

CIENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y SALUBRISTAS

Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Colombia
Grupo de Investigación de Villavicencio (GRIVI)

Dengue: una causa frecuente de síndrome febril agudo en el Departamento de El Meta, Colombia

Dengue: a common cause of febrile syndrome in Meta State, Colombia

Liliana Sánchez Lerma^I, Norton Pérez Gutiérrez^{II}, Norma Cristina Pavas Escobar^{III}

^IMagister en Microbiología. Candidata a Doctor. Docente-Investigador de la Facultad de Medicina "Universidad Cooperativa de Colombia". liliana1823@gmail.com

^{II}Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Docente. Coordinador de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Departamental de Villavicencio. norton.perez@hotmail.com

^{III}Bacterióloga. Magister en Sistemas integrados de gestión de calidad. Docente Facultad de Medicina "Universidad Cooperativa de Colombia". normapavas76@yahoo.com

Cómo citar este artículo:

Sánchez Lerma L, Pérez Gutiérrez N, Pavas Escobar NC. Dengue: una causa frecuente de síndrome febril agudo en el Departamento de El Meta, Colombia. Revista Habanera de Ciencias Médicas [revista en Internet]. 2017 [consultado];16(2):[255-266]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1822>

Recibido: 13 de diciembre de 2016.

Aprobado: 22 de febrero de 2017.

RESUMEN

Introducción: La fiebre epidémica por Dengue es una enfermedad antigua, sin embargo, en los últimos 17 años su actividad ha tenido un aumento dramático en los trópicos a nivel mundial. Este incremento se ha asociado con la expansión geográfica tanto del mosquito vector como del virus, el desarrollo de la hiperendemicidad y la emergencia del Dengue grave.

Objetivo: Determinar la frecuencia de Dengue en pacientes con enfermedad febril aguda en el

Departamento de El Meta, quienes acudieron al Hospital Departamental de Villavicencio, Colombia.

Material y Métodos: Se tomaron muestras de suero en fase aguda y de convalecencia de 100 pacientes febriles, los que acudieron al Hospital Departamental de Villavicencio, durante 2013 y 2014. Se practicaron pruebas para diagnóstico de Dengue (detección de anticuerpos IgM e IgG por ELISA). El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS versión 21 para Windows. Para la

comparación, se empleó la prueba de Chi Cuadrado. Se definió como significancia cuando la prueba fue $<0,05$.

Resultado: De los 100 pacientes, 51% fueron mujeres y el promedio de edad de $23,5 \pm 15,6$ años de edad. Cincuenta por ciento de ellos fueron estudiantes y 51% tuvieron alguna forma de Dengue, principalmente secundario (44%).

ABSTRACT

Introduction: Epidemic Dengue fever is an ancient disease, however in the past 17 years, it's activity has a dramatic resurgence of Dengue in the tropics areas worldwide. This increased of epidemic activity, has been associated with the geographical expansion of both, the mosquito vectors and the viruses, the development of hyper-endemicity, and the emergence of Dengue hemorrhagic fever.

Objective: The goal of this study was to determine the frequency of Dengue infection in patients with acute febrile syndrome in Meta's Administrative District, Colombia. That ask for a medical advice at the Departmental hospital of Villavicencio.

Material and methods: Blood serum were collected from 100 febrile patients in of acute and convalescent stages from the rural and urban zones that arrive for medical advice to the Departmental hospital of Villavicencio during

INTRODUCCIÓN

El virus del Dengue se aisló por primera vez en América en 1942; aun así, la infección por este agente continúa siendo la enfermedad transmitida por artrópodos, más común a nivel mundial en lo que se refiere a la tasa de morbilidad. La extensa distribución y la elevada

Conclusiones: El Dengue es una infección frecuente en el Departamento de El Meta, Colombia, con una alta frecuencia de individuos expuestos, quienes constituyen un riesgo para Dengue grave debido a infección secundaria.

Palabras clave: Síndrome febril, Dengue, ELISA, anticuerpos, IgM, IgG, Colombia.

2013 and 2014. Serologic tests for Dengue (IgM and IgG by ELISA) were performed. Statistical analyses were performed using SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., USA). The chi-square test was used to make a comparison. Variables that were statistically significant ($p<0.05$) were kept in the final model.

Results: From a total of 100 persons surveyed, (51%) were women, and average age was $23,5 \pm 15,6$ years, 50% was students and 51 % had some type of Dengue, mainly secondary infections (44 %).

Conclusions:Dengue is a frequent infection in Meta Administrative District, Colombia, with a high frequency of exposed population with secondary infection which is a risk factor for severe forms of the disease.

Keywords: Febrile syndrome, Dengue, ELISA, antibody, IgM, IgG, Colombia.

incidencia de las infecciones del virus de Dengue están relacionadas con varios factores, entre ellos, la amplia distribución de *Aedes aegypti*, el crecimiento urbano no planificado, la insuficiencia de acueductos y la escasa movilización social frente al problema. También

contribuye a ello la utilización de materiales no biodegradables, tales como recipientes desechables de plástico, vidrio y aluminio; los cambios climáticos, como el recalentamiento del planeta, y la intensificación del tránsito internacional de personas y productos. Todo esto sumado a la falta de programas efectivos para contener el vector y el deterioro del ambiente urbano.¹⁻³

Colombia ocupa uno de los primeros lugares en la lista de países de Suramérica con mayor reporte de casos de Dengue. En la epidemia ocurrida en 2010, hubo, al menos, 157 152 casos y 217 muertes. Los costos por atención médica durante las epidemias se han estimado en US\$25,9 millones por atención ambulatoria y US\$56,3 millones por hospitalización.⁴

El territorio colombiano se extiende desde los 4° 13' 30" de latitud Sur, hasta los 12° 27' 46" de latitud Norte, y desde los 66° 50' 54" hasta 79° 0' 23" de longitud Oeste.⁵ Esta ubicación en el área tropical ofrece todas las condiciones ecológicas para la transmisión del Dengue; además, las temperaturas varían entre 15 y 40°C

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de Dengue en pacientes con

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo durante el período de mayo de 2013 a junio de 2014 en pacientes del Departamento de El Meta que acudieron al Hospital Departamental de Villavicencio.

El Departamento de El Meta está situado en la parte central del país, en la región de la Orinoquia colombiana, localizado entre

en la gran mayoría del territorio, con un promedio de 27°C, ideal para el ciclo biológico del mosquito, sin olvidar que epidemiológicamente la enfermedad se ve afectada por los cambios climáticos característicos del Fenómeno del Niño.⁶

Sumado a lo anterior, 80 % de la población vive en las principales cabeceras urbanas debido a la migración ocasionada por el desplazamiento de áreas rurales como consecuencia del conflicto armado, lo que resulta en una gran cantidad de personas expuestas a la picadura del vector.

El 95% del territorio en la Orinoquia colombiana presenta condiciones ambientales favorables para el mantenimiento de la transmisión endémica de esta enfermedad. En el Departamento de El Meta, localizado en la Orinoquia, el Dengue es un problema grave de salud pública, en donde Villavicencio, su capital, es el foco de transmisión más importante del Departamento; esto se explica por la intensa actividad comercial de esta ciudad con la mayoría de los municipios del Departamento.⁷

enfermedad febril aguda en el Departamento de El Meta, Colombia.

04°54'25" y 01°36'52" latitud Norte, y 71°4'38" y 74°53'57" de longitud Oeste.

Se tomó muestra de suero agudo a 280 pacientes, pero solo pudieron parearse 100, el resto de pacientes abandonó el estudio. Los 100 pacientes cumplieron con la definición de caso para síndrome febril.

Paciente con inicio brusco de fiebre

(Temperatura axilar mayor o igual a 38°C) de menos de 7 días de evolución, que tuviera entre 5 y 65 años de edad y que no tuviera foco infeccioso conocido.

Los datos epidemiológicos como edad, sexo, localización, ocupación y exposición a factores de riesgo se recogieron a través de una encuesta perteneciente a la ficha única de notificación de Dengue y Dengue grave tomada del protocolo para la vigilancia de ambos del Instituto Nacional de Salud y aplicada por estudiantes de Medicina de la "Universidad Cooperativa de Colombia". Además, los procedimientos llevados a cabo dentro de esta investigación fueron avalados por el Comité de Investigación del Hospital Departamental de Villavicencio.

A todo paciente que participó en el estudio se le tomó dos muestras de sangre para la determinación de anticuerpos en suero. Las muestras para serología se tomaron durante los primeros 5 días a partir de ingreso al centro de salud (fase aguda) y entre 15 y 20 días después de la toma de la primera muestra (fase de convalecencia). Estas muestras fueron almacenadas a -70°C hasta su uso.

Para la determinación de la seroprevalencia de Dengue se evaluó la reactividad de los anticuerpos contra Dengue Virus por medio de la prueba de ELISA de captura IgM e IgG (Focus Diagnostics TM) y la prueba rápida NS1 e IgM e IgG (SD Bio Line Dengue Dúo).

Para el presente estudio se tomaron las siguientes definiciones para las variables dependientes (Etiología; Tipo de Dengue):

RESULTADOS

Participaron 100 pacientes en el estudio. La distribución por sexo fue similar, con una

Caso febril: Inicio brusco de fiebre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}$ C), reciente (<7 días), sin otro foco probable.

Caso primario: Pacientes febriles con títulos en suero agudo de IgM (o NS1) positivos y títulos de IgG negativos o con seroconversión en convalecencia.

Caso secundario: Pacientes febriles con títulos elevados en suero agudo para IgG e IgM (o NS1) o caso inicial positivo para IgG y seroconversión para IgM.

Caso antiguo: Pacientes febriles con títulos positivos en suero agudo para IgG y negativo para IgM (y NS1) sin seroconversión.

No Dengue: Títulos de IgG e IgM (y NS1) negativos para Dengue.

Se empleó un muestreo no probabilístico, de acuerdo con la oportunidad de reclutamiento según la presentación de casos en la institución y la posibilidad de seguimiento posterior en la fase de convalecencia.

Se calcularon las frecuencias y proporciones para las variables categóricas y en el caso de las variables cuantitativas se evaluó la distribución central y dispersión. Se emplearon pruebas para la comparación estadística mediante la prueba Chi Cuadrado de homogeneidad (categórica) y T de Student (cuantitativa), según el tipo de variable de resultado. Se estableció como nivel de significancia cuando la p fue <0,05.

A cada paciente se le solicitó la autorización de participación en el estudio a través de la firma del consentimiento informado.

mediana de edad de 20 años y un rango entre 5 y 65 años. (Tabla 1 y Gráfico 1).

Tabla 1. Características de los pacientes febriles evaluados para Dengue con síndrome febril

VARIABLES	No.	%
Sexo		
Hombre	49	49
Mujer	51	51
Edad		
Promedio	23,5	
Desviación estándar	15,6	
Mediana	20,0	
Mínima	5	
Máxima	65	
Actividad		
Campo	6	6
Comerciante	6	6
Estudiante	52	52
Hogar	14	14
Ninguna	3	3
Oficios varios	11	11
Profesional	8	8
Etiología		
Dengue	51	51
No Dengue	49	49
Tipo Dengue		
Primario	7	7
Secundario	44	44
No Dengue	18	18
Antiguo	31	31

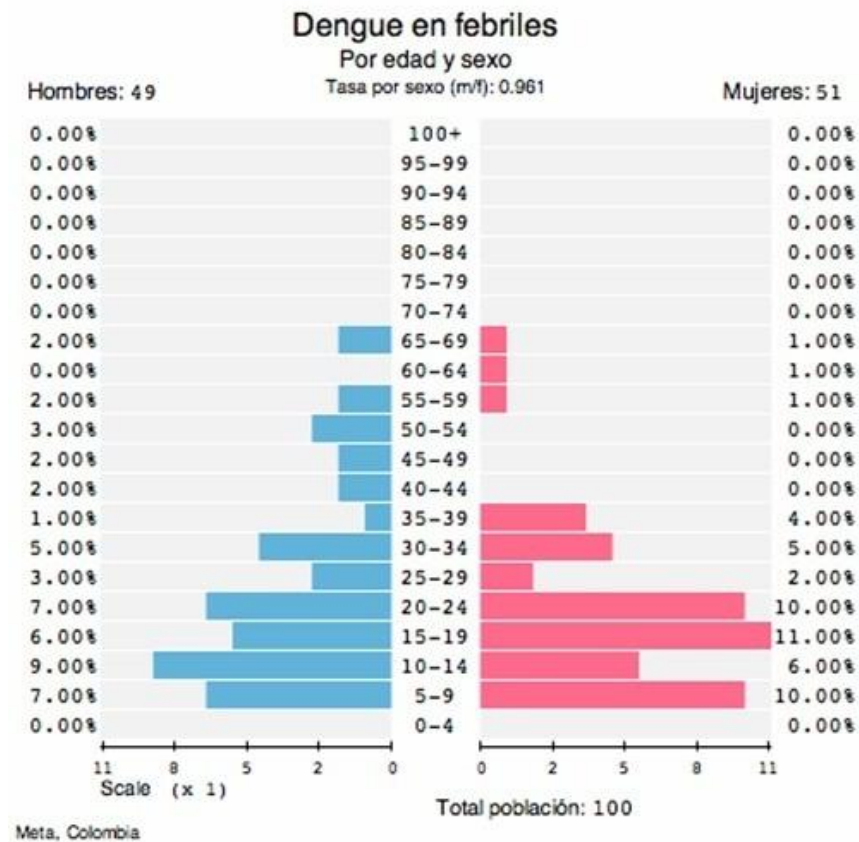


Gráfico 1. Distribución de los pacientes febriles estudiados para Dengue con síndrome febril según edad y sexo

La mayoría de los casos fueron de Villavicencio (71%), y la principal actividad reportada fue estudiante (52%). Se estableció que 51% de los casos fueron confirmados como Dengue, entre los cuales 7% fueron casos primarios, 44%

secundarios y 18% no tuvieron Dengue. Aun así, 31% adicional tuvieron criterios serológicos de haber sufrido Dengue anteriormente. (Tablas 2 y 3)

Tabla 2. Edad según actividad y tipo de Dengue en pacientes febriles con síndrome febril

VARIABLES	No.	EDAD		p
		Promedio	Desviación Estándar	
Tipo de Dengue				
No Dengue	18	26,6	11,8	-
Primario	7	19,4	11,4	0,2
Secundario	44	24,6	16,0	0,2
Antiguo	31	21,1	16,7	0,2
Actividad				
Ninguna	3	18,7	11,9	0,05
Campo	6	47,7	16,1	0,001
Comerciante	6	21,6	7,4	0,001
Estudiante	52	12,7	5,4	-
Hogar	14	37,5	14,6	0,001
Oficios varios	10	26,9	11,5	0,001
Profesional	8	44,8	9,8	0,001

$p < 0,05$

Tabla 3. Comparación del tipo de Dengue en pacientes febriles

VARIABLE	No Dengue		Primario		Secundario		Antiguo		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.
Sexo									
Hombre	7	14,3	3	6,1	24	49,0	15	30,6	49
Mujer	11	21,6	4	7,8	20	39,2	16	31,4	51
Procedencia									
Villavicencio	9	12,7	5	7,0	35	49,3	22	31,0	71
Otros	8	28,6	2	7,1	9	32,1	9	32,1	28
Actividad									
Estudiante	5	9,6	5	9,6	24	46,2	18	34,6	52
Otros	13	27,1	2	4,2	20	41,7	13	27,1	48

Se encontraron diferencias de edad por actividad y municipio de procedencia en la población estudiada ($p < 0,05$).

No se encontró diferencia de edad, sexo y actividad entre los pacientes con y sin Dengue ($p > 0,05$), (Tabla 2 y 3). Se encontró también que los pacientes febriles tienen mayor probabilidad de Dengue en Villavicencio que en los otros municipios, pero no fue estadísticamente significativa (OR 2,0; IC95 0,8 – 4,9; $p = 0,1$).

DISCUSIÓN

El Dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquito, con un potencial de mortalidad en los casos graves entre 5-8%.^{8,9} Es producida por 4 serotipos del virus Dengue, que hacen parte del género Flavivirus. Su frecuencia y morbilidad general son un problema de salud pública en países tropicales de todo el mundo, incluyendo Colombia. El virus del Dengue es transmitido por la hembra de *Aedes aegypti* y *A. Albopictus*, al igual que otros virus causantes de enfermedad como Chikungunya y Zika.^{10,11}

Los síntomas de la enfermedad suelen ser inespecíficos y requieren una sensibilización del personal de salud para sospecharlo. Los criterios definidos por la OMS tienen una baja sensibilidad para el diagnóstico (69%) y algunos puntajes diseñados para mejorarla no se han generalizado en la práctica diaria.¹² La población infantil (<15 años) es especialmente susceptible y puede tener manifestaciones atípicas y alta letalidad.^{13, 14}

Los casos de Dengue se han incrementado en las últimas décadas^{15,16} y su geografía es propicia para el desarrollo del vector, el cual se encuentra presente en 90% del territorio colombiano, en los municipios situados por

Se encontraron diferencias de edad entre los tipos de Dengue, principalmente en la forma primaria, pero no hubo diferencias significativas ($p = 0,2$),

El Dengue primario suele ser más frecuente en personas jóvenes (<20 años), (Tabla 2). El número total de casos de Dengue agudo (primario y secundario) fue mayor en personas < de 15 años (61,1 vs 45,3%).

debajo de los 1.800 m.s.n.m.^{17, 18} La epidemia de 2010 se replica en 2013 y con menor magnitud en 2015.¹⁶ En 2011 El Meta repunta entre los primeros con mayor número de casos.

El número de casos reportados en el sistema de vigilancia epidemiológica (SIVIGILA) en 2015 fue de 86 322, de los cuales 1,4% fueron graves. El número de casos aumenta proporcionalmente entre 5 y 20 años y los graves entre 5 y 14 años. Los costos de la enfermedad son altos para una población afectada que, en su mayoría, tiene bajos ingresos y el número de casos se ha incrementado en las últimas décadas.¹⁹ El Meta fue el cuarto Departamento con mayor número de casos de Dengue en Colombia en 2015 (7%), el noveno con más casos graves (3,9%) y el séptimo en letalidad (5,6%). La proporción de incidencia para el Departamento fue de 770,3 casos x 100 000 habitantes (tercer lugar), mientras que en el país fue en promedio 323,1. Si bien ya en 2005 empieza a aparecer El Meta entre los departamentos con mayor número de casos; estos resultados no estaban en las predicciones iniciales calculadas del comportamiento de la enfermedad para 2015.¹⁶

La pluviosidad por un lado, alta durante el

invierno en el Departamento, y por otro, la sequía en el verano prolongado y la deforestación, que favorece prácticas de almacenamiento casero de agua debido a la falta de un servicio de acueducto, favorecen un nicho ecológico para el crecimiento del vector.²⁰ Varios estudios en ciudades colombianas han demostrado la asociación del Fenómeno El Niño con el aumento de casos de Dengue.^{16,21-23}

Varios factores explican la abundancia del vector (Clima, urbanismo, deficiencia de acueducto y alcantarillado, aspectos sociodemográficos), los cuales han sido estudiados en zonas similares a Villavicencio y El Meta.²⁴ Al igual que lo reportado en este estudio, en El Meta y en Villavicencio, hay diferentes zonas con características propicias para el desarrollo del vector. A ello contribuyen otros fenómenos sociales de urbanismo sin planificar, falta de servicios de acueducto y alcantarillado, y disposición inadecuada de residuos. Aun así, los estudios locales no han logrado encontrar que la falta de conocimiento sea parte del problema en la población con alta incidencia de esta infección.²⁵⁻²⁷ Pero medidas simples del control de estos factores sí han demostrado efectividad a corto plazo.^{28,29}

El estudio demuestra las características de la enfermedad en la región de la Orinoquia colombiana. Se trata de una población muy joven (Mediana 20 años; RIC 12-32), pero la distribución es asimétrica, con predominio en los menores de 20 años. La infección es frecuente y requiere un alto grado de sospecha en los casos febriles. La proporción es mayor que la reportada en el Chocó, pero similar a la reportada en Bucaramanga.^{8,30} La alta frecuencia de los casos secundarios (44%) demuestra la

exposición de la población al vector y al virus. Al igual que en otros estudios no hubo diferencias en la presentación por sexo, pero los pacientes de Villavicencio tuvieron mayor frecuencia de infección por Dengue (56,3 vs 39,3).

La revisión de la literatura demuestra que son pocos los estudios de Dengue en El Meta.^{26, 31,32} Sin embargo, uno de ellos es pionero del estudio del tema en Colombia.³³

El diagnóstico de Dengue se hace mediante la sospecha de los criterios clínicos. Sin embargo, las pruebas serológicas pueden contribuir a confirmar los casos considerados como probables, mediante la detección de títulos de anticuerpos de IgM o presencia del antígeno viral NS1 en la fase aguda.^{10,34-36} En esta fase también se puede encontrar títulos de anticuerpos de IgG en algunos pacientes, indicativos de infección previa (Figura 3). En la fase convaleciente se puede evaluar la seroconversión de títulos de IgM, previamente negativos, indicadores de infección primaria, al igual que la de títulos de IgG que pueden perdurar por mucho tiempo y elevarse de forma temprana en la infección temprana.¹⁷ La comprensión del comportamiento de estos títulos de anticuerpos es clave en el área clínica y epidemiológica, a fin de determinar la fase de la enfermedad según los resultados de las pruebas. Igualmente, evaluar que se trata de una infección secundaria cobra importancia como factor de riesgo de las formas graves.¹⁴

La frecuencia de febriles con Dengue es alta (51%), mientras que en otros estudios del país en área selvática se ha encontrado una proporción de 28%.³⁰

El estudio tiene limitaciones debido a su diseño, ya que no se evaluó toda la población de

pacientes febriles que consultaron, ni se hizo un muestreo probabilístico que asegurara la representatividad de la población problema. Aun así demuestra un panorama inicial de la posible distribución etiológica del fenómeno febril que atormenta a la población que consulta en los servicios de urgencias, orientando a las decisiones. Por ejemplo, la mayoría de los casos primarios fueron en pacientes menores de 20 años, pero aun así, la mayoría de los casos en esta edad fueron secundarios (45%); mientras que en los mayores de esta edad la mayoría fueron secundarios (43%) y que en 49% de todos los casos se puede tratar de otra causa.

Estos resultados concuerdan con los estudios de otra ciudad de características similares de epidemia –epidemia como Bucaramanga.³⁷ y de la literatura internacional.¹⁰ El reconocimiento temprano requiere de habilidades clínicas para detectar los síntomas, aunque son de baja especificidad.¹² La definición de Dengue tiene un bajo desempeño, ya que su sensibilidad es alta (99%), pero su especificidad es muy baja (1%) como lo han demostrado algunos autores.³⁸ Su utilidad se basa en que busca tamizar los casos para la evaluación clínica, la búsqueda de casos

CONCLUSIONES

El Dengue es una infección frecuente en el Departamento de El Meta, Colombia, y la alta frecuencia de individuos encontrados con títulos de Ig G (74%) hace pensar en una alta exposición previa al virus en la población. La evaluación de la verdadera prevalencia de estos títulos requeriría un estudio poblacional adicional, ya

graves y los signos de alarma. La mayoría de los casos manejados adecuadamente tiene buen pronóstico.^{8,9}

Sin embargo, se requiere de la ayuda de algunas pruebas de laboratorio en los centros donde hay mayor afluencia de los casos, en el primer y segundo niveles. Entre ellas, se encuentran las pruebas rápidas para detección de IgG, IgM y el antígeno NS1 a fin de tratar de establecer el diagnóstico temprano y reducir la incertidumbre del médico de urgencias.³⁵ Adicionalmente a ello, se requiere de la prueba de ELISA para la detección de IgM con fines de vigilancia epidemiológica para detectar la seroconversión, pero con limitada utilidad clínica. Las pruebas de biología molecular (PCR-TR – Reacción en cadena de la polimerasa, tiempo real) aún están fuera del alcance del clínico en esta región.

Mientras tanto, se espera con gran expectativa los resultados definitivos de los primeros trabajos con la vacuna.^{39,40}

Se declara que el estudio tiene limitaciones debido a su diseño, ya que no se evaluó toda la población de febriles que consultaron ni se hizo un muestreo probabilístico que asegurara la representatividad de la población problema.

que el tipo de muestreo y la focalización de los casos en una sola institución de referencia de casos no permiten inferir que este resultado tan alto sea el que se va a encontrar en la comunidad. Aun así, esto constituye un riesgo de severidad, en caso de presentarse una nueva infección (infección secundaria).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arroyave E, Londoño A, Quintero J, Agudelo P, Arboleda M, Díaz F, Rodas J. Etiología y caracterización epidemiológica del síndrome febril no palúdico en tres municipios del Urabá antioqueño, Colombia. *Biomédica*. 2013;33(supl. 1):99-107.
2. Torres J, Torres C. Dengue in Latin America-A unique situation. (Dengue en Latinoamérica—una situación Única). *Dengue. Bulletin* 2002; 26:62-69.
3. Organización Panamericana de la Salud. El Dengue en Brasil: Situación actual y actividades de prevención y control. 2002; 23(1).
4. Ortiz A, Gómez S, Miranda D. Virus del Dengue de serotipo 1 (DENV-1) de Colombia: su contribución a la presentación del Dengue en el Departamento de Santander. *Biomédica*. 2013; 33(1):22-30.
5. Colombia, País maravilloso. El clima colombiano. Consultado: 8 de marzo de 2011. Disponible en: <http://pwp.supercabletv.net.co/garcru/colombia/cli ma.html>.
6. Sánchez L, Mattar S, González M. Cambios climáticos y enfermedades infecciosas: nuevos retos epidemiológicos. *Rev. MVZ Córdoba*: 2009; 14(3):1876-1885.
7. Instituto Nacional de Salud. Informe final del evento Dengue. 2012.
8. González A, Martínez R, Villar L. Evolución clínica de pacientes hospitalizados por Dengue en una institución de salud de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica*. 2008; 28(4):531-43.
9. Margarita A, Campuzano M, Restrepo BN, Cartagena G. Caracterización clínica de los casos de Dengue hospitalizados. *Biomédica*. 2006; 26:286-94.
10. Simmons C, Farrar J, Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012; 366:1423-32.
11. Schmidt A. Response to Dengue fever: The good, the bad, and the ugly? (respuesta a la fiebre de Dengue: lo bueno, lo malo y lo feo?) *N Engl J Med*. 2010;363(5):484-7.
12. Díaz F, Martínez R, Villar L. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica*. 2006;3:22-30.
13. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del Dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006;49(26):61-70.
14. Guzmán M, García G, Kourí G. El Dengue y el Dengue hemorrágico: prioridades de investigación. *Rev Panam Salud Púb*. 2006;19(3):204-15.
15. Gómez SE. Informe del evento Dengue, Colombia, hasta el período epidemiológico XII, 2015. Bogotá, D.C: Instituto Nacional de Salud; 2015.
16. Castrillón JC, Castaño JC, Urcuqui S. Dengue en Colombia: diez años de evolución. *Rev Chil Infectol*. 2015; 32(2):142-9.
17. Parra S, Coronel C, Castilla M, Velandia M, Castellanos J. Alta correlación en la detección de anticuerpos y antígenos de virus del Dengue en muestras de suero y plasma. *Rev Fac Med*. 2013; 63(4):687-93.
18. Rodríguez H, De la Hoz RF. Dengue and Dengue and vector behaviour in Cáqueza, Colombia, 2004.(Dengue y conducta del vector en Caqueza Colombia, 2004). *Rev Salud Púb*. 2005. 7(1):1-15.
19. Rodríguez R, Galera K, Yescas J, Rueda J. Costs of Dengue to the health system and individuals in Colombia from 2010 to 2012. (Costos del Dengue para el sistema de salud y los individuos en Colombia desde 2010 a 2012) *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 92(4):709-14.
20. Ballesta A, Gónima L. Influencia del clima y de la cobertura vegetal en la ocurrencia del Dengue (2001-2010). *Rev salud pública*. 2004;16 (2):29-306.
21. Rúa G , Calle D , Rojo R , Henao E , Sanabria W , Suárez C . Influencia del evento climático El Niño sobre la dinámica de transmisión de Dengue en Medellín, Antioquia, Colombia. *Iatreia*. 2012; 25(4):314-22.
22. Quintero L, Ramírez V, Bernal S, Cárdenas E , Guerrero E, Molina A, et al. Potential impact of climatic variability on the epidemiology of Dengue in Risaralda, Colombia, 2010-2011. (Potencial impacto

- de la variabilidad climática sobre la epidemiología del Dengue en Risaralda, Colombia, 2010-2011). *J Infect Public Health*. King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. 2015; 8(3):291-7.
23. Cassab A, Morales V, Mattar S. Factores climáticos y casos de Dengue en Montería, Colombia: 2003-2008. *Rev Salud Pública*. 2011; 13(1):115-28.
24. Fuentes M, Higuera D, García T, Alcalá L, García D, Munévar D et al. Análisis Territorial de la Distribución de *Aedes aegypti* en dos ciudades de Colombia: Aproximación desde la Coremática y el Enfoque Ecosistémico. *Cad Sau de Pública*. 2015; 31(3):517-30.
25. Criollo I, Bernal A, Castañeda O. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre Dengue, tras aplicación de estrategias de movilización social. *Yopal-Casanare. Investig Andin*. 2014; 16(29):1001-15.
26. Aponte L. Conocimientos, actitudes y prácticas relacionadas con prevención y control de Dengue presentes en la comunidad de Villavicencio, Colombia, 2003. *Orinoquia*: 2006; 10(1):24-34.
27. Cáceres F, Angulo M, Vesga C. Eficacia de la movilización y la participación social para la apropiación o "empoderamiento" de las medidas de control del Dengue, Comuna Norte, Bucaramanga: 2008-2009. *Biomédica*. 2010; 30:539-50.
28. Overgaard H, Alexander N, Matis M, Jaramillo J, Olano V, Vargas S, et al. Diarrhea and Dengue control in rural primary schools in Colombia: study protocol for a randomized controlled trial. (control de diarrea y Dengue en escuelas primarias rurales en Colombia. Protocolo de estudio randomizado de pruebas y controles). *Trials [Internet]*. 2012 Oct 3;13(1):182. Consultado: 19 de octubre de 2012. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23034084>
29. Carabalí M, Ocampo C, Toledo M, Osorio L. Difusión masiva de reportes situacionales sobre Dengue: efectos de la intervención en Guadalajara de Buga, Colombia. *Biomédica*. 2013; 33(Supl 1):2-5.
30. Restrepo B, Piedrahita L, Agudelo I, Marín K, Ramírez R. Infección por Dengue: una causa frecuente de síndrome febril en pacientes de Quibdó, Chocó, Colombia. *Biomédica*. 2015; 35:131-7.
31. Aponte L. Caracterización de casos de Dengue y Dengue hemorrágico, Villavicencio, El Meta 2002. *Orinoquia*: 2006; 10(1):35-49.
32. Jiménez A, Melo M. Caracterización de la función hepática en un grupo de pacientes con Dengue en el Departamento de El Meta. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2004; 19(3):171-7.
33. Boshell J, Groot H, Gachama M, Márquez G, González M. Dengue en Colombia. *Biomédica*. 1986; 6(3/4):101-6.
34. Prada J, Buitrago J, Beltrán J, Chavarro O, Castellanos J. Evaluación del valor diagnóstico de la detección de NS1 en pacientes con Dengue agudo. *Salud Bosque*. 2012; 2(1):7-16.
35. Martínez R, Díaz F, Coronel C, Gómez L. Evaluación de la utilidad de la prueba rápida de casete por inmunocromatografía para el diagnóstico de Dengue en una región endémica colombiana. *Biomédica*. 2009; 29:616-24.
36. Guzman M, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2014; 385:453-65.
37. Villar L. Dengue: un reto para el Estado, la comunidad científica y el conjunto de la sociedad colombiana. *Infectio*. 2011;15(1):5-7.
38. Martínez R, Díaz F, Villar L. Evaluación de la definición clínica de Dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. *Biomedica*. 2005;(1):412-6.
39. Osorio J, Brewoo J, Silengo S, Arguello J, Moldovan I, Tary M, et al. Efficacy of a tetravalent chimeric Dengue vaccine (DENVax) in *Cynomolgus*. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(6):978-87.
40. Villar L, Dayán G, Arredondo J, Rivera D, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent Dengue vaccine in children in Latin America. (Eficacia de una vacuna tetravalente de Dengue en niños en Latinoamérica). *N Engl J Med*. 2015; 372(2):113-23