renal y acidosis láctica.

También es importante diferenciarla de la fiebre amarilla y otras fiebres hemorrágicas virales.

Complicaciones

Las complicaciones y causas de muerte en el dengue grave son:

- Falla hepática con hepatitis fulminante o necrosis focal.
- Encefalitis-encefalopatía.
- Miocarditis, arritmias y falla cardiaca.
- Insuficiencia renal aguda.
- Falla múltiple de órganos.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).

Tratamiento

Hasta el momento no se dispone de una droga antiviral efectiva, por lo que no hay tratamiento específico y aún no se cuenta con una vacuna disponible; la única alternativa posible, continúa siendo la erradicación del vector.

Es importante tener en cuenta que puede ser un error intentar clasificar el caso como dengue hemorrágico para iniciar tratamiento. El corto intervalo entre el comienzo de las manifestaciones hemorrágicas y la evolución a formas graves de la enfermedad y a la muerte, especialmente en niños pequeños, determina que la intervención médica rápida sea un factor crítico para la supervivencia de los pacientes.

Las indicaciones médicas varían, según las manifestaciones clínicas presentes en los enfermos.

Tratamiento para el dengue no grave

Se recomienda iniciar la hidratación oral con abundantes líquidos (agua, jugos de frutas y sales de rehidratación oral), control térmico con medios físicos y analgésicos por vía oral (dipirona o paracetamol), contraindicados la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, evitar la administración intramuscular de medicamentos, así como el uso de inmunoglobulinas y antivirales que pueden complicar el cuadro clínico.

Deben ser visitados diariamente por personal médico o paramédico entrenado, siendo vigilados de forma estrecha. Hay que explicarle al paciente o familiares las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad, según los días de evolución, prestando especial atención a la aparición de manifestaciones de sangrado o la aparición de algún signo de alarma, requiriéndose en estos casos hospitalización inmediata.

Para decidir el nivel de atención de la unidad donde se proporcionará el manejo inmediato del paciente con dengue, se recomienda clasificar a los pacientes en tres grupos: A, B, C (OMS, 2009):

- Grupo A: pacientes que pueden manejarse ambulatoriamente, una vez que se proporcione orientación respecto a la vigilancia domiciliaria. Toleran la ingestión oral de líquidos, mantienen una diuresis adecuada verificada cada 6 h, y no tienen signos de alarma, en especial cuando la fiebre cede y, además, pueden ser seguidos mediante valoración diaria para detectar estabilidad del hematocrito, leucopenia, defervescencia y signos de alarma.
- Grupo B: pacientes que se deben referir a un hospital, para su manejo en urgencias intrahospitalario. Presentan signos de alarma, condiciones comórbidas (embarazo, infancia, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, insuficiencia renal y enfermedades hemolíticas crónicas) que pueden complicar el cuadro clínico o el manejo. Se aproximan a la fase crítica. Requieren observación continua y estrecha o tienen circunstancias sociales como vida solitaria o alejada de una unidad médica con medios confiables de transporte.
- Grupo C: pacientes que requieren un tratamiento urgente, se deben referir de manera urgente a un centro con unidad de cuidados intensivos. Se encuentran en fase crítica: presentan fuga plasmática con *shock* o insuficiencia respiratoria, hemorragia grave o daño orgánico grave.

En caso de inestabilidad hemodinámica se debe intentar lograr su estabilidad antes del traslado, valorando ventajas y desventajas para reducir al máximo posible los riesgos derivados del traslado.

En los pacientes hospitalizados se indica:

- Realizar hematocrito y conteo de plaquetas diariamente, rayos X de tórax y ultrasonido al inicio y según la evolución.
- En caso de vómitos, signos de deshidratación, astenia marcada, cambios en el estado clínico o alguna duda (aún sin que el paciente cumpla con los criterios de dengue grave ni presente signos de alarma): se recomienda la administración temprana de líquidos por vía intravenosa, guiándose por las series de hematocritos, la presión sanguínea y el volumen de orina excretada. El volumen de líquido necesario es similar al del tratamiento de la diarrea, con una deshidratación isotónica leve o moderada (deficiencia del 5-8 %); se emplean soluciones cristaloides preferiblemente solución salina isotónica. Continuar la vigilancia después de la defervescencia.
- Los casos que presenten fiebre, síntomas constitucionales y signos de alarma sin *shock* profundo con o sin manifestaciones hemorrágicas (grupo B): deben ser ingresados preferiblemente en unidades de cuidados intensivos. Deben ser rehidratados por vía intravenosa con soluciones cristaloides (solución salina fisiológica, glucofisiológica, Ringer lactato, dextro Ringer). No se recomienda efectuar procedimientos invasivos.
- Colecciones serosas habitualmente son bien toleradas y se mantiene conducta expectante, en caso de signos de alarma administrar soluciones cristaloides.

Tratamiento para el dengue grave (grupo C)

Iniciar rápidamente rehidratación con soluciones cristaloides a razón de 10-20 mL/kg de peso. Si el *shock* persiste después de pasar de 20-30 mL/kg de peso, utilizar soluciones coloidales (plasma, derivados del plasma, albúmina humana o expansores del plasma) a una velocidad de 10-20 mL/kg/h.

En casos de hemorragia masiva: está indicada la administración de sangre entera. Las transfusiones de plaquetas no han demostrado ser útiles, por lo que solo se recomienda cuando están por debajo de 20 000/mm³ o cuando hay hemorragias graves.

Identificación temprana de otras complicaciones como hemorragias masivas, edema pulmonar y coagulación intravascular diseminada. Está contraindicado el uso de los esteroides y no se recomienda el uso de medicamentos inotrópicos.

Los criterios de alta hospitalaria son:

- Ausencia de fiebre en un periodo de 24-48 h.
- Mejoría clínica manifiesta: bienestar general, buen apetito, hemodinamia estable, buena diuresis y no dificultad respiratoria.
- Normalización o mejoría de los exámenes de laboratorio: tendencia al aumento de plaquetas (usualmente precedido por el aumento de leucocitos) y hematocrito estable.

Bibliografía

- Chiappelli, F., Eloi Santos S. M., Caldeira Brant X. M., Bakhordarian A., Thames A. D., Maida C. A. *et al.* (2014). Viral Immune Evasion in Dengue: Toward Evidence-Based Revisions of Clinical Practice Guidelines. *Bioinformation*, 10(12): 726-33 (2014).
- Cruz-Oliveira, C., Freire J. M., Conceição T. M., Higa L. M., Castanho M. A., Da Poian A. T. (2015). Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. *FEMS Microbiol Rev. Mar*; 39(2):155-70.
- Galán Herrera, J. F. (2014). Dengue: ¿Dónde nos encontramos en el desarrollo de una vacuna eficaz? (Spanish), *Rev. Electrónica Medicina, Salud Y Sociedad*, 4, 2, pp. 225-45, MedicLatina, EBSCOhost, viewed 26 March 2015.
- Horstick, O., Martinez E., Guzman M. G., Martin J. L., Ranzinger S. R. (2015). WHO Dengue Case Classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathog Glob Health. Feb*; 109(1):19-25.
- Medlock, J. M., Leach S. A. (2015). Effect of climate change on vector-borne disease risk in the UK. *Lancet Infect Dis. Mar 20*. pii: S1473-3099(15)70091-5.
- Meza-Ballesta, A., Gónima, L. (2014). Influencia del clima y de la cobertura vegetal en la ocurrencia del Dengue (2001-2010). (Spanish)', *Revista De Salud Pública*, 16, 2, pp. 293-306, Medic Latina, EBSCOhost, viewed 26 March 2015.
- Morgan-Ortiz, F., Rodríguez-Lugo, S., del Socorro León-Gil, M., Gaxiola-Villa, M., Martínez-Félix, N., Lara-Ávila, L. (2014). Dengue materno de tipo hemorrágico con trasmisión vertical al neonato: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. (Spanish), *Ginecología Y Obstetricia De Mexico*, 82, 6, pp. 401-409, MedicLatina, EBSCOhost, viewed 26 March 2015.
- Tahir, H., Daruwalla V., Hayat S. (2015). Myocarditis Leading to Severe Dilated Cardiomyopathy in a Patient with Dengue Fever Case Rep *Cardiol*. 2015; 2015:319312. doi: 10.1155/2015/319312. Epub Feb 23.
- Tissera, H., Amarasinghe, A., De Silva, A., Kariyawasam, P., Corbett, K., Katzelnick, L. *et al.* (2014). Burden of dengue infection and disease in a pediatric cohort in urban Sri Lanka', *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, 91, 1, pp. 132-7, MEDLINE Complete, EBSCOhost, viewed 26 March 2015.
- Valero, N., Quiroz, Y. (2014). [Is the fight against dengue complicated with the emergence of a new viral serotype?]', *Investigación Clínica*, 55, 3, pp. 203-5, MEDLINE Complete, EBSCOhost, viewed 26 March 2015.
- Van den Bossche, D., Cnops L., Van Esbroeck M. (2015). Recovery of dengue virus from urine samples by real-time RT-PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Mar 21*.
- Villar, L. A., Diana Patricia Rojas P. D., Besada-Lombana S., Sarti E. (2015). Epidemiological Trends of Dengue Disease in Colombia (2000-2011): A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 2015. Mar; 9 (3): e0003499. Published online Mar 19.