



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**DENGUE EN AMÉRICA LATINA: CAMBIO DE SEROTIPOS
CIRCULANTES FACTORES PREDISPONENTES
Y SUS CONSECUENCIAS**

**DENGUE IN LATIN AMERICA: CHANGE OF CIRCULATING
SEROTYPES, PREDISPOSING FACTORS
AND THEIR CONSEQUENCES**

Alumno:

Liberali Dotta, Melina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4593-7962>

melina.liberalidotta@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Carnovale, Susana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9064-5077>

susana.carnovale@gmail.com

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Me gustaría agradecer al gran creador del mundo, a mi familia, a mis amigos y a mi tutora, sin ellos no estaría aquí hoy, por lo cual deseo lo mejor para cada uno de ellos. Mi padre y mi madre siempre me brindaron apoyo y me educaron para que fuera una mejor persona y así trato de llevar mi vida con todas las herramientas que ellos me han dado. Un agradecimiento en especial a mi tutora que es una gran profesional, la admiro mucho y un día me gustaría ser igual a ella. Sin ella seguramente mi pasión por la carrera no sería la misma, tuvo la paciencia y voluntad en enseñarme. Mis hermanos y familia, les agradezco por el apoyo brindado en cada momento, agradezco por cada experiencia de vida, y soy afortunado de tenerles en mi vida. Cada uno de vosotros han cambiado mi vida hacia mejor. A mis amigos, agradezco a todos de mi más profundo sentimiento feliz, quiero que sepan que mi vida tiene más luz con vosotros. Por último, un agradecimiento en especial a una persona que siempre creyó en mí en los mejores y los peores momentos, mi novio Guido Mandiello "Si tú me domesticas, tendremos necesidad uno del otro. Tú serás para mí único en el mundo, yo seré para ti única en el mundo..."(El principito).

DENGUE EN AMÉRICA LATINA: cambio de serotipos circulantes factores predisponentes y sus consecuencias

DENGUE IN LATIN AMERICA: change of circulating serotypes, predisposing factors and their consequences

Autores: Liberali Dotta, Melina; Carnovale, Susana

Resumen

Introducción: El dengue, es una enfermedad viral hiperendémica en las regiones tropicales y subtropicales a nivel global y transmitida principalmente por mosquitos del género *Aedes*, como el *Aedes aegypti*. Se reconocen 4 serotipos del virus del dengue (DENV) en Latinoamérica (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Esta enfermedad presenta síntomas similares a la gripe, como fiebre alta, dolor de cabeza, dolor muscular, en las articulaciones, y erupción cutánea. Las manifestaciones clínicas del dengue pueden variar desde una infección leve hasta infecciones más graves, pudiendo desarrollar fiebre hemorrágica (FHD), que puede causar sangrado y daño a órganos vitales, siendo potencialmente mortal. La prevención a través del control de mosquitos y la eliminación de criaderos es clave para reducir la propagación de la enfermedad. No hay tratamiento específico, pero los cuidados médicos adecuados pueden ayudar a aliviar los síntomas y prevenir complicaciones graves. Se ha descrito en los últimos años un aumento en la diversidad genética y co-circulación de los 4 serotipos del virus del dengue (DENV) especialmente en Latinoamérica, lo que aumenta el riesgo de dengue grave por el efecto de potenciación dependiente de anticuerpos. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión en el cambio observado en la prevalencia de serotipos en América Latina. **Objetivos:** Analizar el cambio de serotipos circulantes del virus dengue en América Latina y su correlacionen términos de morbilidad y mortalidad. **Material y métodos:** Se realizará una búsqueda exhaustiva de la literatura en Pubmed, utilizando criterios de inclusión y exclusión de artículos donde se evaluarán respectivamente estudios de casos, análisis de datos en un estudio observacional transversal y descriptivo retrospectivo **Conclusión:** Se evidencia que en América Latina, varios factores contribuyen a la propagación del dengue, estos incluyen la urbanización descontrolada y no planificada, la presencia de criaderos de mosquitos se ve favorecida por la falta de control vectorial en las zonas donde el dengue está presente, también desempeña un papel importante la falta de higiene, se comprobó que la pobreza juega un papel significativo, especialmente en términos de escasez de agua, condiciones de vivienda inapropiadas y condiciones sociales desfavorables. La circulación simultánea de cuatro serotipos del dengue puede aumentar la morbilidad y mortalidad asociada a esta enfermedad. Las estrategias de vigilancia, prevención y control son esenciales en zonas donde coexisten los serotipos. Los cuatro serotipos de dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) circulan a lo largo de las Américas y en algunos casos circulan simultáneamente. La seropositividad se define como la prevalencia de anticuerpos IgG, como respuesta a una infección pasada. Después de la infección por DENV hay inmunidad duradera contra el serotipo infectante, pero aumenta el riesgo de enfermedad grave por los otros tres.

Palabras Clave: "Dengue"; "Serotypes"; "Latin America"; "Immunology"; "Vaccine".

Abstract

Background: Dengue is a viral disease primarily transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, such as *Aedes aegypti*. It is caused by a virus of the arbovirus genus and is hyperendemic in tropical and subtropical regions worldwide. There are four serotypes of the dengue virus (DENV) in Latin America, namely DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4. It is characterized by flu-like symptoms, including high fever, headache, muscle and joint pain, and a skin rash. Clinical manifestations of dengue can vary from mild infections to more severe cases, potentially leading to dengue hemorrhagic fever (DHF) with bleeding and damage to vital organs, which can be life-threatening. Prevention through mosquito control and breeding site elimination is crucial to reduce disease

spread. While there is no specific treatment, appropriate medical care can help alleviate symptoms and prevent severe complications. In recent years, an increase in genetic diversity and co-circulation of the four dengue virus serotypes, especially in Latin America, has been described, increasing the risk of severe dengue due to antibody-dependent enhancement. The objective of this study is to review the observed changes in serotype prevalence in Latin America. **Objectives:** Analyze the change in circulating dengue virus serotypes in Latin America and their correlation in terms of morbidity and mortality. **Material and methods:** An exhaustive literature search will be conducted on PubMed, using inclusion and exclusion criteria for articles, which will respectively evaluate case studies, data analysis in a cross-sectional observational, and retrospective descriptive study. **Conclusion:** In Latin America, several factors contribute to the spread of dengue. These include uncontrolled and unplanned urbanization; the presence of mosquito breeding sites is favored by the lack of vector control in dengue-endemic areas. Lack of hygiene also plays a significant role, and poverty has been shown to be a contributing factor, especially in terms of water scarcity, inadequate housing conditions, and unfavorable social conditions. The simultaneous circulation of four dengue serotypes in the region can increase morbidity and mortality associated with this disease. Surveillance, prevention, and control strategies for dengue are essential in areas where these serotypes coexist. The four dengue serotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4) circulate throughout the Americas, and in some cases, they circulate simultaneously. Seropositivity is defined as the prevalence of IgG antibodies in response to a past infection. After infection with DENV, there is lasting immunity against the infecting serotype, but it increases the risk of severe disease from the other three serotypes.

Keywords: “Dengue”; “Serotypes”; “Latin America”; “Immunology”; “Vaccine”.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa altamente endémica de los países tropicales. Es causada por cualquiera de los 4 serotipos del virus del dengue (DENV) y se transmite a los humanos a través de la picadura del mosquito *Aedes hembra*. (1) El virus dengue, es un miembro del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, el cual posee cuatro serotipos antigénicamente relacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), quienes exhiben secuencias de aminoácidos idénticas en aproximadamente 70% y causan un cuadro similar de condiciones clínicas, que van desde una enfermedad no complicada o asintomática, dengue clásico (DC), a una forma más severa que en ocasiones puede ser mortal, Dengue Hemorrágico/Síndrome de Choque por Dengue (DH/SCD) (2)

Los cuatro serotipos de dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) circulan a lo largo de las Américas y en algunos casos circulan simultáneamente. (3) La OPS en la actualización hasta Julio del 2023 confirma que los cuatro serotipos del virus del dengue estaban presentes en la Región de las Américas en el 2020. Brasil, Colombia, Guatemala, México notificaron la circulación simultánea de los cuatro serotipos durante ese año (Actualización Epidemiológica para dengue y otras Arbovirosis (paho.org)). Durante el año 2022, se observó un aumento significativo en el número de casos y muertes por dengue en la región de las Américas en comparación con los años anteriores. Este comportamiento se ha mantenido en las primeras semanas de 2023. En 2023, hasta la SE 10, los países con incidencias acumuladas más altas en esta subregión son: Brasil (166,8 casos por 100.000

habitantes), Argentina (20,4 casos por 100.000 habitantes) y Paraguay (4 casos por 100.000 habitantes) En Argentina entre la SE 1 y 11 de 2023, se han reportado un total de 9.388 casos de dengue en Argentina, representando un incremento de casi 100 veces comparado con el mismo periodo en el 2022 cuando se notificaron 95 casos. En el año 2020 se registró la incidencia acumulada más alta en Argentina, con 59.723 casos reportados. Del total de casos reportados hasta la SE 11 de 2023, 6.481 fueron confirmados por laboratorio, cuatro casos se han clasificado como dengue grave y se han registrado tres defunciones. Los casos confirmados en ese periodo fueron reportados en 22 de 24 provincias, de las cuales 13 registran circulación viral. Hasta la SE 11 de 2023 los serotipos circulantes son DENV1 y DENV 2, al igual que en 2022. (4)

Después de la infección por DENV hay inmunidad duradera contra el serotipo infectante, pero aumenta el riesgo de enfermedad grave por los otros tres. La protección cruzada contra otros serotipos es de duración limitada y la enfermedad grave del dengue (FHD/SCD) ocurre con mayor frecuencia con una segunda infección o una infección posterior con un serotipo diferente del virus del dengue y conlleva una tasa de mortalidad del 1-20%.

Debido a su facilidad para adaptarse a nuevos entornos, como las regiones templadas, *Ae. albopictus* se ha convertido en un vector cada vez más importante. Su expansión y *Ae. La ausencia de Aegypti* ha permitido que el virus del dengue se propague a nuevas áreas y provoque enfermedades. No obstante, sigue siendo una causa menor de infecciones por dengue en humanos. (5) . *Ae. albopictus* está bien distribuida en el vecino Brasil, más bien restringida a Argentina y Uruguay, se encuentra

escaso en la parte norte de la provincia argentina de Misiones. Se han encontrado nada más algunos *Ae albopictus* en Uruguay, anteriormente en las provincias del norte de Rivera y Artigas, cerca de la frontera con Brasil. Solo *aegypti* ha sido implicado en la transmisión de la fiebre del dengue en Argentina, así como en las Américas.(5) El calentamiento global, el aumento de los viajes aéreos y la urbanización no planificada han llevado a un aumento en la tasa de infección debido a que el dengue adquiere cada vez mayor importancia como enfermedad re-emergente, por la co-circulación de serotipos del virus, el incremento en el número de casos, consecuentemente a la expansión de áreas epidémicas y a la aparición de casos de FDH/SCD, se hace necesario la implementación de una vacuna segura y efectiva que contribuya a la erradicación definitiva de esta enfermedad, sobre todo en áreas endémicas con condiciones socio-económicas muy bajas; y dado que la única opción que existe en la actualidad para controlar la transmisión de la enfermedad es a través del control del vector. El fenómeno de El Niño ha prendido las alarmas a nivel mundial, tanto por los climas extremos, con olas de calor e inundaciones en el hemisferio norte, como por las lluvias en la parte sur del planeta, mismas que están apoyando la proliferación de mosquitos transmisores del dengue, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió una alerta sobre esta situación.(6) Según indica la OMS, “cerca de 500 millones de personas en las Américas están actualmente en riesgo de contraer dengue”, y 20,000 mueren anualmente debido a enfermedades graves.(7)

Para el segundo semestre de este 2023, los países del cono sur del continente son los que están en alerta por mayores infecciones de la enfermedad. La OMS alertó sobre la posibilidad de un aumento de casos en la segunda mitad de 2023, especialmente en Brasil, Perú y Bolivia. En Argentina, los casos de dengue se han descrito en provincias del norte del país desde el comienzo de la Siglo 20. Sin embargo, desde 1997, brotes epidémicos de magnitud en aumento y los primeros casos autóctonos se han reportado en la subtropical zona del norte del país, tales como como Salta, Misiones y Formosa (2). En 2008, los brotes epidémicos también comenzaron a ocurrir en las provincias centrales de Argentina, con un mayor número de casos. (6) En Argentina desde el 2012 al 2023 circulo DENV1, mientras que DENV2 circulo durante los años 2013,2017y 2023, DENV3 circulo en los años 2012,2013,2017 y volvió en el 2023. DENV4 durante los años 2013,14,15,16,19,20 y 21. Es decir que en el 2023 circulan los serotipos DENV1 DENV 2y DENV3 simultáneamente. (4) Se han producido cuatro epidemias de dengue importantes y ampliamente distribuidas en Argentina (en 2016, 2020 y 2023). (8) En Colombia, desde su resurgimiento en la década de los 70, el dengue ha tenido una actuación endemo-epidémica, con epidemias en 2013, 2016 y 2019 y alrededor del 80 % de los municipios del país describen casos de dengue al sistema de vigilancia epidemiológica. (9)

La mejora de la vigilancia serológica es una necesidad urgente para que las autoridades se preparen para un brote. (10) La verdadera carga de la enfermedad del dengue es subestimada por los sistemas nacionales de vigilancia epidemiológica, que generalmente se basan en la detección pasiva de casos sintomáticos. Aunque no son del todo satisfactorios, estos sistemas de vigilancia suelen ser suficientes para rastrear las tendencias de la enfermedad y detectar un exceso de notificación y brotes, lo que ayuda e informa las decisiones sobre las prioridades de los servicios de salud. (11) Es bien sabido que los sistemas nacionales de vigilancia pasiva tienden a subregistrar los casos de dengue. Las estimaciones de la cantidad de casos de dengue notificados por los sistemas nacionales de vigilancia en América Latina pueden ser 28 veces más bajas que la cantidad real de casos y es más probable que los adultos no se notifiquen más que los niños. (11) La epidemiología de la enfermedad en los países del estudio también puede reflejar las diferentes características demográficas, socioeconómicas, geográficas y culturales de la población en esta vasta parte del mundo. Otros posibles impulsores no climáticos incluyen factores intrínsecos (p. ej., introducción de nuevos serotipos, inmunidad colectiva e inmunidad cruzada por cepas) y otros factores socioecológicos que afectan a las poblaciones de vectores y la exposición humana, como las intervenciones de control de vectores, la pobreza urbana Cambio e infraestructura, tierra - cambio de uso y movilidad humana. (7)(8) Los problemas de almacenamiento de agua debido a las condiciones de vida cada vez más hacinadas, el aumento de la densidad de población, las viviendas precarias y los problemas persistentes con los servicios públicos en los grandes centros urbanos son los factores más probables que contribuyen a la propagación continua de la fiebre del dengue. y el fracaso de los programas de control de vectores. (7)(8) La creación de una vacuna contra el dengue ha sido un desafío debido a la presencia de cuatro serotipos diferentes del virus del dengue, cada uno de los cuales tiene la capacidad de producir experimentos de reactividad cruzada que fomentan la enfermedad en contra de los tres serotipos restantes. (10) Es fundamental continuar indagando sobre el dengue y sus macrofactores y mejorar las medidas de control y prevención con la intención de evitar la evolución de esta problemática. (12)

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con las guías PRISMA. Utilizamos las bases de datos Medline (PubMed), Lilacs, SciELO, Redalyc, Artemis y Cochrane para identificar estudios originales publicados sobre el cambio de serotipos circulantes del virus dengue en América Latina y su correlación en términos de morbilidad y mortalidad.

Diseño del Estudio

Ensayo Observacional Transversal Retrospectivo y Descriptivo.

Población de estudio

Este trabajo se configura como una revisión sistemática que busca responder si hay un cambio de serotipos circulantes en las Américas que contribuyen al aumento de casos graves.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado por el virus del Dengue en la región de las Américas
- Pacientes de ambos sexos con dengue clásico
- Pacientes de ambos sexos con dengue grave
- Pacientes de ambos sexos con DENV1, DENV 2, DENV 3, DENV 4

Criterios de Exclusión

- Pacientes de ambos sexos con fiebre hemorrágica sin confirmación serológica de infección por el virus del Dengue.
- Pacientes con Dengue por fuera de la región de las Américas

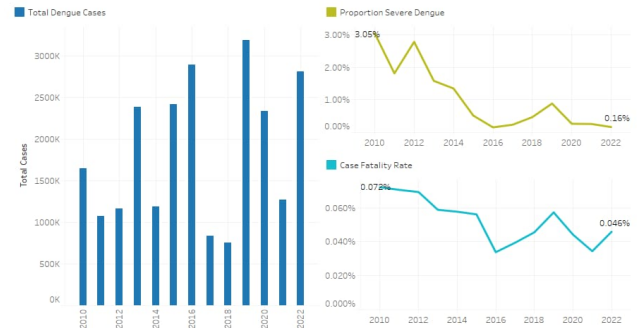
Ámbito del estudio

El ámbito de estudio se compone principalmente de la universidad y la biblioteca nacional que cuentan con computadoras donde puedo acceder a internet y acceso a bibliografía.

Recolección de datos Y variables

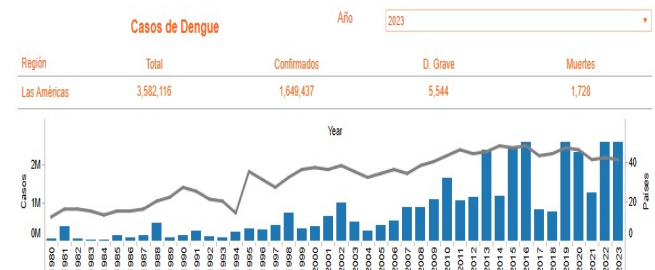
Para la recolección de los datos fueron utilizadas las plataformas Pubmed, Cochran Library y Google Scholar para la búsqueda de artículos relacionados el cambio de serotipos circulantes en las Américas y las complicaciones por Re infecciones en los infectados por serotipos diferentes.

RESULTADOS



Country	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4
Argentina				
Bolivia				
Brazil				
Colombia				
Costa Rica				
Cuba				
Dominican Republic				
Ecuador				
El Salvador				
Guatemala				
Guyana				
Honduras				
Mexico				
Nicaragua				
Panama				
Paraguay				
Peru				
Puerto Rico				
Venezuela				

PAHO/WHO Data - Boletín Anual Arbovirosis 2022



PAHO WHO Data - Dengue y dengue grave files

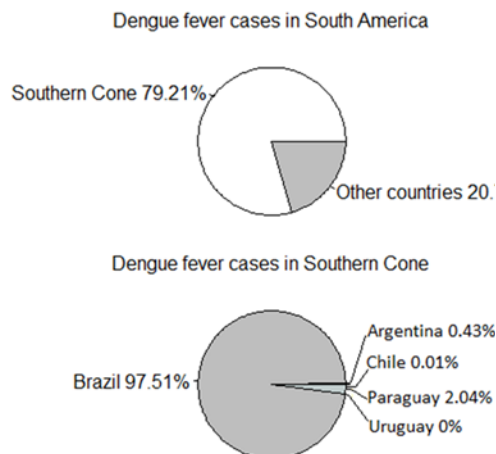


Gráfico 1: Casos de dengue diagnosticados clínicamente en América del Sur, según países pertenecientes al Cono Sur. Fuente: OPAS (2013)

Serotipos Dengue

por Año

para los Países y Territorios de las Américas

Seleccione País

Argentina

Seleccione Año

(Multiple values)

Pais	Año	S
Argentina	2012	DENV 1,2,3
	2013	DENV 1,2,3,4
	2014	DENV 1,4
	2015	DENV 1,4
	2016	DENV 1,4
	2017	DENV 1,3
	2018	DENV 1
	2019	DENV 1,4
	2020	DENV 1,2,4
	2021	DENV 1,2,4
	2022	DENV 1,2
	2023	DENV 1,2,3

Figura 1: Casos de dengue diagnosticados clínicamente en América del Sur, según países pertenecientes al Cono Sur. Fuente: OPAS (2013)

Se evidencio que, en América Latina, varios factores contribuyen a la propagación del dengue, estos incluyen la urbanización descontrolada y no planificada, así como residir en áreas urbanas. Además, la presencia de criaderos de mosquitos se ve favorecida por la falta de control vectorial en las zonas donde el dengue está presente, también desempeña un papel importante la falta de higiene y ordenamiento ambiental adecuados, además se comprobó que la pobreza juega un papel significativo, especialmente en términos de escasez de agua, condiciones de vivienda inapropiadas y condiciones sociales desfavorables. Dentro de la

seropositividad se encuentra que los anticuerpos IgG son los más prevalentes, es decir que se encontraron anticuerpos de una infección pasada, lo que da a conocer que el mayor porcentaje de personas ya tuvieron la enfermedad y en cuanto a los macrofactores de persistencia que más incidieron fueron el sexo, edad y pobreza, además el cambio climático se considera muy destacable para el desarrollo de la infección del dengue, debido a la hiperendemicidad de los países estudiados. De la misma forma la seroprevalencia para los anticuerpos mencionados en referencia a los macrofactores de ocurrencia son la proliferación del mosquito y ordenamiento ambiental. (3,4)

DISCUSIÓN

El aumento en el número de casos graves de dengue en América Latina durante los últimos 10 años se puede atribuir a una serie de factores, entre ellos al clima favorable ya que el clima tropical de la región crea condiciones ideales para que los mosquitos *Aedes aegypti* se reproduzcan. (3) En zonas de urbanización desordenada y la falta de sistemas de saneamiento adecuados pueden favorecer el desarrollo de larvas del vector. Por otro lado, el movimiento de personas facilitaría la propagación del virus a nuevas áreas. (1) La cocirculación de cuatro serotipos del virus del dengue puede tener un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad asociadas con esta enfermedad. (3) Hay mayor riesgo de infección grave cuando los serotipos circulan juntos, el riesgo de que una persona se infecte con múltiples serotipos aumenta con el tiempo. Esto puede provocar formas más graves de dengue, como el dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue y el aumento de la morbilidad.

El control del dengue a través de estrategias como la erradicación del *Aedes aegypti* y las campañas de vacunación puede volverse más complejo cuando hay múltiples serotipos presentes.

En conclusión, la circulación simultánea de cuatro serotipos de dengue en América Latina puede aumentar la morbilidad y mortalidad asociada a esta enfermedad. Las estrategias de vigilancia, prevención y control del dengue son esenciales en zonas donde coexisten los serotipos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no haber conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucio CAA, Castro TV, Lucio TALA, Cedeño NV. PREVALENCIA E INMUNIDAD AL VIRUS DENGUE Y

FACTORES DE RIESGOS EN LATINOAMÉRICA. *Enferm Investiga*. 3 de janeiro de 2023;8(1):69–75.

2. Norshidah H, Vignesh R, Lai NS. Updates on Dengue Vaccine and Antiviral: Where Are We Heading? *Molecules*. janeiro de 2021;26(22):6768.

3. TropicalMed | Free Full-Text | Dengue as a Disease Threatening Global Health: A Narrative Review Focusing on Latin America and Brazil [Internet]. [citado 25 de julho de 2023]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2414-6366/8/5/241>

4. Actualización Epidemiológica Dengue en la Región de las Américas 28 de marzo de 2023 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-region-americas-28-marzo-2023>

5. Lourenço-de-Oliveira R, Rua AV, Vezzani D, Willat G, Vazeille M, Mousson L, et al. *Aedes aegypti* from temperate regions of South America are highly competent to transmit dengue virus. *BMC Infect Dis*. 28 de Diciembre de 2013;13(1):610.

6. López MS, Gómez AA, Müller GV, Walker E, Robert MA, Estallo EL. Relationship between Climate Variables and Dengue Incidence in Argentina. *Environ Health Perspect*. 131(5):057008.

7. Flichman DM, Pereson MJ, Baré P, Espindola SL, Carballo GM, Albrecht A, et al. Epidemiology of dengue in Argentina: Antibodies seroprevalence in blood donors and circulating serotypes. *J Clin Virol*. 1o de fevereiro de 2022; 147:105078.

8. Barrera-Illanes AN, Micieli MV, Ibáñez-Shimabukuro M, Santini MS, Martins AJ, Ons S. First report on knockdown resistance mutations in wild populations of *Aedes aegypti* from Argentina determined by a novel multiplex high-resolution melting polymerase chain reaction method. *Parasit Vectors*. 6 de julho de 2023;16(1):222.

9. Polo Triana SI, Ramírez Sierra YA, Arias Osorio JE, Martínez-Vega RA, Lamos Díaz H. Métodos de aprendizaje automático para predecir el comportamiento epidemiológico de enfermedades arbovirales: revisión estructurada de literatura. *Rev Salud Uis*. 2023;55(1):23.

10. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *J Immunol Res*. 2016; 2016:1–14.

11. Jr T, Ta O, M PP, D VV, E S. Epidemiological Characteristics of Dengue Disease in Latin America and in the Caribbean: A Systematic Review of the Literature. *J Trop Med* [Internet]. 2017 [citado 2 de agosto de 2023];2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392806/>

12. Cano-Alvarado AM, Saltos-Pincay KN, Veliz-Castro TI. Dengue: macrofactores de ocurrencia y Persistencia, diagnóstico y seroprevalencia en Latinoamérica. *MQRInvestigar*. 18 de julho de 2023;7(3):1096–117.

