

COMUNICACIÓN BREVE

Infección por dengue: una causa frecuente de síndrome febril en pacientes de Quibdó, Chocó, Colombia

Berta Nelly Restrepo¹, Leidy Diana Piedrahita¹, Ivony Yireth Agudelo¹,
Katherine Marín², Ruth Ramírez¹

¹ Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Sabaneta, Colombia

² Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, Medellín, Colombia

Institución en la que se llevó a cabo el trabajo:

Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Sabaneta, Colombia

Introducción. El municipio de Quibdó (Chocó) presenta condiciones sociales, climáticas y de servicios públicos que son propicias para la transmisión del dengue, sin embargo, son escasos los estudios sobre el problema en este lugar.

Objetivo. Determinar la frecuencia de dengue en pacientes con enfermedad febril aguda y comparar las características clínicas de los pacientes con dengue y los pacientes con otras enfermedades febriles.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio de corte transversal entre enero de 2008 y marzo de 2010. La población de estudio estuvo conformada por pacientes con síndrome febril de siete o menos días de evolución que consultaron en hospitales de la ciudad. El diagnóstico de dengue se hizo por detección en suero de anticuerpos IgM, antígeno NS1, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa y aislamiento viral. Además, se recolectó información clínica y de laboratorio de los pacientes.

Resultados. Se captaron 469 pacientes con síndrome febril, de los cuales el 98,3 % eran afrodescendientes. El 28,4 % de ellos tenía dengue. Se identificaron los cuatro serotipos del virus con predominio del DENV-1. La edad de los pacientes osciló entre 0 y 76 años. El 70,7 % de los casos se clasificó como dengue sin signos de alarma. Síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal, tos y congestión nasal fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con otra enfermedad febril.

Conclusiones. La vigilancia activa del síndrome febril agudo permitió la detección de casos de dengue no diagnosticados; la frecuencia observada de esta infección sugiere que la zona de estudio es de riesgo elevado para dengue.

Palabras clave: dengue, signos y síntomas, grupo étnico, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i1.2345>

Dengue infection: A common cause of febrile syndrome in patients from Quibdó, Chocó, Colombia

Introduction: Quibdó, a municipality in Chocó, has poor public services and weather and social conditions that favor dengue transmission. However, there are few studies about this problem in this district.

Objective: To determine the frequency of dengue infection in patients with acute febrile syndrome and to compare clinical features among dengue infected patients with other febrile diseases.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted from January, 2008, to March, 2010. The study population comprised patients with febrile syndrome of seven or fewer days of evolution, recruited from hospitals in the town. Dengue diagnosis was made in serum samples by detection of IgM antibodies, NS1 antigen, reverse transcription polymerase chain reaction, and virus isolation. Clinical and laboratory information from the patients was obtained.

Results: During the study period, 469 patients with acute febrile syndrome were recruited, of whom 98.3% were Afro-descendant. Dengue fever was found in 28.4% of the cases. Four dengue serotypes were identified with DENV-1 predominance. The ages ranged from zero to 76 years. From all patients, 70.7% of cases were classified as dengue without warning signs. Nausea, vomiting, abdominal pain, cough, nasal congestion and sore throat were significantly more frequent in patients with another febrile disease.

Contribución de los autores:

Berta Nelly Restrepo: formulación del proyecto de investigación, procesamiento de la información y elaboración del manuscrito
Leidy Diana Piedrahita, Ivony Yireth Agudelo y Katherine Marín Velásquez: procesamiento de muestras, elaboración de las bases de datos y revisión del manuscrito

Ruth Ramírez: coordinación de la captación de casos, procesamiento de las muestras y elaboración de las bases de datos

Conclusions: Active surveillance of the acute febrile syndrome allowed for the detection of undiagnosed cases of dengue; the observed frequency of this infection suggests that the study area has a high risk of dengue infection.

Key words: Dengue, signs and symptoms, ethnic group, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i1.2345>

En Colombia, el dengue es un problema de salud pública que se ha incrementado de manera significativa en los últimos años, al pasar de un promedio anual de 11.387 casos en la década de 1980 a 1989 a 54.382 en los últimos cuatro años (2010 a 2013). Durante el 2010 se presentó la mayor epidemia del país con 151.774 casos: 5.420 de dengue grave y 170 con desenlace fatal (1). Más de 23 millones de personas están en riesgo de contraer el dengue, cuyo principal vector, *Aedes aegypti*, se ha detectado en el 77,6 % de los municipios ubicados entre los 0 y los 2.200 msnm (2).

Chocó es uno de los cuatro departamentos que conforman la región de la Costa Pacífica colombiana. En este departamento el dengue es endemo-epidémico con ciclos epidémicos cada 4 a 5 años (2) y un promedio anual de 58 casos durante el periodo de 2000 a 2009, lo que contrasta con el 2010, cuando se registraron 395 casos, de los cuales 15 fueron de dengue grave.

El municipio de Quibdó, capital del departamento, tiene condiciones propicias para la transmisión del dengue: una temperatura entre 26 y 30 °C, un elevado porcentaje de la población con necesidades básicas insatisfechas (89,8 %), bajas coberturas de acueducto y alcantarillado (35 y 15 %, respectivamente) (3) y elevados índices de infestación de *Ae. aegypti* (índice de Bretau de 27 %) (Laboratorio Departamental de Salud Pública, Chocó. Consolidado de índices aélicos pre-intervención); sin embargo, la incidencia de dengue es baja comparada con la del resto de la Región Pacífica. Durante el 2010 se notificaron 2.813 casos de dengue en la región de la Costa Pacífica (1), es decir, una tasa de incidencia por 100.000 habitantes de 291,8, y en el municipio de Quibdó se notificaron en ese mismo año 29 casos para una tasa de incidencia de 132,7 por 100.000 habitantes, es decir, casi la mitad. Estos datos permiten sospechar que el problema del dengue está subestimado en este municipio.

En este contexto, el presente estudio se llevó a cabo en el municipio de Quibdó, con el fin de determinar la frecuencia de dengue en pacientes con enfermedad febril aguda y comparar las características clínicas de los pacientes con dengue y las de aquellos con otras enfermedades febriles. Estos datos pueden contribuir a mostrar la magnitud de la circulación del virus del dengue en Quibdó y a establecer la frecuencia de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de síndrome de enfermedad febril, dada la alta prevalencia de muchas enfermedades transmisibles febriles en esta zona.

Materiales y métodos

Área de estudio

El presente estudio se llevó a cabo en las instituciones de salud ubicadas en la zona urbana del municipio de Quibdó, capital del departamento del Chocó, el cual está ubicado al noroccidente de Colombia en la región de la Costa Pacífica, entre los 04° 00' 50" y 08° 41' 32" de latitud norte y los 76° 02' 57" y 77° 53' 38" de longitud oeste, con una superficie de 46.530 km² (3) (figura 1). La temperatura promedio es de 27 °C y es la región con la mayor pluviosidad del planeta (3). La población



Figura 1. Ubicación del municipio de Quibdó, Chocó, Colombia

Correspondencia:
Berta Nelly Restrepo, Universidad CES, Carrera 43 A N° 52S-99,
Sabaneta, Colombia
Teléfono: (574) 305 3500, extensión 2293; fax: (574) 301 4258
brestrepo@ces.edu.co

Recibido: 27/03/14; aceptado: 03/10/14

del departamento es de 476.173 habitantes, en tanto que el municipio de Quibdó, ubicado a 43 msnm, está poblado por 112.886 habitantes (4), de los cuales el 95,3 % son afrocolombianos, 2,3 %, mestizos y blancos y 1,4 %, indígenas (5).

Tipo de estudio

Se hizo un estudio descriptivo de corte transversal y prospectivo entre el 2008 y el 2010.

Población de estudio

La población de estudio estuvo constituida por pacientes que cumplían con el criterio de inclusión, es decir, con fiebre de 7 días o menos de evolución que demandaron atención médica en el periodo estudiado. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado de paludismo o malaria.

Una auxiliar de enfermería visitaba en forma periódica las instituciones de salud para captar a los pacientes que cumplieran con el criterio de inclusión. Posteriormente, se les tomaba una muestra de 7 ml de sangre periférica en la fase aguda de la enfermedad y otra muestra en la fase convaleciente (14 a 21 días después del inicio de los síntomas).

Las muestras se centrifugaron y los sueros se conservaron a 4 °C para enviarlos posteriormente al Instituto Colombiano de Medicina Tropical de la Universidad CES con el fin de procesarlos. Los datos demográficos de edad y sexo, así como la clasificación de la forma clínica del dengue, el tipo de infección, los signos y síntomas, los hallazgos de laboratorio y el conteo de plaquetas y hematocrito se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes y con ellos se diligenció un formulario elaborado para tal fin.

A los pacientes se les solicitó consentimiento informado por escrito para participar en el estudio y para menores de 18 años de edad este se solicitó a los padres o tutores. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto Colombiano de Medicina Tropical.

Diagnóstico del dengue

Las muestras de suero recolectadas durante la fase aguda se procesaron para la detección del ARN del virus, el antígeno NS1, los anticuerpos IgM e IgG, y para el aislamiento viral. En la fase de convalecencia se hizo la detección de los anticuerpos IgM e IgG.

La detección del ARN del virus del dengue se determinó según el procedimiento descrito por Lanciotti, *et al.* (6), y modificado por Harris, *et al.* (7).

Para el aislamiento viral se utilizó una línea celular C6/36 de mosquitos *Aedes albopictus* según lo descrito por Gubler, *et al.* (8). El antígeno viral NS1 se obtuvo con el estuche SD Dengue Duo (Standard Diagnostics). La detección de los anticuerpos (Ac) IgM e IgG se hizo con los estuches DEN IgM capture ELISA (Panbio, Brisbane, Australia), DEN IgG capture ELISA (Panbio, Brisbane, Australia) y el SD Dengue Duo (Standard Diagnostics).

Definición de caso

El caso positivo de dengue se definió como un paciente febril en quien se hubiera detectado el virus por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR), el aislamiento viral o el antígeno NS1, o la presencia de anticuerpos IgM en la muestra de la fase aguda, o seroconversión de anticuerpos IgM entre la fase aguda y la de convalecencia. Se consideró que había infección primaria cuando no se detectaban anticuerpos IgG en la fase aguda de la infección. Se consideró que había infección secundaria cuando se detectó la presencia de anticuerpos IgG en las muestras tomadas durante la fase aguda.

Los casos de dengue se clasificaron siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (9). Se consideró que los pacientes presentaban otra enfermedad febril cuando los resultados de cualquiera de las pruebas utilizadas para el diagnóstico del dengue eran negativos.

Análisis de los datos

La base de datos se diligenció en Microsoft Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA) y su procesamiento se hizo mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences, SPSS®, versión 21 (SPSS, Inc.01., Chicago, IL). Se calcularon las frecuencias absoluta y relativa de las variables cualitativas y la mediana y el rango de las variables cuantitativas. La comparación de las variables cualitativas se hizo mediante la prueba de ji al cuadrado y la de las variables cuantitativas mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se definió un nivel de significancia del 5 %.

Resultados

De los 469 pacientes de la muestra con fiebre de 7 días o menos de evolución, el 51,6 % (242/469) eran hombres; el 98,3 % (461/469) eran afrodescendientes y el resto, mestizos. La mitad de la población de estudio tenía 15,5 años (rango=0-80 años) y 16 pacientes eran menores de un año.

Frecuencia del dengue

El 28,4 % (133/469) de los pacientes fueron positivos para dengue. En las mujeres la frecuencia fue de 31,3 % (71/227) y en los hombres de 25,6 % (62/242, $p=0,174$). En todos los grupos de edad (quinquenales), se presentaron casos de dengue con frecuencias alrededor del 30 %, siendo el de menor frecuencia el de 40 a 44 años, con 9,1 %, y el de mayor frecuencia el de 60 a 64 años, con 53,3 %. La mitad de los pacientes tenía 16 años (rango=0-76), cuatro eran menores de un año y todos eran afrodescendientes.

Durante los tres años de estudio la frecuencia anual de casos de dengue fue la siguiente: en el 2008 fue de 13,4 % (19/142), en el 2009, de 28,7 % (60/209) y en el 2010, de 45,8 % (54/118).

El diagnóstico de dengue se hizo por detección de anticuerpos IgM y del antígeno NS1 en más del 90 % de los casos. Diez pacientes fueron positivos por RT-PCR y en cinco se aisló el virus. Once pacientes fueron positivos en dos pruebas (cuadro 1).

Los serotipos identificados por RT-PCR fueron el DENV-1 en cinco pacientes, en tanto que los serotipos DENV-2, DENV-3 y DENV-4 se identificaron cada uno en un paciente. Por aislamiento viral se detectaron el DENV-3 en tres pacientes, y el DENV-1 en dos. En el 2008 y el 2009 los serotipos identificados fueron el DENV-1 y el DENV-3, años en que circularon los dos serotipos simultáneamente. En el 2010 se identificaron los cuatro serotipos.

El 70,7 % (94/133) de los casos fueron clasificados como dengue sin signos de alarma y el 29,3 %, como dengue con signos de alarma; no se observaron casos de dengue grave. De los 131 pacientes con dengue a quienes se les hizo detección de anticuerpos IgG en la muestra de la fase aguda, 36,6 % tenían infección secundaria.

Cuadro 1. Diagnóstico de los casos de dengue según prueba de diagnóstico, Quibdó, Chocó, Colombia

Tipo de prueba	n	%
Aislamiento viral	3	2,3
RT-PCR	6	4,5
Antígeno NS1	31	23,3
IgM	82	61,7
IgM + antígeno NS1	5	3,8
IgM + RT-PCR	3	2,3
IgM + aislamiento viral	2	1,5
RT-PCR + antígeno NS1	1	0,8
Total	133	100,0

Comparación entre los pacientes con dengue y aquellos con otra enfermedad febril

No hubo diferencias entre los pacientes con dengue y aquellos con otras enfermedades febriles en cuanto a la edad (mediana: 16 años (0-76) Vs. 15,5 años (0-80), $p=0,723$), ni en cuanto al sexo: la proporción de mujeres en los casos de dengue fue de 46,6 % y en los pacientes con otras enfermedades febriles fue de 53,6 % ($p=0,158$).

Los signos y síntomas clínicos más frecuentemente observados en los casos de dengue fueron cefalea, escalofrío, mialgias y artralgias, náuseas y vómitos y en los pacientes con otra enfermedad febril fueron cefalea y escalofrío, seguido de náuseas, vómitos y dolor abdominal (cuadro 2).

Al comparar los dos grupos se observó mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales, como vómitos y dolor abdominal, y de síntomas respiratorios, como tos, congestión nasal y dolor de garganta, en los pacientes con otra enfermedad febril. Estas diferencias fueron significativas (cuadro 2).

Las manifestaciones hemorrágicas observadas en los pacientes con dengue fueron gingivorragia y petequias en 5 y 3 casos, respectivamente, y gingivorragia, petequias y epistaxis en los pacientes con otras enfermedades febriles, y aunque fueron más frecuentes en este último grupo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (cuadro 2).

Se obtuvo información del recuento de plaquetas en 83 pacientes con dengue y en 132 con otras enfermedades febriles, de los cuales 17 (20,5 %) y 19 (14,4 %), respectivamente, presentaron trombocitopenia (recuento de plaquetas ≤ 100.000 por mm^3). Se obtuvo información del recuento de leucocitos en 19 pacientes con dengue y en 25 con otras enfermedades febriles, de los cuales nueve (47,4 %) y 10 (40,0 %), respectivamente, presentaron leucopenia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para estas dos variables. No se observó hemoconcentración en ninguno de los 44 participantes que tenían el dato del hematocrito. Ningún paciente falleció.

Discusión

Este es el primer estudio que se realiza para determinar la frecuencia de dengue en pacientes con enfermedad febril aguda y comparar las características clínicas entre los pacientes con dengue y los pacientes con otras enfermedades febriles en el municipio de Quibdó. Los datos mostraron

Cuadro 2. Comparación de signos y síntomas en pacientes con dengue y en aquellos con otra enfermedad febril, Quibdó, Chocó, Colombia, 2008-2010

Signos y síntomas	Dengue (n=133)		Otra enfermedad febril (n=336)		p
	n	%	n	%	
Estado general					
Cefalea ^a	117	92,1	288	90,3	0,435
Escalofrío	88	66,2	234	69,6	0,472
Mialgias o artralgias ^a	55	43,3	124	38,9	0,388
Dolor retroocular ^a	20	15,7	52	16,3	0,102
Astenia	19	14,3	37	11,0	0,310
Gastrointestinal					
Náuseas y vómitos	54	40,6	185	55,1	0,006
Dolor abdominal	32	24,2	100	75,8	0,030
Anorexia	26	19,5	48	14,3	0,363
Respiratorio					
Tos	28	21,1	127	37,8	0,002
Congestión nasal o faríngea	22	16,5	85	25,3	0,031
Dolor de garganta ^a	13	10,2	56	17,6	0,005
Hemorragias					
Hemorragia gingival	5	3,8	26	7,7	0,233
Petequias	3	2,3	11	3,3	0,590
Epistaxis	0	0,0	4	1,2	0,088

^a El denominador es 127 (≥2 años de edad)

una frecuencia de dengue del 28,4 % durante todo el período. Los resultados del presente estudio concuerdan con los obtenidos en pacientes con síndrome febril que acudieron a instituciones de salud en países como Nicaragua, donde la frecuencia de dengue según dos estudios consultados fue de 60 % (10) y de 18 % (11); otros estudios han revelado las siguientes frecuencias en diferentes países: en Puerto Rico, 10,9 % (12); en Colombia, 47,7 % (13); en Brasil, 54 % (14) y, globalmente en las Américas, 22 % (15). En Vietnam la frecuencia de infección aguda de dengue en el 2002 fue de 33,6 % (16) y de 19,7 % (17), en tanto que en India fue de 19,9 % (18) y en Tailandia de 51,5 % (19).

La frecuencia anual de dengue en el presente estudio fue superior a la reportada en el municipio de Quibdó: 13,4 % Vs. 0,004 % en el 2008; 28,7 % Vs. 0,011 % en el 2009 y 45,8 % Vs. 0,13 % en el 2010 (Grupo Funcional de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Chocó). Esta diferencia podría deberse a que mediante la vigilancia activa de síndromes febriles es posible captar pacientes con dengue no diagnosticados en los servicios de salud. Es frecuente que exista subdiagnóstico del dengue debido, en parte, a la elevada frecuencia de infecciones indiferenciadas o subclínicas (20-22), o porque los pacientes consultan en las etapas iniciales de la enfermedad, cuando los síntomas coinciden con los de otras infecciones y el diagnóstico es difícil

(23). La escasa disponibilidad de las pruebas de diagnóstico no permite confirmar los casos y, por ende, la magnitud real del problema no se conoce. En el presente estudio se confirmaron 92 casos mediante la detección de anticuerpos IgM, y al agregar otras pruebas diagnósticas se confirmaron otros 41 casos, además, se pudieron identificar los serotipos circulantes del virus del dengue.

Al comparar las frecuencias de dengue reportadas en este estudio se encontró que fue mayor en los años en que los índices de infestación de las viviendas y de los depósitos con *A. aegypti* fueron mayores: 19,88 % y 11,03 % en el 2009 y 34,7 % y 16,8 % en el 2010, aunque los índices de Breteau fueron menores en el 2010 que en el 2009: 27,93 % Vs. 31,95 % (Laboratorio Departamental de Salud Pública, Chocó. Consolidado de índices aélicos pre-intervención). Como se sabe, los índices de infestación elevados y la transmisión del dengue no necesariamente están relacionados (24).

En este estudio el espectro clínico de la enfermedad fue leve en la mayoría de los casos. Una posible explicación es el origen étnico de los pacientes. La ascendencia africana se ha asociado a la protección contra las formas graves de la enfermedad (25-27) y en la zona de estudio más del 90 % de la población es afrocolombiana y todos los pacientes lo eran. Las infecciones secundarias se asocian a una mayor aparición de formas complicadas (28-30). En este estudio se observó poca frecuencia

de infección secundaria (36,6 %), lo que también puede ser un factor que favorece la manifestación leve de la enfermedad.

La frecuencia de manifestaciones respiratorias y gastrointestinales en los pacientes del estudio fue significativamente mayor en los casos de otras enfermedades febriles. Con relación a la frecuencia de síntomas respiratorios, los resultados fueron semejantes a lo descrito por otros autores (13,23,31); sin embargo, se sabe de un estudio en escolares que encontró mayor frecuencia de estos síntomas en los casos de dengue (32). Por el contrario, en este estudio la frecuencia de los síntomas gastrointestinales, como vómito y dolor abdominal, difiere de otros estudios que afirman que dichos síntomas son frecuentes en los casos de dengue (33,34) y, además, hacen parte de los signos de alarma por su asociación con la gravedad de la infección por el virus del dengue (9). Esta discordancia podría explicarse parcialmente por la ocurrencia simultánea de dengue y otras infecciones respiratorias virales (12) o gastrointestinales, o porque en el caso de los síntomas respiratorios no se hace una búsqueda sistemática de estos, lo que puede repercutir en que su frecuencia en los casos de dengue esté poco documentada.

En conclusión, la vigilancia activa de los pacientes con síndromes febriles que acudieron a las instituciones de salud permitió la detección de casos de dengue no diagnosticados en los servicios de salud; la frecuencia observada de esta infección sugiere que la población de Quibdó tiene un riesgo elevado de dengue. Además, dicha vigilancia contribuyó al diagnóstico diferencial frente a otras enfermedades infecciosas de esta población. Estos datos pueden servir para orientar las medidas de prevención y control del dengue en la zona de estudio.

Con relación a la gravedad de la infección, aunque fue más común la forma leve, este hallazgo debe verse con precaución dada la información insuficiente sobre los resultados de laboratorio.

Por último, se recomienda continuar con este tipo de estudios, ampliando el diagnóstico a otros agentes etiológicos para conocer el perfil de los síndromes febriles en aras del manejo adecuado de los casos. También se sugiere llevar a cabo estudios de población que permitan determinar la magnitud e importancia del dengue en el municipio de Quibdó.

Agradecimientos

Al Laboratorio Departamental de Salud Pública de Chocó, a las directivas del Hospital Departamental

“San Francisco de Asís”, al hospital local “Ismael Roldán Valencia”, a Comfachocó, a Caprecom y a Coomeva, por permitir la captación de los casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existieron conflictos de intereses en la realización y difusión de este trabajo.

Financiación

Este trabajo fue financiado por el Instituto Colombiano de Medicina Tropical de la Universidad CES.

Referencias

1. **Instituto Nacional de Salud.** Estadística en Salud Pública. Vigilancia rutinaria. Fecha de consulta: 10 de enero de 2014. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=82534#>.
2. **Padilla JC, Rojas DP, Sáenz-Gómez R.** Dengue en Colombia. Epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. 1ª ed. Bogotá: Guías de Impresión Ltda.; 2012.
3. **Gobernación del Chocó.** Plan de Desarrollo 2012-2015. Departamento de Chocó. Un nuevo Chocó para vivir. Fecha de consulta: 5 de febrero de 2014. Disponible en: http://educon.javeriana.edu.co/ofl/documentos/regionalizacion/Planes%20desarrollo/Departamentos/CHOCO%202012_2015%20PRELIMINAR.pdf.
4. **Gobernación del Chocó.** Fortalecimiento institucional. Fecha de consulta: 5 de febrero de 2014. Disponible en: http://www.choco.gov.co/apc-aa-files/65623435386535663737303939383165/INTRODUCCION_DEFINITIVA.pdf.
5. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Censo general 2005. Perfil Quibdó, Chocó. Fecha de consulta: 5 de febrero de 2014. Disponible en: http://www.dane.gov.co/files/censo2005/PERFIL_PDF_CG2005/27001T7T000.PDF.
6. **Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV.** Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992;30:545-51.
7. **Harris E, Roberts TG, Smith L, Selle J, Kramer LD, Valle S, et al.** Typing of dengue viruses in clinical specimens and mosquitoes by single-tube multiplex reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2634-9.
8. **Gubler DJ, Kuno G, Sather GE, Vélez M, Oliver A.** Mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg.* 1984;33:158-65.
9. **World Health Organization.** Dengue and dengue haemorrhagic fever. Geneva: WHO; 2008. Fecha de consulta: 12 de enero de 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
10. **Harris E, Videz E, Pérez L, Sandoval E, Téllez Y, Pérez ML, et al.** Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;63:5-11.
11. **Balmaseda A, Saborio S, Téllez Y, Mercado JC, Pérez L, Hammond SN, et al.** Evaluation of immunological markers in serum, filter-paper blood spots, and saliva for

- dengue diagnosis and epidemiological studies. *J Clin Virol*. 2008;43:287-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2008.07.016>
12. **Lorenzi OD, Gregory CJ, Santiago LM, Acosta H, Galarza IE, Hunsperger E, et al.** Acute febrile illness surveillance in a tertiary hospital emergency department: Comparison of influenza and dengue virus infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88:472-80. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.12-0373>
 13. **Díaz FA, Martínez RA, Villar LA.** Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica*. 2006;26:22-30. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1391>
 14. **Cordeiro MT, Silva AM, Brito CA, Nascimento EJ, Magalhaes MC, Guimaraes GF, et al.** Characterization of a dengue patient cohort in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:1128-34.
 15. **Daumas RP, Passos SR, Oliveira RV, Nogueira RM, Georg I, Marzochi KB, et al.** Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: A diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2013;13:77. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-77>
 16. **Phuong HL, de Vries PJ, Nga TT, Giao PT, Hung LQ, Binh TQ.** Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2006;6:123. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-6-123>
 17. **Thai KT, Phuong HL, Thanh Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Van Nam N, et al.** Clinical, epidemiological and virological features of Dengue virus infections in Vietnamese patients presenting to primary care facilities with acute undifferentiated fever. *J Infect*. 2010; 60:229-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.01.003>
 18. **Sharma Y, Kaur M, Singh S, Pant L, Kudesia M, Jain S.** Seroprevalence and trend of dengue cases admitted to a government hospital, Delhi - 5-year study (2006-2010): A look into the age shift. *Int J Prev Med*. 2012;3:537-43.
 19. **Lertanekawattana S, Anantapreecha S, Jiraphongsa C, Duan-ngern P, Potjalongsin S, Wiittayabamrung W, et al.** Prevalence and characteristics of dengue and chikungunya infections among acute febrile patients in Nong Khai Province, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013;44:780-90.
 20. **Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM.** A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38:172-80.
 21. **Balmaseda A, Hammond SN, Pérez L, Téllez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al.** Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:449-56.
 22. **Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, Gibbons RV, Jarman RG, Yoon IK, et al.** The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:330-6. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0542>
 23. **Potts JA, Rothman AL.** Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health*. 2008;13:1328-40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02151.x>
 24. **Sulaiman S, Pawanchee ZA, Arifin Z, Wahab A.** Relationship between Breteau and House indices and cases of dengue/dengue hemorrhagic fever in Kuala Lumpur, Malaysia. *J Am Mosq Control Assoc*. 1996;12:494-6.
 25. **Bravo JR, Guzmán MG, Kourí G.** Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81:816-20.
 26. **Blanton RE, Silva LK, Morato VG, Parrado AR, Dias JP, Melo PR, et al.** Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:762-5. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2008.4>
 27. **Restrepo BN, Ramírez R, Agudelo-Flórez P, Avendaño P, Chacón JC, Rojas W, et al.** Características clínicas y niveles de citocinas en pacientes con dengue y su relación con la raza. *Colombia. Rev Biomed*. 2010;21:137-47.
 28. **Halstead SB.** Pathogenesis of dengue: Challenges to molecular biology. *Science*. 1988;239:476-81. <http://dx.doi.org/10.1126/science.3277268>
 29. **Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS.** Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38:411-9.
 30. **Wahala WM, Silva AM.** The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses*. 2011;12:2374-95. <http://dx.doi.org/10.3390/v3122374>
 31. **Mustafa B, Hani AW, Chem YK, Mariam M, Khairul AH, Abdul Rasid K, et al.** Epidemiological and clinical features of dengue versus other acute febrile illnesses amongst patients seen at government polyclinics. *Med J Malaysia*. 2010;65:291-6.
 32. **Restrepo BN, Piedrahita LD, Agudelo IY, Parra-Henao G, Osorio JE.** Frequency and clinical features of dengue infection in a schoolchildren cohort from Medellín, Colombia. *J Trop Med*. 2012;2012:120496. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/120496>
 33. **Pires-Neto R da J, de Sá SL, Pinho SC, Pucci FH, Teófilo CR, Evangelista PD, et al.** Dengue infection in children and adolescents: Clinical profile in a reference hospital in northeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46:765-68. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-1716-2013>
 34. **Durán A, Ochoa E, Alcocer S, Gómez M, Millano M, Martínez O, et al.** Frequency of gastrointestinal signs and symptoms of dengue. Analysis of a cohort of 1484 patients. *Invest Clin*. 2013;54:299-310.