

DENGUE EN PEDIATRÍA

Dengue In Pediatrics

Alfredo Sadot Linero Terán

© Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1150-1559>

Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia.

Eder Antonio Villamarín Betancourt

© Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3025-3837>

Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia.

Angela Mayerly Cubides Munévar

© Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3590-8954>

Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia.

Resumen

El dengue es una de las enfermedades causadas por arbovirus de más impacto en cuanto a la morbilidad, letalidad, incapacidad escolar y laboral, puede definirse como una enfermedad tropical, producida por un virus, de comportamiento agudo, endémica y epidémica. La incidencia anual del dengue supera los 50 millones de casos, de los cuales, alrededor de 500.000 son hospitalizados por las formas severas de la enfermedad y más de 20.000 fallecen. Para que se transmita

Cita este capítulo / Cite this chapter

Linero Terán AS, Villamarín Betancourt EA, Cubides Munévar AM. Dengue en pediatría. En: Villamarín Betancourt EA, Cubides Munévar AM, García Puerta M, Linero Terán A, editores científicos. Manual de Pediatría. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2022. p. 109-125.

la enfermedad se necesita que el zancudo haya picado a una persona enferma durante el periodo de viremia, que ocurre los primeros 3-5 días de la enfermedad. Existen macrofactores y microfactores de riesgo, entre los macrofactores encontramos el cambio climático, en cuanto a los microfactores podemos decir que depende de las características del virus, del vector. Existen diferentes etapas clínicas: febril, clínica y de recuperación, es importante lograr un diagnóstico temprano evitando así complicaciones o fallecimientos.

Palabras clave: aedes, dengue, virus del dengue, fiebre.

Summary

Dengue is one of the diseases caused by arboviruses with the greatest impact in terms of morbidity, lethality, school and work disability, it can be defined as a tropical disease, produced by a virus, with acute, endemic and epidemic behavior. The annual incidence of dengue exceeds 50 million cases, of which around 500,000 are hospitalized for severe forms of the disease and more than 20,000 die. For the disease to be transmitted, the mosquito must have bitten a sick person during the viremia period, which occurs during the first 3-5 days of the disease. There are macrofactors and microfactors of risk, among the macrofactors we find climate change, as for the microfactors we can say that it depends on the characteristics of the virus, of the vector. There are different clinical stages: febrile, clinical and recovery, it is important to achieve an early diagnosis thus avoiding complications or deaths.

Key words: aedes, dengue, fever, dengue virus.

Introducción

El dengue es la enfermedad causada por arbovirus de más impacto en cuanto a la morbilidad, letalidad, incapacidad escolar y laboral; su presentación clínica va desde casos oligosintomáticos hasta formas graves de la enfermedad (1-2).

A nivel mundial, 40 de cada 100 personas están en riesgo de padecer la enfermedad, convirtiéndose en una de las enfermedades transmitidas por vectores más frecuente. Anualmente se estiman cifras por encima de los 50 millones de casos (3).

Por estar Colombia ubicada en su mayoría en un territorio por debajo de los 2200 msnm y presentar extensas zonas urbanas con inadecuada prestación de servicios públicos, se convierte en una región propicia para la proliferación del vector. Las regiones más afectadas son: los santanderes, Valle, Antioquia, Tolima, Huila, Casanare y Cundinamarca, contribuyendo con el 60% de los casos que se notifican cada año (4).

Definición

El dengue puede definirse como una enfermedad tropical, producida por un virus, de comportamiento agudo, endémica y epidémica; es una arbovirosis con un virus perteneciente a la familia Flaviviridae y se transmite por la picadura de la hembra del zancudo de género *Aedes* y principalmente de la especie *aegypti*. El virus posee cinco serotipos, los cuales circulan actualmente en el territorio colombiano. Los diferentes serotipos no confieren una inmunidad cruzada permanente, lo cual conlleva a que una persona pueda enfermarse hasta cuatro veces (3).

La inmunidad conferida por el virus del dengue es específica según el serotipo; es decir, la enfermedad con un determinado serotipo le

brinda a la persona protección permanente contra el mismo serotipo (inmunidad homotípica) por alrededor de tres meses contra los demás serotipos (inmunidad heterotípica) (5). Posteriores infecciones (secundarias) que se producen por otros serotipos aumentan la posibilidad de que se presente dengue grave (6), lo cual se conoce como amplificación de la enfermedad por dengue dependiente de anticuerpos (ADA) (7).

Clasificación

Durante el año 2008 surgió el estudio conocido por su sigla DENCO (Dengue Control), con el objetivo de explorar un mejor método para la clasificación de la enfermedad y la debida justificación en la hospitalización de aquellos pacientes en los cuales se diagnostique dengue (1). La actual forma de clasificar el dengue que recomendó la OMS en el 2009 surge a partir de los resultados obtenidos por el estudio DENCO, él cual incluyó alrededor de 2000 casos de dengue que se confirmaron en ocho países y dos continentes, estableció dos formas como tal de la enfermedad: dengue y dengue grave (8). A continuación, enunciamos su clasificación:

- Dengue sin signos de alarma: se manifiesta como una fiebre inespecífica, siendo determinante para sospechar el diagnóstico clínico la presencia de otros casos confirmados en el entorno del paciente. Su manejo es ambulatorio.
- Dengue sin signos de alarma, pero con paciente perteneciente a una población de riesgo: cumple los criterios del caso anterior, pero el paciente pertenece los siguientes grupos de riesgo: riesgo social, menor de un año, comorbilidad (enfermedades crónicas o agudas que potencialmente puedan alterar o comprometer la volemia), embarazo. Su manejo es intrahospitalario en nivel básico de atención.

- Dengue con signos de alarma: presencia de dolor abdominal intenso, intolerancia a la vía oral, edema, sangrado, somnolencia, irritabilidad, hepatomegalia y progresivo aumento del hematócrito. Su manejo es intrahospitalario en nivel básico de atención.
- Dengue grave: las formas graves se pueden definir por uno o más de los siguientes síntomas: 1- choque por fuga plasmática, acumulación de líquido en tercer espacio con dificultad respiratoria o alguna de las dos; 2- sangrado masivo o clínicamente importante; 3- compromiso grave de órganos, como por ejemplo transaminasas hepáticas mayor de 1000, alteración de la conciencia o compromiso de otros órganos (8). Su manejo es intrahospitalario en nivel de alta complejidad de atención.

Epidemiología

Sin lugar a duda, el dengue es un gran problema de salud pública a nivel mundial. Cerca de 3000 millones de personas en más de 120 países están en riesgo de padecerlo, siendo las regiones más afectadas las Américas, el suroriente asiático y la región Occidental del Pacífico. La incidencia anual del dengue supera los 50 millones de casos, de los cuales, alrededor de 500 000 personas son hospitalizadas por las formas severas de la enfermedad y más de 20 000 fallecen (9).

En América, se mantuvo controlado el dengue durante la década de los 60, emergiendo en la década de los 70, con un aumento significativo y creciente. El año 2010 ha sido el de mayor notificación, con el reporte de más de 1,5 millones de casos, 50 000 graves y más de 1000 fallecidos. En ese mismo año, se dio en Colombia una gran epidemia por dengue, con 150 000 casos, 9482 graves y 217 muertes confirmadas (10).

Definitivamente, en nuestro país, el dengue es un grave problema de salud pública debido a la intensidad en su transmisión y una tendencia creciente, además de unos ciclos epidemiológicos cada vez más cortos; siendo la circulación simultánea de todos los serotipos, la pro-

liferación por el *Aedes aegypti* en la gran mayoría del territorio y la urbanización improvisada sin servicios públicos adecuados, factores determinantes en la forma cómo esta enfermedad impacta en Colombia (3). En el primer semestre de 2019 se presentó un comportamiento hiperendémico, propiciado por el fenómeno del Niño. La mayoría de los casos (60%) se presentó en los santanderes, Valle, Meta, Tolima, Huila, Antioquia y Sucre (11).

Fisiopatología

El dengue se incuba en el curso de tres a quince días. Para que se transmita la enfermedad se necesita que el zancudo haya picado a una persona enferma durante el periodo de viremia, que ocurre los primeros tres a cinco días de la enfermedad (en el periodo febril). La hembra del *Aedes* es hematófaga, por lo tanto, es la que pica y transmite la enfermedad. El macho es fitófago. La hembra sigue transmitiendo la enfermedad por el resto de su vida y puede vivir hasta 42 días (2).

Cuando el *Aedes* infectado pica, introduce en la piel el virus; entonces, principalmente a través de la activación de las células de Langerhans, se presenta el virus a los linfocitos T. Por otra parte, los virus que invaden el torrente sanguíneo son identificados por los monocitos y por las células endoteliales cumpliendo también una función presentadora. Los primeros linfocitos que se activan son los CD4 y posteriormente los CD8, con liberación de citoquinas (12). La liberación de citoquinas por la lisis de los leucocitos propicia un aumento en la permeabilidad capilar, lo cual se traduce en una fuga plasmática, siendo esta última la alteración fisiopatológica fundamental en el dengue, pudiendo conllevar finalmente al choque hipovolémico (13).

Etiología

El virus de la enfermedad del dengue posee una cadena de ARN sencilla, hace parte de la familia de los Flaviviridae, género *Flavivirus*, y presenta 5 serotipos. El virus está conformado por tres proteínas es-

estructurales: E (envoltura), M (membrana) y C (cápside)¹⁴. Tiene otras proteínas no estructurales denominadas: NS1, NS2, NS3, NS4 y NS5, de las cuales se destaca la NS1 por jugar un papel importante en la replicación viral (15).

Factores de riesgo

Podemos clasificarlos en: macrofactores y microfactores. Entre los macrofactores encontramos el cambio climático y la globalización mundial que ha permitido la conectividad facilitando así la importación de vectores con cepas diferentes a todos los confines del mundo (10). En cuanto a los microfactores podemos decir que depende de las características del virus, del vector y su resistencia a los diferentes insecticidas, y finalmente del hospedero, es decir, la persona susceptible de contraer la enfermedad (10).

Etapas clínicas

La enfermedad por dengue tiene diversas presentaciones clínicas que van desde cuadros clínicos leves, hasta las formas graves que se manifiestan con choque y falla multiorgánica. Es dinámica, con una evolución natural corta, no más de una semana en la mayoría de los casos (2).

- **Fase febril**

La gran mayoría de los pacientes con dengue solo presentan este periodo febril y con una duración que va de los tres a los cinco días, es el periodo de mayor viremia; con sudoración profusa y astenia. La principal característica de esta etapa y por lo cual lleva su nombre, es la fiebre alta de difícil manejo, deshidratación, convulsiones febriles y demás síntomas generales que pudieran presentarse (3).

- **Fase crítica**

En esta etapa se presenta la fuga plasmática, siendo el choque hipovolémico la complicación más grave y se manifiesta con piel fría, pulso rápido, taquicardia e hipotensión. Además, pueden presentarse di-

versas hemorragias, siendo las más graves las digestivas, alteraciones del hígado y posiblemente de otros órganos. En esta etapa, se eleva el hematocrito y se presenta la máxima disminución plaquetaria (3).

- **Fase de recuperación**

Finalmente, en esta etapa se da la mejoría del paciente. Pueden presentarse estados de hipervolemia por el regreso del plasma al espacio intravascular aunado en ocasiones a un excesivo tratamiento endovenoso con líquidos, así como también alguna coinfección bacteriana (3).

- **Cuadro clínico**

La fiebre se constituye en la primera manifestación clínica, generalmente alta y pudiendo ser de difícil manejo con antipiréticos. También se presenta cefalea, vómitos y dolor en el cuerpo. Es frecuente que en la población infantil los picos febriles sean la única manifestación clínica y que en ocasiones esté asociada a síntomas digestivos inespecíficos. La fiebre puede durar de tres a cinco días y a menudo se asocia a alteración transitoria en el sentido del gusto, con irritación de la garganta y otros síntomas respiratorios no graves. Con frecuencia se produce dolor abdominal y eventualmente diarreas, sobre todo en menores de dos años de edad (12).

Diagnóstico

A continuación, enunciamos las siguientes definiciones de casos que nos permitirán abordar al paciente adecuada y oportunamente, ubicándolo en la etapa clínica correspondiente (16).

Caso probable de dengue

Fiebre alta persistente menor de una semana, en paciente residente o procedente de zona endémica y dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas: prueba de torniquete (+), algún signo de alarma (detallados en la siguiente definición), leucopenia, dolor (cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias), hiporexia y exantema cutáneo.

Caso probable de dengue con signos de alarma

Se define como tal aquel que cumple con la definición de caso probable de dengue y además presenta uno o más de los siguientes signos de alarma: manifestaciones de hipovolemia (orina muy concentrada, oliguria, hipotensión, hemoconcentración, elevación del hematócrito), alteración del sistema nervioso central, edema, disminución sostenida de las plaquetas, intolerancia a la vía oral, sangrado, abdomen agudo y hepatomegalia. También se toma como un signo de alarma cuando el paciente pertenece a uno o más grupos de población de riesgo: extremos de la vida (menor de un año o mayores de 65 años) alto riesgo social (pobreza extrema, residente en zonas de difícil acceso, entre otros), comorbilidad (patologías agudas o crónicas que aumenten la labilidad de la volemia) y embarazo.

Caso probable de dengue grave

Cuando cumple la definición de caso probable y además presenta una o más de las manifestaciones que se detallan a continuación:

- Fuga plasmática severa: la cual conduce a choque hipovolémico por pérdida significativa del contenido del espacio intravascular (agua y proteína), con acumulación importante de líquidos en tercer espacio (derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, entre otros).
- Hemorragias masivas y/o severas: son aquellas manifestaciones hemorrágicas severas que comprometen el estado hemodinámico del paciente.
- Compromiso orgánico y/o multiorgánico severo: en pacientes con dengue, con signos clínicos o paraclínicos de daño severo de órganos como, por ejemplo: miocarditis, encefalitis, convulsión, hepatitis (transaminasas > de 1000), entre otros signos de evidente compromiso orgánico que ponen en peligro la vida del paciente.

Caso confirmado de dengue

Son todos aquellos casos definidos anteriormente y confirmados mediante la realización de IgM (16-17), NS1, aislamiento del virus o detección del genoma o mediante el criterio de nexo epidemiológico (definido en el siguiente párrafo).

Caso confirmado por nexo epidemiológico

Este caso se define a partir de la asociación de persona, tiempo y lugar de los casos confirmados por dengue mediante la utilización de algunos de los métodos serológicos mencionados o mediante el aislamiento del virus o de su genoma como tal. De hecho, el nexo epidemiológico permite confirmar todos los casos probables residentes en un perímetro de 200 metros (o aproximadamente dos cuabras) de otro u otros casos confirmados por laboratorio o aislamiento del virus tres semanas antes o después.

Paraclínicos necesarios

El hemograma con la interpretación de las cifras de leucopenia, trombocitopenia e interpretación de la hemoconcentración (cociente del hematocrito/hemoglobina mayor o igual a 3.2) son muy importantes para el diagnóstico y tratamiento del dengue. Los demás paraclínicos deben realizarse en el contexto de las características clínicas de cada uno de los enfermos con dengue: proteínas séricas, electrolitos séricos, gases arteriales, pruebas de función hepática y renal, estudios imagenológicos y ultrasonográficos en general, entre otros exámenes (5).

Diagnóstico diferencial

Si tenemos en cuenta el amplio espectro de las enfermedades febriles tropicales, el diagnóstico diferencial es abrumador; lo cual hace necesario descartar clínicamente dichas patologías en el contexto de la evolución natural de todas y cada una de ellas, requiriendo en ocasiones la realización de diversos paraclínicos que nos ayuden a tomar decisiones sensatas, racionales y oportunas en beneficio del pa-

ciente y la comunidad circundante. Entre otras podemos mencionar: zika, chikungunya, enfermedades exantemáticas (exantema súbito, rubéola, sarampión, etc.), hepatitis viral, apendicitis aguda, fiebre amarilla, malaria, sepsis, enfermedad de Kawasaki, urticarias y muchas otras más. Teniendo en cuenta que en ocasiones el dengue puede estar también en presencia de otras enfermedades y/o infecciones mencionadas, el diagnóstico de dengue no debe descartar automáticamente la presencia de alguna(s) de las demás patologías (16).

Prevención y tratamiento

Desde el punto de vista etiológico, no existe un tratamiento. Sólo el oportuno diagnóstico clínico y el soporte hidroelectrolítico oral y/o parenteral, de ser necesario, nos permitirá reducir ostensiblemente las tasas de morbimortalidad de esta enfermedad. Lo fundamental y verdaderamente prioritario es mantener y/o restablecer lo antes posible la volemia, si esta se halla comprometida (6).

Tratamiento

Indudablemente el tratamiento del dengue se debe establecer según las manifestaciones clínicas presentes en el enfermo y grupo (s) de riesgo (s) en el cual lo hemos ubicado (18). Consecuentemente con lo anterior el paciente puede requerir una conducta A, B o C:

- Caso probable sin signos de alarma: tratarlo en casa (Conducta A).
- Caso probable con signos de alarma o perteneciente a una población de riesgo: tratarlo intrahospitalariamente en un nivel de atención de baja complejidad (Conducta B).
- Caso probable de dengue grave: tratarlo intrahospitalariamente y requiere remisión a un nivel de atención de alta complejidad (Conducta C).

Conducta A: se ordena reposo en cama y abundantes líquidos orales y acetaminofén por dolor o fiebre. Hay que evitar los AINES (anti-

inflamatorios no esteroideos) y los medicamentos de administración intramuscular. Educar al paciente y a sus acudientes que deben consultar al médico de inmediato si presenta signos de alarma como son: orina escasa, decaimiento, astenia, somnolencia, edema corporal, dificultad respiratoria, anorexia, vómitos frecuentes, sangrado, dolor abdominal o cualquier otro signo de peligro tales como convulsiones, sueño profundo o muy difícil despertar (18).

Conducta B: El principal objetivo de esta conducta es prevenir la hipovolemia; además, se deben realizar los paraclínicos necesarios acorde con la condición clínica de cada paciente, como ya se mencionó anteriormente en el aparte de Paraclínicos necesarios. Si definitivamente el paciente presenta signos de alarma debe llevarse a cabo el siguiente tratamiento:

- Administración de cristaloides endovenosos isotónicos (SSN o Hartman) a una tasa de infusión de 10 cc/Kg en la primera hora.
- Monitorización estricta de los signos vitales.
- Revaloración del paciente y si lo observa clínicamente mejor y el gasto urinario es mayor de 1 cc/Kg/h se disminuye la infusión a 5-7 cc/Kg/h por las siguientes dos a cuatro horas; luego se disminuye la infusión de líquidos isotónicos a 3-5 cc/Kg/h por las siguientes 2 a 4 horas. Si el paciente se logra sostener en una satisfactoria evolución, se reducirá la infusión de líquidos endovenosos a 2-4 cc/Kg/h hasta que la evolución natural de la enfermedad por dengue y la propia evolución clínica del paciente así lo permita. En el evento que haya deterioro de los signos vitales, rápido aumento de la hemoconcentración y dificultad para mantener al paciente normovolémico, debemos considerar la remisión del paciente a un nivel de atención de alta complejidad en donde se le pueda definir y realizar un protocolo de atención acorde con la Conducta C (18).

Conducta C: Una vez estabilizado el paciente en el nivel básico de atención, debemos remitirlo lo antes posible a un nivel de atención de alta complejidad para su oportuno y adecuado tratamiento. Una vez en dicho nivel de alta complejidad, se usarán mayores cargas de cristaloides y de ser necesario, coloides (albúmina, plasma), glóbulos rojos empacados y solo en caso de cesárea u otros procedimientos quirúrgicos del orden de cirugías mayores se puede considerar la transfusión de plaquetas. No está indicado transfundir plaquetas con la sola justificación de valores muy por debajo de lo normal (18).

Criterios de alta médica

Para considerar el alta médica del paciente se debe tener en cuenta que se cumplan todos y cada uno de los siguientes requisitos (18).

- Buena evolución clínica en todos los aspectos de su estado
- general, tolerancia a la vía oral y gasto urinario.
- Resolución de los signos de alarma.
- Ausencia de fiebre más allá de las 48 horas del último pico febril.
- Cociente de hematocrito/hemoglobina igual a tres y que no presente signos de hipovolemia en ausencia de líquidos endovenosos.
- Recuento de las plaquetas con una tendencia ascendente.
- Ausencia de signos de dificultad respiratoria.

Inmunización

En diciembre de 2015 se aprobó inicialmente la aplicación de la vacuna contra el dengue Dengvaxia, la cual fue desarrollada por el laboratorio Sanofi-Pasteur. Pero posteriormente la OMS recomendó su aplicación solo en las zonas de alta endemicidad por dengue, al encontrarse un aumento en los casos graves en aquellas personas que recibieron la vacuna, dado que no se consiguió una titulación de anticuerpos de total cobertura para los cuatro serotipos del dengue, lo cual generó mayores casos de dengue grave por la amplificación de la

enfermedad mediada por anticuerpos al desencadenarse el fenómeno heterotípico por el encuentro de un virus salvaje con anticuerpos producidos por la aplicación de la vacuna en pacientes sin antecedente de dengue previo. La anterior decisión fue soportada con una publicación de la OMS en el mes de abril de 2016, en donde expone que la vacuna debe ser aplicada en las zonas endémicas con una prevalencia serológica por dengue igual o mayor al 70% (6).

Prevención y control

A la fecha, la manera más eficaz de controlar la presentación de la enfermedad por dengue es la lucha en contra de la proliferación del zancudo Aedes (6). Las medidas más costo-efectivas son:

- Evitar que los mosquitos encuentren lugares donde depositar sus huevecillos aplicando el ordenamiento y la modificación del medio ambiente.
- Eliminar adecuadamente los desechos sólidos y los potenciales hábitats artificiales.
- Vaciar, limpiar y cubrir semanalmente los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico.
- Aplicar insecticidas recomendados a los recipientes en los cuales se almacena agua a la intemperie.
- Utilizar medidas de protección personal en el hogar, como anjeos en las ventanas y puertas, usar ropa con manga larga, repelentes, materiales tratados con insecticidas, espirales y vaporizadores. Estas medidas tienen que observarse durante el día tanto en la casa como en los lugares de trabajo, dado que el mosquito pica durante el día.
- Mejorar la participación y movilización de las comunidades para lograr el control permanente del vector.
- Durante los brotes epidémicos, las medidas de lucha antivecto-

rial de emergencia pueden incluir la aplicación de insecticidas mediante el rociamiento.

- Vigilar activamente la presencia de los vectores para determinar la eficacia de las medidas de control (6).

Referencias

1. Martín-Hernández T, León-Ramentol CC, Betancourt-Bethencourt JA, Culay-Pérez A, Quesada-Leyva L, Nápoles-Jiménez NJ. Caracterización del comportamiento clínico y de laboratorio de pacientes con sospecha de dengue. Arch méd Camagüey [Internet]. 2020;24(3):311–4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99644>
2. Acosta TJ & cols. Técnica Árboles de decisión aplicada al método clínico en el diagnóstico del dengue. Rev Cubana Pediatr 2016; 88 (4). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69190>
3. Ministerio de Salud y Protección Social - Federación Médica Colombiana Bogotá, D.C. - Colombia MEMORIAS DENGUE © 2012 – 2013.
4. Rojas J; Mora C, Medina V, Ríos P, Suaza A; Boletín Epidemiológico de Dengue. Cali Sem 1 – 10 de 2012.
5. Ministerio de Salud. República de Argentina. Enfermedades infecciosas, dengue. GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD, Nro. 2 (4a. edición) ISSN 1852-1819 / ISSN 1852-219X (en línea), 2015.
6. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave, publicado el 15 de abril de 2019. Disponible en: <http://www.who.int/acceso>centro de prensa>notas descriptivas>Detail>.

7. Rev Cubana Med Trop v.54 n3. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir 2018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602002000300002
8. Dengue. (s/f). Paho.org. Recuperado el 6 de julio de 2022, de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4493:2010-informacion-general-dengue&Itemid=40232&lang=es
9. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Ministerio de Salud de la Protección Social. Situación de las enfermedades transmitidas por vectores. SIVIGILA, 22-12-2017. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Dengue/7.%20Dengue%20PROTOCOLO.pdf>
10. Quintero Espinosa J. Dengue en Colombia: epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. Rev salud bosque [Internet]. 2015; 5(1):81. Disponible en: <https://revistasaludbosque.unbosque.edu.co/index.php/RSB/article/view/186>
11. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Boletín Epidemiológico, Semana epidemiológica 21, 19 al 25 de mayo de 2019.
12. Martínez Torres E. Dengue. Estud Av [Internet]. 2008;22(64):33–52. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ea/a/j4JhLfhXsVL3R-SqNHMSrH9t/>
13. Basu, U. C. Vascular endothelium: the batelfield of dengue virus. FEEMS Immunol. Med. Microbiol., p.1-13, 2008.
14. D. González R. Caracterización del dengue hemorrágico en adultos: epidemia de dengue 3, Ciudad de La Habana, 2001-2002. Tesis doctoral. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. 2010.
15. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev SV, Corver J, Lenches E, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus genome organization, maturation and fusion. Cell. 2002; 108:717-25.

16. Ministerio de la Protección Social, República de Colombia, Dirección General de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS, Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue, Bogotá, 2010
17. Anexo Pediátrico Guía Clínica de Dengue. Convenio 637/09, OPS, OMS, Ministerio de la Protección social, octubre de 2010. <https://www.minsalud.gov.co/Documents/Salud%20P%C3%BAblica/Ola%20invernal/Anexo%20Pediatico%20Dengue.pdf>
18. Dengue. Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. OPS, 2ª edición, 2015. <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ndeng31482.pdf>