

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Travez Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





Actualización de la fiebre del Dengue

Dengue fever update



¹**Dr. Georsuath Baldi Mata**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-4843-2641>

²**Dra. Stephanie Hernández Redondo**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5042-3544>

³**Dra. Rebeca Gómez López**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-3434-2722>

RECIBIDO
25/11/2019

CORREGIDO
5/12/2019

ACEPTADO
16/12/2019

RESUMEN

La enfermedad del Dengue es producida por un virus RNA conformado por cuatro diferentes serotipos (DENV1-4), pertenecientes al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*, transmitida hacia los humanos por el mosquito *Aedes*, con una incidencia anual global de aproximadamente 50 millones, es una enfermedad que se da en zonas mayormente tropicales y subtropicales, pero debido a cambios ambientales y poblacionales su alcance se ha ido ampliando globalmente. De igual forma gracias a la implementación de programas para el manejo del vector y en cuanto a nuevas pruebas de laboratorio que proveen un rápido diagnóstico, es posible proveer un adecuado manejo, además que la letalidad de la enfermedad ha ido disminuyendo.

PALABRAS CLAVE: dengue; serotipos; vectores; *Aedes*; fiebre; virus

ABSTRACT

Dengue disease is caused by an RNA virus that has four different serotypes (DENV1-4), belonging to the *Flavivirus* genus, of the *Flaviviridae* family, the virus is transmitted to humans by the *Aedes* mosquito, with an annual global incidence of approximately 50 million, is a disease that occurs in mostly tropical and subtropical areas, but due to environmental and population changes, its reach has been expanding globally. Likewise, thanks to the implementation of programs for the management of the vector and in terms of new laboratory tests that provide a rapid diagnosis, it is possible to provide adequate management, in addition that the lethality of the disease

¹ Médico general, graduado de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina). cod. [MED16169](#) .
georsuathbaldi@gmail.com

² Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina). cod. [MED16196](#) .
step2211@hotmail.com

³ Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina). cod. [MED16191](#) .
rebegomez13@gmail.com



has been decreasing.

KEYWORDS: dengue; serotypes; vectors; Aedes; fever; viruses

INTRODUCCIÓN

El Dengue es una enfermedad globalmente importante debido a que es un virus propenso a pandemias, el cual está producido por la transmisión del virus del Dengue serotipos (DENV 1-4) a través del mosquito *Aedes aegypti*, así como también *Aedes albopictus*, encontrado principalmente en las regiones tropicales y sub tropicales (1).

Esta es la infección transmitida por mosquitos más frecuente en el mundo, cuyo periodo de incubación es de 3-14 días (7 días en promedio). Existen 4 tipos de virus (DENV) estrechamente relacionados, pero serológicamente distintos al género de *Flavivirus*, llamados serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4.

Múltiples esfuerzos se han realizado en los últimos años para controlar esta enfermedad en los diferentes países más afectados, que van desde las conductas de prevención y educación hacia la población hasta la más reciente aprobación de la vacuna tetravalente contra el virus del Dengue y sus serotipos. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años, debido a que casi la mitad de la población mundial vive en aéreas endémicas las cuales pertenecen a zonas principalmente tropicales, los cuatro serotipos pueden co-circular en estas aéreas lo que hace que el virus se propague con mayor facilidad y afecte un gran número de personas por año.

Los individuos que viven en área endémica por Dengue tienen mayor riesgo de infección por cualquiera y todos los tipos de virus. Un estimado de 50 millones de infecciones por Dengue ocurre a nivel mundial anualmente, aproximadamente la mitad de los casos son niños menores de 5 años, siendo endémica ahora en más de 100 países particularmente en la región Asiática Sureste, Pacífico occidental y las Américas.

El objetivo de este artículo consiste en aportar recomendaciones a los profesionales en el campo de la salud, así como brindar información breve y relevante con respecto a la conducta diagnóstica, terapéutica y abordar la prevención como principio terapéutico con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes (2).

MÉTODO

Para el presente artículo de revisión bibliográfica, se revisaron 16 diferentes fuentes bibliográficas de los cuales, 11 revisiones comprenden artículos publicados entre los años 2014 al 2019. De la totalidad de artículos 7 de ellos, su idioma original es inglés y los otros 4 su idioma es el español. Se incluye países como: Estados Unidos, México, Sri Lanka, Inglaterra, Costa Rica, Australia, Colombia y Uruguay. La principal fuente de información y consulta fue Pubmed.

Se recopiló información relevante de 5 páginas de internet de interés público, de las cuales 4 en su idioma original inglés, 1 su idioma es el español. Todas actualizadas al 2019 excepto una página que data del 2009, el cual se toma en cuenta por su relevancia al momento de su publicación.

La mayoría de los artículos eran de revisión bibliográfica, en donde se incluye la epidemiología, transmisión, manifestaciones clínicas, clasificación, diagnóstico, prevención y el tratamiento adecuado de la infección por el virus del Dengue.

HISTORIA

Históricamente el virus del dengue se ha caracterizado por ser una enfermedad propia de países tropicales y subtropicales, se ha propuesto que el antepasado de estos virus surgió en un ciclo infeccioso en el que intervinieron primates y mosquitos, y que la transmisión a los seres humanos se produjo de forma independiente para los cuatro tipos de virus hace sólo unos pocos cientos de años (3) siendo el primer registro de esta enfermedad proveniente de una enciclopedia China que data de 992 a.C (4) sin embargo no fue sino hasta en 1635 en las Indias Francesas Occidentales que se realizó el primer informe oficial registrado sobre esta enfermedad (5).

La pandemia de dengue se inicia después de la Segunda Guerra Mundial muy probablemente por los cambios ecológicos producidos durante esta época, siendo esta causa de la expansión geográfica del vector hasta el día de hoy. Fue en el año de 1944 en

Hawái, en donde el virus se aisló por primera vez y se denominó DEN 1. Igualmente, durante ese mismo año se identificó en Nueva Guinea otra cepa relacionada antigénicamente DEN 2 y en Manila se obtuvieron los serotipos 3 y 4 en 1956 y 1960, respectivamente, en pacientes con dengue hemorrágico (5).

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad del dengue es transmitida por el mosquito del género *Aedes*, el cual se encuentra mayormente en áreas del trópico y subtropico. En el mundo la incidencia anual es de aproximadamente 400 millones de afectados. Se estima que en el continente asiático se encuentra un 75% de la carga de la enfermedad, seguido por América Latina y África (6).

Entre los factores responsables de la proliferación de la enfermedad se encuentra el crecimiento poblacional, la migración de zonas rurales a urbanas, la falta de agua potable, y programas desorganizados para control del mismo. Incluso en los últimos años se habla del calentamiento global como responsable de la amplia distribución que tiene el mosquito *aedes* a través del globo. En Costa Rica desde 1955 el vector *Aedes aegypti* se había certificado erradicado, lo que indicó un período de ausencia de décadas, hasta que se reportó su reintroducción de forma endógena en 1993 (7). Desde ese año hasta la actualidad se han reportado en el país 23 defunciones a causa de éste, siendo la última confirmada en el 2013 según datos del Ministerio de Salud de Costa Rica (7,8). Debido a los factores antes mencionados se ha evidenciado que en

el país también se ha visto un aumento de los casos de Dengue (7). Los datos más actuales publicados por el Ministerio de Salud de Costa Rica reportan hasta la semana 42 del presente año un total de 7169 casos reportados, 10 de éstos pertenecientes a Dengue Grave. También se evidencia a la provincia de Heredia con la mayor tasa de incidencia de los mismos (8).

TRANSMISIÓN

El Dengue es un virus RNA conformado por cuatro diferentes serotipos DENV1-4, pertenecientes al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. El virus es transmitido hacia los humanos a través de la mordedura de un mosquito *Aedes aegypti* principalmente, infectado con el virus. Este mosquito se encuentra mayormente en zonas tropicales y subtropicales. Después del periodo de incubación, la infección por cualquiera de los serotipos produce un amplio espectro de enfermedad. Los humanos son el principal huésped del virus. Factores de riesgo determinan la severidad de la enfermedad como la edad, infección secundaria, etnia y enfermedades crónicas (diabetes mellitus, asma bronquial, anemia), niños pequeños se encuentran más propensos y tienen más riesgo de shock. El virus del dengue ingresa a través de la piel mientras un mosquito está tomando sangre de un individuo, durante la fase aguda de la enfermedad el virus se encuentra en la sangre, se considera que las respuestas inmunes que contribuyen a la eliminación del virus mediante la generación de anticuerpos y activación de linfocitos T CD8+ y CD4+. Después de la infección los anticuerpos de los serotipos

específicos y de reacción cruzada y de las células T CD4+ y CD8+ permanecen medibles por años (9). La infección con uno de los serotipos provee inmunidad de por vida contra ese serotipo, pero solo inmunidad a corto plazo contra otros serotipos (10).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dengue tiene un período de incubación de 5 a 8 días (9). La infección del virus del dengue puede ser asintomática o sintomática, siendo esta última un 20% de los casos. El espectro clínico de los pacientes sintomáticos es muy variado, lo cuales puede ir desde sintomatología leve hasta casos clínicos severos con muerte (11). Clásicamente el virus del dengue se ha dividido en 3 fases bien establecidas, las cuales van a ser expuestas a continuación:

FASE FEBRIL

La fase febril se caracteriza por una fiebre repentina de alto grado y deshidratación que puede durar de 2 a 7 días (2). También en esta fase se asocian otras manifestaciones inespecíficas como artralgias, mialgias, dolor corporal generalizado, dolor retro-ocular, cefalea, fotofobia (11), enrojecimiento del tronco es la primera manifestación cutánea en las primeras 24-48 horas, una leve erupción morbiliforme ligeramente pruriginosa (descrita clásicamente como islas de color blanco en un mar de rojo) que puede encontrarse en más del 50% de los casos (9). Manifestaciones de hemorragia pueden ir desde petequias, equimosis, sangrado bucal y signo del Torniquete (+) Otros síntomas no menos

comunes incluyen odinofagia, anorexia, las náuseas y los vómitos. Hallazgos de laboratorio encontrados pueden ir desde trombocitopenia, leucopenia y aumento del hematocrito. Si bien la mayoría de los pacientes se recuperan sin complicaciones, algunos pacientes pueden desarrollar síntomas de secundarios a la fuga capilar, la cual es llamada fase crítica. (11)

FASE CRÍTICA

La fase crítica se caracteriza por fuga de plasma, hemorragia, shock deterioro multiorgánico de duración 24 a 48 horas. Por lo general, entre los días 3 y 6 de la semana (2).

Las formas graves de enfermedad se definen como un paciente que tiene dengue con una de las siguientes características (11):

1. Fuga severa de plasma: conduce a shock y/o acumulación de líquido con dificultad respiratoria
2. Sangrado severo
3. Deterioro grave de órgano

FASE DE CONVALECENCIA

La fase de recuperación dura de 2 a 3 días y se caracteriza por la reabsorción de líquidos y la normalización de glóbulos blancos, hematocritos y plaquetas (1).

CLASIFICACIÓN DEL DENGUE SEGÚN LA OMS

La Organización Mundial de la Salud clasifica el dengue en 3 categorías (9):

1. **Dengue probable:** se define como un escenario clínico en un paciente que vive o ha viajado a un área endémica de dengue y se presenta

con fiebre y 2 de los siguientes: náuseas/vómitos, erupción cutánea, leucopenia, prueba de torniquete positiva, dolores o molestias.

2. **Signos de alerta:** vómitos persistentes, la acumulación de líquido, el sangrado de la mucosa, el letargo/inquietud, la hepatomegalia (>2 cm) y el aumento del hematocrito con la trombocitopenia.
3. **Dengue severo:** se considera en presencia de fuga de plasma severa (shock y dificultad respiratoria), sangrado severo o insuficiencia orgánica.

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico se deben de tomar en consideración varios factores, comenzando por la historia clínica del paciente, si ha realizado viajes recientes a zonas endémicas, el inicio de los síntomas entre otros.

También es importante el cuadro clínico, no obstante, no puede ser utilizado de forma aislada para realizar un diagnóstico exacto.

Para confirmar el diagnóstico se deberá de realizar pruebas de laboratorio, las cuales abarcan desde la respuesta inmunitaria del huésped debido al virus por medio de la medición de la IgM e IgG hasta el aislamiento del propio virus (en cultivos o detección directa del ARN genómico viral) y los productos virales (captura del antígeno NS1 o ELISA) (12). Cabe destacar que las pruebas de laboratorio se realizan dependiendo del día después del inicio de la enfermedad. Antes del quinto día se recomienda utilizar pruebas como el aislamiento del virus en cultivo celular, la detección de

ARN viral por pruebas como RT PCR o la captura del antígeno NS1 por medio de ELISA. Después del quinto día se debe de considerar utilizar ensayos serológicos para anticuerpos específicos, la IgM experimenta un aumento a partir de este día, con un pico en los días 10-14, y desaparece aproximadamente 3 meses después. A los 7 días en infecciones primarias se pueden encontrar bajas concentraciones de IgG anti-dengue, la cual va a ir lentamente en aumento y persiste de por vida. Si se tienen los medios estas pruebas no tienen que realizarse de forma aislada, también se pueden combinar para aumentar su especificidad y sensibilidad, una combinación puede ser la captura del antígeno NS1 junto con la IgM (11,13).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Cuando se va a realizar el diagnóstico del Dengue, primero se deben de considerar los diagnósticos diferenciales, desde otras infecciones virales, hasta las bacterianas y parasitarias (6). También se debe de pensar en la presentación clínica al momento de hacer los diagnósticos diferenciales (14). Entre los ejemplos de diagnósticos diferenciales se encuentran: enfermedades virales digestivas y respiratorias, la fiebre Chikungunya, enfermedad por el virus del Zika, leptospirosis, malaria entre otros.

TRATAMIENTO

No hay terapia antiviral disponible contra el virus del Dengue. Se recomienda manejo de soporte y adecuado

mantenimiento del volumen intravascular. Un diagnóstico temprano y un manejo clínico adecuado reducen la morbilidad y mortalidad asociada a este virus. Sin embargo, Acetaminofén es recomendado para el control del dolor y fiebre. El uso de la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) deben ser evitados debido a complicaciones relacionados con el sangrado (9). El plan de tratamiento está basado en la severidad de la infección, por lo cual se clasifican a los pacientes de acuerdo a la presentación clínica.

- **Grupo A:** Pueden ser manejados ambulatoriamente:
 - No presentan signos de alarma
 - Capaces de tolerar adecuado volumen de fluido VO, diuresis al menos una vez cada 6 horas
 - Conteo normal de hematocrito
- **Grupo B:** Requieren admisión hospitalaria:
 - Desarrollo de signos de alarma
 - Factores de riesgo co-existentes como embarazo, extremos de la vida, obesidad, diabetes, enfermedad renal o enfermedad hemolítica
 - Apoyo familiar o social limitado
 - Aumento del hematocrito o disminución rápida de conteo de plaquetas
- **Grupo C:** Requieren intervención médica de emergencia (2) :
 - Signos de alarma establecidos

- Depleción de plasma (con o sin shock)
- Hemorragia severa
- Falla multiorgánica

MANEJO DE LA FIEBRE

La fiebre y mialgias deben ser manejadas con acetaminofén (máximo 60m/kg/día en niños y 4g/día en adultos).

MANEJO FUGA DEL PLASMA

Debe ser manejado con volumen intravascular para revertir o prevenir el shock, en casos leves cuando la atención médica es oportuna, la rehidratación oral es suficiente. La administración de volumen intravascular debe ser garantizada en pacientes con depleción de volumen establecida. Transfusión sanguínea es apropiada en pacientes con sangrado significativo, hematocrito muy bajo o fallo en la resucitación con fluidos IV.

MANEJO DEL SHOCK

Resucitación inicial con cristaloides es adecuada. Pacientes con hipoperfusión persistente, hematocrito en caída, deben recibir terapia de transfusión sanguínea, así como investigar otras causas como acidosis, hipoglicemia e hipocalcemia (14).

PREVENCIÓN

La OMS hace principal énfasis en que la prevención o reducción de la propagación del virus del dengue obedece por completo a que se controlen los vectores o que se evite el contacto entre estos y los seres humanos. Por lo que, para el adecuado y correcto control del mosquito transmisor de dengue, los

mismos promueven un enfoque estratégico llamado control integrado de vectores.

• CONTROL INTEGRADO DE VECTORES

Las acciones para el control de la transmisión deben ser enfocadas a la eliminación del mosquito vector en estadios inmaduros (huevo, larva y pupa) y en su etapa adulta.

Las actividades de control del vector se enfocan principalmente en interior de viviendas, escuelas, hospitales y centros de trabajo.

Para una reducción vectorial se utilizan las siguientes estrategias (15):

1. Protección de personas y viviendas, la misma por iniciativa propia de los habitantes
2. Uso de ropa que reduzca la cantidad de piel expuesta y disminuya las probabilidades de ser picado por el insecto
3. Aplicación de repelentes efectivos contra el mosquito.
4. Utilización de mosquiteros
5. Insecticidas domésticos en aerosol, espiral anti mosquitos
6. Uso seguro de insecticidas

• VACUNA APROBADA

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó en mayo del 2019 el uso de Dengvaxia® una vacuna tetravalente para los cuatro serotipos de dengue, basada en el esqueleto de la vacuna de la fiebre amarilla para niños de entre 9 y 16 años de zonas endémicas (los territorios estadounidenses de Samoa Estadounidense, Guam, Puerto Rico y las Islas Vírgenes de los Estados Unidos)

y que hayan tenido una infección previa por el virus del dengue confirmada por laboratorio (16).

CONCLUSIONES

La fiebre del dengue tiene un alto impacto global principalmente en las regiones tropicales y subtropicales, siendo el principal grupo etario afectado niños menores de 5 años. El virus es de tipo ARN, compuesto por cuatro serotipos, los cuales pertenecen al

género *Flaviviridae* y es transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*.

Los individuos que vivan en áreas endémicas son las que poseen mayores probabilidades de ser infectados por la picadura del vector. La enfermedad produce una amplia gama de presentaciones, las cuales pueden ir desde síntomas leves hasta la muerte si no se tiene la sospecha clínica adecuada, es por esta razón que se hacen esfuerzos mundiales con campañas de prevención para evitar el contagio y la transmisión del virus.

REFERENCIAS

1. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet*. 2015 01;385(9966):453-465. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60572-9)
2. Kularatne SAM. Dengue fever. *BMJ*. 2015 09 15;h4661. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4661>
3. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, Bhatt S, Katzelnick L, Howes RE, Battle KE, Simmons CP, Hay SI. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends in Microbiology*. 2014 03;22(3):138-146. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.12.011>
4. Salles TS, da Encarnação Sá-Guimarães T, de Alvarenga ESL, Guimarães-Ribeiro V, de Meneses MDF, de Castro-Salles PF, dos Santos CR, do Amaral Melo AC, Soares MR, Ferreira DF, Moreira MF. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasites & Vectors*. 2018 04 24;11(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8>
5. Escobar, O. E. (2019). La reemergencia del dengue: un gran desafío para el sistema sanitario latinoamericano y caribeño en pleno siglo XXI. *MEDISAN*, 3-4.
6. Wilder-Smith A, Ooi E, Horstick O, Wills B. Dengue. *The Lancet*. 2019 01;393(10169):350-363. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32560-1)
7. Gutiérrez D. "Situación actual del dengue como enfermedad reemergente en Costa Rica". *Rev. Costarricense de Salud Pública*. 2018, vol. 27 (1): 35-41
8. Ministerio de Salud de Costa Rica. (31 de Oct de 2019). Ministerio de Salud. Recuperado el 07 de Nov de 2019, de Ministerio de Salud: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud>
9. Martínez JD, Cardenas de la Garza JA, Cuellar-Barboza A. Going Viral. *Zika, Chikungunya, and Dengue. Dermatol Clin* 37 (2019) 95-105; <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.008>
10. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, New edition. WHO: Geneva 2009. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf?ua=1>

11. Muller DA, Depelseñaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017 03 01;215(suppl_2):S89-S95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649>
12. Prada Arismendy J, Buitrago JA, Beltrán J, Chavarro OL, Castellanos JE. Evaluación del valor diagnóstico de la detección de NS1 en pacientes con dengue agudo. *Revista Salud Bosque*. 2015 08 08;2(1):7. <https://doi.org/10.18270/rsb.v2i1.82>
13. Frantchez, Victoria, Fornelli, Richard, Sartori, Graciela Pérez, Arteta, Zaida, Cabrera, Susana, Sosa, Leonardo, & Medina, Julio. (2016). Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. *Revista Médica del Uruguay*, 32(1), 43-51. Retrieved November 16, 2019, from http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100006&lng=en&tlng=pt.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue Case Management. http://www.cdc.gov/dengue/resources/DENGUE-clinician-guide_508
15. O.M.S (2019). Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.who.int/denguecontrol/control-strategies/es/>
16. Administration, U. F. (16 de 01 de 2019). U.S Food & Drug Administration. Obtenido de U.S. Food & Drug Administration: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-dengue-disease-endemic-regions>