

Dengue: fiebre quebrantahuesos

Ana María Castro.

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

Introducción

El **dengue** (fiebre quebrantahuesos), es una enfermedad hemorrágica, causada por alguno de los cuatro serotipos del virus del mismo nombre, esta enfermedad es transmitida al humano por la hembra hematófaga del mosquito *Aedes aegypti*.

El dengue se clasifica en **dengue clásico** y **dengue hemorrágico**. El virus del dengue esta considerado dentro del grupo de virus que causan fiebres hemorrágicas, estas enfermedades representan un peligro muy serio para el ser humano por las siguientes razones:

- El virus se difunde a través de vectores encontrados de forma natural en los ecosistemas.
- Muchos virus se pueden diseminar por medio del viento.
- Actualmente los virus se pueden diseminar de un país a otro, a través de los medios de transporte (o a través de personas infectadas).
- Los humanos son susceptibles a las formas infecciosas y, en muchos casos pueden poner en riesgo la vida.
- El diagnostico diferencial engloba varios tipos de enfermedades como el Zika y el Chikungunya entre otras, lo cual dificulta su reconocimiento clínico.
- Usualmente para su identificación, se requiere de un laboratorio con una bioseguridad de nivel cuatro.
- Para la recuperación de los enfermos se requiere de una cama de terapia intensiva.

Antecedentes históricos

Existe una controversia sobre el origen del dengue y la identificación de su vector, los datos históricos reseñan que esta enfermedad es conocida desde 1585, cuando el pirata Francis Drake (1540-1596) desembarcó en la costa occidental de África y perdió más de 200 hombres después de haber sufrido picaduras de una población de mosquitos. Entre tanto cuando Lord Cumberland llegó a San Juan de Puerto Rico en 1581, sufrió tantas bajas a consecuencia del dengue que tuvo que abandonar la isla.

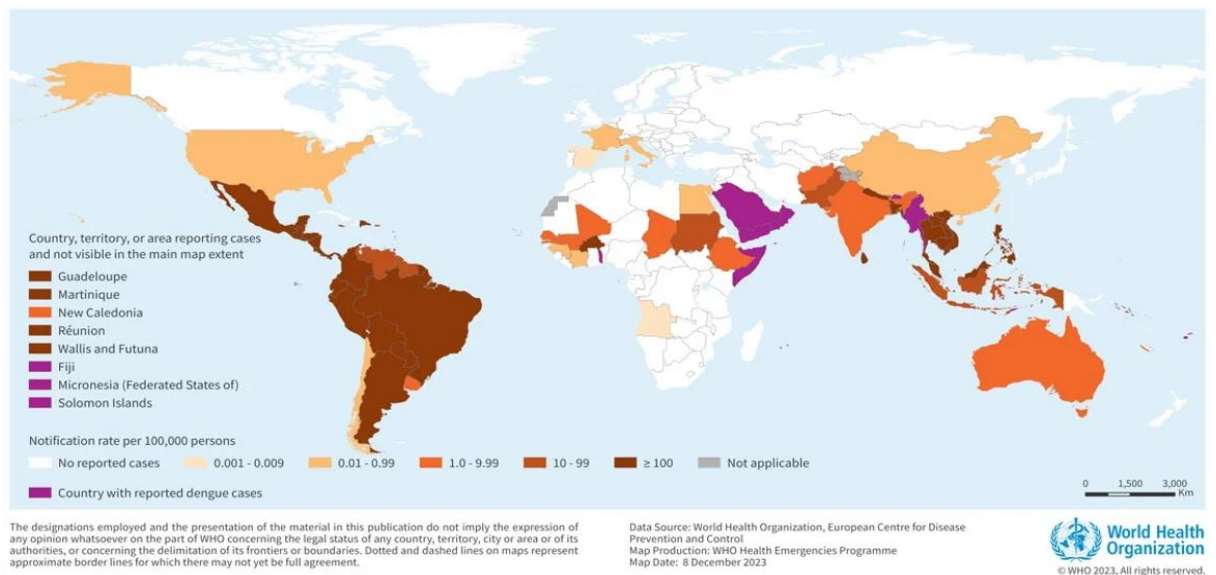
Carlos Finlay (1833-1915), señala, que tanto la enfermedad como su vector, son autóctonos de América. Benjamin Rush (1745-1813) describió una epidemia de fiebre “rompehuesos” en Filadelfia durante el año 1780 como una enfermedad con la que los pacientes mencionaban tener uno o varios de los siguientes síntomas: fiebre, dolor de cabeza, severas mialgias y artralgias, náusea, vómito, exantema, manifestaciones hemorrágicas y astenia en la convalecencia. Sin embargo, en 1801 se describe una epidemia con un síndrome similar en Madrid, España.

Desde el año 1956 se identificó al virus del dengue como la causa de fiebres hemorrágicas debido a una epidemia que se extendió a lo largo de Asia, causando 350,000 casos de hospitalización y alrededor de 12,000 muertes. Fue en estas fechas que se identificó como una enfermedad que aumenta la permeabilidad capilar llevando esto al estado de choque y a la muerte.

En América, las primeras epidemias de dengue se extendieron por el Caribe, Centro América y el norte de América del Sur. Gracias a la erradicación del mosquito *Aedes* en América Central y América del Sur, entre los años 1947 y 1972, bajó la incidencia del dengue. Después de estas fechas el mosquito *Aedes* regresó y dado el avance en los medios de transporte, se facilitaron las co-circulaciones, endemidades y epidemias de diversos virus. Entre 1977 y 1978, la fiebre hemorrágica del dengue se propagó por el Continente Americano. El primer caso de dengue hemorrágico documentado en América sucedió en Puerto Rico en el año 1975. Posteriormente, en junio de 1981 ocurrió un brote en Cuba donde se presentaron 344,203 casos, de los que se hospitalizaron

116.143 y murieron 159 personas. En la década de los años 80 se registraron epidemias en Nicaragua, Aruba, Puerto Rico, Colombia y Brasil. A la fecha, el dengue es un problema muy importante de salud, pues se considera una enfermedad endémica de casi todos los países tropicales y subtropicales de América.

Fig.1. Países, territorios y áreas que notifican casos autóctonos de dengue (de noviembre de 2022 a noviembre de 2023).



Epidemiología

El dengue es una enfermedad de distribución mundial, la incidencia global del dengue tanto clásico como hemorrágico, ha crecido importantemente en décadas recientes (Figura1)

Los factores que han permitido la diseminación del dengue son: explosión demográfica; migración de zonas rurales (donde el dengue es endémico) hacia las ciudades; aumento del turismo en las costas; servicios deficientes de agua potable, drenaje y recolección de basura; aumento del uso de botellas de plástico y llantas, que representan una fuente de reproducción del mosquito *Aedes*; baja cooperación entre estado y población; creencias de que el dengue es una

enfermedad “automedicable” y por lo tanto, el bajo número de registro de casos en los centros de salud.

México es un país endémico para dengue; es decir, se notifican casos de esta enfermedad todos los años, principalmente en el verano. Entre 2010 y 2020, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, de la Secretaría de Salud, reportó 1,620,872 casos probables de dengue; 336,991 casos confirmados por laboratorio; 226,554 pacientes tratados de manera ambulatoria, y 110,437 hospitalizados. De manera preocupante, la letalidad por dengue ha aumentado, en los últimos años, de 0.7 en 2010 a 2.7 en 2020. Adicionalmente, se ha estimado que la carga económica del dengue en México es de 170 millones de dólares americanos por año; de estos, 49.5 millones son para la atención médica, y 82 millones, para el programa de vigilancia epidemiológica y control vectorial. Entre las semanas epidemiológicas (SE) 1 y 28 del 2024, se reportaron un total de 10,893,547 casos sospechosos de dengue (incidencia acumulada de 1,154 casos por 100,000 hab). Esta cifra representa un incremento de 233% en comparación al mismo periodo del 2023 y 418% con respecto al promedio de los últimos 5 años. Contar con una medida de prevención primaria como una vacuna evitaría gastos económicos a las familias y al Estado

Actualmente, 125 países notifican casos de dengue, donde se ha estimado que cada año se producen 390 millones de nuevas infecciones. La mayoría de las personas infectadas no tienen síntomas (75%); cuando éstos aparecen, suelen ser fiebre alta, dolor de cabeza, detrás de los ojos, dolores musculares y articulares, náuseas y erupciones en la piel, estos son los síntomas del **dengue clásico**. En la mayor parte de los casos, la persona se cura en una o dos semanas, pero en los casos más graves las complicaciones incluyen hemorragias, shock, coma o la muerte (**dengue hemorrágico**). Los factores de riesgo asociados a los casos graves son: 1) una infección previa con el virus dengue; 2) condición de estar embarazada, y 3) presentar comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedad renal y asma.

El virus

Clasificación etiológica

La familia *Flaviviridae* por mucho tiempo fue conocida simplemente como *Arboviridae* debido a que la mayor parte de estos virus se transmiten por vectores artrópodos. Los virus de esta familia se clasifican en los géneros: *Pestivirus*, *Hepacivirus* y *Flavivirus*. Los *Flavivirus* miden aproximadamente 45 nanómetros, son virus de ARN positivo monocatenario, dotados de envoltura. Ya en el tejido, su adhesión y posterior infección depende de su tropismo celular; el virus penetra a la célula blanco por endocitosis mediada por receptores, a continuación, la envoltura vírica se fusiona a la membrana de la endosoma, posterior a la acidificación de la vesícula, luego la cápside se libera en el citoplasma de la célula blanco que es su lugar de replicación, tras la cual salen de la célula por gemación (Figura 2).

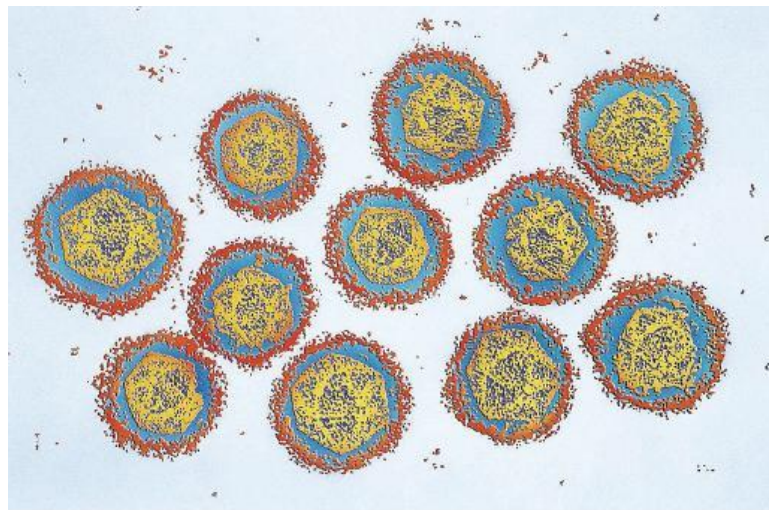


Fig. 2. Micrografía electrónica del dengue

Multiplicación del virus en el mosquito *Aedes*

El virus del dengue sobrevive en dos hospederos: el vector y el reservorio. Tanto *Aedes aegypti* (Figura 3), como otras especies de *Aedes* (mosquitos que se reproducen en lagos pantanosos en climas tropicales) pueden portarlo, siendo el mosquito *Aedes* el vector mas común.

Aedes aegypti, el hospedero usual del virus del dengue, puede también transmitir enfermedades tales como la fiebre amarilla entre otras. Los mosquitos

adquieren el virus al alimentarse de la sangre de un vertebrado virémico, el virus infecta las células epiteliales del intestino medio del mosquito, atraviesa la lamina basal para luego alcanzar el torrente circulatorio y desde allí infectar glándulas salivales, las cuales liberan el virus junto con la saliva. Cuando el mosquito se alimenta, puede infectar a mamíferos, aves, reptiles y a otros insectos.



Fig. 3. El vector epidémico más común del dengue en el mundo es el mosquito *Aedes aegypti*. Este se puede identificar por las bandas blancas o patrones de escamas en sus patas y tórax.

La enfermedad

El dengue se clasifica en **clásico** y **hemorrágico**, la enfermedad se adquiere por la picadura de un mosquito infectado. Existen cuatro serotipos del virus del dengue, la infección primaria por cualquiera de los serotipos ocasiona **dengue clásico**, lo que genera una respuesta inmunológica de memoria. Al presentarse una segunda infección por otro serotipo, en el mismo individuo, los anticuerpos generados contra el primer serotipo interactúan con el virus del segundo serotipo, facilitando la internalización y multiplicación del virus en los fagocitos mononucleares (macrófagos y monocitos), dentro de los cuales se multiplica. Los efectos ocasionados por el virus al hospedero incluyen: destrucción de fagocitos mononucleares, y producción de anticuerpos anti-plasminógeno, los cuales participan en la extravasación de líquidos y aumento en la permeabilidad vascular lo que lleva al paciente a un síndrome de choque.

Es sabido que, la infección con uno de los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV) confiere inmunidad de por vida contra ese serotipo viral (protección mediante anticuerpos).

Es decir, si una persona se infecta con DENV-1 (**dengue clásico**), generará anticuerpos neutralizantes específicos contra DENV-1, pero que no neutralizan a los otros tres serotipos; en consecuencia, esa persona podría infectarse posteriormente con los virus DENV-2, DENV-3 o DENV-4.

Se ha evidenciado que en una segunda infección con un serotipo viral diferente a la primera infección, por ejemplo DENV-2, los anticuerpos contra DENV-1 reconocen parcialmente a DENV-2 pero no lo neutralizan; en realidad facilitan su reconocimiento por parte de las células del sistema inmune (monocitos y macrófagos) promoviendo una mayor entrada de DENV-2, **dando lugar al dengue hemorrágico**, lo que induce una respuesta inmune exacerbada con una alta liberación de sustancias vasoactivas y proinflamatorias, como mecanismo de defensa contra el virus; estas sustancias, son responsables del daño al paciente. Dentro de este daño, se presentan alteración en el tiempo de coagulación y como consecuencia hemorragias que pueden evolucionar hacia choque.

Dengue clásico

En humanos la replicación inicial se da en células del sistema reticuloendotelial lo que desencadena síntomas inespecíficos, presentándose fiebre tras un periodo de incubación entre cinco y ocho días. El cuadro clínico se inicia de forma brusca con dolores musculares generalizados, cefalea, dolor retroorbitario, temperatura de 40 a más grados centígrados, síntomas que han sido atribuidos a la producción de interferón tras la infección de fagocitos mononucleares. La fiebre se autolimita después de tres a cinco días y posteriormente reaparece con menor intensidad. Al principio de la enfermedad aparecen lesiones cutáneas que muestran edema perivascular, presentándose como un exantema macular puntiforme localizado en rodillas y codos, que ceden al poco tiempo, más tarde aparecen lesiones cutáneas de aspecto escarlatiforme

en el tronco, siendo esto entre el tercer y quinto día de la enfermedad, extendiéndose al resto del cuerpo. Además de estos datos aparecen adenopatías generalizadas. Después de unas semanas la recuperación generalmente es completa.

La infección desencadena una respuesta inmunitaria tanto humoral como celular, y dado que la replicación del virus produce una copia intermedia de ARN bicatenario que es un buen inductor de interferón alfa y beta, ambos limitan la replicación vírica.

Dengue hemorrágico

La fiebre del **dengue hemorrágico** comienza entre los días dos y cinco posteriores a la enfermedad clásica, en este punto el paciente entra en choque: muestra inquietud, diaforesis, hipotensión y manifestaciones hemorrágicas, prueba del torniquete positivo (Figura 4), petequias, púrpura, sangrado espontáneo de las encías y del tracto gastrointestinal. Algunos pacientes presentan hipoproteinemia, hiponatremia, así como elevación de algunas enzimas hepáticas. En ciertos casos se llega a desarrollar una trombocitopenia con un número de plaquetas por debajo de las 10,000/ml. El paciente presenta un incremento en la permeabilidad de los capilares con una hemoconcentración (hematocrito desde un 20% o mayor), coagulación intravascular diseminada (DIC), hipotensión y consecuentemente los pacientes llegan a desarrollar el síndrome del choque del dengue. La insuficiencia respiratoria se da con base a la hemorragia alveolar y la acumulación del fluido (Figura 5).

La insuficiencia renal se presenta secundaria a la hipotensión y al depósito de complejos inmunes, siguiéndole -en raras ocasiones- la encefalopatía. La mortalidad por la fiebre del dengue hemorrágico se considera en un valor de 10% sin embargo esto puede reducirse incluso por debajo de 1% si se trata adecuadamente al paciente.

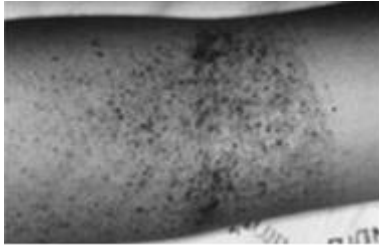


Fig. 4. petequias en antebrazo tras la prueba de torniquete.



Fig. 5. Imagen radiográfica de edema pleural por dengue. La radiografía de un caso pediátrico con síndrome del shock del dengue, muestra edema pleural, así como hepatomegalia.

Diagnóstico clínico

Para el diagnóstico del dengue se utilizan tanto cultivos de células de mamífero como de mosquito. Además del cultivo celular, se realizan pruebas para identificar al virus a través de microscopía electrónica, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), así como pruebas serológicas, dentro de éstas últimas las más utilizadas son:

- Inhibición de la hemaglutinación
- Inmunofluorescencia
- Fijación de complemento
- Ensayo inmunoenzimático (ELISA)

Criterios clínicos

La primera infección por dengue es más difícil de identificar pues presenta síntomas inespecíficos como fiebre, tras un período de incubación entre tres y 15 días (generalmente entre los primeros cinco y ocho días) iniciando el cuadro clínico de forma brusca con dolores musculares generalizados, cefalea, dolor retrovitario, fiebre intensa de 40 a más grados centígrados con bradicardia relativa e hipotensión. Durante las primeras horas de la enfermedad se presentan algias intensas en piernas y articulaciones. Las conjuntivas aparecen inyectadas y de modo habitual se presenta un exantema macular transitorio, rojo o rosa pálido (sobre todo en la cara). El bazo puede aumentar de tamaño. Suelen existir adenopatías cervicales, epitrocleares e inguinales. La enfermedad se autolimita después de tres a cinco días y posteriormente reaparece la sintomatología con menor intensidad. Los síntomas persisten durante 48 a 96 h, y después se observa defervescencia rápida con sudoración profusa. El período afebril con sensación de bienestar dura alrededor de 24 h, seguido por una segunda elevación rápida de la temperatura, lo que origina una curva térmica en silla de montar. Se han descrito casos sin el segundo período febril.

Al principio de la enfermedad aparecen lesiones cutáneas, edema perivascular y un exantema macular puntiforme localizado en rodillas y codos, que ceden al poco tiempo. Luego aparecen lesiones cutáneas de aspecto escarlatiforme en el tronco entre el tercer y quinto día de la enfermedad, extendiéndose al resto del cuerpo, incluyendo la cara. Además, aparecen adenopatías generalizadas. La mortalidad es nula en el dengue clásico. La convalecencia dura con frecuencia varias semanas y cursa con astenia (Figura 6).

Se observa leucopenia hacia el segundo día, y a los cuatro o cinco el recuento de leucocitos disminuye. Se puede encontrar albuminuria moderada y algunos cilindros.

El dengue hemorrágico es la forma mas grave de esta enfermedad causando permeabilidad vascular, salida del plasma al compartimento extravascular, hemoconcentración e hipotensión.

Fig. 6. Manifestaciones clínicas del dengue.



Según la severidad del caso, hay una clasificación en cuatro grados a saber (Figura 7).

- Grado I fiebre, síntomas constitucionales y prueba del torniquete positivo.
- Grado II lo mismo que en el grado I acompañado de de hemorragias en piel, boca y melena.
- Grado III hay un estado de agitación e insuficiencia circulatoria.
- Grado IV Síndrome de choque del dengue.

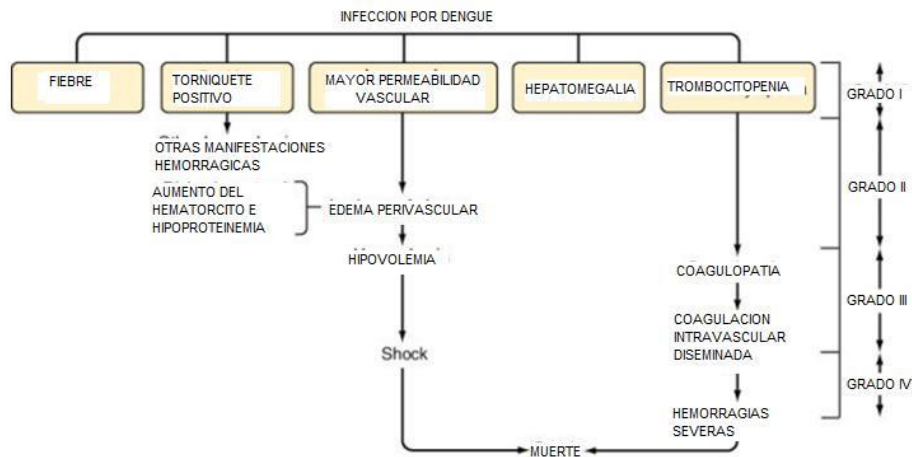


Fig. 7. Evolución clínica del dengue hemorrágico.

Pronóstico y tratamiento

La profilaxis del dengue requiere control o erradicación de los mosquitos vectores. Para prevenir la transmisión del virus a los mosquitos, los pacientes de áreas endémicas deben ser mantenidos bajo mosquiteros hasta que haya cedido el segundo episodio de fiebre.

El reposo completo en cama es importante. Contra el dolor se prescribe a menudo paracetamol, y deberían evitarse los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), como el ibuprofeno y la aspirina, porque aumentan el riesgo de hemorragia.

En el **dengue hemorrágico**, se debe valorar el grado de hemoconcentración, deshidratación y desequilibrio electrolítico. **Su intensidad se vigilará durante los primeros días, puesto que es posible la aparición o la recidiva rápida del choque. Los pacientes con cianosis deben recibir oxígeno. El colapso vascular y la hemoconcentración requieren sustitución inmediata y vigorosa de líquidos. También se deben administrar plasma o albúmina sérica humana si no se obtiene respuesta en la primera hora. Las transfusiones de sangre fresca o de plaquetas pueden controlar las**

hemorragias. La agitación se puede tratar con paraldehído, hidrato de cloral o diazepam.

Prevención y control

Los mosquitos que transmiten el dengue están activos durante el día.

Se puede reducir el riesgo de contraer el dengue protegiéndose de las picaduras de mosquito con:

- ropa que cubra el cuerpo lo máximo posible;
- mosquiteros si se duerme durante el día, a ser posible rociados de repelente; mosquiteros en las ventanas;
- repelentes de mosquitos (que contengan DEET, icaridina o IR3535); y serpentines fumigantes y vaporizadores;

La aparición de criaderos de mosquitos se puede prevenir de las siguientes formas:

- evitando que los mosquitos encuentren lugares donde depositar sus huevos mediante la gestión y la modificación del medio ambiente;
- eliminando correctamente los desechos sólidos y los hábitats artificiales que puedan acumular agua;
- cubrir, vaciar y limpiar cada semana los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico;
- aplicar insecticidas adecuados a los recipientes en que se almacena agua.

Si se contrae el dengue, es importante:

- descansar;
- beber mucho líquido;
- tomar paracetamol para aliviar el dolor;
- evitar los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno y la aspirina; estar atento a la aparición de síntomas graves y consultar al médico lo antes posible si aparecen.

Hasta la fecha, en algunos países se ha aprobado y autorizado una vacuna (QDenga). Sin embargo, su uso solo se recomienda para el grupo de edad de 6 a 16 años en entornos de alta transmisión. Asimismo, se están evaluando otras vacunas

Vacunas

Desde hace 100 años, se ha tratado de desarrollar una vacuna contra el dengue; no obstante, los vacíos en el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad, la limitada comprensión de la forma en que se desarrolla la inmunidad protectora de larga duración, y la ausencia de un modelo animal adecuado para la enfermedad han obstaculizado su desarrollo.

A la fecha, existen dos vacunas para el dengue: Dengvaxia® (CYD-TDV) y Qdenga® (TAK 003), aunque también hay otras en fase de ensayo.

Dengvaxia® (Sanofi Pasteur) es una vacuna tetravalente que protege contra los cuatro serotipos de DENV. Después de varios años de estudios clínicos controlados con más de 30,000 niños en América Latina y Asia, esta vacuna demostró una eficacia promedio de 60% de protección contra la enfermedad, aunque dicha eficacia fue mayor para los serotipos DENV-3 (74%) y DENV-4 (77%), y menor para DENV-1 (50.3%) y DENV-2 (42.3%).

Adicionalmente, se evidenció que disminuye la hospitalización y la mortalidad en 80 y 90%, respectivamente.

En diciembre de 2015, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) autorizó el uso de esta vacuna en nuestro país, y actualmente tiene la aprobación en 20 países. Sin embargo, en 2017 la compañía fabricante del biológico informó que, en Filipinas, primer país en administrar la vacuna en la población se encontró que la vacunación contra dengue con Dengvaxia® aumentaba el riesgo de severidad en niños sin infección previa con DENV (es decir, en seronegativos). Se ha hipotetizado que la vacuna podría actuar como una primera infección, de manera que, al enfrentarse a una infección natural (virus silvestre), ésta funcionaría como una segunda infección causando la severidad clínica.

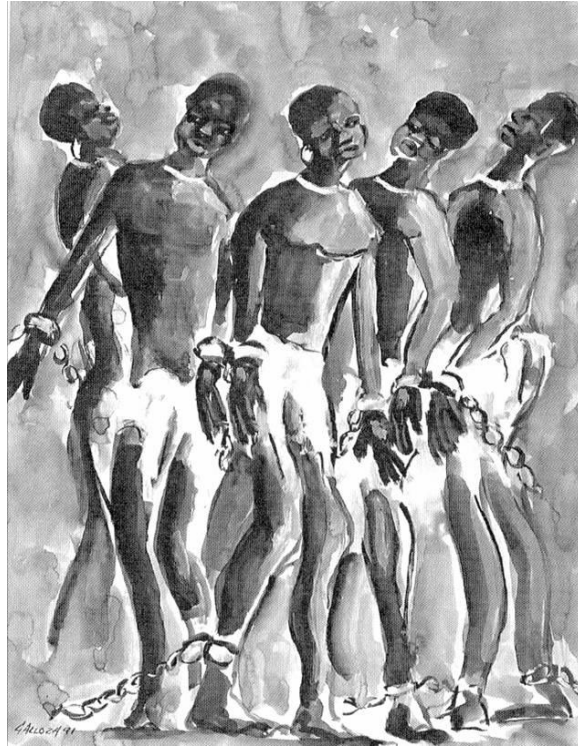
En México, Dengvaxia® tiene autorización para ser utilizada en personas de 9 a 45 años que vivan en zonas endémicas de dengue. Lamentablemente, ante el aumento abrupto del número de casos de dengue en nuestro país, médicos particulares están aplicando la vacuna a niños menores de nueve años, lo que representa un riesgo para su salud. Es por ello que Cofepris publicó el 1 de septiembre de 2023 un “Aviso de riesgo, sobre el uso de Dengvaxia®”, donde exhorta a los médicos y a la población a usar esta vacuna siguiendo las instrucciones del registro sanitario. La Organización Mundial de la Salud recomienda que Dengvaxia® se administre sólo en personas que tengan antecedentes previos de una infección con el virus del dengue, confirmada por laboratorio mediante pruebas serológicas para la detección de anticuerpos (seropositivos), o en zonas donde se ha observado una seroprevalencia de al menos 80% en personas de 9 a 45 años. Sin embargo, estos requisitos dificultan y encarecen la aplicación de la vacuna en la población.

Qdenga®/TAK 003 (Takeda), también es una vacuna que protege contra los cuatro serotipos de DENV. Después de 36 meses de estudios clínicos fase III, que incluyeron a 20,071 participantes de ocho países de América Latina y Asia, con edades de 4 a 16 años, la vacuna Qdenga® demostró una eficacia general de 62% y una eficacia en la protección contra hospitalización por dengue

de 83.6%, independientemente del estado serológico, es decir, en individuos tanto seronegativos como seropositivos. Dicho de otra forma, protege tanto a individuos que no han sido infectados con DENV como a aquellos que presentan infección previa con DENV. La eficacia contra los serotipos es variable: 56.2% para DENV-1, 52.3% para DENV-2, 52.3% para DENV-3 y 60.7% para DENV-4. El primer país que autorizó el uso de Qdenga® fue Indonesia en agosto de 2022; posteriormente ha sido aprobada en Tailandia, la Unión Europea, Reino Unido, Brasil y Argentina (abril de 2023).

Hoy en día, la prevención del dengue se realiza principalmente disminuyendo la población de mosquitos mediante insecticidas y larvicidas, pero con el riesgo constante de generar resistencia. Por ese motivo, resaltamos que la participación ciudadana es fundamental para que se mantengan limpios los patios de las casas y evitar los criaderos de mosquitos. Sin embargo, en la última década se encontró un aumento importante en la incidencia de los casos graves de dengue y un cambio en la población en riesgo, de modo que se hizo evidente una mayor incidencia en la población infantil y juvenil (menores de 19 años). Por ello es fundamental contar con una vacuna efectiva y segura como una herramienta adicional de prevención. Además, se debe evaluar con mucho cuidado a qué población aplicarla: individuos que vivan en regiones endémicas, infantes, adultos mayores y/o individuos con comorbilidades.

La medicina en la cultura



El Dengue ha sido identificado y descrito desde tiempos antiguos. Los primeros casos se encuentran reportados desde el siglo IV A.C. apareciendo en la Enciclopedia China de la Dinastía Chin. Desde aquel entonces ya se pensaba que la enfermedad provenía de insectos voladores. A pesar de aparecer por primera vez en Asia, el nombre “Dengue” fue dado por esclavos africanos que llamaron a la enfermedad *dyenga* del swahili *ki deng* *pepo*. En castellano, estas palabras significan “ataque repentino provocado por un espíritu malo”.

Referencias:

1. Cleri J.D., Ricketti J. A., Ramos-Bonner S.L., et al. Viral hemorrhagic fevers: current status of endemic disease and strategies for control. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 359-393.
2. Rigau G.J. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet infect dis* 2006; 6:297-302
3. Narro Robles J., Gómez Dantés H. El dengue en México: un problema prioritario de salud pública. *Salud Pública Mex* 1995; 37 supl: 12-20.
4. Manual MERCK, decima ed. edición del centenario. Sec.13 Enfermedades infecciosas. Cap.162 Enfermedades víricas, Enfermedades por arbovirus y arenavirus.

5. Tay Zavala Jorge, et al, Microbiología y Parasitología Médicas, Méndez Editores, México D.F., Primera Reimpresión, 2006.
6. CDC Public Health Image Library
7. Auerbach: Wilderness Medicine, 5th ed. Copyright 2007 Mosby, Elsevier
8. Gershon. Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. 2004 Mosby, Inc.
9. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. Microbiología Médica. ELSEVIER SAUNDERS. 8ª Edn, Barcelona España, 2017.
10. SINAVE/DGE/SALUD/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue con información al 5 de agosto de 2024.
11. https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/dengue-fever-a-global-epidemic-explained?gad_source=1&gclid=CjwKCAjw2dG1BhB4EiwA998cqMc-yxsmNC8DgWZieLyPHGXZ2415NKg-t3HhdPuZHalZ2MUMm7xKFxoCg0QQA vD_BwE
12. (<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/cofepris-emite-aviso-de-riesgo-sobre-vacuna-contra-el-dengue?idiom=es>).
13. <https://www.cdc.gov/dengue/es/signs-symptoms/sintomas-del-dengue-y-pruebas-de-deteccion.html>
14. <https://www.insp.mx/informacion-relevante/vacuna-contra-el-dengue-una-herramienta-adicional-para-la-prevencion>