CENTRO PROVINCIAL DE HIGIENE, EPIDEMIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA
LA HABANA
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURI"

VIGILANCIA CLÍNICO SEROEPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE EN LA HABANA 1997-2019

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Dr. Otto Reinaldo Peláez Sánchez, MCs

La Habana
2021

CENTRO PROVINCIAL DE HIGIENE, EPIDEMIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA
LA HABANA
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURI"

VIGILANCIA CLÍNICO SEROEPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE EN LA HABANA 1997-2019

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Otto Reinaldo Peláez Sánchez, MCs

Tutores:
Prof. Tit., Dra. María G. Guzmán Tirado, Dr Cs
Prof. Tit., Dr. Pedro Mas Bermejo, Dr Cs

La Habana
2021

"La ciencia es un magnífico mobiliario
para el piso superior de un hombre,
siempre y cuando su sentido común
esté en la planta baja"

Oliver Wendell Holmes

AGRADECIMIENTOS

A mis primeros Profesores de Epidemiología: Fernández Adán, Gabriel Toledo, Ibrahím Quintana, Félix Rodríguez Jústiz, Pablo Resik, Magalys Caraballoso, Helenio Ferrer, Irene Perdomo, Mariano Bonet, Edilberto González Ochoa, Rosaida Ochoa, Ana Teresa Fariñas, Vivian Noriega, y muchos otros.

A otros epidemiólogos, estudiosos y consagrados al control del dengue; tema que ha sido para mí: reto, obsesión, horas de trabajo y realización profesional: Rafael Figueredo, José Luís San Martin, Juan Ramón Vázquez Cangas, Dagoberto Enríquez, Juan Camacho, Luis Carlos Ávila, Orlando Frómeta, Orlando Antuña, Jorge Zaldivar, Fernando Acebo (Chachi), José Artigas, Luis Gómez. Luis Valdés, Ángel Manuel Álvarez, Gilberto Zamora, Ileana Morales, Alina Pérez, Liset Sánchez… y muchos otros.

A los mis compañeros de La Habana, con los que me tocó compartir intensas jornadas de trabajo en más de dos décadas: Madelyn Pentón, Margot Serrano, Ana María Masa, Joel Ferrán, Angela Rábagos, Susette Pérez Cabrera, Carmen Liz Furones, Cristina Valdivia, Juan F. Tejera, Regla Mora, Milidza Ayón, José Luis del Risco, Yadira Olivera y otros sin los que no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

A grandes salubristas como: Julián Gárate, Jorge René Díaz, Lorenzo Somarriba, Manuel Santín, Carlos Dotres, Luis Esruch y Raúl Pérez González, por su ejemplo, el apoyo incondicional y las enseñanzas en todos estos años.

También agradezco a los Profesores Gustavo Kourí, Alina Llops, y Eric Martínez por sus certeros consejos y por estimularme a andar por los caminos de la ciencia.

A mis tutores los Profesores: Guadalupe Guzmán y Pedro Más Bermejo (Pedrín): por su comprensión, ayuda incondicional y haberme permitido crecer bajo su conducción.

DEDICATORIA

A mis grandes y eternos amores.

A mis padres por la linda familia que crearon.

A mis hermanos y su prole… que es también la mía.

A mis amigos… los de siempre… estén donde estén.

Finalmente dedico también este trabajo al CPHEM de La Habana, lugar al que llegué hace más de 33 años y continúa siendo mi escuela, mi refugio y el lugar de realizaciones profesionales y científicas…este trabajo es un ejemplo.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Acs---------- Anticuerpos

Ae.---------- *Aedes*

APS---------- Atención Primaria de Salud

ARN---------- Ácido ribonucleico

DH---------- Dengue hemorrágico

DG---------- Dengue grave

CPHEM------- Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología

EBS---------- Equipo Básico de Salud

EDA---------- Enfermedad Diarreica Aguda

EGI---------- Estrategia de Gestión Integrada

ELISA--------- Ensayo inmunoenzimático de captura de anticuerpos IgM (del inglés, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)

FD---------- Fiebre del Dengue

FHD---------- Fiebre Hemorrágica del Dengue

FIS---------- Fecha de Inicio de los Síntomas

HCQ---------- Hospital Clínico Quirúrgico

IgM---------- Inmunoglobulinas tipo M

IgG---------- Inmunoglobulinas tipo G

INHEM-------- Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología

IPK---------- Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

IRA---------- Infecciones Respiratorias Agudas

LNR---------- Laboratorio Nacional de Referencia

MINSAP------ Ministerio de Salud Pública de Cuba

MEI---------- Método de ELISA de Inhibición

NS1---------- Proteínas no estructurales del VDEN

NTRP--------- Neutralización por reducción del número de placa (del inglés *neutralization test by reducing the number of plates*)

OMS---------- Organización Mundial de la Salud

OPS---------- Organización Panamericana de la Salud

PBS---------- Del inglés *Phosphate Buphered Saline*

PNEAe-------- Programa Nacional para la Erradicación del mosquito *Aedes aegypti*

PCR-TR------ PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa -del inglés *Polimerase Chain Reaction*-) en Tiempo Real

SE---------- Semana Estadística

SF---------- Síndrome febril

SFI---------- Síndrome febril inespecífico o de etiologia no precisada

SID---------- Sistema de Información Directa

SNS---------- Sistema Nacional de Salud

SCD---------- Síndrome de choque por dengue

UMELISA---- Sistema Ultramicroanalítico

VCHIK-------- Virus chikungunya

VZIK---------- Virus Zika

VDEN--------- Virus del dengue

VDEN-1------ Virus del dengue serotipo 1

VDEN-2------ Virus del dengue serotipo 2

VDEN-3------ Virus del dengue serotipo 3

VDEN-4------ Virus del dengue serotipo 4

VPN---------- Valor Predictivo Negativo

VPP---------- Valor Predictivo Positivo

SÍNTESIS

Esta es una investigación en servicios y sistemas de salud de tipo operacional, insertada en el funcionamiento de las acciones de vigilancia, prevención y control de las arbovirosis del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Está estructurada en cinco investigaciones: 1) estudio descriptivo de la circulación de virus dengue (VDEN); 2) descripción de los brotes epidémicos de dengue que afectaron a La Habana en los años 2000 y 2001; 3) estudio de seroprevalencia poblacional a VDEN; 4) estudio de prevalencia de síndromes febriles; y 5) estudio de cohorte retrospectiva en pacientes ingresados con sospecha de dengue. En estas se combinaron distintos diseños de estudios epidemiológicos, que permitieron evaluar el desempeño de la vigilancia clínica seroepidemiológica del dengue en La Habana en un horizonte temporal de 23 años (1997-2019).

El monitoreo de VDEN, permitió identificar su reintroducción y la actual situación de hiperendemicidad y se evidenciaron las complejidades de la patogénesis del dengue, el papel del serotipo infectante y sus secuencias en la aparición de las formas graves de la enfermedad. Además, se probó que es posible controlar la transmisión de dengue al combinar la voluntad política, la implementación de acciones intersectoriales y la participación de la comunidad. La sensibilidad general del sistema de vigilancia para identificar a los pacientes con síndromes febriles resultó ser baja y la definición de caso de dengue de la Organización Mundial de la Salud (OMS) mostró tener una alta sensibilidad, pero baja especificidad.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN 1

1.1. Introducción 1

1.2. Hipótesis 5

1.3. Objetivos de la investigación 5

1.3.1. Objetivo general 5

1.3.2. Objetivos específicos 5

1.4. Novedad científica 5

1.5. Valor teórico y metodológico 6

1.6. Valor práctico e introducción de los resultados 6

II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 8

2.1. Descripción y antecedentes históricos del dengue 8

2.2. Aspectos clínicos 12

2.2.1. Patogenia 16

2.2.2. Diagnóstico y tratamiento 18

2.3. Epidemiología del dengue. 20

2.3.1. Prevención 23

2.3.2. La vigilancia epidemiológica. 23

2.3.2.1. Los atributos de los sistemas de vigilancia 25

2.3.2.2. La vigilancia clínica seroepidemiológica del dengue en Cuba 26

2.4. Estrategias de control de *Ae. aegypti* 30

III.- MATERIALES Y MÉTODOS 33

3.1. Diseño metodológico 33

3.1.1. Organización de la investigación 34

3.1.2. Selección de los escenarios. 34

3.1.3. Definición de las variables. 35

3.2. Metodología utilizada para la presentación de los resultados..... 37

3.2.1. Para cumplimentar el objetivo 1. 37

3.2.2. Para cumplimentar el objetivo 2. 37

3.2.3. Para cumplimentar el objetivo 3. 38

3.3. Recolección y análisis de la información. 40

3.4. Aspectos éticos..... 43

IV.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN. 45

4.1. Detección de VDEN en La Habana entre 1997 y 2019..... 45

4.1.1. Actividad de la vigilancia..... 45

4.1.2. Detección de los serotipos de VDEN..... 47

4.1.3. La curva epidémica 2000-2019. 48

4.1.4. Discusión de los resultados 51

4.2. Caracterización clínico epidemiológica de los brotes de dengue. La Habana. 2000 y 2001..... 58

4.2.1. Caracterización de los brotes del 2000 y 2001..... 58

4.2.1.1. Estudio y control del brote del 2000. 58

4.2.1.2. Estudio y control del brote del 2001. 64

4.2.2. Estudio de seroprevalencia a VDEN en Playa..... 73

4.2. 3. Discusión de los resultados..... 76

4.3. Evaluación de los atributos del sistema de vigilancia del dengue: sensibilidad, simplicidad y valor predictivo positivo. 83

4.3.1. Estudio de prevalencia de síndromes febriles en el contexto de la vigilancia del dengue. 83

4.3.2. Las manifestaciones clínicas y los resultados del hemograma en el diagnóstico del dengue. 87

4.3.3 Discusión de los resultados 91

4.4. Discusión general. 97

V.- CONCLUSIONES. 101

VI.- RECOMENDACIONES. 102

VII.- REFERENCIAS BIBILIOGRÁFICAS 103

PRODUCCIÓN CIENTIFICA DEL AUTOR CONTENIDA EN LA TESIS. 124

OTRAS PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS CON EL TEMA DE LA TESIS. 125

TRABAJOS DE TESIS. 125

PRESENTACIÓN EN EVENTOS CIENTIFICOS. 126

PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS. 128

ANEXOS. 130

INTRODUCCIÓN

I.- INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

El dengue constituye la más importante arbovirosis a nivel global. Es una entidad con amplio espectro clínico, que incluye desde infecciones asintomáticas hasta las formas graves y fatales. Cuando se manifiesta clínicamente se caracteriza por tener comienzo repentino (1). Es causada por VDEN, que tiene cuatro serotipos (VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3 y VDEN-4), y trasmitida a los humanos por *Aedes (Ae.) aegypti* y en menor medida por *Ae. albopictus,* especies de mosquitos con amplia distribución mundial, principalmente en las regiones tropicales (1).

Alrededor de 3 000 millones de personas viven en zonas donde hay riesgo de contraer dengue. Cada año se producen 390 millones de nuevas infecciones, de las cuales más del 75 % son asintomáticas; y cifras de enfermos que superan los 100 millones con más de 20 000 muertes (1).

Sin embargo, la carga real de la morbilidad y el impacto económico asociado a esta enfermedad no está bien precisado, debido -entre otras causas- a las dificultades de los sistemas de reporte y vigilancia de los países, que son a su vez consecuencia de problemas operacionales relacionados con la organización de los servicios de salud, el diagnóstico y la vigilancia epidemiológica, por lo que la verdadera incidencia y su impacto son mayores a los reportados (2).

Si en los años de la década de 1970, unos pocos países habían reportado epidemias de Dengue Grave (DG), en la actualidad la enfermedad se ha extendido por todo el mundo y es endémica en más de 100 países y tiene variaciones locales, dependientes del incremento de las temperaturas, el ritmo de las precipitaciones, y los fenómenos relacionados con el crecimiento desordenado de los asentamientos humanos (2).

Las regiones geográficas más afectadas son: las Américas, Asia Suroriental y el Pacífico Occidental. Aunque también es endémica en el Mediterráneo Oriental y África: regiones donde sus impactos no han sido bien definidos (2, 3).

De esta forma el dengue se confirma como un serio problema de salud a nivel mundial, que no dispone de tratamiento específico, ni vacuna preventiva; de manera que el control de *Ae. aegypti* se confirma como la estrategia de control más efectiva (2, 3, 4).

En este contexto los sistemas de vigilancia se convierten en una actividad esencial que permite obtener la información requerida para la observación de las tendencias del dengue en tiempo, lugar y persona; e identificar cambios y fluctuaciones para el diseño de acciones integrales y oportunas de prevención y control (5).

En Cuba, el sistema de vigilancia del dengue, es un componente esencial en el trabajo cotidiano en todos los niveles del Sistema Nacional de Salud (SNS), donde la Atención Primaria de Salud (APS) es el eslabón fundamental (6). Además, cuenta con el Sistema de Información Directa (SID), como uno de sus soportes principales, ya que por él se canalizan los reportes diarios por vía

telefónica o electrónica, las incidencias relacionadas con la salud de las personas, entre las que se encuentran las relacionadas con la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue, tales como: síndromes febriles (SF) identificados, casos sospechosos y confirmados de dengue e indicadores relacionados con la infestación y el control de *Ae. aegypti,* entre otros (7, 8).

En la región de las Américas el dengue constituye uno de los principales motivos de consulta médica, que tensiona a los sistemas de salud. Situación que ha obligado a las autoridades regionales a preparar manuales y guías de actuación clínicas estandarizadas, que garanticen una adecuada atención y manejo de enfermos, que permitan influir en la reducción de la letalidad de la enfermedad por debajo del 1 % (9, 10).

A partir de 2013 a la compleja situación del dengue, se añadieron las alertas por el incremento de la transmisión del virus chikungunya (VCHIK), del virus Zika (VZIK). La reemergencia (en 2016) de la fiebre amarilla urbana en Angola y en Brasil, impusieron nuevas metas relacionadas con la vigilancia epidemiológica y el control de *Ae. aegypti*, que a pesar de los esfuerzos realizados, no han tenido el impacto esperado (11, 12). Así, en 2019 se produjo el mayor reporte de casos de dengue en la historia de las Américas, que superó en 30 % al número de casos reportados en 2015, con una alta proporción de casos de DG, con reportes superiores a los de los años previos (13).

A diferencia de lo observado en el resto del mundo, en Cuba, los brotes de dengue son enfrentados con acciones intensivas de lucha antivectorial hasta lograr su control. Estas acciones se realizan a través del Programa Nacional

para la Erradicación del mosquito *Ae. aegypti* (PNEAe); que tienen como objetivo mantener bajos los índices de infestación del vector (8).

El PNEAe tiene cobertura universal de sus acciones, que son ejecutadas estratificadamente en todos los municipios del país; las cuales se estructuran y ajustan en virtud de la situación específica de cada territorio (14, 15). No obstante los esfuerzos realizados en las últimas dos décadas, no ha sido posible revertir la situación de riesgo constante para la activación de la transmisión, tal y como ocurre en el resto de los países de la región, con una particularidad especial para La Habana en su condición de capital (13).

Ante la necesidad de realizar investigaciones operacionales enmarcadas en el funcionamiento de la vigilancia, la prevención y el control del dengue y otras arbovirosis, que proporcionen evidencias científicas para su perfeccionamiento y adecuación a la situación actual del país, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

¿Qué papel ha desempeñado la vigilancia clínico seroepidemiológica en la identificación de la circulación de VDEN en La Habana entre 1997-2019?

¿Aportó a la consolidación del sistema de vigilancia el estudio y control de brotes epidémicos del 2000 y 2001[1]?

¿Permitirá la evaluación de los atributos: sensibilidad, simplicidad y valor predictivo positivo (VPP) detectar brechas en el sistema de vigilancia?

---

[1] En lo adelante lo nombraremos brote de 2001¨, a pesar que se extendió hasta el 29 de marzo de 2002.

1.2. Hipótesis

Las investigaciones enmarcadas en el funcionamiento de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana en el período de estudio, permiten el manejo adecuado de los casos, la implementación oportuna de las medidas de control y el mejoramiento en la organización de los servicios de salud.

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Evaluar la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana en el período 1997-2019.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Describir la situación epidemiológica del dengue en La Habana en el período entre 1997 y 2019.
2. Identificar los aportes del estudio y control de los brotes de dengue del 2000 y 2001 en La Habana al sistema de vigilancia.
3. Evaluar los atributos del sistema de vigilancia del dengue: sensibilidad, simplicidad y valor predictivo positivo.

1.4. Novedad científica

- ✓ La investigación abarca un ciclo de investigaciones operacionales enmarcadas en el funcionamiento de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en un período de 23 años en el trabajo de campo, que ofrecen evidencias prácticas en el uso del método epidemiológico para la solución de problemas de salud de la población.

- ✓ Aportó información necesaria para implementar las acciones estratificadas de control antivectorial a cada nivel.
- ✓ Generó las experiencias y el soporte técnico-logístico en que se han insertado la vigilancia de otras arbovirosis.
- ✓ Aportó los conocimientos científicos que avalaron el otorgamiento del Premio Anual del MINSAP en la categoría “Libro” en 2017.

1.5. Valor teórico y metodológico

- ✓ Se evaluó el papel de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en la detección de brotes epidémicos en La Habana entre 1997 y 2019, lo que constituyó una profundización en la metodología de la investigación epidemiológica de terreno y el estudio y control de brotes de dengue.
- ✓ Aportó experiencias válidas para el control de otras enfermedades transmisibles y en especial las trasmitidas por vectores.
- ✓ Fortaleció las capacidades de análisis integrado para la detección y respuesta temprana a brotes epidémicos, mediante la utilización adecuada de las definiciones de casos, al generar la información necesaria para la toma de decisiones oportunas en la prevención y el control del dengue.

1.6. Valor práctico e introducción de los resultados

- ✓ Muestra evidencias científicas en el estudio de complejos problemas de salud, al aportar nuevas experiencias en la implementación de las medidas integrales de control y la organización de los servicios de salud.

- ✓ La práctica cotidiana y habitual de la salud pública y en especial de la APS, pueden disponer de una línea base poblacional de Síndrome febril inespecífico (SFI), útil para el sistema de vigilancia.
- ✓ Los resultados forman parte de los planes nacionales de vigilancia, prevención y control del dengue que son utilizados en materiales docentes.
- ✓ Los resultados derivados de esta investigación brindaron evidencias que contribuyeron a la elaboración de las guía cubanas para la asistencia integral a pacientes con dengue publicadas en el año 2012.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Descripción y antecedentes históricos del dengue

El dengue es una enfermedad viral transmitida por la picadura de la hembra de mosquitos del género *Aedes* que se ha propagado rápidamente por todo el mundo. Como enfermedad infecciosa febril aguda, puede presentarse en varios gradientes de severidad y su agente etiológico es un virus de la familia *Flaviviridae* del género flavivirus, que tiene cuatro serotipos distintos: VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3 y VDEN-4 (16).

La primera descripción de una enfermedad compatible con dengue apareció publicada en una enciclopedia médica china de la Dinastía Jin (265 a 420), donde se le asociaba al “agua venenosa” y al “vuelo de los insectos”. Pero no fue hasta 1635 que en las Indias Francesas del Oeste que apareció un reporte de una enfermedad similar a la que hoy conocemos (17). Otros reportes se produjeron en Indonesia en 1779 (epidemia de casos febriles llamada “fiebre de huesos”) y en El Cairo (Egipto) donde se le denominó como “problemas de rodilla”. La enfermedad fue descrita en detalles por Benjamín Rush, en Filadelfia (Estados Unidos) en 1789, donde se le acuñó como “fiebre quebrantahuesos”, al parecer relacionado con las mialgias y artralgias que produce (18). Las primeras epidemias se produjeron simultáneamente en Asia, África y América en 1781, aunque en el continente americano podría haberse manifestado antes en Martinica y Guadalupe en 1635 (17).

Durante el siglo XIX ocurrieron varias epidemias que afectaron a la región caribeña y varias ciudades de Estados Unidos. En sus inicios se consideró una enfermedad benigna que aquejaba a los visitantes a las zonas tropicales, mientras que las epidemias ocurrían en intervalos de entre 10 y 40 años. El agente causal y su vector eran transportados a través de la navegación entre los centros poblacionales (17). Finalmente, los movimientos poblacionales producidos durante la segunda guerra mundial diseminaron la enfermedad a nivel pandémico por todas las regiones del planeta (19, 20).

En 1902, Graham demostró la capacidad de los mosquitos para transmitir la enfermedad y VDEN fue aislado en Hawái en 1944 (VDEN-1). Más tarde se identificó en Nueva Guinea una nueva cepa a la que se denominó VDEN-2. Los serotipos VDEN-3 y VDEN-4 se aislaron en Manila en 1956 y 1960, respectivamente, a partir de muestras clínicas de pacientes con sintomatología de dengue hemorrágico (DH) (21).

Hasta el inicio de la década de 1980, las formas de DG: la Fiebre Hemorrágica de Dengue y Síndrome de Choque por Dengue (FHD/SCD) eran exclusivas del continente asiático (22), hasta que en 1981 se produjo un brote de DH en Cuba, que constituyó la primera epidemia de este tipo en el hemisferio occidental. En 1989 en Venezuela se produjo la segunda epidemia (22, 23), y desde entonces se han mantenido los reportes de casos de DG en la mayoría de los países de la región con una tendencia ascendente (24).

La historia del dengue en Cuba y su control no pueden deslindarse de la historia de la fiebre amarilla, ni de la actividad del médico Carlos Juan Finlay que en su

accionar describió en 1881 la teoría de la transmisión vectorial de las enfermedades (25). Aunque la primera referencia de dengue en Cuba data de 1782 en Remedios, existieron brotes en varias regiones del país en 1827, 1848, 1849 y 1897, coincidentes con epidemias en varios países de la región (26).

Con la epidemia de 1827 se realiza la primera descripción bien documentada de una epidemia de dengue en Cuba y su capital, a través de la publicación "*Memoria sobre la epidemia que ha sufrido esta ciudad nombrada vulgarmente dengue*"[2] (27); la cual generó un amplio debate científico y político en la época. En ella se hacen conjeturas sobre las posibles fuentes de contagio de la enfermedad: "mal que podía tener un origen ocasional o próximo y siempre relacionado con los factores atmosféricos o climáticos" (27).

Se asevera que la epidemia de 1827 constituyó la primera pandemia que ocurrió en la región de las Américas. En ella se empleó por vez primera el término "dengue", al parecer derivado de la adaptación al español de los términos «*kadinga pepo*» de la lengua swahili del grupo bantú del África oriental, en la que se llama "*pepo*", a la enfermedad provocada por un fantasma y "*dinga*" al término que describe las artralgias que padecían los pacientes (28). También quedó sustentado que el comercio de esclavos desde el este de África al Caribe, constituyó el eslabón fundamental en la propagación del dengue; y se

[2] José Antonio Bernal Muñoz (1775-1853): Médico de origen dominicano radicado en Cuba a principios de 1794 que fue Fiscal del Protomedicato y Protomédico.

identificó al Puerto de La Habana como el más importante del Caribe, al que arribaban los barcos negreros en el que viajaban esclavos infectados y donde, además, el mosquito se reproducía. Se estima que entre 1501 y 1875 se produjeron 36 000 viajes de barcos negreros, con el movimiento de más de 12 millones de esclavos (28, 29).

El primer brote en el siglo XX en La Habana ocurrió en 1944, y después no hubo reportes de VDEN hasta 1977 en que ocurrió una epidemia a VDEN-1 con 553 138 enfermos (30). En 1981, ocurrió la mayor epidemia FHD reportada en la región, producida por una cepa de laboratorio de VDEN-2 que fue deliberadamente introducida en Cuba. En esta se reportaron 344 303 casos, de ellos 10 312 de FHD con la ocurrencia de 158 fallecidos (31).

Después de la epidemia de 1981 transcurrieron 16 años, sin que se reportara circulación autóctona de VDEN, hasta que en 1997 en Santiago de Cuba se produjo un brote a VDEN-2, con 3 012 casos notificados; 205 FHD y 12 fallecidos. En La Habana, la reintroducción de VDEN ocurrió en el 2000 (32, 33).

A partir de la epidemia de 1981 se implementó el PNEAe, sustentado en la vigilancia entomológica y la realización de acciones integrales de lucha y control, con cobertura universal y carácter permanente en sus acciones (8). Su estructura fue reorganizada en el 2011 en concordancia con los riesgos identificados en cada territorio y los Departamentos de Vigilancia y Lucha Antivectorial pasaron a formar parte de los servicios de salud de los Policlínicos (institución desde donde ejecuta la APS) y atendidos metodológicamente por

los Centros o Unidades Municipales de Higiene y Epidemiología (32). De manera que las acciones de vigilancia y control se integraron a los Equipos Básicos de Salud (EBS), liderados por los médicos y enfermeras de familia, que fomentan la participación de la comunidad y los organismos en las acciones de lucha antivectorial (8, 32).

2.2. Aspectos clínicos

El dengue es una entidad infecciosa, dinámica y sistémica que puede ser asintomática o manifestarse con un amplio espectro clínico, que va desde las formas leves o de fiebre indiferenciada, hasta los cuadros clínicos, floridos y graves que en ocasiones resultan fatales (34). No obstante, constituye una entidad única, donde se estima que más del 75 % de las infecciones son asintomáticas, por lo que su control se hace más complejo (16).

Los casos clínicos de la enfermedad después del período de incubación pueden comenzar abruptamente con sintomatología clínica, y pasar por tres fases: la febril, la fase crítica y la de recuperación (35). Se describen varias formas clínicas: la fiebre indiferenciada, la fiebre del dengue (FD) o dengue clásico, y la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD), también conocida como DH (hoy DG) (2, 36). Un número de pacientes presenta afectación severa de algún órgano (encéfalo, miocardio, hígado, u otros), que provoca las formas clínicas conocidas como las presentaciones inusuales del dengue. Las muertes se producen generalmente como consecuencia del SCD, aunque en algunos pacientes ocurre por algunas de las mencionadas formas inusuales de la enfermedad (37, 38).

Es la fase inicial, los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina, que puede ser bifásica y habitualmente dura entre dos y siete días. Frecuentemente se acompaña de enrojecimiento facial, exantema, dolor corporal generalizado, mialgia, artralgia, cefalea y dolor retro-orbitario. Otras manifestaciones son: odinofagia e hiperemia en la faringe y conjuntivas, trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarreas líquidas) (39).

Al comienzo de la fase aguda no es posible distinguir los casos que más tarde evolucionaran a DG, por tanto, resulta crucial la vigilancia de los llamados signos de alarma y los parámetros clínicos, para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica y poder acometer su adecuado seguimiento (40).

Es frecuente que a los pocos días del inicio de la enfermedad se presenten manifestaciones hemorrágicas menores; que no deben confundirse con el llamado DH o la FHD, tales como: petequias y equimosis en la piel. También otros síntomas y signos como el aumento en el tamaño del hígado y la disminución progresiva del recuento de glóbulos blancos (41, 42).

La fase crítica no siempre se presenta; pero si ocurre, es entre los tres y siete días del inicio de los síntomas, comúnmente coincidente con un descenso brusco de la temperatura y el aumento de la permeabilidad capilar, con el consiguiente incremento de los niveles del hematocrito, resultado de la extravasación del plasma al espacio intersticial (43). Esta fase dura de 24 a 48 horas y puede asociarse con epistaxis y gingivorragia, así como con sangrado transvaginal. También se produce leucopenia con neutropenia, seguida de una rápida trombocitopenia (44).

Si no es restaurada la volemia correcta y oportunamente, en pocas horas los pacientes suelen presentar los llamados signos de alarma y/o signos clínicos relacionados con la hipoperfusión tisular. Situación que puede llegar hasta el choque hipovolémico o presentarse un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica acompañada de acidosis metabólica, coagulopatía de consumo y daño múltiple de órganos. En algunos pacientes la afectación de órganos ocurre en fases tempranas de la infección por acción directa del virus, causando: encefalitis, hepatitis, miocarditis, nefritis y entre otros daños (45).

Los pacientes con mejoría después de la caída de la fiebre se consideran casos de dengue sin signos de alarma. Los que empeoran con ella y presentan signos de alarma, son casos de dengue con signos de alarma. Estos casi siempre se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana y controlada (46).

Los llamados signos de alarma, tales como dolor abdominal o a la palpación del abdomen, vómitos persistentes y acumulación de líquidos en cavidades (derrame pleural, pericárdico y ascitis), son resultado del incremento de la permeabilidad capilar. En algunos casos se produce sangrado activo de mucosas (gingivorragias, epistaxis, metrorragia e hipermenorrea, melena, hematemesis y hematuria). También pueden aparecer alteraciones de la conciencia, hepatomegalia y aumento progresivo del hematocrito (47).

La fase de recuperación en pacientes críticos puede durar entre 48 y 72 horas. En ella tiene lugar una reabsorción del líquido extravasado con la consecuente mejoría del estado general, los síntomas gastrointestinales, el estado hemodinámico y el aumento de la diuresis (41); el hematocrito se estabiliza y

los glóbulos blancos comienzan a subir al igual que las plaquetas. También mejoran la dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis (41, 48).

Desde 1975 los casos clínicos de dengue se clasificaron según la OMS como FD, FHD y SCD. En 2009 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) propuso otra clasificación clínica, debido a los inconvenientes para clasificar a un número importante de casos de DG, como los que presentaban insuficiencia hepática, encefalitis y otros con resultados fatales (39, 49).

El DG se define como la extravasación grave del plasma, que causa choque o acumulación de líquido con disnea; hemorragia o deterioro de órganos, incluidos: la elevación de las transaminasas por encima de 1 000 Unidades internacionales/Litro, toma de la conciencia o la insuficiencia cardiaca (41, 50). Un paciente con DG es el que: a) está en peligro de muerte inminente; b) presenta signos y síntomas de una complicación que, de no tratarse adecuadamente, puede ser mortal o no responder a su tratamiento convencional, o c) tiene otra afección que determina su gravedad (41). Las formas graves se definen por los siguientes criterios: choque o dificultad respiratoria debido a extravasación de plasma, sangrado importante o compromiso grave de órganos (miocarditis, hepatitis, encefalitis) (41).

Los factores predisponentes para el DG son los relacionados con el huésped susceptible y que influyen en su aparición, tales como: la edad (la niñez), el color de la piel (blanco), y las enfermedades concomitantes (asma bronquial y anemia drepanocítica); los factores genéticos y otros relacionados con la

respuesta inmune individual. La infección secundaria es el principal factor predisponente en la patogenia y la severidad del dengue (43, 46).

2.2.1. Patogenia

La alteración distintiva del DG es el incremento en la permeabilidad capilar sin daño morfológico del endotelio, que provoca salida de plasma hacia los espacios tisulares y varias cavidades serosas. Este fenómeno es consecuencia de un proceso complejo y multifactorial; y su patogenia no está bien definida, al no existir un modelo animal para corroborar las hipótesis planteadas (49, 51).

La respuesta inmune a la infección por VDEN está asociada a la inmunopatología de la enfermedad debido a que la infección con un serotipo, induce inmunidad homóloga de larga duración solo para este y es transitoria para el resto de los serotipos. Un individuo infectado, en breve lapso de tiempo será susceptible a una nueva infección secundaria por otro de los serotipos restantes (52). Un alto porcentaje de los casos de DG están relacionados con la presencia de Anticuerpos (Acs) heterotípicos debido a una infección anterior, estimándose que entre 2 y 6 % de los pacientes que sufren una infección secundaria desarrollan DG; aunque no es el único factor que interviene en la patogenia, porque puede aparecer en pacientes con infección primaria (49).

Los Acs son considerados los elementos más importantes de protección en la infección por VDEN. No obstante, el desarrollo de células de memoria es un evento dependiente de los linfocitos T, que ante la infección primaria con un serotipo de VDEN generan un patrón linfocitario heterogéneo donde se encuentran tanto los linfocitos T de memoria serotipo específicos como los de

reactividad cruzada (51). Ambos tipos de linfocitos juegan un papel importante en el desarrollo de las formas más severas y en la inmunopatogenia de la enfermedad. Se ha observado mayor respuesta contra el serotipo homólogo; sin embargo, después de una infección secundaria con uno de los serotipos de VDEN, los linfocitos T de memoria de reactividad cruzada proliferan rápidamente (51).

Estas células T tienen poca avidez por el serotipo circulante, por lo que no cumplen a plenitud la función de protección. Durante la respuesta inmune se producen citocinas proinflamatorias, que unidas a la acción de los Acs heterólogos, el sistema de complemento y la acción de poblaciones celulares inducen el daño endotelial y los trastornos de la coagulación característicos de las formas graves de esta enfermedad (51, 53).

También el DG es atribuido a la infección por cepas de un serotipo de VDEN más virulentas que otras; las que podrían ser originadas en circunstancias de circulación concomitante de múltiples serotipos virales que presentan mutaciones producidas por replicaciones sucesivas en hospederos filogenéticamente distintos, como el hombre y el mosquito (19). En resumen, son varios los mecanismos planteados en la génesis del DG: la infección secundaria; la respuesta de memoria de células T; y el llamado “tsunami” de citoquinas entre otros. Además, influyen la virulencia de la cepa viral y diferentes condiciones del huésped, independiente a los mecanismos y factores relacionados, en los que la diana final del fenómeno es el endotelio capilar (40).

2.2.2. Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de laboratorio puede realizarse mediante muestra de suero obtenida en la fase febril de los casos clínicos, sometida a pruebas para detectar VDEN y/o los Acs de inmunoglobulina tipo M (IgM) producidas por el sistema inmunológico contra él (54). La viremia está presente durante seis días antes y después de la aparición de la fiebre, de manera que los medios de diagnóstico molecular por ampliación de ácidos nucleicos, tales como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), pueden detectar el Ácido Ribonucleico (ARN) del VDEN con mayor sensibilidad que el aislamiento viral mediante cultivo celular, con resultados específicos por serotipo si se realiza en su versión múltiple (55). También es posible detectar VDEN mediante inmunoanálisis para el antígeno de NS1 (proteínas no estructurales del VDEN), un antígeno soluble presente durante el periodo de viremia. Este método es menos sensible que la PCR-TR, pero es muy útil porque existen pruebas para la detección rápida de la proteína NS1 ventajoso en zonas endémicas de dengue (55).

La detección de Acs IgM en la fase febril puede indicar una infección actual o reciente por VDEN o, en algunos entornos, una infección por otro flavivirus, debido a la reactividad cruzada de los Acs. Los Acs de VDEN son detectables en el 30 % de los pacientes con dengue al tercer día después de la aparición de la fiebre, y en casi la totalidad entre seis y siete días (43).

Las pruebas de captura de IgM mediante enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), tiene una elevada sensibilidad, especificidad y poca reactividad

cruzada con otros flavivirus. La confirmación serológica se puede hacer mediante pruebas de detección de seroconversión cuadriplicada de Acs específicos de la Inmunoglobulina tipo G (IgG) en sueros pareados (43).

El diagnóstico diferencial de dengue está condicionado por múltiples factores clínicos y epidemiológicos, en los que la gravedad del cuadro y la evolución clínica juegan un papel fundamental (56). En la fase temprana puede ser difícil distinguirlo de otras enfermedades febriles agudas como: influenza, sarampión, chikungunya, mononucleosis infecciosa, o de enfermedades eruptivas como: rubéola, sarampión, escarlatina, meningoencefalitis y convulsiones febriles (57).

En ocasiones es preciso diferenciar al dengue de otras infecciones bacterianas o parasitarias que pueden demorar algunos días en manifestarse como: leptospirosis, fiebre tifoidea, malaria, enfermedades diarreicas agudas (EDA), hepatitis virales, sepsis grave, choque séptico y fiebre amarilla; y también de entidades que provocan dolor abdominal o abdomen agudo quirúrgico de causas infecciosas o no (50).

A pesar de su complejidad, el tratamiento del dengue es relativamente simple, barato y eficaz para salvar vidas, siempre que se realicen intervenciones correctas y oportunas (39). La clave está en detectarlo temprano y tener una comprensión precisa de los eventos que pueden presentarse en cada una de las diferentes fases, para actuar en consecuencia (58).

Todas las actividades y decisiones de gestión, clasificación y tratamiento en los servicios primarios y secundarios, donde son atendidos inicialmente los pacientes, son fundamentales para su evolución. Una adecuada organización

de la APS reduce las hospitalizaciones innecesarias y permite jerarquizar la atención al paciente grave con la consiguiente reducción de la letalidad (39, 58).

2.3. Epidemiología del dengue.

El dengue es una enfermedad con alto impacto epidemiológico, social y económico, que se ha constituido como un problema creciente para la salud pública mundial, muy influenciada por factores sociales, demográficos y medio ambientales, entre los que se encuentran: la urbanización desordenada, las migraciones poblacionales y la variabilidad de los esfuerzos para su control (2).

También inciden determinantes de tipo cultural y otros relacionados con las condiciones de las viviendas y la calidad de la organización de los servicios de salud; los cuales han contribuido a la diseminación vectorial, al aumento de la incidencia y a la aparición de la enfermedad en nuevas zonas geográficas (3). Su patrón está relacionado con las estaciones y los picos epidémicos ocurren en el primer semestre del año en el hemisferio sur y en el hemisferio norte en la segunda mitad (2, 3). A fines de la década de los 60 la distribución de *Ae. aegypti* cambió dramáticamente debido al colapso de los programas; y los esfuerzos realizados para su control conllevaron a un cambio en la dinámica de transmisión del dengue (17).

Se pasó de brotes localizados a intervalos largos producidos por un solo serotipo de VDEN, a la ocurrencia de brotes anuales con co-circulación de varios serotipos y de otras arbovirosis, como ocurrió en 2015 y 2016 (17, 59).

En el continente americano el dengue ha tenido un comportamiento endémico-epidémico, con altos índices de infestación por *Ae. aegypti*, que se encuentra

ampliamente distribuido. Sólo Canadá y Chile continental están libres del dengue y del vector. Uruguay no tiene casos de dengue, pero si su vector (3). Esta situación ha motivado el aumento marcado de la incidencia y la distribución de las arbovirosis, con una tendencia creciente en los últimos años, que ha pasado de una endemicidad baja a hiperendemicidad marcada (60, 61).

La incidencia del dengue se elevó de una tasa de 16,4 casos por 10^5 habitantes en los años de 1980, a 218,3 por 10^5 habitantes durante la primera década de los 2000 (Anexo 1) (62). En el 2010 el dengue alcanzó un registro histórico al notificar más de 1,6 millones de casos confirmados, 49 000 formas graves de la enfermedad y más de un millar de fallecidos (2, 59).

En 2013 se registraron 2,3 millones de casos confirmados con 37 692 casos de DG y 1 280 muertes. Los cuatro serotipos han circulado y en ocasiones de manera simultánea (3, 59). En 2019 se produce el reporte más alto de la serie cuando se notificaron 3,1 millones de casos, para una tasa de incidencia de 321,6 por 10^5 habitantes, 28 169 casos de DG con 1 538 defunciones y letalidad de 0,05 % (13). Además de la enorme carga del dengue se suma la amenaza de la fiebre amarilla, que ha pasado de tener una actividad restringida a zonas selváticas a producir brotes urbanos; lo cual ha constituido un reto para la vigilancia y el manejo de los enfermos (60, 61).

Todos los serotipos de VDEN pueden causar enfermedad y han sido relacionados con la ocurrencia de brotes, casos de DG y muertes. Estos pueden clasificarse en genotipos, lo cual es útil para fijar las pautas de transmisión en los brotes epidémicos (16).

En las regiones endémicas el VDEN mantiene el ciclo de transmisión entre los seres humanos y los mosquitos del género *Aedes* (fundamentalmente *Ae. aegypti*, también *Ae. albopictus,* aunque en menor medida) (63). En ocasiones la circulación de VDEN se produce de manera imperceptible, al tener un amplio espectro clínico. Además, existe un ciclo selvático entre monos y mosquitos que podría extenderse para abarcar a núcleos poblacionales humanos de África occidental y Asia sudoriental como ocurre con la fiebre amarilla (30).

El mosquito *Ae. aegypti* posee altas tasas de procreación, desarrollo y supervivencia, que pueden variar en respuesta a factores bióticos y abióticos del ambiente como la temperatura, que influye en la capacidad vectorial y en la dinámica de sus poblaciones (64).

El período de incubación de VDEN es de 3 a 14 días, pero por lo común es de cuatro a siete días (16). El mosquito *Ae. aegypti* transmite el virus a los humanos por la picadura de los mosquitos hembras infectados, tras un periodo entre 4 y 10 días (período de incubación extrínseco). Una vez infectado, el mosquito puede transmitir el agente patógeno a los humanos durante toda su vida de aproximadamente 30 días (16).

Las personas infectadas sintomáticas o no, son los portadores y multiplicadores del virus y los mosquitos se infectan al picarlas. Después de la aparición de los primeros síntomas, las personas infectadas pueden transmitir la infección durante cuatro o cinco días, aunque puede extenderse hasta 12 días (16, 20). La duración de la viremia plasmática se ha asociado a la gravedad del dengue, pero ha sido poco estudiada en casos asintomáticos (65).

2.3.1. Prevención

En la actualidad no existe quimioprofilaxis o antiviral alguno para prevenir o tratar el dengue, ni vacunas efectivas, aunque si varios candidatos vacunales que están en diferentes fases de ensayos clínicos. Un candidato vacunal de Sanofi-Pasteur de virus vivos atenuados, ha demostrado eficacia y seguridad en personas infectadas anteriormente por VDEN. Sin embargo, su uso conlleva a un riesgo incrementado a padecer DG en individuos no infectados previamente, que luego de vacunarse se infectan por VDEN; por lo que su uso no ha podido generalizarse (20, 66, 67). No obstante, en 2019 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de Dengvaxia® (nombre comercial de este producto vacunal), en territorios norteamericanos ultramarinos con alta endemicidad: Samoa, Guam, Puerto Rico e Islas Vírgenes en personas entre los 9 y 45 años de edad con infección previa a VDEN confirmada por laboratorio (68).

2.3.2. La vigilancia epidemiológica.

El concepto de vigilancia ha tenido una evolución dentro del proceso de consolidación de la epidemiología moderna como disciplina básica de la salud pública; de manera que el término vigilancia epidemiológica ha evolucionado al de vigilancia en salud pública, que refleja más la visión integral necesaria para la puesta en práctica de la epidemiología en los servicios locales de salud (5).

Como proceso la vigilancia es el seguimiento, recolección sistemática, análisis e interpretación de datos sobre eventos de salud o condiciones relacionadas. Estos son utilizados por la salud pública para desarrollar las acciones de

prevención y control más efectivas, en correspondencia con la dinámica de los diferentes niveles de acción (69). De esta manera la vigilancia constituye una herramienta vital en el trabajo de la epidemiología y la APS, imprescindible para diseñar y fortalecer las intervenciones de salud (70, 71).

La vigilancia epidemiológica ofrece la orientación técnica permanente a quienes tienen la responsabilidad de decidir sobre la implementación de acciones de prevención y control. Además, facilita la información sobre la ocurrencia de las enfermedades, sus factores condicionantes y las poblaciones en riesgo (72).

En Cuba desde 1962 comenzaron las acciones de vigilancia con el inicio de las campañas masivas de vacunación contra la tuberculosis y la poliomielitis, que se vieron fortalecidas con la creación de las normas y el registro de las enfermedades de declaración obligatoria (69, 70). También se organizaron la vigilancia de la calidad del agua de consumo y del control sanitario internacional en puertos y aeropuertos. Con la realización del II Fórum Nacional de Higiene y Epidemiología en 1974 se implementó el nuevo modelo de atención médica en la comunidad y se creó el SID (69, 70).

Una década después (1984), aparecen los Policlínicos Comunitarios y el modelo del Médico y la Enfermera de la Familia, que revolucionaron la APS en Cuba. En 1986), con el surgimiento de los Centros o Unidades Municipales de Higiene y Epidemiologia, se consolidaron las estructuras que soportan la vigilancia epidemiológica en el país (69, 70).

El sistema vigilancia se fortaleció nuevamente en 1994, al crearse las Unidades de Análisis y Tendencias en Salud (UATS) en los niveles nacional, provincial y

municipal. Su diseño se estructuró sobre la base de tres componentes básicos: táctico o de alerta-acción; estratégico o a largo plazo y de evaluación (73).

En 2015 se creó el Centro de Dirección Ministerial del MINSAP con la misión de: captar, procesar y analizar informaciones para alertar al SNS sobre el comportamiento de eventos de salud de importancia nacional e internacional. Este centro brinda la información para la toma de decisiones oportunas, a través de la Red Nacional de Centros de Dirección a nivel nacional, provincial y de los municipios que desarrollan las acciones vigilancia en salud (74).

2.3.2.1. Los atributos de los sistemas de vigilancia.

La utilidad de los sistemas de vigilancia guarda relación con la relevancia que estos tienen en la aplicación efectiva y oportuna de las medidas de control. Sus atributos son (Anexo 2) (5, 75, 76):

1. **Simplicidad o sencillez**: la simplicidad se refiere a su estructura como a su facilidad de funcionamiento e incluye las definiciones de caso y los procedimientos de reporte.
2. **Flexibilidad:** describe la capacidad del sistema para adaptarse a las necesidades cambiantes de la información de la vigilancia.
3. **Aceptabilidad:** refleja la voluntad y la disposición de los individuos u organizaciones participantes de intervenir.
4. **Calidad de los datos:** constituye la integridad y validez de los datos registrados y para reconocer y abordar, el papel de los aspectos biológicos, sicológicos, sociales, ambientales y de la organización de los servicios.

5. **Sensibilidad**: indica la capacidad del sistema para detectar y reportar los casos del problema vigilado y permite establecer un patrón de predicción.
6. **Valor predictivo positivo:** es la proporción de casos verdaderos entre los reportados. Expresa la claridad y especificidad de la definición de caso.
7. **Representatividad:** Describe de la manera más exacta posible la ocurrencia de un evento de salud en una comunidad, de acuerdo con su distribución en el tiempo, el lugar y la persona.
8. **Oportunidad:** Refleja la velocidad entre los pasos de un sistema de vigilancia y por tanto la rapidez con la cual se obtiene, analiza y se reporta la información.
9. **Estabilidad:** Se refiere a la confiabilidad, es decir, la capacidad de recopilar, administrar y proporcionar datos correctamente.

A través de la evaluación de los sistemas de vigilancia se hacen las propuestas de mejora de sus puntos críticos, en un proceso cíclico y continuo aplicable a cualquier programa (77, 78).

2.3.2.2. La vigilancia clínica seroepidemiológica del dengue en Cuba.

La OPS/OMS ha recomendado el establecimiento de sistemas de vigilancia integrada como método que permite caracterizar la situación en cada lugar desde el punto de vista social, ambiental, vectorial, epidemiológico, clínico y virológico (20).

Este sistema debe identificar las desviaciones de los factores ambientales que favorecen la presencia del vector y acometer las acciones de control que minimicen la posibilidad de activación de la transmisión. En caso de producirse

esta, detectarla precozmente con la capacidad de identificar a los enfermos para adecuar el manejo clínico de los casos graves e identificar el o los serotipos circulantes mediante la vigilancia virológica y molecular (20).

La vigilancia en Cuba está basada en cuatro pilares fundamentales: la clínica, la epidemiología, la virología y la entomología. Los tres primeros pilares constituyen un complejo sistema sustentado en la detección y el seguimiento de los SF y SFI, con el objetivo de buscar, notificar, seguir y confirmar expeditamente los casos con sospecha clínica o que son sugestivos de estar enfermos de dengue (50). Los SF constituyen la parte visible o “iceberg epidemiológico” de la morbilidad del dengue, en concordancia con el amplio espectro clínico de esta enfermedad; de manera que el seguimiento de los febriles tiene como ganancia secundaria que pueden ser diagnosticadas otras enfermedades febriles y/o eruptivas de importancia médica (50).

En Cuba, la vigilancia se sustenta en la búsqueda de enfermos a partir de personas con SFI y se utiliza como prueba para tamizaje diagnóstico el ensayo Ultramicro ELISA para detectar anticuerpos IgM (UMELISA®-DENGUE IgM), de patente cubana. La confirmación de los casos se realiza en el laboratorio nacional de referencia (LNR) del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) mediante el ELISA de Captura de IgM y el estudio de sueros pareados por el Método de ELISA de Inhibición (MEI) (Anexo 3) (79). La presencia de un caso sospechoso de dengue, desencadena acciones intensivas de vigilancia y control integrado, en las que interaccionan todos los pilares del sistema de vigilancia, incluidas la pesquisa entomológica y la lucha antivectorial (80).

En 1997, después de 16 años sin el aislamiento de VDEN en territorio nacional acontecía una epidemia a VDEN-2 en Santiago de Cuba. Esta situación motivó la organización de un grupo de trabajo intersectorial en La Habana desde donde se acometería una campaña integral e intensiva de lucha antivectorial a fin de disminuir los índices de infestación de *Ae. aegypti* a niveles que no permitieran la activación de la transmisión (80).

Este momento fue aprovechado para impulsar la implementación de una nueva modalidad de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue, complementada con un programa de capacitación a todos los niveles del sistema de salud en la capital. Entonces, la vigilancia del dengue pasó a hacerse mediante la búsqueda activa y el seguimiento de los SF por parte de los EBS de la APS, con un flujo de la información proveniente desde los policlínicos, los Centros o Unidades Municipales de Higiene y Epidemiología, los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología (CPHEM), y otras unidades del MINSAP, con periodicidad diaria por vía telefónica (80).

La vigilancia epidemiológica del dengue ha transitado por cuatro etapas evolutivas desde la década del 70 (Anexo 4) (80): La primera etapa (1972-1996) comenzó con los estudios serológicos para la determinación de la circulación de VDEN en el laboratorio de arbovirosis del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM) (80, 81). Con posterioridad a la epidemia de dengue de 1977 quedó establecido un sistema pasivo de vigilancia mediante el análisis de muestras de sueros pares de personas con SFI que permitió detectar en 1981 en La Habana, la epidemia a VDEN-2 (81, 82, 83).

La segunda etapa (1997-2000) comenzó en Santiago de Cuba cuando a manera de pilotaje se introdujo el ensayo SUMA de patente cubana UMELISA® DENGUE/IgM (84). Este momento coincidió con el paso de la vigilancia pasiva a la modalidad de búsqueda activa de casos a partir de las personas con fiebre. En esta etapa se introducen las definiciones de caso SUMA reactivo y caso probable. El LNR-IPK se estableció como centro de referencia (84, 85).

La tercera etapa (2001-2013) se establece con posterioridad al brote de dengue de 2001, con la consolidación de la búsqueda activa de casos sospechosos a nivel de la APS y la extensión paulatina de la red de laboratorios con tecnología SUMA (80).

La cuarta y última etapa (a partir de 2014), se mantuvo la vigilancia serológica y molecular de dengue. No obstante, para unificar la plataforma a emplear en la vigilancia molecular de los diferentes arbovirus, se implementó en el LNR-IPK, un nuevo protocolo que permite identificar mediante PCR-TR los cuatro serotipos de VDEN en un mismo tubo de reacción (80).

También fue establecida la vigilancia molecular de VCHIK y VZIK, dirigida al estudio de viajeros procedentes de regiones con circulación demostrada de VDEN y otros con sospecha clínica de VZIK. El diagnóstico molecular se extendió a los laboratorios de los CPHEM de La Habana y Santiago de Cuba a finales de 2016. Por otra parte, a partir de la emergencia de la fiebre amarilla urbana, en 2016 también se incorporó la vigilancia molecular del virus de la fiebre amarilla en el LNR-IPK por la técnica de PCR-TR (86, 87, 88, 89).

2.4. Estrategias de control de *Ae. aegypti*

A finales de la década de 1940 la OPS convocó a sus miembros para realizar una campaña continental para la erradicación de *Ae. aegypti*. Esta campaña resultó exitosa en sus inicios; pero ocurrió un deterioro progresivo de los programas de control en los países de la región en la década de los años de 1960 que favorecieron la reintroducción y expansión geográfica del vector y la ocurrencia de brotes epidémicos (20, 90).

En 1994 se establecieron nuevos elementos para el control del vector y se realizó una convocatoria a los gobiernos para que coordinaran la acción intersectorial en el abordaje de las acciones de control con una activa participación de la comunidad. También se hizo énfasis en el fortalecimiento de las legislaciones sanitarias de los países. En 1996 la OMS aprueba la llamada **"**Estrategia mundial para la prevención y control de FD/FHD" (91). Esta estrategia, vigente por más de 10 años, incluyó cinco componentes: el control selectivo del vector con participación comunitaria e intersectorial; la vigilancia activa basada en un sólido sistema de información; la preparación para las emergencias; la construcción de capacidades y el entrenamiento y la investigación (91, 92).

En 2003 se implementó la Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en la Región de las Américas (EGI-dengue), la que ha sido mejorada técnica y operativamente a través del tiempo, al tratase de una estrategia dinámica basada en el conocimiento técnico (93).

En 2016 debido al avance y la reciente introducción de nuevas enfermedades arbovirales en la región, fue necesario convertir a la EGI-dengue en una herramienta útil para el abordaje integral de las arbovirosis, y cambió su nombre a EGI-Arbovirus ("Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales en las Américas") (94).

La EGI-Arbovirus incluye los componentes: gestión, epidemiología, manejo integrado de vectores, atención al paciente, laboratorio y medio ambiente. Consta de un eje transversal de investigación operacional y comunicación para el cambio conductual (94). En 2017 la OMS presentó la "Respuesta mundial para el control de vectores 2017- 2030", con el objetivo de reducir la carga y la amenaza de las enfermedades humanas trasmitidas por vectores (95).

Las estrategias sostenibles de control de *Ae. aegypti* requieren de una combinación de métodos que armonicen el uso de productos químicos y de agentes biológicos, las estrategias de gestión ambiental y las actividades de educación sanitaria con amplia participación comunitaria (96, 97); así como la organización de campañas a nivel comunitario para la limpieza de viviendas y espacios públicos con la recolección de residuos sólidos y las estrategias promotoras de la participación comunitaria en el manejo ambiental para la reducción de los índices del vector (98, 99).

Las estrategias de gestión ambiental incluyen la modificación ambiental, y los cambios en los comportamientos humanos, que en algunos casos, se utilizan en combinación con métodos químicos para eliminar mosquitos adultos que impactan sus densidades. Existen métodos de control biológico como los peces

larvívoros y el *Bacillus thuringiensis* que resultan ser efectivos (97, 98); al igual que otros métodos que utilizan insecticidas con efectos residuales en mosquiteros impregnados y otras superficies (79,100).

Una técnica que esteriliza mosquitos machos mediante radiaciones, surge como técnica novedosa para controlar la natalidad de los insectos y consiste en criar mosquitos machos esterilizados en laboratorios y luego liberarlos para su apareamiento en la naturaleza (2). Sin embargo, el éxito a largo plazo de un programa de control vectorial, requiere la combinación de métodos y estrategias que incluyan la participación de la comunidad, que garanticen el manejo sostenible del vector (79,100).

MATERIALES Y MÉTODOS

III.- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño metodológico

Se realizó una investigación en servicios y sistemas de salud de tipo operacional, insertada en el funcionamiento de la vigilancia, la prevención y el control de las arbovirosis del MINSAP. Se abordaron tres de los cuatro componentes de la vigilancia: el clínico, el epidemiológico y el virológico.

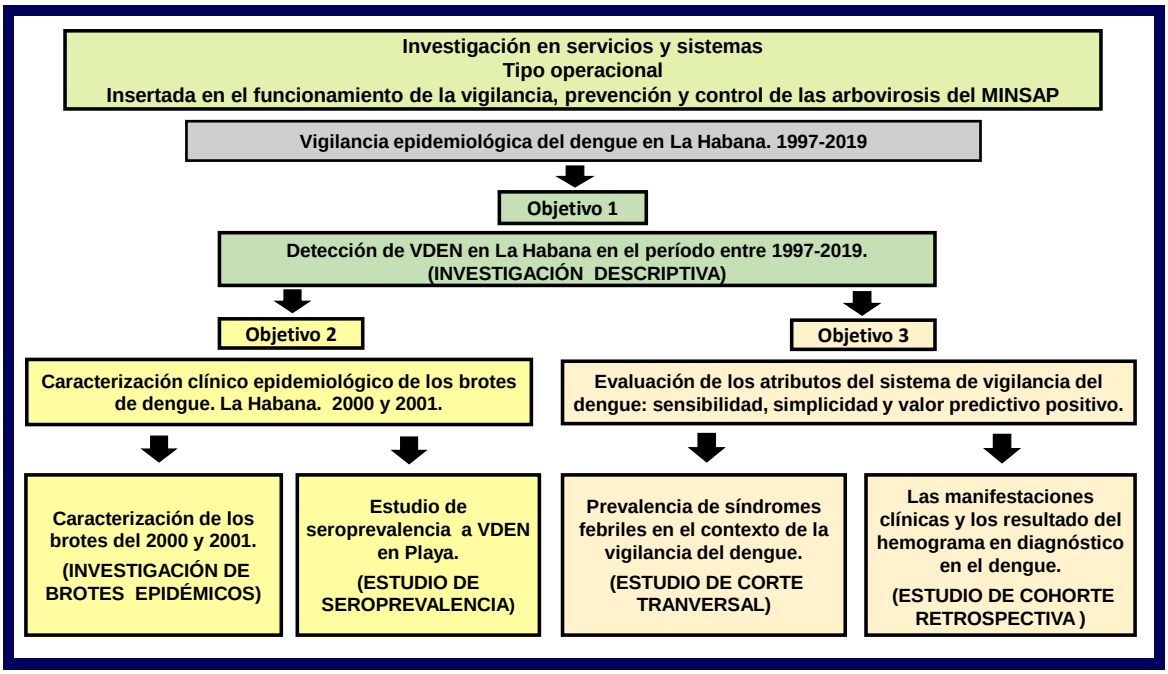


Figura 1. Organización de la investigación.

En el estudio se incluyen cinco investigaciones (Figura 1), donde se combinaron diferentes diseños metodológicos, que permitieron abordar integralmente el desempeño de la vigilancia clínica seroepidemiológica del dengue en La Habana, como un problema de alta repercusión para la salud pública en el país.

3.1.1. Organización de la investigación

La investigación incluye cinco estudios: 1) estudio de la circulación de virus dengue (VDEN; 2) descripción de los brotes epidémicos de dengue que afectaron a La Habana en los años 2000 y 2001; 3) estudio de seroprevalencia poblacional a VDEN; 4) estudio de prevalencia de síndromes febriles y 5) estudio de cohorte retrospectiva en pacientes ingresados con sospecha de dengue. En total se abarca un horizonte temporal de 23 años, comprendidos entre 1997 y 2019 (Figura 1).

3.1.2. Selección de los escenarios.

Todas las áreas de investigación se encuentran en **La Habana[3],** capital de Cuba, con una población de 2 131 480 habitantes[4]; que en 1997 tenía altos índices de infestación por *Ae. aegypti* y se preparaba para celebración del XIV Festival Mundial de la Juventud y los Estudiantes. Evento al que asistirían miles de invitados de todo el mundo; lo que significaba un incremento en los movimientos de viajeros desde y hacia la capital.

También por esos días ocurría una epidemia de dengue en Santiago de Cuba, después de 16 años sin que se identificara circulación de VDEN en el territorio nacional, con peligro inminente de que se extendiera al resto del país. Ante estos retos se instrumentó en La Habana una estrategia intensiva de lucha antivectorial, con el propósito de disminuir la infestación del *Ae. aegypti* y se

---

[3]Llamada hasta enero de 2010 Ciudad de La Habana (Gaceta Oficial de la República de Cuba, 2 de septiembre 2010).
[4]Fuente: Oficina Nacional de Estadísticas e Información. (ONEI).2019.

implementó una nueva modalidad de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue; que tenía entre sus cambios, la introducción de un novedoso ensayo para la detección de IgM anti-Dengue por SUMA (UMELISA®-DENDUE-IgM) de patente cubana como tamizaje (84,85).

En La Habana ocurrieron los brotes de dengue en 2000 y 2001 y se realizó el estudio de seroprevalencia poblacional en una muestra del municipio Playa que fue seleccionado por conveniencia, dada por su cercanía geográfica al IPK (institución rectora de la investigación). También en una muestra representativa de la totalidad de los municipios de la capital se acometió el estudio de prevalencia de SF en el contexto de vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en 2007.

Finalmente, en La Habana se encuentra el Hospital Clínico Quirúrgico (HCQ) “Julio Trigo López” del municipio Arroyo Naranjo, donde se realizó el estudio de cohorte retrospectiva relacionado con las manifestaciones clínicas y los resultados del hemograma en el diagnóstico del dengue y la evaluación de atributos seleccionados de su sistema de vigilancia, con la información recogida en las historias clínicas de los pacientes hospitalizados durante la epidemia de 2006.

3.1.3. Definición de las variables.

En el funcionamiento del sistema de vigilancia se describen las siguientes variables operativas (Anexo 5):

a) **Síndrome febril (SF) o persona con fiebre indiferenciada:** persona con aumento de la temperatura corporal de 37 ºC o más, referida en algún

momento de las últimas 24 horas o constatada en el momento de su identificación como tal.

b) **Síndrome febril inespecífico (SFI):** individuo con un SF que pasados seis días, contados a partir de la Fecha de Inicio de los Síntomas (FIS), no tenga diagnóstico clínico o causa que justifique la presencia de la fiebre. También es llamado síndrome febril agudo de etiología no precisada.

c) **Caso sospechoso o con sospecha clínica de dengue:** persona con fiebre y que al menos tenga asociado dos o más de los siguientes síntomas/signos o hallazgos de laboratorio: cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia (101).

d) **Caso SUMA reactivo o positivo:** paciente que después de haber tenido un SFI o considerado caso con sospecha clínica de dengue (caso sospechoso), resulte reactivo a la prueba de captura de Acs IgM específicos contra VDEN (UMELISA®-DENDUE-IgM) (84, 85).

e) **Caso probable**: paciente sospechoso que además ser un “caso SUMA reactivo” tenga un resultado de IgM dengue reactivo por la técnica MAC-ELISA (86,102).

f) **Caso confirmado:** caso probable con un resultado positivo mediante ELISA de captura de IgM en una primera muestra de suero y confirmado por estudio de sueros pareados por ELISA de IgG por MEI, o un caso de cuyo suero tomado en fase aguda se obtenga aislamiento viral o PCR positivo (102).

3.2. Metodología utilizada para la presentación de los resultados

Cada uno de los estudios tuvo diseños independientes en los que se tuvieron en cuenta todos los requerimientos establecidos para la realización de cada uno de ellos y en todos se trabajó para acumular las evidencias necesarias, que fueron utilizadas en los análisis pertinentes. Los resultados se presentan en tres capítulos temáticos, según se aprecia en la figura 1: 1) Detección de VDEN en La Habana en el período entre 1997 y 2019; 2) Caracterización clínico epidemiológica de los brotes de dengue de La Habana de 2000 y 2001; y 3) Evaluación de atributos del sistema de vigilancia del dengue: sensibilidad, simplicidad y VPP.

3.2.1. Para cumplimentar el objetivo 1.

Se realizó una investigación descriptiva donde se abordó la circulación de VDEN, la ocurrencia de casos confirmados y brotes epidémicos mediante el monitoreo de la vigilancia clínico seroepidemiológica en La Habana entre los años 1997 y 2019.

3.2.2. Para cumplimentar el objetivo 2.

Se realizaron dos estudios: 1) una descripción de los brotes epidémicos de dengue que afectaron a La Habana en los años 2000 y 2001, donde se caracterizaron sus variables clínico epidemiológicas; y 2) un estudio de seroprevalencia poblacional a VDEN en 2003 en el municipio Playa. En este último se identificó la prevalencia de infección por VDEN en la población del territorio con posterioridad a la ocurrencia de los brotes del 2000 y 2001 en sus posibles secuencias, así como la proporción de casos de FD/DG reportados.

El tamaño muestral requerido fue de 1 758 individuos, a los que ese les extrajo una muestra de sangre en papel de filtro mediante la punción del dedo pulgar de acuerdo con las recomendaciones del fabricante *Toyo Roshi International, Inc., Tokyo, Japan* (104). Esta fue diluida en Solución Salina Amortiguada por PBS (*phosphate buphered saline*) para la determinación de la presencia de anticuerpo (Ac) para los cuatro serotipos de VDEN a la dilución de 1/40 por neutralización por reducción del número de placa (NTRP).

Para el estudio se tomó un espécimen de sangre a muestra representativa de los habitantes del municipio, obtenida mediante muestreo por conglomerados, polietápico y equiprobabilístico, donde los individuos constituyeron la unidad de estudio. Los grupos de edades, se construyeron por interés investigativos, acorde con los antecedentes previos de circulación de los distintos serotipos de VDEN.

3.2.3. Para cumplimentar el objetivo 3.

Para dar salida al objetivo tres, se incluyeron dos estudios relacionados con la evaluación de los atributos del sistema de vigilancia del dengue: sensibilidad, simplicidad y VPP.

El primero es un estudio de corte transversal o de prevalencia de SF, que tuvo el objetivo de medir la sensibilidad general del sistema en la detección de febriles en comparación con la notificación habitual, según el reporte recogido por el SID; y establecer un patrón de predicción o una línea base de SF, en periodos interepidémicos.

La investigación fue realizada en octubre de 2007 con representación de los 15 municipios de La Habana. Se utilizó un muestreo por conglomerados, polietápico y equiprobabilístico, en el que los individuos constituyeron la unidad de estudio. En la estimación muestral se utilizó el paquete estadístico Epi-Info 2000 Versión 3.2 y se consideró una prevalencia esperada de 0.01 %, un error máximo permisible del 5 % y una población estimada de 2 185 892 habitantes, según la Oficina Nacional de Estadísticas. La muestra mínima requerida para el estudio fue de 1 535 individuos, con una distribución proporcional del tamaño muestral para cada municipio y la representación porcentual de la población de cada uno de ellos, del total de la provincia.

La otra investigación fue una cohorte retrospectiva, realizada en 2009, con el propósito de evaluar los atributos de la vigilancia: simplicidad o sencillez para asumir la definición de caso sospechoso OPS/OMS (101), la sensibilidad y el VPP. También la especificidad y el VPN (Valor Predictivo Negativo).

Se tuvieron en cuenta las manifestaciones clínicas: cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, anorexia, exantema, vómitos, diarreas, hepatomegalia, hipotensión arterial, bradicardia, somnolencia, inquietud, positividad de prueba del lazo y las manifestaciones hemorrágicas, así como los resultados del hemograma en el diagnóstico de dengue.

El universo de estudio estuvo conformado por 195 pacientes con SFI ingresados en la sala de dengue, habilitada en el HCQ “Julio Trigo López”, en el municipio Arroyo Naranjo, entre el 22 de agosto y el 15 de noviembre del 2006;

período durante el cual ocurría un brote epidémico en La Habana (103). Todos los ingresados fueron adultos.

3.3. Recolección y análisis de la información.

Para la recolección de la información se combinaron técnicas cuantitativas (cuestionarios estructurados) y cualitativas (entrevistas semiestructuradas y revisión documental). Se utilizaron los datos contenidos en las bases digitales elaboradas para el seguimiento y control de los brotes epidémicos investigados, los documentos técnicos de la Vicedirección de Epidemiología del CPHEM de La Habana, y varias ediciones de los Anuarios Estadísticos de Salud de la Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del MINSAP.

Además, se incluyó un análisis bibliográfico obtenido de la búsqueda en idiomas inglés y español de investigaciones propias sobre los temas abordados, así como documentos rectores, conferencias y artículos publicados. También la literatura científica en general y la circulada por la OPS/OMS sobre el tema, artículos de prensa publicados en el período y la información brindada por informantes claves.

Para la descripción del sistema de vigilancia se revisaron los archivos del LNR-IPK y las bases de datos de registro de los casos sospechosos y confirmados de dengue, los archivos e informes técnicos del CPHEM, así como las series cronológicas de SF del Departamento de Estadísticas de la Dirección Provincial de Salud de La Habana en el período estudiado. Además, se consultó la bibliografía disponible sobre la evolución de vigilancia en el país, así como la

información ofrecida por informantes claves y los elementos aportados por otras investigaciones enmarcadas en su funcionamiento (80).

En la descripción de los brotes de 2000 y 2001, la información se obtuvo a partir de la base de datos elaborada para el registro y control de los casos sospechosos y confirmados, así como los informes técnicos elaborados en el seguimiento de las epidemias del 2000 y 2001. También las bases de datos y registros del CPHEM de La Habana y el LNR-IPK. Fueron incluidas las variables: números absolutos de casos sospechosos y confirmados, pacientes hospitalizados, fallecidos, sexo, edad y duración de la epidemia.

Para el estudio de seroprevalencia de Playa se preparó un cuestionario (Anexo 6), en el que se incluían los datos generales de las personas y otros aspectos relacionados con el antecedente de haber padecido dengue. El cuestionario fue llenado por los investigadores en el momento de la toma de la muestra de sangre, previa obtención del consentimiento informado.

Una vez recolectada la información, se calcularon los porcentajes de la prevalencia de infecciones por VDEN entre los individuos con un intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %). Para la comparación de la proporción de infección de casos FD y DG se utilizó una prueba de Chi cuadrado (χ^2), considerando una prevalencia esperada de Acs a VDEN-3 del 15,0 %, un error máximo permisible del 5 %, una potencia estadística de 99 % (β= 1) y 95 % (α= 0.05) de confianza.

En el estudio de prevalencia de SF la información fue obtenida mediante un cuestionario confeccionado (Anexo 7) que fue validado por expertos. Este fue

aplicado a los encuestados en sus viviendas por los 28 encuestadores adiestrados; mientras que para el seguimiento de los febriles identificados se capacitaron los 15 funcionarios municipales del área de la higiene y epidemiologia.

En el estudio de prevalencia de SF se realizó un análisis de frecuencia de las variables de estudio, calculándose la prevalencia puntual de SF y SFI en cada uno de los municipios de la provincia. Se utilizó una prueba de Chi cuadrado (χ^2) para la comparación de la prevalencia estimada con las encontradas por el sistema de vigilancia habitual, según el reporte del SID. Por otra parte, se listaron y estimaron las frecuencias y porcentajes de los febriles estudiados, con un intervalo de confianza del 95 %.

En el estudio de cohorte retrospectiva se confeccionó un formulario (Anexo 8), donde se plasmó la información contenida en las historias clínicas de los pacientes, archivadas en el Departamento de Registros Médicos del hospital. Se calcularon frecuencias relativas y absolutas, razón de diferencias, porcentajes, tasas de incidencia, prevalencia, mortalidad y letalidad. Fueron utilizadas pruebas estadísticas para el cálculo de intervalos de confianza.

Se describieron las manifestaciones clínicas y los principales hallazgos del hemograma, en cada grupo de pacientes (dengue y SFI no dengue), se calcularon las frecuencias y porcentajes de las variables de estudio, así como las medias aritméticas para los valores de leucocitos, plaquetas y hematocrito para ambos grupos de pacientes. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado (χ^2) para la comparación de proporciones y *t-student (t)* para la comparación de medias.

Por último, se evaluó la utilidad diagnóstica de la definición de caso sospechoso de dengue de la OPS/OMS y fue calculada su sensibilidad, especificidad, VPP y VPN tanto para cada una de las manifestaciones que conforman la definición de caso de dengue como para la conjunción de dos o más de ellas.

La elaboración de los gráficos y las tablas para la presentación de los resultados se realizó mediante el software para procesamiento de información Microsoft Excel; y la información se procesó con los paquetes estadísticos SPSS versión 13,5; Epi-Info 2002 y EPIDAT.

3.4. Aspectos éticos.

Los protocolos de todos los estudios que conforman este documento se aprobaron por los comités científicos correspondientes y se encuentran insertados en las acciones nacionales de vigilancia, prevención y control de las arbovirosis en Cuba y debidamente evaluados por la Comisión Científica y Ética del IPK y de las instituciones involucradas.

Toda la información proveniente de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados fue obtenida durante el proceso de atención médica, usada de forma impersonal y con fines científicos, sin crear perjuicio a los pacientes involucrados.

Además, se pidió consentimiento informado a los individuos participantes. En todos los casos se explicó sobre los beneficios de estas investigaciones y su contribución en el ámbito personal y colectivo, así como la utilidad aportada a las autoridades de salud en la toma de decisiones futuras.

Los datos fueron debidamente custodiados por el investigador principal y se manejaron de forma anónima y confidencial.

Finalmente, fue preparado un plan de comunicación de los resultados a través de publicaciones científicas, donde se tuvieron en cuenta el consentimiento de los involucrados y de acuerdo a lo establecido en las normas éticas para las investigaciones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. Detección de VDEN en La Habana entre 1997 y 2019.

4.1.1. Actividad de la vigilancia.

En la tabla 1 se presenta la actividad de la vigilancia serológica del dengue.

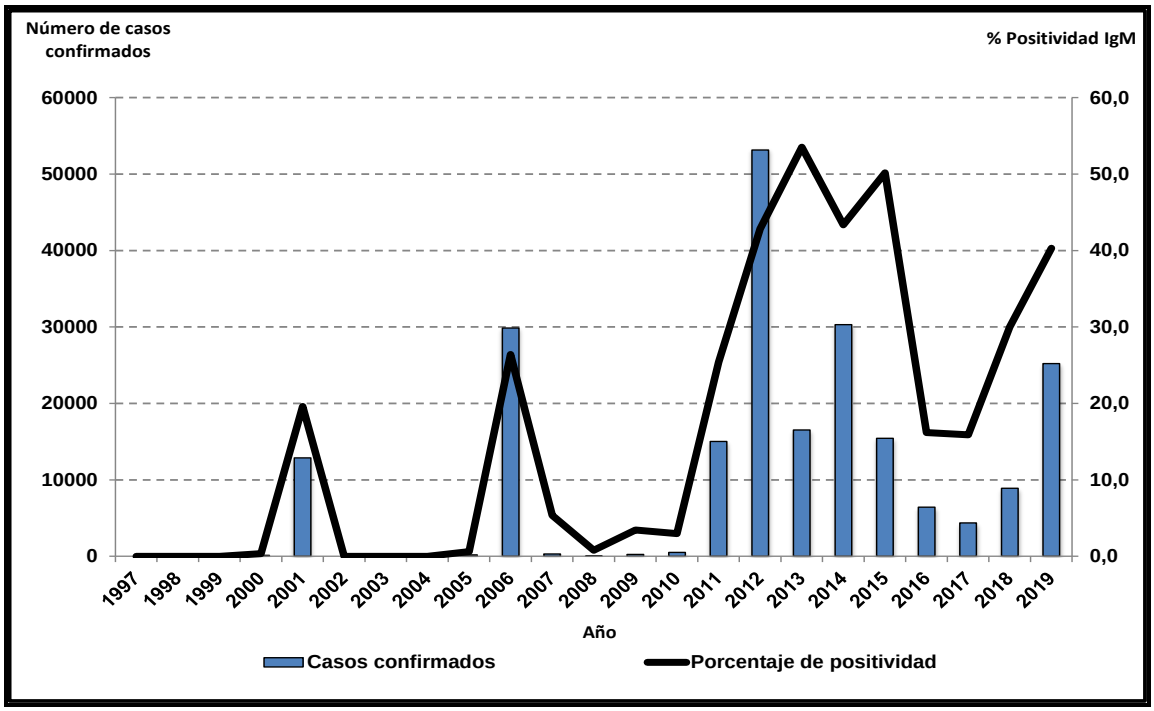
Tabla 1. Número de muestras procesadas para la detección de anticuerpos tipo IgM para dengue, número de casos confirmados y porcentaje de positividad. La Habana. 1997-2019.

Año	Muestras proecesadas	Casos confirmados	Porcentaje de positividad
1997	807	0	0,0
1998	1 377	0	0,0
1999	4 166	0	0,0
2000	39 335	138	0,4
2001	65 770	12 889	19,6
2002	11 302	0	0,0
2003	3 024	0	0,0
2004	2 896	0	0,0
2005	32 778	202	0,6
2006	113 081	29 869	26,4
2007	5 831	312	5,4
2008	2 429	19	0,8
2009	7 117	244	3,4
2010	17 670	525	3,0
2011	59 156	15 024	25,4
2012	124 143	53 164	42,8
2013	30 864	16 522	53,5
2014	69 868	30 292	43,4
2015	30 770	15 436	50,2
2016	39 699	6 422	16,2
2017	27 446	4 363	15,9
2018	29 669	8 907	30,0
2019	62 534	25 201	40,3
Total	**781 732**	**135 548**	**17,3**

Fuente: Series cronológicas CPHEM La Habana

En total se procesaron 781 732 muestras de suero para la detección de Acs de tipo IgM específicos a VDEN por tecnología SUMA, en muestras procedentes de pacientes con SFI, con sospecha de dengue o asintomáticos incluidos en pesquisas para identificar la posible circulación del virus en grupos poblacionales determinados.

El promedio de determinaciones anuales fue de 33 988, con fluctuaciones que van desde 807 en 1997 (año de introducción de la tecnología SUMA como pilotaje) hasta las 124 143 determinaciones realizadas en 2012, que coinciden con el reporte más alto de casos confirmados de la serie (53 164 casos). La positividad promedio fue de 17,3 %, con valores superiores a partir del 2011 (excepto en 2016 y 2017).



Fuente: Series cronológicas CPHEM La Habana

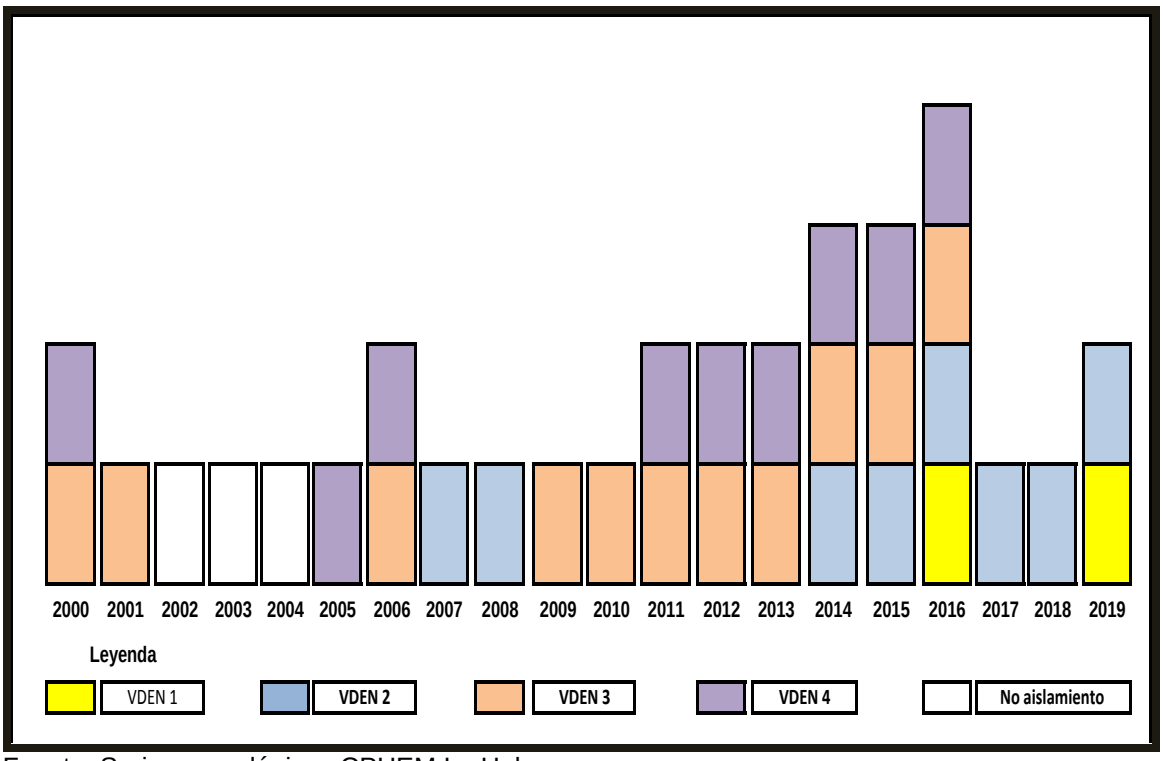
Figura 2. Casos confirmados y porcentaje de positividad de las muestras de IgM dengue procesadas por años. La Habana. 1997-2019.

En la figura 2 se presentan los casos confirmados y el porcentaje de positividad de las muestras procesadas por año. Ambas variables hacen picos sucesivos en 2001 y 2006, coincidentes con brotes epidémicos reportados esos años. El porcentaje de positividad comienza a incrementarse en 2011 con el inicio de la etapa de actividad hiperendémica y alcanza picos máximos entre los años 2012 y 2015 (los más altos 2013 y 2015). Luego desciende bruscamente en 2016 (de 50,2 % a 16,2 %), a 15,9 % en 2017, comienza a incrementarse en 2018 y hace un nuevo pico en 2019. La baja positividad de 2016 y 2017 está relacionada con la baja circulación de VDEN coincidente con la alta circulación del VZIK.

4.1.2. Detección de los serotipos de VDEN.

En La Habana, con posterioridad a la epidemia de 1981 no se evidenció circulación de VDEN, hasta 19 años después cuando se reintrodujo en el 2000, en que fueron aislados los serotipos VDEN-3 y VDEN-4 (figura 3). Al año siguiente ocurrió la epidemia de 2001, en la que otra vez fue aislado VDEN-3. Entre los años 2002 y 2004 no se detectó la circulación de VDEN; y en 2005 se aisló VDEN-4.

Después de su reintroducción en el 2000 VDEN-3 ha sido el serotipo que con mayor frecuencia se ha aislado en los últimos 18 años, seguido de VDEN-4, sin embargo estos no se han identificado en el período comprendido entre 2017 y 2019. Le sigue en frecuencia VDEN-2 (identificado en ocho ocasiones). Finalmente, el menos presente ha sido VDEN-1, que no se identificó entre 2000 y 2015 y fue encontrado solamente en 2016 y 2019, por lo que se puede presumir que la población menor de 35 años es susceptible a ese serotipo.



Fuente: Series cronológicas CPHEM La Habana.

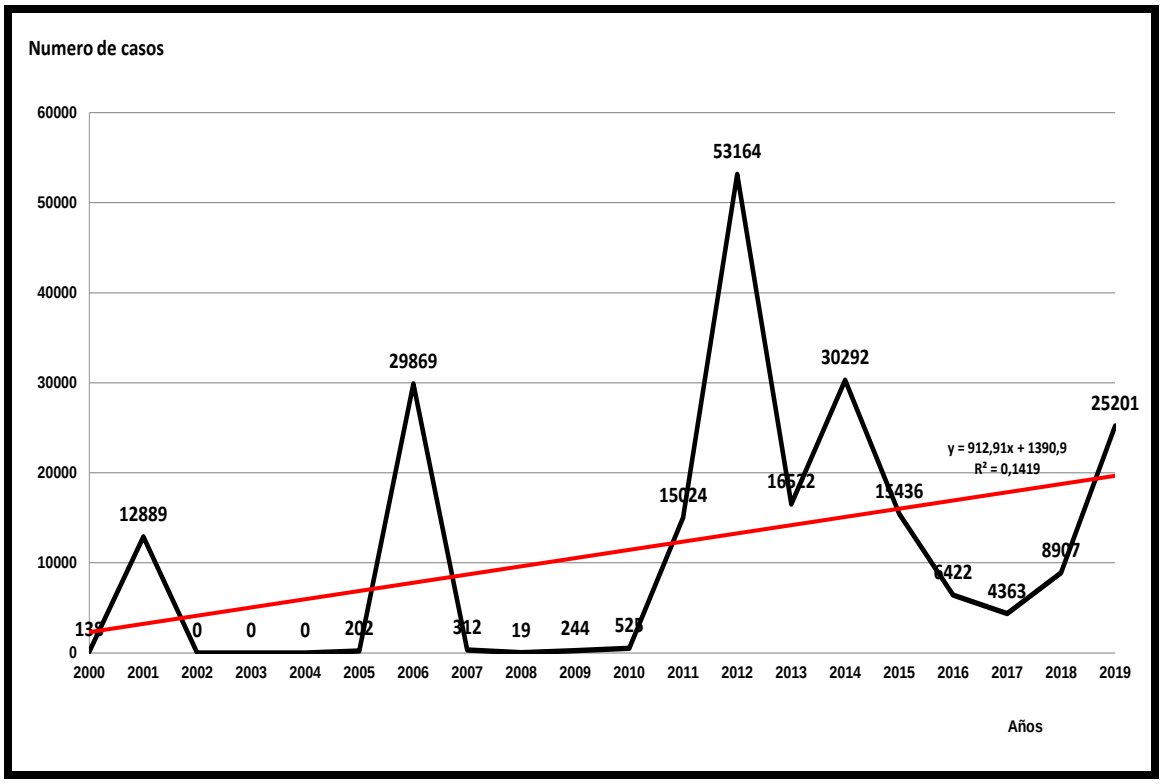
Figura 3: Serotipos de VDEN aislados por años. La Habana. 2000-2019.

4.1.3. La curva epidémica 2000-2019.

En la figura 4 se presenta la curva epidémica de los casos confirmados de dengue en La Habana entre el 2000 y 2019 que muestra una tendencia francamente ascendente. En ella se pueden identificar tres períodos: el primero de circulación no endémica, que se extiende hasta el 2004 e incluye la reintroducción del dengue en 2000 y el brote de 2001; el segundo, de 2005 a 2010, en el que se establece la transmisión endémica; y el tercero, que transcurre después de 2011, de transmisión hiperendémica.

Después de su reintroducción en el 2000 y del brote de 2001, no hubo reportes de casos dengue autóctonos en 2002, 2003 y 2004, hasta que en 2005 se

reportaron 202 casos esporádicos**,** pertenecientes a todos los municipios de la capital, excepto Cotorro.



Fuente: Series cronológicas CPHEM La Habana.

Figura 4. Tendencia de los casos confirmados por dengue. La Habana. 2000-2019.

Los municipios Playa (45 casos) y Marianao (36 casos) fueron los de mayor número de reportes, relacionados con brotes localizados en las áreas de salud “26 de Julio” y “Carlos J. Finlay”, respectivamente. VDEN-4 fue nuevamente aislado. En abril de 2006, comenzó en el Consejo Popular Las Cañas del municipio Cerro un nuevo brote epidémico, que se extendió progresivamente a otros municipios de La Habana y a todas las provincias del país excepto Matanzas, Sancti Spíritus y Granma.

En La Habana se reportaron 29 859 casos confirmados, de los cuales 60 fueron clasificados como DG (el 0,2 % del total), todos adultos y del sexo femenino. Fueron aislados VDEN-3 y VDEN-4, serotipos también responsables del brote del 2000. VDEN-3 había sido identificado también en el brote de 2001 (33, 103). Después de la epidemia de 2006, se confirmaron 312 casos en 2007 y 19 en 2008. En 2009 se notificaron 244 casos, con la particularidad que se produjo un brote circunscrito al Consejo Popular Balcón-Arimao, perteneciente al Policlínico Cristóbal Labra del municipio La Lisa, con la confirmación de 215 casos, con un alto porcentaje de DG.

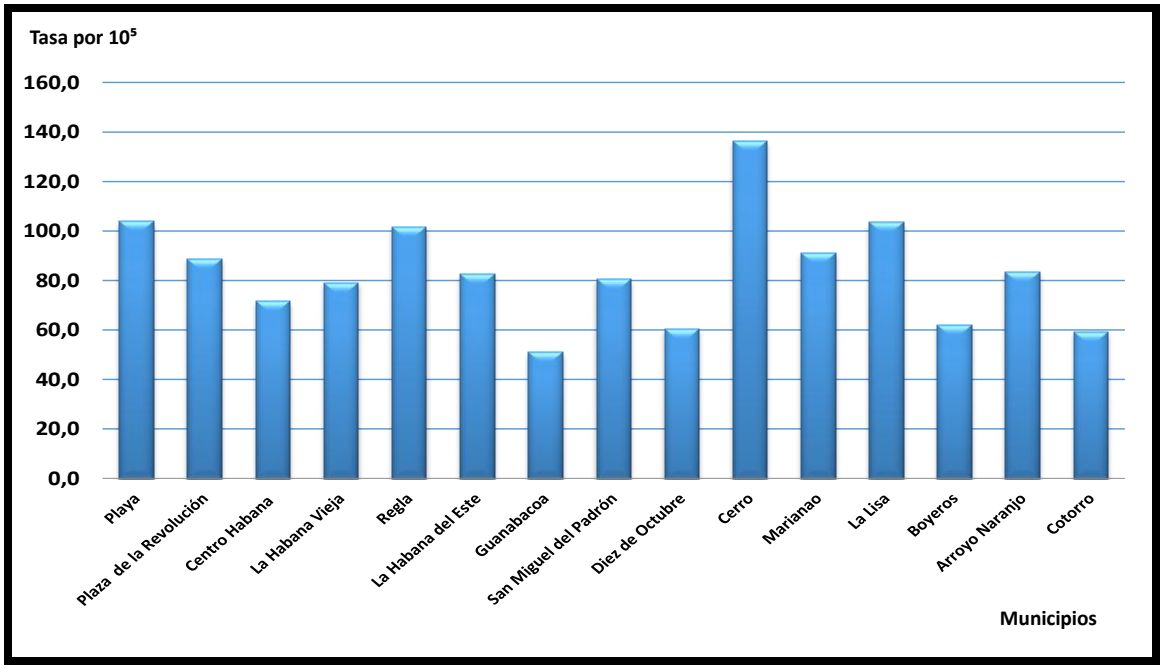
En 2010 ocurrieron 525 casos, momento desde el cual se han reportado casos todos los años y en la totalidad de los municipios. Entre 2011 y 2016 (ambos incluidos) fue intensa la detección de VDEN, con varios serotipos circulando a la vez, con predominio de VDEN-3 y VDEN-4.

Entre 2017 y 2018 hubo una disminución en los serotipos aislados y del número de casos reportados. En 2019, y en coincidencia con la detección de VDEN-1 y VDEN-2, se produce un pico epidémico (el cuarto más alto de la serie de 23 años solo superado en 2006, 2012 y 2014.

De esta manera no resulta fácil establecer el ciclo en la ocurrencia de los picos epidémicos de dengue en La Habana. Estos se producen en períodos de dos a seis años con un valor modal de cinco años y un promedio de 4,6 años.

En el período 2011-2019 se han reportado en La Habana 175 918 casos confirmados de dengue, para una tasa de incidencia acumulada 83.1 por 10^5 habitantes (Ver anexo 9). Los municipios con tasas por 10^5 habitantes más

elevadas fueron: Cerro (136,4); Playa (104,0); La Lisa (103,5); Regla (101,5) y Marianao (91,1); como muestra la figura 5.



Fuente: Series cronológicas CPHEM La Habana.

Figura 5. Tasa de incidencia acumulada de dengue por municipios. La Habana. 2011-2019.

4.1.4. Discusión de los resultados

El estudio “La vigilancia del dengue en La Habana de 1997-2019” constituye el hilo conductor del proyecto de investigación, en él se describe la ejecutoria del sistema de vigilancia en todo el espacio temporal. Las otras cuatro investigaciones incluidas, se insertan en ella y la complementan.

El estudio profundiza en el conocimiento del funcionamiento de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana, en un universo temporal de 23 años, período donde se caracterizó su desempeño y las capacidades de análisis integrado en la detección de casos de dengue para dar respuesta a los

brotes epidémicos, al generar la información necesaria para implementar las medidas de prevención y el control.

En 1997 el sistema de vigilancia realizó un cambio de paradigma al pasar de la búsqueda pasiva de sospechosos a pesquisa activa de casos a partir de los SF que permitiera la identificación temprana de la trasmisión (5). Lo cual estaba en concordancia con las recomendaciones de la OPS/OMS referidas al establecimiento de la vigilancia integrada para identificar y controlar los factores ambientales que favorecen la presencia de *Ae. aegypti,* de manera de poder accionar estratificadamente en los lugares con mayor riesgo de transmisión al dar la alerta temprana en la implementación de las acciones de control (94). Cuba, se anticipó a los postulados anteriores al tener un programa con enfoque intersectorial, bajo el liderazgo técnico del sector salud y con participación de la comunidad organizada, en la que la vigilancia epidemiológica es protagonista al ofrecer la información técnica necesaria (105).

Los sistemas de vigilancia facilitan la información sobre la ocurrencia de los eventos vigilados, así como de los factores condicionantes y las poblaciones en riesgo. Estos propician la identificación de los problemas, tanto en la dimensión individual como en la colectiva; lo que permite establecer las prioridades de actuación y planificar las acciones de control para cada momento. En el caso del dengue, es imprescindible la identificación temprana de los casos con sospecha clínica y, especialmente, los que presentan los signos de alarma, para su adecuado manejo clínico y seguimiento, donde la búsqueda activa de febriles incide en la disminución de la letalidad (50, 105).

La introducción de nuevas técnicas, como la aplicación de modelos matemáticos y la estratificación de riesgos con ayuda de los Sistemas de Información Geográfica (SIG), resultan ser muy útiles en la vigilancia epidemiológica y la toma de decisiones (106, 107, 108).

El dengue, como otras enfermedades trasmitidas por vectores, muestra patrones temporo-espaciales dinámicos que dependen de las interacciones del ambiente, el agente, los grupos poblacionales susceptibles y el vector; que además están mediados por los macro y microfactores determinantes de la salud (41). Se hacen necesarios métodos para evaluar su comportamiento en tiempo y espacio, mediante la confección de mapas de incidencia y gráficos representativos de las áreas de alto riesgo (mapas de riesgo), que permitan implementar medidas de control apropiadas y oportunas (108).

Entre los riesgos que condicionan la aparición de epidemias se destacan: la escasez de agua de consumo y la necesidad de su almacenamiento, las altas temperaturas y el ritmo de las precipitaciones; lo que sumado a los problemas de comportamiento de la población y de los trabajadores de control de vectores, constituyen una importante barrera para la prevención y el control exitoso de la enfermedad (109).

Un nuevo enfoque del papel que juegan las localidades en la activación de la transmisión las clasifica como: iniciadoras, repetidoras, concentradoras, diseminadoras y receptivo-dependientes (110). Las localidades iniciadoras, por sus características físicas (número de locales y viviendas, condiciones de estas y abasto de agua), sociales y ambientales tienden a producir los primeros casos

de dengue en cualquier etapa epidemiológica. Las localidades repetidoras año tras año participan y contribuyen con la casuística de dengue. Las concentradoras aportan la mayor proporción de casos en cada ciclo de transmisión (110).

Por su parte, las diseminadoras por sus características demográficas (densidad de población y redes sociales), económicas y sociales funcionan como polos de atracción de poblaciones cercanas. Finalmente, las receptivo-dependientes por sus características sociales y económicas o carencia de una red eficiente de comunicaciones con otros centros urbanos se mantienen ajenas o distantes de los principales sucesos de la región (110).

Esta clasificación pudiera ser aplicada a La Habana, aunque con dificultad en atención a sus características urbanísticas particulares, donde los límites entre sus localidades y municipios no quedan bien definidos y además algunos de ellos podrían ser incluidos en más de un estrato. Por ejemplo, La Lisa, Playa y Cerro serian municipios o localidades iniciadoras, en las que comúnmente se reportan los primeros casos en cualquier evento epidemiológico. Podrían considerarse localidades repetidoras Playa, Diez de Octubre, Boyeros y Arroyo Naranjo por sus reportes frecuentes de casos; y concentradoras Cerro, Playa, La Lisa, Regla, Marianao, Plaza de la Revolución y Arroyo Naranjo, Diez de Octubre, Boyeros, Habana del Este y San Miguel del Padrón, en las que se observa la mayor proporción de casos y, por consiguiente, las más elevadas tasas.

Los municipios Centro Habana, Habana Vieja y Boyeros funcionan como polos de atracción para la población capitalina y podrían ser clasificados como diseminadores. Finalmente, las localidades receptivo-dependientes serían Cotorro y Guanabacoa, que se mantienen distantes de los centros de la ciudad (111).

El patrón endémico de dengue se define como su ejecutoria habitual en un lugar y grupo poblacional específico. Este patrón se ve afectado por los macrofactores y los microfactores determinantes de la salud, que facilitan o dificultan la presencia del vector y la transmisión viral (111).

Los macrofactores son del orden social, económico, cultural, político y del sistema de salud. Los microdeterminantes incluyen aquellos vinculados con el huésped, tales como la edad, el estado inmunitario y su condición clínica, que incrementan o disminuyen la susceptibilidad a los serotipos de VDEN; y también los factores propios del virus. Este patrón refleja el equilibrio entre los factores de riesgo y los factores protectores. Además, permite observar la distribución, la permanencia y la dinámica de la enfermedad para así hacer una categorización más específica de los países (111).

Los criterios mediante los cuales se pueden definir los patrones endémicos son: la presencia de casos de dengue, la frecuencia con la cual se presentan, la circulación viral de uno o más serotipos, la presencia y frecuencia de casos de DG, así como la afectación a determinados grupos poblacionales (112).

En las últimas décadas, el dengue se ha convertido en un importante problema de salud en la región de las Américas por su morbilidad y mortalidad (113).

Gradualmente se ha pasado de un momento de no endemicidad a una etapa de elevada hiperendemicidad, caracterizada por la cocirculación de varios serotipos de VDEN, en la mayoría de los países, y la notificación creciente de epidemias, que ocurren cada vez a intervalos más cortos, lo cual está en concordancia con lo observado en este estudio (2). Los ciclos epidémicos se repiten en periodos oscilantes entre dos y cinco años, la incidencia de la enfermedad rebasa el incremento anual previsto y circulan simultáneamente varios serotipos en la mayor parte de las zonas endémicas (114).

En 2010 en la región de las Américas se reporta más de millón y medio de casos dengue con una tendencia francamente ascendente. En La Habana a partir de 2011, el comportamiento del dengue tiene una dinámica hiperendémica: se han reportado casos todos los años y en todos sus municipios, con una tendencia ascendente; y se ha notificado la circulación de uno o más serotipos virales (en 2016 se detectaron los cuatro), la ocurrencia de casos de DG y la afectación a todos los grupos poblacionales (2, 113).

Este patrón refuerza la alerta que se hacía a los países insulares, donde los serotipos virales se introducen periódicamente y producen grandes epidemias, con discretas reintroducciones, a menos que ocurran después de largos periodos de tiempo en los que se han acumulado un número considerable de susceptibles (114).

En 2013 en las Américas, los casos reportados llegaron a más de 2,3 millones, similar a lo ocurrido en 2016; y en 2019 se llegó a la cifra record de 3,1 millones de casos para una tasa de incidencia de 321,6 por 10^5 habitantes, con 1 538

defunciones, 28 169 casos de DG (el 0,9 %) y una letalidad de 0,05 % (13, 113). Es un imperativo para Cuba prestar especial atención a sus estrategias integradas y sistemáticas de control del *Ae. aegypti,* para reducir los índices de infestación y la densidad del vector; aspecto que constituye el eslabón más débil de la cadena epidemiológica (32).

Por esto se debe seguir perfeccionando el PNEAe y su desempeño, en el que se han identificado problemas técnicos, organizativos, funcionales y de calidad del trabajo de los operarios (32). Por otra parte, la participación comunitaria es considerada piedra angular en la sostenibilidad de las estrategias del control de *Ae. aegypti.* Estudios realizados en Cuba destacan la eficacia de involucrar a la población como parte de la solución del problema, y las brechas para su sostenibilidad en el tiempo (96, 99).

En la región las Américas es muy compleja la situación de las arbovirosis, entre las que el dengue tiene una alta carga; para la que existen avances en los trabajos para la obtención de una vacuna que no estará disponible de inmediato (15). A esta complicada situación se han sumado las alertas epidemiológicas ante el peligro de la propagación de otras arbovirosis como la fiebre por VZIK, VCHIK y fiebre amarilla, que obligan a los países a fortalecer las estrategias sistemáticas e integradas para el control de *Ae. aegypti* (2, 11, 115, 116). Las cuales han evidenciado la fortaleza del sistema al integrarse como vigilancia de las arbovirosis, con la previa adecuación de definiciones de casos, el establecimiento de las diferencias en la presentaciones clínicas (117,118); y la

correcta interpretación de resultados de las pruebas serológicas utilizadas, ante la posible ocurrencia de reactividad cruzada entre ellas (116, 119).

Esta situación constituye un reto para el fortalecimiento de los procesos de implementación y evaluación de las estrategias que impulsen la introducción de nuevas tecnologías para enfrentar los graves problemas de saneamiento ambiental, causa directa de la proliferación de *Ae. aegypti.* La participación activa, consciente y responsable de la población y la comunidad en general para eliminar los criaderos del mosquito transmisor es efectiva en el control de las arbovirosis (94).

4.2. Caracterización clínico epidemiológica de los brotes de dengue. La Habana. 2000 y 2001.

4.2.1. Caracterización de los brotes del 2000 y 2001.

4.2.1.1. Estudio y control del brote del 2000.

Detección del brote: El 23 de septiembre del 2000, el sistema de vigilancia reportó la presencia de un caso confirmado de dengue en la barriada de Altahabana, perteneciente al Policlínico “Salvador Allende” del municipio Boyeros en una zona aledaña a calle 100 y Avenida Boyeros, uno de los nudos viales más populosos de La Habana.

El caso índice: paciente masculino de 70 años de edad, jubilado, sin antecedentes de viajes fuera del país o de la provincia en el último mes. Había comenzado el 15 de septiembre del 2000, con un cuadro clínico caracterizado por fiebre, mialgias, artralgias, decaimiento y exantema; por lo cual el médico

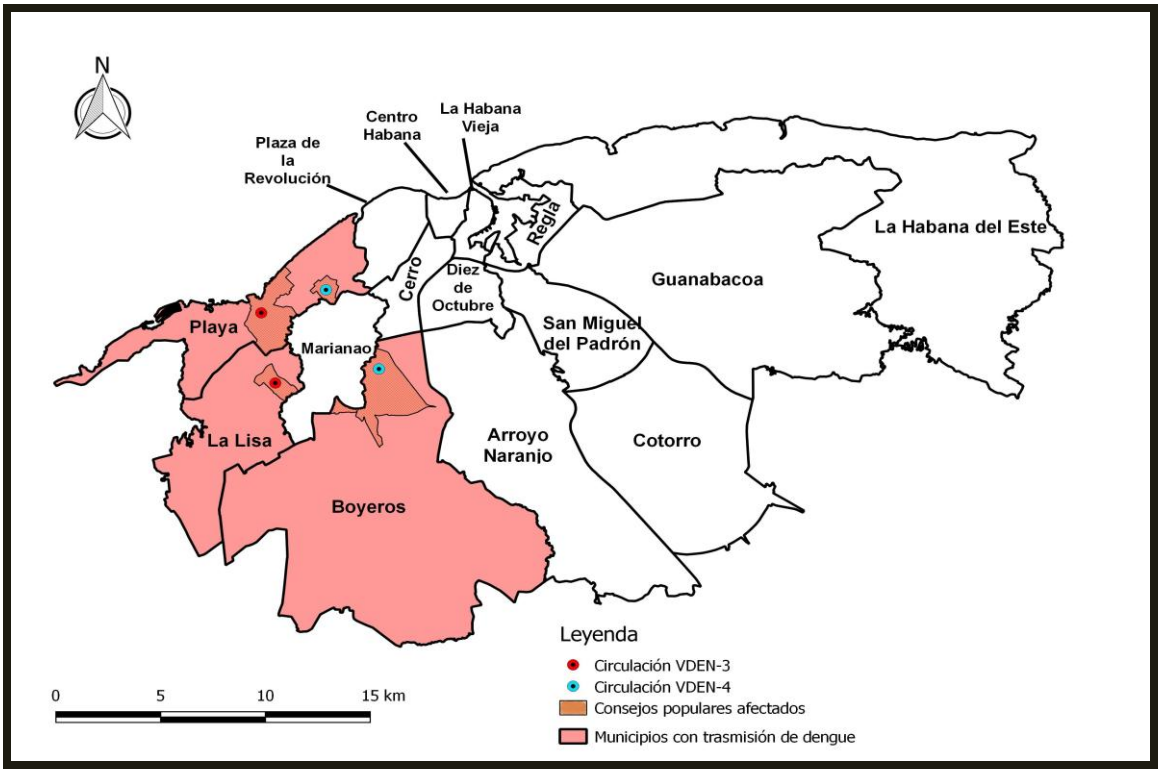
del EBS lo consideró como caso sospechoso de dengue, y le indicó la toma de muestra de suero para determinación de IgM dengue por SUMA.

La investigación epidemiológica: Para coordinar las acciones de investigación epidemiológica y control se estableció un Puesto de Dirección jerarquizado por las máximas autoridades de la provincia y de la Dirección del MINSAP, desde donde se dirigía la investigación epidemiológica de campo y las de acciones intensivas de lucha antivectorial.

El Puesto de Dirección se ubicó en un local enclavado en el radio de los 100 m^2 trazados a partir de la vivienda del caso índice. Para el trabajo de campo se conformó un equipo integrado por epidemiólogos seleccionados de todo el país, residentes de Higiene y Epidemiologia y profesores de la Escuela Nacional de Salud Pública. Esta organización permitía la realización de investigaciones complejas en grandes universos poblacionales, con un elevado nivel de precisión y seguimiento.

En total fueron visitadas 421 viviendas y 32 centros laborales correspondientes al radio de 1 000 m^2 trazados a partir de la residencia del caso índice. Fueron entrevistados la totalidad de los moradores de las viviendas. Los 348 trabajadores residentes en otros lugares (fuera del radio), fueron investigados en su residencia y en las zonas aledañas con la búsqueda activa de casos con fiebre o con antecedentes de haberla padecido en el mes anterior. También se instrumentaron acciones intensivas de vigilancia y lucha antivectorial en los radios de 100 m^2 circundantes.

La FIS del caso índice estaba fijada el 15 de septiembre y se identificó como caso uno que sus síntomas habían comenzado cuatro días antes; lo que hacía presumir que la activación de la transmisión se había detectado tempranamente.



Fuente: Investigación epidemiológica.

Figura 6. Municipios con transmisión y serotipos de VDEN aislados. La Habana, 2000.

Evolución del brote: En la figura 6 se representan los cuatro conglomerados de transmisión identificados, en igual números de barrios y áreas de salud, pertenecientes a tres municipios, entre los que no se pudieron identificar nexos epidemiológicos; también se muestran los serotipos de VDEN identificados.

Además del foco de transmisión inicial de Altahabana en Boyeros con 24 confirmados, se reportaron otros tres brotes: en Balcón-Arimao (72

confirmados) del Policlínico “Cristóbal Labra” en La Lisa; en Buenavista del Policlínico “Jorge Ruíz Ramírez” (38 confirmados) y en Cubanacán (cuatro confirmados) del Policlínico “28 de Enero”, estos dos últimos pertenecientes al municipio Playa. Todos los brotes ocurrieron en la región oeste de la provincia. El LNR-IPK identificó los serotipos VDEN-4 en Altahabana y Buenavista (Playa) y el serotipo VDEN-3 en Balcón-Arimao (La Lisa) y en Cubanacán (Playa).

En el barrio Balcón-Arimao (territorio atendido por Policlínico “Cristóbal Labra”) de La Lisa, en un radio de 100 m^2, fueron identificados en un solo día 12 casos pertenecientes a un conglomerado de pacientes con cuadro clínico donde predominaban la fiebre y el exantema. Todos fueron confirmados como casos de dengue. En esta barriada, además, se detectaron altos índices de infestación por *Ae. aegypti.*

En los tres meses que duró el brote (de septiembre a diciembre) se realizaron 30 102 determinaciones de IgM dengue por la técnica UMELISA® a personas sintomáticas o no, como parte de la investigación epidemiológica. El 47,4 % de ellas en los municipios con transmisión activa: Boyeros (22,8 %), La Lisa (14,0 %), y Playa (10,6 %). También se realizaron pruebas serológicas a partir de los contactos identificados donde se destacó Marianao (9,6 %) con casos aislados relacionados con otros municipios. En la tabla 2 se presentan las determinaciones de IgM dengue realizadas y los porcentajes por municipios; así como el número y la tasa de casos de dengue.

Organización de la atención médica: Otra medida implementada como parte de las acciones de control fue la búsqueda activa de SF por parte de la APS en todos los municipios de la provincia.

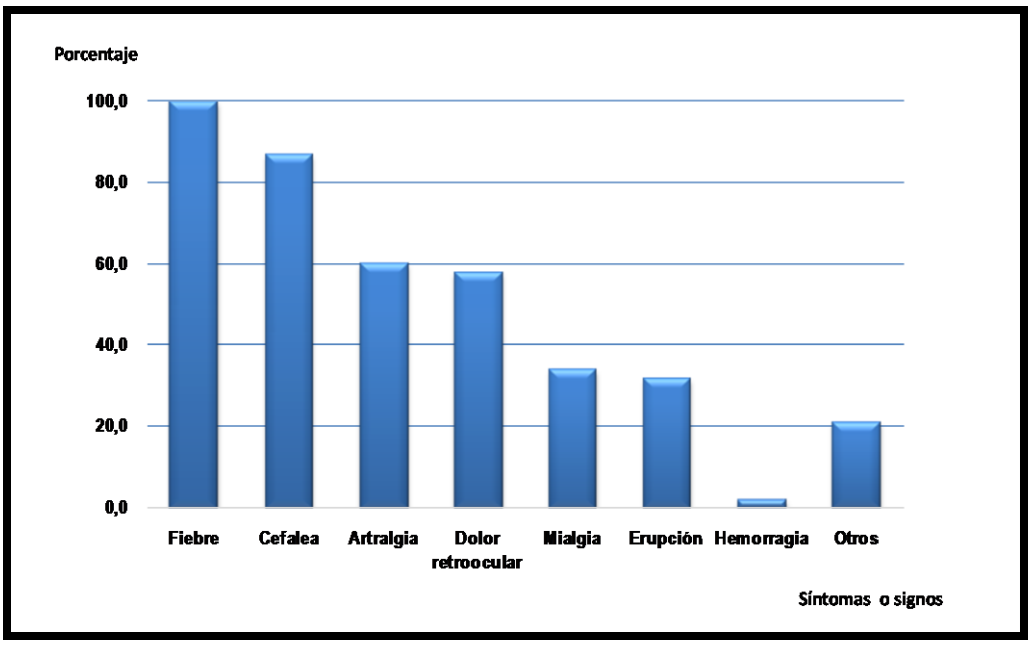
Tabla 2. Determinaciones de anticuerpos de dengue (tipo IgM), sus porcentajes; número y tasa de casos confirmados. La Habana, 2000.

Municipio	IgM realizadas	Porcentaje	Casos confirmados	Tasa por 10^5 habitantes
Playa	3 205	10.6	42	22.6
Plaza de la Revolución	944	3.1	0	0.0
Centro Habana	723	2.4	0	0.0
La Habana Vieja	649	2.2	0	0.0
Regla	101	0.3	0	0.0
La Habana del Este	614	2.0	0	0.0
Guanabacoa	1 825	6.1	0	0.0
San Miguel del Padrón	2 091	6.9	0	0.0
Diez de Octubre	2 044	6.8	0	0.0
Cerro	1 942	6.5	0	0.0
Marianao	2 876	9.6	0	0.0
La Lisa	4 218	14.0	72	55.0
Boyeros	6 864	22.8	24	12.8
Arroyo Naranjo	1 874	6.2	0	0.0
Cotorro	132	0.4	0	0.0
Total	**30 102**	**100.0**	**138**	6.3

Fuente: Investigación epidemiológica y Series cronológicas del CPHEM La Habana.

Los SFI o sospechosos de dengue identificados fueron hospitalizados para su aislamiento, diagnóstico y seguimiento estrecho en centros hospitalarios seleccionados (IPK, HCQ “Salvador Allende”, HCQ “Enrique Cabrera” y Hospital Pediátrico “Ángel Arturo Aballí”). En total se hospitalizaron 948 pacientes, de los cuales 138 (14,5 %) se confirmaron como dengue en el LNR-IPK.

Caracterización de los casos confirmados: Todos los casos confirmados (138) fueron mayores de 15 años, con predominio del sexo femenino (52,7 %). Los síntomas y signos observados en los pacientes se muestran en la figura 7.

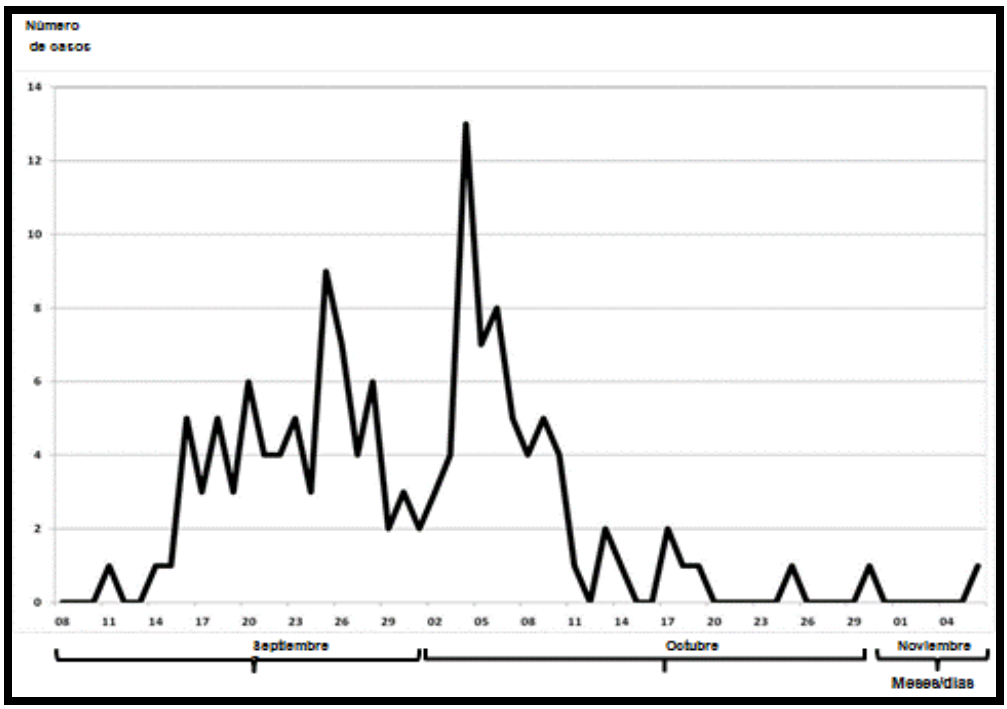


Fuente: Investigación epidemiológica.

Figura 7. Sintomatología en los pacientes con dengue confirmado. La Habana, 2000.

Todos tuvieron fiebre acompañada mayoritariamente por cefalea (87.0 %), artralgia (60.1 %) y dolor retroocular (58.0 %). No se reportaron casos de DG.

Acciones de control del brote: Durante los tres meses de duración del brote del 2000, se realizaron ocho ciclos de tratamiento focal y seis de tratamiento adulticida intradomiciliario. También tratamiento extradomiciliario con piretroides, mediante equipos terrestres de arrastre y la aviación; así como la aplicación de tratamiento perifocal residual con el insecticida organofosforado Fention (40WP, *Bayer*, Alemania); y el uso de productos biológicos (*Bacillus turingiensis*) para el control larvario, tanto dentro de las viviendas como en sus alrededores. La combinación de todas estas medidas permitió reducir paulatinamente los índices de infestación de *Ae. aegypti* (índice casa e índice de *Breteau*).



Fuente: Investigación epidemiológica

Figura 8. Número de casos de dengue confirmado por día según la fecha de inicio de los síntomas. La Habana, 2000.

Cierre del brote: El 7 de diciembre de 2000 se declaró como interrumpida la transmisión epidémica en la ciudad, 30 días después de la FIS del último caso confirmado (6 de noviembre).

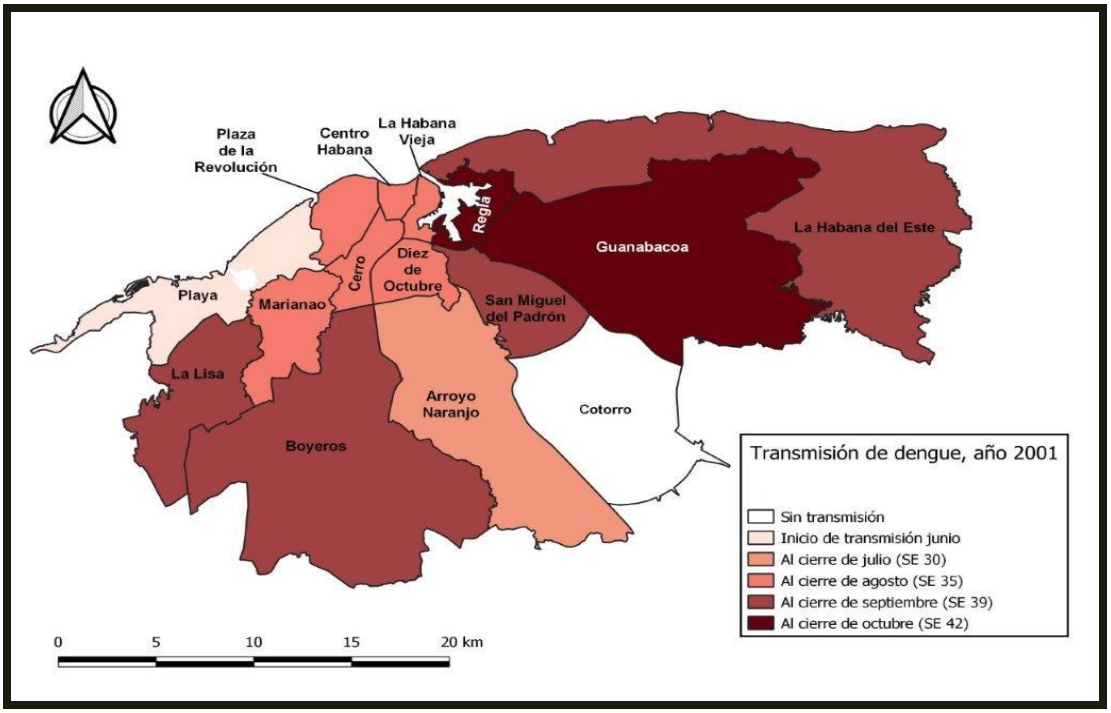
La curva epidémica tuvo dos picos: uno más pequeño (nueve casos) el 25 de septiembre relacionado con el inicio de la transmisión en el municipio La Lisa y el 4 de octubre (14 casos) el día de mayor reporte. El acmé ocurrió en la semana estadística (SE) 40 (entre el 2 y el 8 de octubre) fecha en que la transmisión fue más activa en los municipios La Lisa y Playa (Figura 8).

4.2.1.2. Estudio y control del brote del 2001.

El 29 de junio de 2001, el sistema de vigilancia notificó un caso confirmado de dengue en el municipio Playa, en un paciente que había comenzado con un

cuadro clínico caracterizado por fiebre, mialgias, artralgias, postración y diarrea líquida el 16 de junio de 2001.

Evolución del brote: El brote se extendió progresivamente por otros municipios de La Habana (Figura 9).



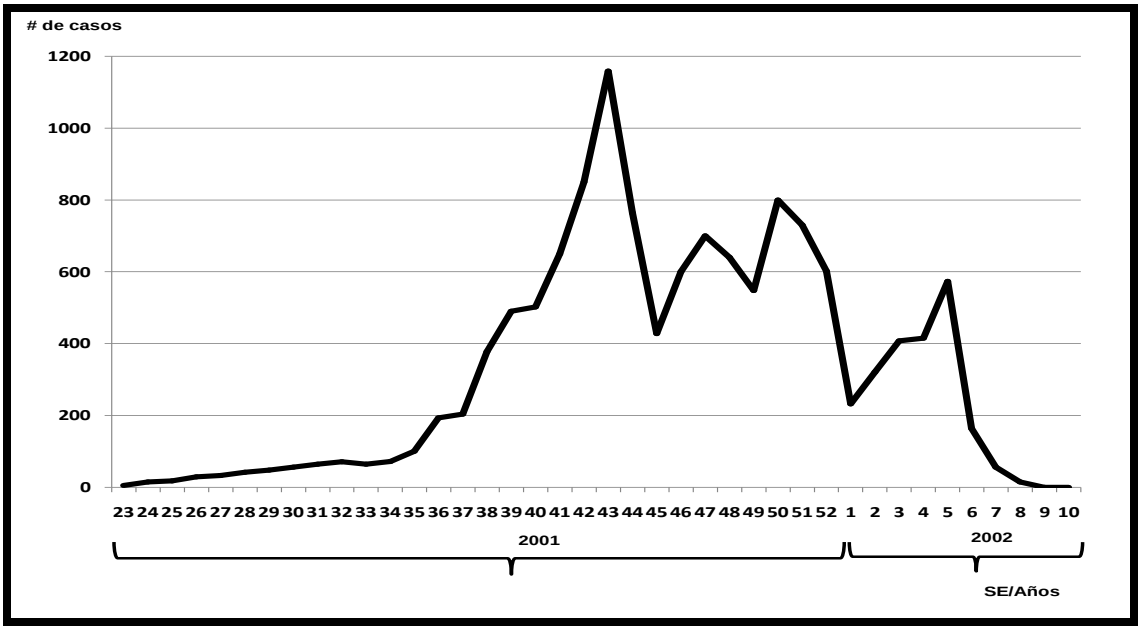
Fuente: Investigación epidemiológica.

Figura 9. Diseminación de la epidemia de dengue por los municipios de La Habana. 2001.

Para finales del mes de julio, el municipio Arroyo Naranjo reportaba un número importante de casos. En agosto se incorporaron los municipios del centro de la Cuidad (Plaza de la Revolución, Centro Habana, La Habana Vieja, y Cerro), además de Diez de Octubre y Marianao. Al cierre de septiembre también reportaban casos autóctonos La Lisa, Boyeros, La Habana del Este y San Miguel del Padrón finalmente en octubre se incorporaron Guanabacoa y Regla.

Solamente en el Cotorro no se constató trasmisión autóctona, aunque se reportaron 34 casos aislados en los que se encontró nexos epidemiológicos con otros municipios.

La investigación epidemiológica: Con las experiencias del estudio y control del brote del 2000 se estableció un Puesto de Dirección, desde donde se dirigió la investigación epidemiológica de campo y las de acciones intensivas de lucha antivectorial. En total fueron visitados 1 048 viviendas y locales ubicados dentro del radio de 1 000 m^2, trazado a partir de la ubicación del caso índice. También se reforzaron las acciones intensivas de lucha antivectorial en todos los municipios y las áreas de salud de la provincia. Producto de la investigación se identificó a una persona con FIS del día 11 junio, cinco días antes a la fecha del caso índice, con la hipótesis de una temprana identificación del brote.



Fuente: Investigación epidemiológica

Figura 10. Número de casos de dengue notificados por semanas estadísticas. La Habana. 2001.

La figura 10, muestra la curva de la epidemia, que tuvo una duración de 252 días (36 semanas). Los mayores reportes ocurrieron el día 20 de octubre con 241 casos y en la SE 42 con 1 150 confirmados. El brote tuvo un ascenso brusco y al cierre de la SE 43 de 2001 (27 de octubre) se habían reportado el 30,1 % del total de casos (3 884).

En la tabla 3 se presenta el número de determinaciones de Acs IgM realizadas y los casos de dengue confirmados por municipios, con sus respectivos porcentajes y tasas. En total se realizaron 65 770 determinaciones de IgM dengue y se diagnosticaron 12 889 casos de dengue para una tasa de incidencia de 869,1 por 10^5 habitantes, con una proporción de 5,1 determinaciones de IgM por cada caso confirmado.

Tabla 3. Determinaciones de anticuerpos de dengue (IgM), porcentajes, casos confirmados y tasas por 10^5 habitantes según municipios La Habana, 2001.

Municipio	IgM realizadas	Porcentajes	Casos confirmados	Tasa por 10^5 habitantes
Playa	8 974	13,6	1 826	982,9
Plaza de la Revolución	7 103	10,8	1 456	906,8
Centro Habana	4 472	6,8	1 563	995,1
La Habana Vieja	3 617	5,5	821	869,2
Regla	1 578	2,4	209	472,6
La Habana del Este	2 234	3,4	633	357,4
Guanabacoa	2 869	4,4	233	206,7
San Miguel del Padrón	3 253	4,9	618	389,5
Diez de Octubre	5 124	7,8	949	420,8
Cerro	4 243	6,5	1 010	767,3
Marianao	6 284	9,6	1148	850,0
La Lisa	3 692	5,6	479	365,8
Boyeros	3 816	5,8	954	507,7
Arroyo Naranjo	7 301	11,1	956	455,9
Cotorro	1 210	1,8	34	45,6
Total	**65 769**	**100,0**	**12 889**	**589,6**

Fuente: Investigación epidemiológica y Series cronológicas del CPHEM La Habana.

En los municipios Playa, Arroyo Naranjo y Plaza de la Revolución se realizaron los mayores números de determinaciones de IgM de dengue, y las mayores tasas de incidencia de casos por 10^5 habitantes se encontraron en Centro Habana (995,1), Playa (982,9), Plaza de la Revolución (906,8) y La Habana Vieja (869,1).

A finales de septiembre se detectó la transmisión autóctona en otras provincias: La Habana[5], Pinar del Río y Santiago de Cuba. A principios de noviembre la epidemia llegó a la provincia de Guantánamo y en enero de 2002 a Las Tunas. En total en el país se confirmaron 1 635 casos fuera de La Habana: 194 (1,3 %) en Pinar del Río, 508 (3,5 %) en Provincia La Habana[3], 207 (1,4 %) en Las Tunas, 86 (0,6 %) en Santiago de Cuba y 548 (3,8 %) en Guantánamo. En las restantes provincias se confirmaron 92 enfermos (0,7 %) con posible fuente de infección en La Habana. Los primeros casos se localizaron en los alrededores de las estaciones de transporte en las capitales provinciales.

Organización de la atención médica: Con la alerta por inicio de la trasmisión de dengue en La Habana, se activó la estrategia de pesquisa activa de febriles por parte de la APS en todos los municipios. Estos SFI o sospechosos de dengue eran hospitalizados para su aislamiento, diagnóstico y seguimiento estrecho en centros hospitalarios seleccionados (IPK, HCQ “Salvador Allende”,

---

[5] Territorios que actualmente ocupan las provincias Artemisa y Mayabeque. (Gaceta Oficial de la República de Cuba, 2 de septiembre 2010).

HCQ “Enrique Cabrera” y Pediátrico “Ángel Arturo Aballí”) o eran seguidos diariamente en sus viviendas por el EBS de la APS, allí debían permanecer bajo mosquiteros.

Caracterización de los casos confirmados: En total se confirmaron 12 889 casos confirmados para una tasa de incidencia de 5,92 por 10^5 habitantes. De ellos, 7 063 (54,8 %) presentaron fiebre como única manifestación clínica, 5 748 (44,6 %) tuvieron fiebre dengue (FD) y 78 (0,6 %) las manifestaciones clínicas de DG. Los síntomas y signos observados en los pacientes con diagnóstico confirmado que con mayor frecuencia acompañaron a la fiebre fueron: cefalea (89,0 %), artralgia (59.4 %) y dolor retroocular (59.2 %).

En la tabla 4 se presentan los casos confirmados de dengue por grupos de edades. Fue mayoritariamente afectada la población adulta (el 87.1 % de los afectados tenía más de 15 años). La tasa más alta corresponde a los de 60 años y más, y las más bajas a los menores de 5 años. El sexo femenino predominó en un 52,4 % (6 747 casos).

Tabla 4. Casos confirmados de dengue por grupos de edades. La Habana. 2001.

Grupos de edades	Casos confirmados	Tasa por 10^5 habitantes	Porcentaje
≤ 5 años	275	221,1	2,1
5-14 años	1 387	493,0	10,8
15-59 años	8 731	618,0	67,7
60 y más	2 496	653,4	19,4
Total	**12 889**	**585,7**	**100,0**

Fuente: Investigación epidemiológica.

Casos graves (FHD): Para la clasificación de los casos graves fue creado un comité de expertos integrado por clínicos, virólogos, epidemiólogos y patólogos que aplicaron los criterios establecidos en las “Guías de la OPS para la Prevención y Control del Dengue” de 1994 (90).

De los 12 889 casos fueron clasificados como DG 78 casos (el 0,6 %), todos adultos y de los cuales tres fallecieron para una letalidad de 0,02 %, mientras que la tasa de mortalidad fue de 0,13 por 10^5 habitantes.

En todos los pacientes graves se comprobó la presencia de trombocitopenia y estuvieron entre los 16 y 64 años y 51 (65,4 %) de ellos eran del sexo masculino. La infección secundaria fue demostrada en el 95 % de los casos de DG, los cuales habían adquirido su infección primaria durante una de las epidemias que habían afectado anteriormente a La Habana VDEN-1 de 1977 o de VDEN-2 de 1981.

Control del brote: Pasados seis meses de detectada la transmisión, no se lograba controlar el brote. El número iba en ascenso y se habían detectado casos autóctonos en otras provincias del país, con peligro inminente del establecimiento endémico de la enfermedad dengue, por lo que la dirección del país decidió asumir la conducción de las acciones de control de la epidemia.

El 11 de enero de 2002 se inició la operación conocida como “Ofensiva contra el enemigo” (el *Ae. aegypti*), dirigida a controlar la transmisión, mediante la aplicación de un enfoque multisectorial e interdisciplinario, con una rigurosa disciplina y estricto seguimiento del cumplimiento de las tareas. Incluía el accionar de todos los sectores políticos y sociales del país con una dirección

única. En esta campaña se trabajó por reducir al mínimo los criaderos del vector, y consecuentemente, el índice de infestación de mosquitos adultos.

Fueron acometidas amplias campañas de higienización ambiental, saneamiento, recogida de residuales y desechos sólidos. También se realizó el dragado y canalización de ríos, zanjas y arroyos. La supresión de salideros de agua potable y el cambio de tanques elevados y otros recipientes para el almacenamiento de agua potable que se encontraban en mal estado y constituían criaderos potenciales del *Ae. aegypti*.

Se establecieron ciclos para el tratamiento focal cada 12 días y adulticida cada siete. También se implementaron las llamadas “radiobatidas” en un perímetro de 500 metros alrededor de las viviendas de los enfermos. Además, se puso en marcha el plan denominado “autofocal familiar”, mediante el cual se promovía que cada familia inspeccionara su casa un día fijo en la semana para la detección y eliminación de criaderos potenciales o reales de mosquitos dentro de la vivienda y en su entorno inmediato. Los estudiantes de la enseñanza primaria y secundaria cedieron su descanso de los sábados para participar en la búsqueda y destrucción de criaderos potenciales y de focos de *Ae. aegypti.*

Entre los elementos que llevaron al éxito de esta operación se encuentra el control de la calidad realizado sobre las acciones antivectoriales, que incluyó el lograr el acceso a todos los locales permanentemente cerrados para su tratamiento y la implementación de la estrategia coordinada de fumigación desde la periferia hacia el centro de las zonas de transmisión.

En esta etapa los EBS intensificaron la búsqueda activa de enfermos y se estableció como medida adicional para evitar la transmisión el ingreso intradomiciliario (bajo mosquitero) de los pacientes sospechosos.

Cierre del brote: El 29 de marzo de 2002, pasados 30 días de la FIS del último caso confirmado, se consideró controlada la epidemia en todo el país. Los elementos decisivos para lograr controlarla estuvieron vinculados con la participación de toda la población en las actividades de lucha antivectorial, donde participó un elevado número de trabajadores y estudiantes; con una interacción efectiva de todos los sectores de la sociedad en el enfrentamiento.

Tuvieron una destacada participación de las acciones de comunicación social la utilización de los medios de comunicación masiva en la realización de novedosas campañas de información y comunicación a la población. En ellas se explicaban los objetivos de las acciones que debían acometerse y el papel primordial que jugaba la participación comunitaria en su sostenibilidad.

En la tabla 5 se presentan resumidamente las principales variables clínico epidemiológicas de ambos brotes.

Tabla 5: Resumen de las principales variables epidemiológicas de los brotes de dengue. La Habana. 2000 y 2001.

Variables clínico epidemiológicas	2000	2001
Detección del brote	23 de septiembre	29 de junio
FIS del caso índice	15 de septiembre	16 de junio
Sintomatología del caso índice	Fiebre, mialgias, artralgias, decaimiento y exantema	Fiebre, mialgias, artralgias, postración y diarrea líquida
FIS del caso primario	11 de septiembre	11 de junio
Total de casos confirmados	138	12 889
Acmé epidémico	SE 40 (2 al 8 octubre) 41 caso confirmados	SE 42 (14 al 20 octubre) 1 150 casos confirmados
Pico epidémico	4 de octubre (14 casos)	20 de octubre (241 casos)
IgM dengue realizadas	30 102	65 770
Proporcion DG/FD	No casos graves	1/165,2 (78 casos de DG)
Número de fallecidos	No	3
Sintomas predominantes que acompañaron la fiebre	Cefalea (87,3%), artralgia (60,1%), dolor retroocular (58,3%)	Cefalea (89,0%), artralgia (59,4%), dolor retroocular (59,2%)
Grupo de edad mas afectado	Todos mayores de 15 años	Más de 15 años el 87.1% Tasa más alta en los mayores 60 años
Sexo predominante	Femenino (52,7%)	Femenino (52,4%)
Fecha de cierre	7 de diciembre de 2000	22 de marzo de 2002
Municipios implicados	Boyeros, Lisa y Playa	Todos excepto Cotorro
Tiempo de duración	75 días 11 semanas	252 días 36 semanas

Fuente: Investigación epidemiológica.

4.2.2. Estudio de seroprevalencia a VDEN en Playa.

Este estudio se realizó en el municipio Playa en 2003, para identificar la prevalencia de infección a VDEN en sus posibles secuencias, en atención a los antecedentes de epidemias anteriores ocurridas en el territorio: 1944, 1977, 1982 y los recientes brotes de dengue de 2000 y 2001. También estimar las proporciones de casos de FD/DH que estas aportaron (104).

En la tabla 6 se presentan los resultados generales del estudio, donde se aprecia que de los 1 758 individuos estudiados, en 727 (el 41,4 %) se encontraron Acs neutralizantes frente a uno o más de los serotipos de VDEN y que la prevalencia de infección se incrementó con la edad.

Tabla 6: Prevalencia de infecciones primarias y secundarias a VDEN* por grupos de edades. Playa. 2003.

Grupos de edades	Población estudiada	Infectados por un solo seroptio de VDEN		Infectados por dos o mas seroptios de VDEN		Total	
		Número	Prevalencia (%)	Número	Prevalencia (%)	Total	Prevalencia (%)
≤19	309	17	5,5	0	0,0	17	5,5
20-25	137	15	10,9	9	6,6	24	17,5
26-59	879	229	26,1	161	18,3	390	44,4
60 y más	433	164	37,9	132	30,5	296	68,4
Total	**1 758**	**425**	**24,2**	**302**	**17,2**	**727**	**41,4**

*Título de anticuerpos neutralizantes a los cuatro serotipos de VDEN por el método de NTRP
Fuente: Investigación epidemiológica.

En el grupo de 60 años y más, la prevalencia de infección por VDEN fue del 68,4 %, mientras que en los menores de 20 años solo alcanzó el 5,5 %, y solamente se observaron infecciones primarias. De forma general fueron predominantes las infecciones a un solo serotipo (425 personas con títulos de Acs para un solo serotipo de VDEN, 24.2 %) en todos los grupos de edades.

Las infecciones secundarias (302 individuos, 17.2 %), disminuyen gradualmente a medida que incrementan los serotipos involucrados: a dos serotipos 224 (el 74,1 %), a tres, 62 (20,6 %) y a cuatro, 16 (5,3 %).

Según se aprecia en la tabla 7, la prevalencia de infección para cada uno de los serotipos el más prevalentes fue VDEN-2 (26,7 %), seguido por VDEN-1 (25,3 %) y menor prevalencia VDEN-3 (7,2 %) y VDEN-4 (4,7 %). Para todos los serotipos la seroprevalencia se incrementa con la edad. Por grupos de edades, la prevalencia más alta se encontró en los mayores de 59 años a VDEN-2 (57,3 %) (1,7 veces mayor que a VDEN-1 que fue 33,0 %). No se encontraron infectados a VDEN-1, VDEN-2 y VDEN-4 en el grupo de menores de 20 años.

Tabla 7: Prevalencia de infección de cada serotipo de VDEN por grupos de edades. Playa, 2003.

Grupos de edades (años)	Población estudiada	Prevalencia de infección por cada serotipo de VDEN							
		VDEN-1	%	VDEN-2	%	VDEN-3	%	VDEN-4	%
≤ 19	309	0	0,0	0	0,0	17	5,5	0	0,0
20-25	137	14	10,2	11	8,0	7	5,1	2	1,5
26-59	879	287	32,7	211	24,0	57	6,5	39	4,4
60 y más	433	143	33,0	248	57,3	45	10,4	42	9,7
Total	**1758**	**444**	**25,3**	**470**	**26,7**	**126**	**7,2**	**83**	**4,7**

Fuente: Investigación epidemiológica

En la tabla 8 se presentan los 1 826 casos confirmados de dengue en Playa por grupos de edades durante la epidemia de 2001. De ellos, 1 806 reportados como casos de FD, para una tasa de incidencia de 987,1 por 10^5 habitantes, donde tuvieron mayor riesgo de enfermar los del grupo de 20 a 25 años.

Los DG (20 en total) se presentaron mayoritariamente en el grupo de 26 a 59 años de edad para el 95 % del total, con una proporción de un caso de DG por cada 54,2 casos de FD. En 19 casos de DG la secuencia de infección

secundaria identificada fue VDEN-1 y VDEN-3 y solo un caso tuvo infección terciaria en la secuencia VDEN-1, VDEN-2 y VDEN-3 (40, 120).

Tabla 8. Casos notificados de fiebre dengue y fiebre hemorrágica del dengue notificados en la epidemia a VDEN-3 de 2001. Playa.

Grupos de edades (años)	Casos de fiebre dengue (FD)	Tasa incidencia*	Casos de dengue hemorrágico (FHD)	Proporción FHD/FD
≤ 19	372	879,4	0	0,0
20-25	237	1 709,3	0	0,0
26-59	1 031	1 099,2	19	1/54,2
60 y más	166	502,9	1	1/166,0
Total	**1 806**	**987,1**	**20**	**1/90,3**

*Tasa por 10^5 habitantes.
Fuente: Investigación epidemiológica.

4.2. 3. Discusión de los resultados.

En el estudio y control de los brotes de dengue del 2000 y 2001 se puso a prueba la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue después de su reintroducción en La Habana, con un sistema que había comenzado una nueva etapa tres años antes.

La investigación se complementó con la inclusión del estudio de seroprevalencia poblacional a VDEN en Playa, realizado en 2003 con posterioridad a la ocurrencia de los brotes. Con él se pretendía caracterizar la prevalencia de Acs neutralizantes a los serotipos de VDEN en la población de estudio, resultados que aunque no pueden ser extrapolados a la población general de la capital permiten conocer las secuencias de las infecciones

secundarias por dos o más serotipos a partir de los antecedentes conocidos de circulación de VDEN en el territorio y la relación entre los casos FD y DG (34).

En el año 2000 en la inmensa mayoría de los países de la región circulaban más de un serotipo de VDEN y en al menos en cuatro de ellos (Ecuador, Venezuela, República Dominicana y Panamá) circulaban los cuatro (121), en La Habana se evidenciaban problemas en la búsqueda y eliminación de criaderos potenciales de *Ae. aegypti*, que propiciaban el incremento en los índices de infestación con riesgo elevado para la activación de la transmisión luego de 19 años sin circulación autóctona en la provincia (122).

La reintroducción de la enfermedad podía ocurrir incluso a partir de casos asintomáticos, contando con que ellos se presentan en una proporción (entre 10 y 15 por cada caso con síntomas) y ser los causantes del inicio de la transmisión en una zona determinada (123), o como se evidenció en estudios realizados en el municipio Diez de Octubre durante la epidemia de 2006 se validaban esas afirmaciones al encontrar una proporción aún más alta de 18 asintomáticos por cada caso clínico (124), todo lo cual significaba un reto. El enfrentamiento y control de los brotes de 2000 y 2001 permitieron una profundización en la metodología de la investigación epidemiológica de terreno y el control de epidemias de dengue, experiencia también válida para otras enfermedades transmisibles (125).

Varios autores coinciden que el dengue es predominante en adultos y por consiguiente las tasas de incidencia y mortalidad son más bajas en la población pediátrica. Resultados coincidentes con los observados en este estudio y con

otros realizados en México entre 1999 y 2001 (20). En el brote del 2000 todos los casos tenían más de 15 años y en el 2001 el 87.1 % de los afectados tenían más de esa edad. Las tasas más altas entre los enfermos de 60 años y más, resultados también coincidentes con los encontrados en Santiago de Cuba. Otros autores aseveran que la baja frecuencia en el grupo pediátrico pudiera estar relacionada con la alta proporción de infecciones inaparentes que ocurre en este grupo (109). Sin embargo, que son opuestas a lo observado en otros ámbitos, como en el brote de Tegucigalpa en el 2002 en que la frecuencia de dengue en niños fue mayor al 55 % (126).

Se ha señalado que el dengue es más frecuente entre las mujeres, lo que es atribuido fundamentalmente a su permanencia en las viviendas, por ser estas, las encargadas del cuidado de los enfermos; condiciones que las exponen a mantenerse en ambientes con presencia de mosquitos infectados (127).

Estudios realizados por Valdés en Santiago de Cuba en 2006 encontraron que la razón mujer/hombre resultó sr más elevada, lo que coincidió con observaciones en otros países de América y específicamente en Nicaragua en 2004 donde las mujeres representaron el 57,6 % de los casos. (48, 109, 128, 129, 130). Sin embargo son contradictorios a los de la India y Singapur donde predominaron los enfermos de dengue resultaron ser del sexo masculino (109).

En cuanto a los síntomas y signos que con mayor frecuencia acompañaron a la fiebre en los enfermos: en primer lugar la cefalea, seguido por las artralgias y el dolor retroocular coincidentes con otros estudios cubanos y de varios países de la región de las Américas (48, 100, 109, 128, 129)

Aunque los cuatro serotipos de VDEN son capaces de producir casos de DG, los serotipos VDEN-2 y VDEN-3 son los más frecuentemente asociados con estas formas severas (30). VDEN-3 circuló en el brote del 2000 y fue el responsable de la epidemia de 2001, además es el serotipo más identificado en La Habana en los últimos 20 años. En todos los casos el mismo genotipo causante de la epidemia de 2006 en Santiago de Cuba, ha reaparecido en Nicaragua y Panamá asociado a casos de DG (30, 109).

Otras evidencias encontradas en las epidemias del 2000 y 2001 son: que el color de la piel negra actúa como factor protector para DG y que la infección secundaria (presente en el 95 % de los casos), la anemia de células falciformes y el asma bronquial fueron identificadas como factores de riesgo para la aparición de DG (23).

Estos resultados son concordantes con estudios de la epidemia de 1981 que señalaron a los antecedentes personales o familiares de asma bronquial entre los fallecidos por DH era superior al resto, con una diferencia estadísticamente significativa (46, 131).

En este estudio como otro realizado en Santiago de Cuba los casos graves se presentaron en adultos del sexo masculino. Mientras que entre los principales hallazgos clínicos y de laboratorio observados en este grupo de pacientes se encuentran la trombocitopenia, hemoconcentración y choque por dengue, observaciones similares a las observadas en otras epidemias en Cuba (109).

En la interpretación de los resultados del estudio de seroprevalencia a VDEN en Playa de 2003 se tuvieron en cuenta los antecedentes de la circulación del virus

en Cuba desde 1944, incluidos los brotes del 2000 y 2001 donde se había identificado VDEN-3 y VDEN-4 (30).

De manera que la prevalencia de infección encontrada es expresión de los brotes ocurridos en Playa en el periodo desde 1944 hasta 2002: las epidemias a VDEN-1 de 1944 y 1977, la epidemia de 1981 a VDEN-2, considerada la mayor epidemia de DG en la región de las Américas, hasta su reintroducción en el 2000 (serotipos VDEN-3 y VDEN-4) y la epidemia de 2001 a VDEN-3. Sus resultados estuvieron en concordancia con lo esperado.

En el grupo menores de 20 años (nacidos después de la epidemia a VDEN-2 de 1981) solamente se observaron infecciones primarias a VDEN-3 en 17 de los 309 individuos estudiados en ese grupo. En las personas de 20 a 25 años, los títulos de Acs encontrados se relacionan con la epidemia de 1981 (33, 104) y los grupos de 26 a 59 años y mayores de 60 años la prevalencia de Acs encontrada se relaciona con las epidemias de 1944 y 1977 (30, 33, 81, 104).

Los individuos con infección secundaria en la secuencia VDEN-1/VDEN-3 desarrollaron más DG que los de la secuencia VDEN-2/VDEN-3, que también resultó ser menos patogénica. Esto destaca el papel del serotipo infectante y la secuencia viral en el resultado clínico de una infección por VDEN; donde la infección secundaria por un serotipo diferente al de la infección primaria se ha señalado como factor de riesgo principal en el desarrollo del DG (33).

En el contexto de una infección secundaria, se han identificado sucesiones virales de mayor riesgo para DH (VDEN-1/VDEN-2; VDEN-1/VDEN-3). Estudios realizados encontraron las mayores tasas de DH en niños, comparados con

adultos con una infección secundaria, así como la identificación de casos de DG durante las infecciones terciarias. Finalmente, estos han permitido conocer las tasas de casos de FD y DG según el tipo de infección y el serotipo para las condiciones de Cuba (33, 47).

Dos estudios realizados en Nicaragua, en el periodo 2005-2009, señalan un incremento súbito de la gravedad de la enfermedad durante la transmisión de VDEN-2 en un escenario epidemiológico de individuos infectados previamente con VDEN-3 (132); mientras que en el estudio de Playa, se encontró una fuerte asociación de infección anterior a VDEN-1 con el riesgo de padecer DG, mientras los individuos inmunes a VDEN-2 cursaban la infección secundaria a VDEN-3 con cuadros clínicos leves o asintomáticos (104).

Como existen cuatro serotipos de VDEN, pueden ocurrir hasta 12 combinaciones de infección secundaria, de las cuales no todas tienen el mismo riesgo de desarrollo del DG. Estudios realizados en Tailandia indican a VDEN-2 asociado entre cinco y siete veces más a DG que VDEN-1 y VDEN-3 (123, 132). Otra investigación encontró como a pesar de la existencia de numerosas secuencias de infección por VDEN, solo aquellas que terminaban con VDEN-2 se asociaron al SCD. Posteriormente, VDEN-3 se ha relacionado con el DG, en Tailandia, en Indonesia y Malasia (133, 134). En Cuba las secuencias VDEN-1/ VDEN-2 y VDEN-1/ VDEN-3, han estado asociadas a la ocurrencia de casos de DG contrariamente a lo observado en secuencia VDEN-2/DEN-3 (133).

En este estudio se evidenció que el riesgo de DG en el transcurso de una tercera infección es bajo, pero aun así, constituyó el 17,5 % del total de casos.

Además entre los individuos que tuvieron una infección terciaria por VDEN-3: uno de cada 14 desarrolló FD, mientras el DG se observó en una proporción 1 por cada 2 627 enfermos.

Como lecciones aprendidas en el estudio y control de los brotes epidémicos del 2000 y 2001 se puso en práctica el nuevo sistema de vigilancia del dengue, instrumentado en 1997, que mostró su utilidad al detectar tempranamente la activación de la transmisión. Además, profundizó en la metodología de la investigación epidemiológica de terreno y el abordaje de brotes de dengue, experiencia también válida para otras enfermedades transmisibles.

En el accionar del sistema de vigilancia se aportaron conocimientos científicos y prácticos para su propio funcionamiento, en concordancia con las políticas del MINSAP y fueron fortalecidas sus capacidades de análisis integrado en la detección para la respuesta oportuna a brotes epidémicos, mediante la utilización de las definiciones de casos. Además generó la información necesaria para la toma de decisiones e implementación de las acciones de prevención y control, que permitieron mostrar las complejidades en la dinámica de la transmisión del dengue.

También en el estudio y control de estos brotes se comprobó que es posible controlar la transmisión de dengue en una ciudad como La Habana, de más de dos millones de habitantes, siempre que se combinen la voluntad política, la respuesta intersectorial y la amplia participación comunitaria como parte imprescindible de la solución del problema, mediante el desarrollo de acciones

sostenibles que conduzcan a la identificación y destrucción de criaderos de mosquito para evitar la transmisión.

La búsqueda activa de casos sospechosos con seguimiento médico estrecho permite identificar tempranamente la aparición de los signos de alarma y por tanto inciden favorablemente en la disminución de la letalidad (50, 105).

4.3. Evaluación de los atributos del sistema de vigilancia del dengue: sensibilidad, simplicidad y valor predictivo positivo.

4.3.1. Estudio de prevalencia de síndromes febriles en el contexto de la vigilancia del dengue.

Características de la muestra estudiada: El tamaño muestral estudiado fue de 1 814 personas que sobrepasó en 5,3 % al mínimo estimado, a pesar de que solo se visitó el 95,4 % de las 458 de las viviendas previstas motivado porque se encontró un promedio de cuatro de habitantes por viviendas superior al utilizado para el cálculo del tamaño de la muestra de 3,2 personas por casa.

Según los grupos de edades, la muestra estudiada correspondió mayoritariamente al grupo de 25 a 49 años, con el 40,5 % del total, seguido por los grupos de 15 a 24 (15,7 %) y 50 a 64 (14,6 %), con predominio de la población adulta. Por sexos hubo un predominio de las mujeres, con 55,2 %. La muestra resultó ser representativa de la población de la provincia y su distribución por grupos de edades ($p<0,30$) y sexo ($p=0,06$), según el censo de población y viviendas del 2002 (135).

Prevalencia de SF: En todos los municipios se encontró al menos una persona con SF y en total se identificaron 26 personas con fiebre en las viviendas visitadas (Tabla 9).

Tabla 9: Personas encuestadas, síndromes febriles identificados y prevalencia puntual por municipios. La Habana, 2007.

Municipios	Personas encuentadas	Frecuencia de SF	Prevalencia puntual*	Intervalo de confianza
Playa	138	3	2 173,9	2 143,5 - 2 204,3
Plaza de la Revolución	114	2	1 754,4	1 724,5 - 1 784,3
Centro Habana	122	1	819,7	806,5 - 832,8
La Habana Vieja	70	1	1 428,6	1 388,6 - 1 468,5
Regla	38	1	2 631,6	2 496,0 - 2 767,2
La Habana del Este	162	4	2 469,1	2 439,8 - 2 498,4
Guanabacoa	86	4	4 651,2	4 549,0 - 4 753,3
San Miguel del Padrón	140	1	714,3	704,3 - 724,3
Diez de Octubre	216	1	463,0	458,8 - 467,2
Cerro	122	1	819,7	806,5 - 832,8
Marianao	111	1	900,9	885,0 - 914,6
La Lisa	120	1	833,3	819,7 - 846,9
Boyeros	138	2	1 449,3	1 428,9 - 1 469,7
Arroyo Naranjo	174	1	574,7	568,2 - 581,2
Cotorro	63	2	3 174,6	3 077,5 - 3 271,7
Provincia	**1 814**	**26**	**1 433,3**	**1 431,8 - 1 434,8**

*Tasa de prevalencia por 10^5 habitantes.
Fuente: Encuesta de Prevalencia de síndromes febriles.

La tasa de prevalencia puntual (por 10^5 habitantes) encontrada de SF por municipios, tuvo variaciones entre los municipios con valores que oscilaron entre 463,0 en Diez de Octubre y 4 651,2 en Guanabacoa. La tasa provincial fue de 1 433,3 por 10^5 habitantes.

Prevalencia de SFI: Se encontraron ocho con SFI lo que representó una prevalencia puntual provincial de 441.0 por 10^5 habitantes de seis municipios:

tres de La Habana del Este y el resto uno por cada uno de los municipios: Centro Habana, Regla, La Lisa, Diez de Octubre y Marianao.

Tabla 10: Razón de diferencias de las tasas de prevalencia síndrome febril y de síndrome febril inespecífico. La Habana, 2007.

Municipios	Encuesta		Sistema de vigilancia		Razón de diferencias	
	Tasa de SF*	Tasa de SFI*	Tasa de SF*	Tasa de SFI*	SF	SFI
Playa	2 173,9	0,0	1,8	2,5	1177,9	0,0
Plaza de la Revolución	1 754,4	0,0	0,4	1,0	4 929,7	0,0
Centro Habana	819,7	819,7	4,0	1,9	204,8	429,1
La Habana Vieja	1 428,6	0,0	6,4	2,0	224,9	0,0
Regla	2 631,6	2 631,6	2,6	1,3	1 018,3	2 036,6
La Habana del Este	2 469,1	1 851,9	7,9	4,2	312,4	441,6
Guanabacoa	4 651,2	0,0	5,1	3,8	917,7	0,0
San Miguel del Padrón	714,3	0,0	3,3	3,1	214,4	0,0
Diez de Octubre	463,0	463,0	3,5	2,3	130,5	203,0
Cerro	819,7	0,0	9,1	4,6	89,9	0,0
Marianao	900,9	900,9	5,7	6,7	157,7	135,2
La Lisa	833,3	833,3	6,4	5,9	129,4	141,4
Boyeros	1 449,3	0,0	1,4	2,3	1 059,1	0,0
Arroyo Naranjo	574,7	0,0	2,4	2,4	241,0	0,0
Cotorro	3 174,6	0,0	3,6	1,7	871,3	0,0
Provincia	**1 433,3**	**441,0**	**4,1**	**3,1**	**352,6**	**144,2**

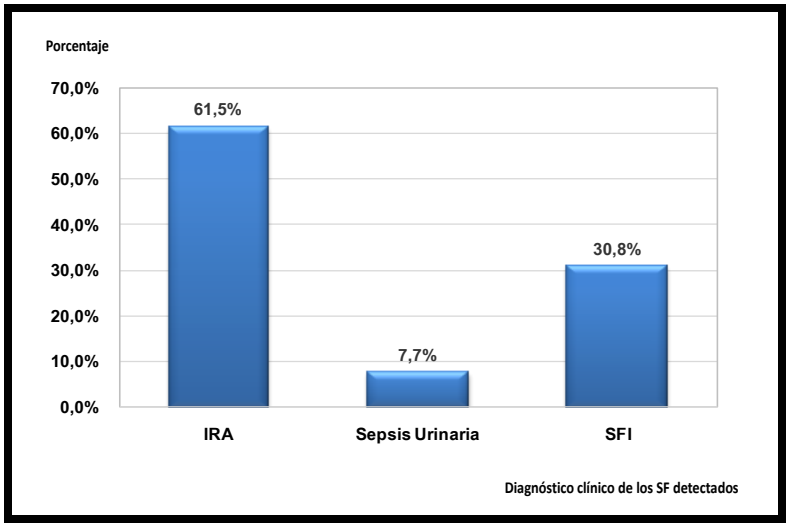
* Tasa de prevalencia por 10^5 habitantes.
Fuente: Sistema de Información Directa. Dirección Provincial de Salud y Encuesta de Prevalencia de síndromes febriles.

Diferencias entre las tasas SF y SFI: La tabla 10 presenta las tasas de prevalencia puntual y las reportadas por la vigilancia clínico seroepidemiológica habitual del dengue así como la razón de esta diferencia, que fue 352,6 veces mayor para los SF y 144,2 veces mayor para los SFI. Diferencias que resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Características de las personas con síndrome febril: El 61,5 % de los febriles eran menores de 15 años, de ellos 57,7 % correspondió al grupo entre 5 y 14 años. El resto pertenecía a los grupos de 15 a 24 y de 25 a 49 años donde

se encontró un 15,4 % en cada uno. En los grupos de 1 a 4, de 50 a 64 y 65 y más años, se halló un caso en cada uno (3,8 %). No hubo reportes en el grupo de menores de un año. El 61,5 % de los febriles identificados correspondió al sexo femenino, frecuencia significativamente mayor a la de los hombres en la muestra estudiada (p = 0,001).

La totalidad de los febriles estaban en los primeros cinco días de evolución de su cuadro clínico, el 53,8 % de ellos en las primeras 24 horas de inicio de la sintomatología clínica.



Fuente: Encuesta de Prevalencia de síndromes febriles.

Figura 11: Diagnóstico clínico de los febriles detectados. La Habana 2007.

Como se aprecia en figura 11, todos los SF tenían al menos, un síntoma o signo acompañante, donde los síntomas respiratorios fueron predominantes (53,8 %), seguidos por la cefalea (46,2 %), la astenia (38,5 %) y anorexia (30,5 %).

Una vez pasados seis días del inicio del cuadro febril, el 69.2 % de los febriles tuvieron de un diagnóstico clínico que justificaba la fiebre. De ellos 16 reunían criterios clínicos para plantear diagnóstico de Infección Respiratoria Aguda

(IRA) y dos (7,7 %) de sepsis urinaria aguda corroborada por parcial de orina y ocho personas (30,8 %) continuaron con diagnóstico de SFI.

Seguimiento de los SFI: Las edades del 87,5 % de los SFI oscilaban entre los 5 y los 14 años, con igual representación por sexos. Los síntomas acompañantes de la fiebre fueron: astenia (87,5 %), cefalea (75,0 %) y anorexia (62,5 %). Ninguno de ellos cumplía con los criterios de casos con sospecha clínica de dengue. Todos se encontraban en los primeros tres días del inicio del cuadro clínico y el 50 % de ellos estaban en las primeras 24 horas de evolución. La totalidad de los SFI fueron estudiados al sexto día del inicio de la sintomatología, con serología para detección de Acs de tipo IgM específicos a VDEN. Todos resultaron negativos.

4.3.2. Las manifestaciones clínicas y los resultados del hemograma en el diagnóstico del dengue.

De los 212 pacientes ingresados en el período, se incluyeron en el estudio 195 pacientes con SF (92.0 %). Se confirmaron 64 como dengue (32,8 %) dos de ellos desarrollaron DG. En ninguno se obtuvo aislamiento viral. La mayoría de los pacientes (75,4 %) residía en Arroyo Naranjo, municipio donde radica el HCQ “Julio Trigo López”.

El 42,7 % de los pacientes hospitalizados llegó al egreso con diagnóstico de SFI. Otros diagnósticos presuntivos fueron: IRA, leptospirosis presuntiva y sepsis urinaria. Todos los pacientes se encontraban entre los 19 y 72 años, con una media de 36,5 años, con predominio del grupo de 25 a 49 años. No se encontraron diferencias en las edades entre los pacientes con diagnóstico de

dengue y en los que no (p=0,37). En ambos grupos predominó el sexo femenino. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos en la distribución por sexos (p=0,40); tampoco en cuanto al color de la piel (p= 0,69).

Los días de evolución del cuadro febril al momento del ingreso, para ambos grupos de pacientes, ocurrió entre el tercero y cuarto día (entre 72 y 96 horas), con una media de 76,6 horas, mayor para los casos confirmados como dengue (con 84,8 horas), mientras los de otros diagnósticos promediaron menos tiempo (76,6 horas), diferencias no fueron significativas estadísticamente (p = 0,23).

Tabla 11: Resultados del hemograma inicial en los pacientes hospitalizados. HCQ "Julio Trigo López". 2006.

Hemograma inicial	Total (195)	Dengue (64)	No dengue (131)	Valor p
Plaquetas x mm^3 (Media ± DE)	126,8± 57,6	101,8± 42,7	139,0± 60,1	0,0005
Leucocitos x 10^9 /L (Media ± DE)	6,6± 3,3	5,6± 2,8	7,1± 3,4	0,0030
Hematocrito X 100 (Media ± DE)	40,4± 5,1	41,2± 4,6	39,9± 5,3	0,1100

DE: desviación estándar
Fuente: Historias Clínicas

La tabla 11 muestra los resultados de los hemogramas realizados a los pacientes al ingreso. Las medias del conteo de plaquetas y leucocitos fueron significativamente menores en el grupo de pacientes con dengue y el hematocrito fue ligeramente mayor también en este grupo, sin que resultara estadísticamente significativo.

En el análisis multivariado (tabla 12) se incluyen las manifestaciones clínicas acompañante de la fiebre durante el período de hospitalización.

Tabla 12: Manifestaciones clínicas asociadas a la fiebre en los pacientes hospitalizados con síndrome febril. HCQ "Julio Trigo".2006.

Manifestaciones clínicas	Dengue (64)	No dengue (131)	Análisis multivariado		
			OR	IC 95 %	Valor p
Cefalea	58 (90,6)	111 (84,7)	1,2	0,276-4,814	0,846
Dolor retroocular	43 (67,2)	83 (63,4)	1,5	0,582-3,964	0,394
Mialgias	40 (62,5)	87 (66,4)	2,3	0,720-7,707	0,157
Artralgias	39 (60,9)	78 (59,5)	0,6	0,176-5,063	0,330
Anorexia	48 (75,0)	95 (72,5)	1,9	0,761-5,792	0,163
Rash	12 (21,9)	14 (10,7)	0,7	0,234-1.901	0,448
Vómito	25 (39,1)	37(28,2)	0,5	0,213-1,350	0,186
Diarrea	14 (39,1)	27 (28,2)	1,1	0,420-3,044	0,807
Hepatomegalia	7 (10,9)	6 (4,6)	0,3	0,056-1,141	0,074
Hipotensión	32 (50,0)	60 (45,8)	1,1	0,480-2,437	0,850
Bradicardia	17 (26,6)	30 (22,9)	0,8	0,299-1,901	0,550
Hemorragias espontáneas	28 (43,8)	35 (26,7)	0,6	0,262-1,324	0,272
Síntomas respiratorios	14 (43,8)	42 (32,1)	1,7	0,674-4,061	0,272
Dolor abdominal	17 (26,6)	31 (23,7)	0,7	0,288-1,895	0,529
Somnolencia	6 (9,4)	10 (7,6)	1,8	0,360-8,565	0,486
Inquietud	2 (3,1)	1 (0,8)	0,5	0,035-6,499	0,578
Derrame seroso *	5 (7,8)	11 (8,4)	7,9	2,020-31,023	0,003

*Incluye derrames en cualquiera de las serosas. OR: *odds ratio*
IC 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.
Fuente: Historias Clínicas

Ninguna de estas manifestaciones mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes, excepto el derrame seroso que en este caso estuvo presente con mayor predominio en el grupo de pacientes no dengue y por tanto se asoció con una menor probabilidad de no estar infectado por VDEN (p=0,003).

En el análisis de los síntomas incluidos en la definición de caso sospechoso de dengue de la OPS/OMS en las personas con un tiempo de enfermedad de seis días se encontró que la cefalea tuvo una sensibilidad elevada 90,6 % y una baja especificidad.

Entre los síntomas estudiados los de mayor VPP fueron: leucopenia (48,4 %), exantema (46,2 %) y manifestaciones hemorrágicas (44,4 %), y todas tuvieron un VPN mayor a 64,7 %, mientras que el signo con menor sensibilidad y mayor especificidad fue el exantema (18,8 % y 89,3 % respectivamente) (Tabla 13).

Tabla 13: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las manifestaciones clínicas que conforman la definición de caso sospechoso de dengue en los pacientes hospitalizados. HCQ "Julio Trigo". 2006.

Manifestación	Dengue (64)	No dengue (131)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Cefalea	58	111	90,6	15,3	34,3	76,9
Dolor retroocular	43	83	67,2	36,6	34,1	69,9
Exantema	12	14	18,8	89,3	46,2	69,2
Mialgias	40	87	62,5	33,6	31,5	64,7
Artralgias	39	78	60,9	40,5	33,3	67,9
Manifestaciones hemorrágicas*	28	35	43,8	73,3	44,4	72,3
Leucopenia **	30	32	46,9	75,6	48,4	74,4

*Incluye hemorragias espontáneas o al menos una prueba de torniquete positiva.
** Conteo de leucocitos menor de 4,5/mm^3.
(S) sensibilidad, (E) especificidad, (VPP) valor predictivo positivo y (VPN) valor predictivo negativo
Fuente: Historias Clínicas

La definición de la OMS de caso presuntivo de dengue demuestra su simplicidad de incluir la información necesaria para establecer sospecha clínica presuntiva de dengue. Como se aprecia en la tabla 14 tuvo una alta sensibilidad (90,6 %), pero su especificidad fue baja (17,4 %). Además, en la medida en que se agregan manifestaciones clínicas, la definición mejora su especificidad, aunque la sensibilidad disminuye hasta que con seis o siete manifestaciones, la especificidad llega al 96,9 %, pero la sensibilidad disminuye a solo el 14,1 %.

Tabla 14. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la definición clínica de dengue en los pacientes hospitalizados. HCQ "Julio Trigo López". 2006.

Número de manifestaciones *	Dengue (n=64)	no dengue (n=131)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
2 o más **	58	109	90,6	17,4	34,7	79,3
3	52	98	81,3	25,2	34,7	73,3
4	40	78	62,5	40,5	33,9	68,8
5	27	31	42,2	76,3	46,6	72,9
6 ó 7	9	4	14,1	96,9	69,2	69,8

*Se tuvieron en cuenta las manifestaciones recomendadas por la OMS (cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia).
** Definición de la OMS. Individuo con fiebre y asociado dos o más síntomas o manifestaciones clínicas).
(S) sensibilidad, (E) especificidad, (VPP) valor predictivo positivo y (VPN) valor predictivo negativo
Fuente: Historias Clínicas

4.3.3 Discusión de los resultados

En estos estudios se abordan aspectos relacionados con los atributos del sistema de vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en su funcionamiento. Se incluyó una prevalencia de síndromes febriles para evaluar la sensibilidad del sistema y además estimar una línea base de SF en el contexto de la vigilancia. También se realizó una evaluación de la utilidad de la definición de caso sospechoso de dengue de la OPS/OMS (101), y el papel de manifestaciones clínicas y los resultados del hemograma en el manejo inicial de los casos con SFA de etiología no precisada y el diagnóstico precoz de la enfermedad. Además, se evaluó la simplicidad de la definición, así como la sensibilidad, valor predictivo positivo e indirectamente su especificad.

Otros aspectos relacionados con los atributos del sistema de vigilancia pudieron haber sido estudiados, como el reto que constituye evaluar la simplicidad o sencillez para asumir las definiciones de casos de las variables operativas del sistema: SF, SFI, caso SUMA reactivo o positivo, caso probable y caso confirmado, o su flexibilidad para adaptarse a las necesidades cambiantes de la información de la vigilancia en dependencia de los momentos epidémico o interepidémicos, las zonas con trasmisión intensa o ausentes de ella. También la aceptabilidad del sistema de vigilancia por parte de los EBS que son los que captan a los febriles e invierten tiempo en que realizar los reportes, lo cual influye en la calidad de los datos por las personas que deben ser hospitalizados o seguidos, que en ocasiones no están convencidos de las ganancias del proceso de vigilancia a que son sometidos (11, 75, 76, 77).

El proceso de localización y búsqueda de SF podría verse afectado por los subregistros y/o subnotificaciones, motivados por varios factores, tales como: la desmotivación que constituye el hecho de que la mayoría de los pacientes estudiados resultan negativos (como ocurre en periodos interepidémicos) y la resistencia de los EBS de la APS a notificar al SFI, dadas las complejidades impuestas en el seguimiento diario posterior. También que los pacientes no buscan atención médica o burlan la pesquisa activa de febriles, brecha evidenciada en la investigación realizada en el HCQ "Julio Trigo López" donde los pacientes finalmente confirmados como dengue, fueron identificados tardíamente, aspecto concordante con el estudio de prevalencia de SF y de SFI,

en el que se encontraron subregistros en relación al sistema habitual de notificación (136).

El estudio realizado confirmó que la definición clínica de caso sospechoso de dengue propuesta por la OMS tuvo una alta sensibilidad (90,6 %), pero baja especificidad (17,4 %)**,** para el diagnóstico de casos de dengue confirmado, en período epidémico (epidemia de 2006), aspecto también estudiado por otros autores que encontraron resultados similares (137, 138).

Son múltiples las enfermedades de causa infecciosas causantes de fiebre con manifestaciones clínicas similares a las del dengue. Por ejemplo, las IRA, que junto, al dengue son consideradas las principales causas de SFA de origen inespecífico en diferentes regiones del mundo (137).

Pocos estudios han incluido los síntomas respiratorios en las descripciones clínicas del dengue y generalmente, se registran con una baja frecuencia en todos los grupos de edad. En este estudio las manifestaciones respiratorias estuvieron presentes en una alta proporción en los dos grupos de estudio, sin que tuvieran diferencias estadísticamente significativas, lo que está en correspondencia con lo descrito por otros investigadores (137).

En Cuba, la activación de transmisión de dengue se combate hasta lograr su control, por tanto, la búsqueda activa de SF se realiza en atención a la situación epidemiológica, incluso con visita casa a casa, y se procura captar a los febriles lo más cercano posible al inicio de los síntomas; en esos primeros momentos, cuando por razones obvias el cuadro clínico no está bien definido, por lo cual

ningún caso con fiebre es desechado, a menos que se evidencie un diagnóstico que lo justifique.

De esta manera los SF deben ser seguidos hasta el sexto día del inicio del cuadro clínico con el propósito de determinar cuáles de ellos continúan como SFI o se convertirán sospechosos clínicamente de dengue y estudiarse entonces con serología para determinación de detección de Acs de tipo IgM específicos a VDEN. Esto concuerda con los resultados de la prevalencia de SF de este trabajo, pues, aunque ninguno de los SFI cumplió la definición de caso sospechoso, sí un alto número de ellos cumplía con los requerimientos para ser estudiados con serología para detección de Acs de tipo IgM específicos a VDEN, como parte del sistema de vigilancia (137).

Existen varias investigaciones similares en las que se abordan la evaluación de la definición de caso y el papel de las manifestaciones clínicas, así como los resultados del hemograma en el diagnóstico inicial y manejo de estos para su diagnóstico en los primeros días de inicio de la enfermedad (47, 58, 137).

En este estudio se profundizó en el conocimiento y la utilidad de las manifestaciones clínicas y los resultados del hemograma en el manejo inicial de los casos con SF agudos de etiología no precisada y el diagnóstico precoz del dengue en el accionar de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana.

En él se confirma que la definición clínica de caso sospechoso de dengue propuesta por la OPS/OMS tuvo una alta sensibilidad (90,6 %), pero baja especificidad (17,4 %), en el diagnóstico de casos de dengue confirmado, en un

período epidémico, y por consiguiente la ratifica como una herramienta útil en la búsqueda de casos sospechosos (138).

Son múltiples las enfermedades de causa infecciosa de fiebre, como las IRA, leptospirosis, sepsis urinaria aguda, mononucleosis infecciosa, síndromes neurológicos infecciosos y fiebre tifoidea. Por otra parte, en ocasiones se hace difícil diferenciar clínicamente el dengue de aquellas enfermedades que se presentan inicialmente como un SFI, tales como: influenza, malaria, rubéola, sarampión, gastroenteritis y leptospirosis, entre otras, u otras arbovirosis de reciente emergencia con manifestaciones clínicas similares como la enfermedad por VZIK y el chikungunya (1).

En la cohorte estudiada de pacientes hospitalizados el dengue constituyó causa importante de SF agudo de origen inespecífico, lo que está en concordancia con la situación epidémica existente en el momento del estudio y es similar a la reportada en otras regiones del mundo. No se observaron, como en otros estudios, diferencias en cuanto a edad, sexo y tiempo de evolución de los síntomas antes del ingreso entre los grupos: pacientes con dengue y los que no (138).

Es aceptado que el hemograma es un recurso importante en la evaluación inicial y en el seguimiento del paciente con dengue, porque permite medir el recuento plaquetario y el hematocrito, marcadores de severidad de la enfermedad muy utilizado por el personal médico en el manejo de los enfermos (37). Diferentes autores encontraron resultados similares a los de este estudio en que los hemogramas iniciales, realizados a los pacientes ingresados,

tuvieron medias del conteo de plaquetas y leucocitos significativamente menores en el grupo de pacientes con dengue. Otros estudios también han descrito a estos parámetros del hemograma como indicadores tempranos de dengue (58).

Además, la definición de caso sospechoso de dengue de la OPS/OMS, ha sido estudiada y en el caso de Cuba utilizada, como parte vital de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue, en la evaluación de zonas donde se presume la activación de la transmisión. La alta sensibilidad de esta definición (fiebre con dos o más manifestaciones), la convierte en una herramienta útil para el tamizaje de pacientes con SF. Sin embargo, dada su baja especificidad, el uso de esta definición en la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue, sin apoyo de los estudios serológicos, llevaría a sobreestimar la incidencia de la enfermedad (137, 138).

La inclusión de varios síntomas mejora la especificidad y el VPP de la descripción clínica, al punto que un paciente con seis o más manifestaciones tendría una probabilidad de 69,2 % de presentar dengue, (o lo que es lo mismo un VPP) y una especificidad de 96,9 %, resultados similares a los encontrados por otros autores (137).

El dengue, y la reemergencias del chikungunya, la fiebre amarilla y el Zika, golpean particularmente fuerte a las poblaciones más vulnerables en la región de las Américas, donde su incidencia tensiona los sistemas de salud de la región y constituyen un reto que debe ser abordado de forma integrada, con el acopio de recursos, el intercambio de experiencias y buenas prácticas

desarrolladas en los países para hacerles frente (59, 120). El incremento de la transmisión de otras arbovirosis contó con la fortaleza de poder insertarse, en el sistema de vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue previo adecuación de las definiciones clínicas de casos sospechosos y la interpretación adecuada de las pruebas serológicas diagnósticas y la reactividad cruzada entre los flavivirus (137, 139).

Las arbovirosis (afectan particularmente a las poblaciones más vulnerables de la región americana y su incidencia tensiona los sistemas de salud al constituirse en un reto abordado de forma integrada, para hacerles frente y control de los vectores se ratificaba como la medida más efectiva para interrumpir los ciclos de transmisión de estas enfermedades (116, 140).

4.4. Discusión general.

Esta investigación profundiza en el conocimiento científico de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana entre 1997 y 2019, donde se estudió su papel en la detección de brotes epidémicos, la circulación de VDEN en el período, con la caracterización clínica y epidemiológica de los brotes de dengue de 2000 y 2001. Además, estimó la seroprevalencia a VDEN en una muestra poblacional en sus posibles secuencias. También estableció una línea base de SF (en periodo interepidémico) y evaluó la sensibilidad general del sistema, además de la simplicidad, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la definición de caso sospechoso OPS/OMS (101). En este proceso el sistema de vigilancia, fortaleció sus capacidades de análisis integrado, al mostrar evidencias científicas en el manejo de complejos

problemas de salud, al aportar nuevas experiencias en la implementación de las medidas integrales de enfrentamiento y la organización de los servicios.

Al abarcar un amplio espacio temporal, ha trascurrido tiempo desde la realización de algunos de los estudios que se incluyen, aspectos constitutivos de una posible limitación, minimizada con la contextualización de sus resultados a la actualidad y su comparación con literatura internacional actualizada, que le hacen mantener vigencia y actualidad al generar recientemente publicaciones.

Las investigaciones operacionales de sistemas de salud acompañan al proceso de mejora continua de los sistemas de vigilancia y constituyen una herramienta útil en manos de las autoridades sanitarias para su perfeccionamiento (5, 33).

Entre las limitaciones más frecuentes de los sistemas de vigilancia se encuentra el conocer la prevalencia real de los eventos vigilados, donde los estudios de prevalencia demuestran su utilidad, al permitir establecer la línea base como comparación necesaria para alcanzar los estándares deseados (33).

El dengue con sus cuatro serotipos y una tendencia ascendente constituye un marcador evidente del impacto de las desigualdades, al constituirse en un flagelo en las regiones más pobres del planeta (141, 142), que en los últimos 50 años, ha experimentado un incremento marcado de su incidencia, acompañado de su expansión a nuevos países y regiones geográficas (30, 143).

Los cambios demográficos y sociales entre los que se encuentran el crecimiento de la población, la urbanización no controlada ni planificada, el inadecuado manejo del agua y los residuales, la utilización de plásticos y otros materiales no biodegradables y el amplio mercado mundial de neumáticos

usados y almacenados a la intemperie se convierten en formidables sitios de cría del mosquito, así como el incremento de los viajes aéreos que permite el intercambio de virus y cepas entre continentes y países. También el deterioro de los sistemas de salud y de los programas de lucha antivectorial, unido a la pobre voluntad y decisión política, han influido negativamente en el control del dengue. Actualmente se discute la influencia negativa del cambio climático en el incremento del vector y de la transmisión (20).

Los postulados de Finlay relacionados con el control del *Ae aegypti* están presentes en el PNEAe cubano mediante la ejecución de acciones de vigilancia integrada dirigida a detectar tempranamente la circulación viral e implementando acciones encaminadas a disminuir los índices aédicos en un contexto regional complejo. A pesar de esto, en las dos últimas décadas se hace cada vez más difícil evitar la ocurrencia de brotes epidémicos en La Habana, aun manteniendo la vigilancia activa y las acciones de control establecidas, que han detectado tempranamente la activación de la circulación de VDEN (32, 133).

Finalmente, la investigación, en su más amplia dimensión, debe considerarse un pilar fundamental para el control del dengue y la aplicación de los resultados de las investigaciones realizadas y de otras por realizar es fundamental para la conducción científica de las estrategias de control (20, 23).

La sostenibilidad de las acciones en la lucha contra *Ae. aegypti*, son posibles mediante una acción consciente, sistemática, promotora y preventiva de las

personas y los grupos sociales y se refiere al conjunto de acciones encaminadas a detectar y eliminar posibles criaderos de mosquitos (144, 145).

Además, para lograr intervenciones de salud efectivas, se deben contar con un sistema de vigilancia mediante el cual, los actores sociales puedan identificar los indicadores que advierten la necesidad de intervenir (146).

El concepto salud ha tenido un proceso constante de renovación. Estos van desde los tiempos en que se centraban en los individuos, hasta los actuales en que se enfoca como un fenómeno relacionado con los conglomerados humanos e influenciado por los determinantes del estado de salud de la población; donde la organización de los servicios de salud se encuentra muy influenciada por inequidades y diferencias observadas entre las comunidades con condiciones sociales y económicas que afectan las condiciones de vida de las poblaciones, que determinan, no solo el riesgo de enfermar, sino también las medidas que se han de ser adoptadas para minimizar los factores que las condicionan (147, 148, 149).

CONCLUSIONES

V.- CONCLUSIONES.

1. Las acciones del sistema de vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana en el período 1997-2019 favorecieron el monitoreo sistemático de la circulación de VDEN en el territorio; lo que permitió identificar su reintroducción en el 2000, el paso a la fase de transmisión endémica y la actual situación de hiperendemicidad.
2. Con el estudio y control de las epidemias del 2000 y el 2001 se aportaron evidencias relacionadas con las complejidades de la patogénesis del dengue, y con la posibilidad de controlar su transmisión cuando se combinan la voluntad política, la implementación de acciones intersectoriales y una amplia participación comunitaria.
3. El sistema de vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue tiene brechas en la localización activa de síndromes febriles; mientras que la definición de caso de dengue de OMS incluye la información necesaria para hacer el diagnóstico presuntivo de dengue.

RECOMENDACIONES

VI.- RECOMENDACIONES.

1. Poner a disposición de los decisores de salud estos resultados a fin de que sean utilizados en el perfeccionamiento de la vigilancia de las arbovirosis y el diseño de nuevas estrategias, incluida la creación de un programa integral de prevención, vigilancia y control de estas.
2. Continuar realizando investigaciones que permitan el perfeccionamiento sistemático y la actualización del sistema de vigilancia atemperándola a las situaciones de cada momento.
3. Estimular la realización de otras investigaciones de campo que permitan la utilización de las experiencias de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII.- REFERENCIAS BIBILIOGRÁFICAS

1 Arredondo-García JL, Méndez-Herrera A, Medina-Cortina H. Arbovirus en Latinoamérica. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2016 [citado 13 Mar 2020];37(2):111-31 Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912016000200111

2 Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 13 Mar 2020]. Dengue y dengue grave; [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue

3 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2014 [citado 4 Abr 2020]. Pequeñas picaduras. Grandes amenazas. Día mundial de la salud: [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://www.paho.org/els/index.php?option=com_content&view=article&id=900:lanzamiento-dia-mundial-salud-pequenas-picaduras-grandes-amenazas&Itemid=291

4 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2018 [citado 13 Mar 2020]. OPS: mayor número de casos de fiebre amarilla registrado en décadas; [aprox.10 pantallas]. Disponible en: https://www.180.com.uy/articulo/73571_ops-mayor-numero-de-casos-de-fiebre-amarilla-registrado-en-decadas

5 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2001 [citado 13 Mar 2020]. Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE). [aprox. 120 pantallas]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9161:2013-mopece-training-modules-epidemiology&Itemid=40096&lang=es

6 Fariñas-Reinoso AT. Vigilancia en salud: Propuesta de perfeccionamiento en la docencia y los servicios. Cuba. 1996-2006. [tesis doctoral]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2008 [citado 20 Mar 2020]. Disponible en: http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=566

7 Coutin G. Vigilancia en salud: Apuntes sobre su desarrollo histórico. Unidad de Análisis y Tendencias en Salud. Cuba. Reporte Técnico de Vigilancia [Internet]. 2005 May-Jun [citado 13 Mar 2020]; 9(3). Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/vigilancia/ rtv0305.pdf

8 Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional para la Erradicación del mosquito *Aedes aegypti* [Internet]. La Habana: MINSAP; 2012. [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: http://files.sld.cu/sida/files/2012/01/prog-erradic-aedes.pdf

9 Reina AC, Reina N. La reemergencia de la fiebre amarilla, ¿una nueva amenaza global de salud pública? Med Clin (Barc) [Internet]. 2016 [citado 24 Jul 2020]; 147(11):492-4. Disponible en: https://scholar.google.com.cu/scholar?q=Med+Clin+(Barc).+2016&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart

10 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2018 [citado 13 Mar 2020]. Dengue, chikungunya y zika: una estrategia de manejo integrado es el camino hacia el control de vectores; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=1476:dengue-chikungunya-y-zika-una-estrategia-de-manejo-integrado-es-el-camino-hacia-el-control-de-vectores&Itemid=258

11 Kourí G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2011 [citado 13 Mar 2020]; 37(Supl 5): 616-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500010

12 Rodríguez R. Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegypti* en las Américas. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2002 [citado 13 Mar 2020]; 54(3):189-201. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602002000300004

13 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2020 [citado 12 Jul 2020]. Actualización epidemiológica. Dengue y otras arbovirosis-10 de junio de 2020; [aprox.2 pantallas]. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-otras-arbovirosis-10-junio-2020

14 Domínguez AM. Cuba mantiene bajo control el chickungunya, el Zika y el dengue. Periódico Juventud Rebelde. [Internet]. 2016 Sep 16 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: http://www.juventudrebelde.cu/cuba/2016-09-16/cuba-mantiene-bajo-control-el-chikungunya-el-zika-y-el-dengue

15 Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 20 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/

16 Heymann DL. El control de las enfermedades transmisibles.20a ed. Washington, DC: OPS; 2017.

17 Gubler D. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. En Gubler D, Kuno G, editores. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. CAB International.1997. pp. 1-22.

18 Rush AB. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. The American Journal of Medicine. 1951;11(5):546-550. [citado 14 Mar 2021]. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0002-9343(51)90035-6

19 Cantelar N. Circulación de algunos arbovirus en Cuba. Serie de Información Temática. La Habana No 1: CNICM. 1977.

20 Álvarez AM, Kourí G, Guzmán MG, San Martin J. Epidemiología del dengue. En: Guzmán MG. Dengue [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016 [citado 14 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/dengue_cap02.pdf

21 Hammon WM. Dengue hemorrhagic fever. Do we know its cause? Am J Trop Med Hyg 1973;22(1):82-91.

22 Kourí G, Guzman MG, Bravo J. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. Bull Pan Am Health Organ 1986;20(1):24-30.

23 Ramos C, Garcia H, Villaseca JM. Hemorrhagic fever and the dengue shock syndrome. Salud Publica Mex 1993;35(1):39-55.

24 Guzman M, Kourí G, Díaz M, Llop A, Vazquez S, González D, et al. Dengue, one of the great emerging health challenges of the 21st century. Expert Rev Vaccines 2004;3(5):511-20.

25 Portal Infomed: Dengue Noticias. La ciencia maravillosa de Carlos J. Finlay [Internet]. Cuba: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2014[actualizado 30 Jul 2020; citado 04 Abr 2020]. Disponible en: http://articulos.sld.cu/dengue/2014/09/02/la-ciencia-maravillosa-de-carlos-j-finlay/

26 Cantelar de Francisco N. Circulación de dengue en Cuba, 1978-1979. Rev Cubana Med Trop. 1981;33(1):72-8.

27 López JA. Portal Infomed [Internet].Cuba: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas;. Documentos Raros y Valiosos [citado 12 May 2021]. Disponible en: http://www.uvscuba.sld.cu/category/secciones-de-articulos/documentos-raros-y-valiosos

28 Moreno J. Hombres y barcos del comercio negrero en España (1789-1870). drassana 2017;(25): 66-89

29 Wilson MA, Chen LH. Dengue in the Americas. Dengue Bulletin 2002;26: 44-61.)

30 Guzmán MG. Historia y emergencia del dengue y dengue hemorrágico como un problema de salud mundial. En: Dengue [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.p.3-12 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/dengue_cap01.pdf

31 Rodriguez-Roche R, Hinojosa Y, Guzmán MG. First dengue haemorrhagic fever epidemic in the Americas, 1981: insights into the causative agent. Arch Virol [Internet]. 2014 [citado 01 Abr 2020]; 159(12): 3239-47. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25091743/

32 Noriega Bravo V. Propuesta metodológica para evaluar los Departamentos de Vigilancia y Lucha Antivectorial, en procesos para el control del *Aedes aegypti*. [tesis doctoral]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2013. [citado 20 Abr 2018]. Disponible en: http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=285

33 Guzmán MG, Valdés García L, Peláez Sánchez O. Dengue en Cuba. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;

2016.p.61-95 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

34 Ministerio de Salud [Internet]. Santiago: CENABAST; 2020 [actualizado 18 Jul 2020; citado 19 Mar 2020]. Dengue y Dengue Grave. ¿Qué es el Dengue?; [aprox. 11 pantallas]. Disponible en: https://www.minsal.cl/dengue/

35 Castro O, González D, Pelegrino JL, Guzmán MG, Kouri, G. Dengue y dengue hemorrágico en Cuba. Aportes a la clínica y manejo de casos. Rev Panam Infectol [Internet]. 2004 [citado 19 Mar 2020];6(2):39-42: Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/257934564

36 Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. Comp Immunol Microbiol Infect Dis [Internet]. 2007 [citado 19 Mar 2020]; 30:(5-6):329-40. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0147957107000537?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.

37 Rigau-Perez JG, Laufer MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. Clin Infect Dis 2006;42(9):1241-6.

38 Martínez Torres E, Polanco Anaya AC, Pleites Sandoval EB. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? Rev Cubana Med Trop 2008; 60(1):40-7.

39 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washintong, DC: OPS; 2009 [citado 04 Abr 2020]. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/31071

40 González Rubio D. “Caracterización del dengue hemorrágico en adultos: epidemia de dengue 3, Cuidad de La Habana, 2001-2002”. [tesis doctoral]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”; 2009. [citado 04 Abr 2020]. Disponible en: http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=473

41 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2015 [citado 19 Mar 2020]. Dengue. Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2da ed; 2016. [aprox. 4

pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232?locale-attribute=es

42 Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS. Lack of efficacy of prophylactic platelet transfusion for severe thrombocytopenia in adults with acute uncomplicated dengue infection. Clin Infect Dis [Internet]. 2009 [citado 10 Mar 2020]; 48(9):1262-5. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/48/9/1262/409226

43 Vázquez Ramudo S, Rosario Domínguez D, Guzmán MG. Diagnóstico de laboratorio. En: Guzmán MG. Dengue [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016[citado 19 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

44 Bravo JR, Guzmán M, Kourí GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? I. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet].1987 [citado 04 Abr 2020];81(5):816-20.Disponible en: https://doi.org/10.1016/0035-9203(87)90041-1

45 Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Short report: Assessment of the World Health Organization (WHO) scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2005 [citado 10 Mar 2020]; 73(6):1059-62. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16354812/

46 Marón GM, Escobar GA, Hidalgo EM, Clara AW, Dean Minniear T, Martínez E, et al. Characterization of dengue shock in pediatric patients in El Salvador. Pediat Infect Dis J [Internet]. 2011 [citado 19 Mar 2020]; 30(5):449-50. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2011/05000/Characterization_of_Dengue_Shock_Syndrome_in.29.aspx

47 Martínez Torres E, Izquierdo Estévez A. Cuadro clínico del dengue en niños. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 217-228 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

48 Castro Peraza O, González Rubio D. Cuadro clínico del dengue en el adulto. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.p. 229-234 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

49 Martínez Torres E. Del dengue hemorrágico al dengue grave. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.p.253-260 [citado 10 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

50 Estruch Rancaño L, Santín Peña M, Peláez Sánchez O, Molina Águila N, Sierra Pérez D, Muñiz Roque AM, et al. Guía para la asistencia integral de pacientes con dengue [Internet]. Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2012 [citado 04 Abr 2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/guia_asistencia_pacient_dengue/indice_phtm

51 Pérez Díaz AB, Sierra Vázquez B, García Menéndez G. Patogénesis de la infección por dengue. En: Guzmán MG. Dengue [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.p.367-379 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

52 Balsitis SJ, Coloma J, Castro G, Alava A, Flores D, McKerrow JH, et al. Tropism of dengue vírus in mice and humans defined by viral nonstructural protein 3-specific immunostaining. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2009 [citado 19 Mar 2020];80:416-24. [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/24185759

53 Pardo Martínez D, Ojeda Martínez B, Alonso Remedios A. Dinámica de la respuesta inmune en la infección por virus del dengue. Medisur [Internet]. 2018 [citado 04 Abr 2020]; 16(1):76-84. Disponible en: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur /article/view/3456/2509

54 Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. Emerg Infect Dis [Internet]. 2009 [citado 19 Mar 2020]*;* 15(3):436-39. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681117/

55 Gurukumar KR, Priyadarshini D, Patil JA, Bhagat A, SinghA, Shah PS, et al. Development of real time PCR for detection and quantitation of Dengue. Viruses.Virol J [Internet]. 2009 [citado 19 Mar 2020];6:10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2651855/

56 Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparc-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. CurrInfect Dis Rep [Internet]. 2011 [citado 19 Mar 2020]; 13(3):218-28. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085104/

57 Libraty DH, Murray CA, Gibbons RV, Mammen MP, Endy TP, et al. A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai children. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2007 [citado 19 Mar 2020];1(3):111-37. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2154391/

58 Martínez Torres E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2006 [citado 19 Mar 2020]; 20(1):60-74. Disponible en: https://scielosp.org/article/rpsp/2006.v20n1/60-74/es/

59 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2010 [citado 13 Mar 2020]. Protocolo para la vigilancia en salud pública del dengue; [aprox. 30 pantallas]. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=1216-

60 Hernández F. Situación de las Arbovirosis (Dengue, Chikungunya y Zika) en la Américas. Respuesta regional [Internet]. El Salvador: OPS. 2016 [citado 4 Mar 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/els/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1723-situacion-de-las-arbovirosis-dengue-chikungunya-y-zika-en-la-americas-respuesta-regional&Itemid=292

61 Espinal MA, Andrus JK, Jauregui B, Hull Waterman S, Morens DM, Santos JI, et al. Emerging and Reemerging *Aedes*-Transmitted Arbovirus Infections in the Region of the Americas: Implications for Health Policy. Am J Public Health [Internet]. 2019 [citado 04 Abr 2020]; 109(3):387-392. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366516/

62 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2021 [citado 18 Mar 2021]. Datos ingresados a la Plataforma de Información de Salud para las Américas (PLISA, OPS/OMS). Disponible en: https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/9-dengue-pais-ano.html?start=2

63 Guzmán MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ et al. Dengue: a continuing global threat. Nat Rev Microbiol [Internet].2010 [citado 19 Mar 2020];8(12 Suppl): S7-S16. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles /PMC4333201/

64 Márquez-Benítez Y, Monroy-Cortés KJ, Martínez-Montenegor EG, Peña-García VH, Monroy-Díaz AL. Influencia de la temperatura ambiental en el mosquito Aedes spp y la transmisión del virus del dengue. Rev CES Med [Internet]. 2019 [citado 04 Abr 2020]; 33(1) 42-50. Disponible en: http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/4697

65 Gómez-Ochoa SA. Viremia en plasma como factor asociado a gravedad en la infección por el virus del dengue: revisión sistemática de la literatura. Rev chil infectol [Internet]. 2018 Abr [citado 31 Jul 2020]; 35(2):176-183. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000200176

66 Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; c2020 [citado 17 Abr 2020]. Revised SAGE recommendation on use of dengue vaccine; [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/

67 Biopharma Global [Internet]. Washington, DC: FDA. c2020 [actualizado 02 May 2020; citado 17 Abr 2020]. First FDA-approved vaccine for the prevention of dengue disease in endemic regions; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://www.biopharmaglobal.com/2019/05/02/first-fda-approved-vaccine-for-the-prevention-of-dengue-disease-in-endemic-regions/

68 Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta, GA: CDC; 2021 [citado 10 Abr 2021]. Vacuna contra el dengue; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://www.cdc.gov/dengue/es/prevention/dengue-vaccine.html

69 Rodríguez Milord D. Vigilancia de la salud pública, un instrumento para la eficiencia y sostenibilidad del sistema de salud cubano. Rev Cubana Hig Epidemiol. [Internet]. 2014 Dic [citado 2020 Jul 31] ;52(3): 286-289. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000300001

70 Fariñas Reinoso A, Coutin Marie G, Rodríguez Milord D. Una reflexión histórica sobre la vigilancia en salud en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2009 [citado 04 Abr 2020];35(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662009000200012

71 Ministerio de salud de Chile [Internet]. Santiago: CENABAST; c2020 [actualizado 24 Ene 2020; citado 4 Abr 2020]. Vigilancia epidemiológica. 2016]; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://www.minsal.cl/epidemiologia/

72 Álvarez Valdés ÁM, Díaz Pantoja C, García Melian M, Piquero Valera ME, Alfonso Berrio L, Torres Rojo Y, et al. Sistema integrado de vigilancia para la prevención de dengue. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2007 [citado 12 Mar 2020]; 59(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602007000300003

73 Rodríguez Milord D. Las Unidades de Análisis y Tendencias en Salud dentro del sistema de Vigilancia en Salud de Cuba 2006 [Internet]. La Habana: INFOMED; c1999-2014 [citado 2020 Jul 31]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/uats/articulos_files/uats.pdf

74 Cuba. Ministerio de Salud Pública. La vigilancia en salud pública.[Internet]. La Habana: MINSAP; 2012. [citado 18 junio 2021]. Disponible en:https://temas.sld.cu/vigilanciaensalud/acerca-de/la-vigilancia-en-salud/

75 Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta, GA: CDC; [citado 28 Ago 2020]; Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems; [aprox.20 pantallas]. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm

76 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2001 [citado 28 Ago 2020]; Guías para el diseño, implementación y evaluación de sistemas de vigilancia epidemiológica de lesiones; [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: https://www.paho.org/Spanish/HCP/HCN/VIO/guidelines-5-sp.pdf

77 Galindo Santana BM. Diseño, implementación y evaluación de la vigilancia de eventos adversos a vacunas en Cuba. 1999-2010 [tesis doctoral]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2013 [citado 04 Abr 2020]. Disponible en: http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=216

78 Galindo B, Peláez O, Galindo M, León M, Concepción D, Estruch L, et al. Vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix para prevenir la influenza AH1N1 en Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2011 [citado 04 Abr 2020];63(3):231-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000300006

79 World Health Organization. Dengue Control-Control Strategies [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [citado 10 Mar 2020]. Disponible en: https://www.who.int/denguecontrol/control_strategies/en/

80 Guzmán MG, Vázquez S, Álvarez M, Pelegrino JL, Ruiz D, Martínez PA, et al. Vigilancia de laboratorio de dengue y otros arbovirus en Cuba, 1970-2017. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2019 Abr [citado 04 Abr 2020]; 71(1):e338. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602019000100008

81 Mas Lago P. Dengue fever in Cuba in 1977: some laboratory aspects [Internet]. Washington, DC: PAHO Scientific Publication;1979 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: https://www.semanticscholar.org/paper/Dengue-fever-in-Cuba-in-1977%3A-some-laboratory-Lago/0703e88b3c44cded90b9f758491c08165e3855da

82 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 1986 [citado 04 Abr 2020]. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic; [aprox. 1 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/27250

83 Kouri G, Mas P, Guzmán MG, Soler M, Goyenechea A, Morier L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: rapid diagnosis of the etiologic agent. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington:OPS;1983 [citado 04 Abr 2020]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/27380?locale-attribute=pt

84 Valdivia I, Palenzuela A, Herrera R, Silva C, Feal S, Alcántara D, et al. UMELISA Dengue IgM PLUS: Nuevo ensayo para la detección de IgM anti-Dengue por SUMA. Rev Latinoamericana de Microbiología. 2002;44(4).

85 Vázquez S, Valdivia I, Sánchez A, Calzada N, Guzmán MG. Evaluación del sistema diagnóstico UMELISA Dengue IgM plus. Archivos Venezolanos de Medicina Tropical [Internet]. 2007 [citado 19 Mar 2020]; 5(1):4-18. [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: https://ww.google.com/search?q=Vázquez+SEvaluación+del+sistema

86 Vázquez S, Valdés O, Pupo M, Delgado I, Álvarez M, Pelegrino JL, et al. MAC-ELISA and ELISA inhibition methods for detection of antibodies after yellow fever vaccination. J Virol Methods [Internet]. 2003 [citado 04 Abr 2020];110(2):179-84. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12798246/

87 Santiago GA, Vergne E, Quiles Y, Cosme J, Vázquez J, Medina JF, et al. Analytical and clinical performance of the CDC real time RT-PCR assay fordetection and typing of dengue virus. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2013 Jul [citado 19 Mar 2020];7(7):e2311. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708876/

88 Grobbelaar AA, Weyer J, Moolla N, Jansen van Vuren P, Moises F, Paweska JT. Resurgence of Yellow Fever in Angola, 2015-2016. Emerg Infect Dis [Internet]. 2016 Oct [citado 19 Mar 2020];22(10):1854-5. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5038398/

89 Khan AW, Nasim Z, Zahir F, Khan MA, Ali A, Ali S, et al. Resurgence of yellow fever in Brazil: Overview and possible control options. Acta Microbiol Immunol Hung [Internet]. 2017 [citado 04 Abr 2020];64(3):353-6. Disponible en: https://akjournals.com/view/journals/030/64/3/article-p353.xml

90 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 1994 [citado 19 Mar 2020]. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control; aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/40300

91 World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed [Internet]. Geneva: WHO; 1997 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/41988

92 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; [citado 12 Mar 2020]. Mejores prácticas para la prevención y el control del dengue en las Américas. Informe estratégico 7; [aprox. 135 pantallas]. Disponible en: https://docplayer.es/5095065-Informe-estrategico-7-mejores-practicas-para-la-prevencion-y-el-control-del-dengue-en-las-americas.html

93 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2007[citado 12 Mar 2020]. La Estrategia Integrada contra el Dengue (EGI-Dengue); [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4501:2010-dengue-estrategia-gestion-integrada-prevencion-control-dengue&Itemid=41038&lang=es

94 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2019 [citado 12 Mar 2020]. Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales en las Américas; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51787

95 Organización Mundial de la Salud 2017. Respuesta mundial para el control de vectores 2017–2030, (Versión 5.4). Documento de contexto para informar las deliberaciones de la Asamblea Mundial de la Salud en su 70ª reunión. Disponible en: https://www.who.int/malaria/areas/vector_control/Draft-WHO-GVCR-2017-2030-esp.pdf

96 Castro Peraza, MA. Empoderamiento comunitario para la prevención del dengue: una experiencia cubana de introducción a la práctica. [tesis doctoral]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”; 2015

[citado 10 Mar 2020]. Disponible en: http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=638

97 Bisset Lazcano JA, Rodríguez Coto, MM. Estrategias de control de *Aedes aegypti.* En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial *Ciencias* Médicas; 2016 [citado 10 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

98 World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: New Edition [Internet]. Geneva, WHO; 2009. [citado 04 Abr 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188

99 Toledo Romani ME. Ensayos comunitarios en la prevención del dengue: de la investigación formativa a la práctica. [tesis doctoral]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2009 [citado 10 Mar 2020]. Disponible en: http://tesis.sld.cu/index.php? P=FullRecord&ID=561

100 Gubler DJ. Emerging vector-borne flavivirus diseases, are vaccines the solution? Expert Rev Vaccines. [Internet]. 2011 [citado 10 Mar 2020];10(5):563-65.Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.11.35

101 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2000 [citado 04 Abr 2020]. Definiciones de casos. Dengue. Boletín Epidemiológico. 2000; [aprox. Disponible en: https://www.paho.org/spanish/sha/be_v21n2-casos.htm

102 Laferte J, Pelegrino JL, Guzmán MG, González G, Vázquez S, Hermida C. Rapid diagnosis of Dengue virus infectionusing a novel 10-microliter IgM antibody capture ultramicro ELISA assay (MAC-micro ELISA Dengue). Adv Modern Biotech. 1992;1(19):4.

103 Pérez Cabrera S. "Epidemia de dengue". [tesis]. La Habana: Facultad "Diez de Octubre Universidad de Ciencias Médicas; 2006.

104 Guzmán MG, Álvarez A, Vázquez S, Álvarez M, Rosario D, Peláez O, et al. Epidemiologic studies on dengue 3 in Playa municipality, Havana.

Cuba. 2001-2002. Int J Infect Dis [Internet]. 2012 Mar [citado 04 Abr 2020]; 16(3):e198-e203. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971211002499?via%3Dihub

105 Álvarez AM, San Martin J, Guzmán MG. Vigilancia integrada del dengue. En: Guzmán MG. Dengue [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016 [citado 14 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

106 Sanchez L, Cortinas J, Peláez O, Gutierrez H, Concepción D, Van der Stuyft P. Breteau index threshold levels indicating risk for dengue transmission in areas with low Aedes infestation. Trop Med Int Health [Internet]. 2010 [citado 19 Mar 2020];15:173-5. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3156.2009.02437.x

107 Sánchez L, Sebrango C, Abad Y, Peláez O, Shkedy Z, Van der Stuyft, P. Reproduction number, turning point, and total number of cases during a dengue outbreak in Playa Municipality, Havana City. Tropical Medicine and International Health [Internet]. 2011 Nov [citado 19 Mar 2020];16(S1):73. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/278739890

108 Louis VR, Phalkey R, Horstick O, Ratanawong P, Wilder-Smith A, Tozan Y, & Dambach P. (2014). Modeling tools for dengue risk mapping-a systematic review. International journal of health geographics, 13(1), 1-15. Disponible en https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25487167/

109 Valdés García, LE. Aportes al conocimiento del dengue y dengue hemorrágico en Santiago de Cuba. [tesis doctoral]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”; 2016 [citado 10 Ago 2020]. Disponible en: http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=656

110 Gómez - Dantes H, San Martín JL, Danis-Lozano R. La estrategia para la prevención y el control integrado del dengue en Mesoamérica. Salud Publica Mex [Internet]. 2011 [citado 10 Ago 2020]; 53 Suppl (3): S5349-57. Disponible en: https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5056

111 Quesada Aguilera JA, Quesada Aguilera E, Rodríguez Socarras N. Diferentes enfoques para la estratificación epidemiológica del dengue.

AMC [Internet]. 2012 [citado 10 Ago 2020]; 16 (1): 109-123. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000100014

112 Zambrano P, Romero L, Gómez S, Padilla J, Vera M, Mendigaña F, et al. Situación actual de dengue: 2008-2013 [Internet]. Colombia: Ministerio de salud. 2014 [citado 12 Jul 2020]: Disponible en: https://www.minsalud.gov.co

113 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2016 [citado 04 Abr 2020]. Number of reported Cases of Dengue and severe dengue (SD) in the Americas, by country. Epidemiological Week / EW 52 (Updated February 6, 2017); [aprox.3 pantallas]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-dengue-cases-jan-26-ew-52.pdf

114 World Health Organization. Weekly epidemiological record. Dengue vaccine: WHO position paper-July 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [citado 04 Abr 2020]. Disponible en: https://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1

115 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2011 [citado 04 Abr 2020]. Redes de relacionamiento estratégico de la OPS/OMS: conceptos y lecciones aprendidas; [aprox. 3 pantallas].Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/3568

116 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2016[citado 04 Abr 2020]. Alerta epidemiológica infección por virus Zika; [aprox. 20 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50675/EpiUpdate7

117 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2016 [citado 12 Mar 2020]. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31448

118 Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, Hummel KB, Johnson JA, Rose L, et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. MMWR [Internet]. 2016 Jun [citado 04 Abril 2020];65(21). Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6521e1.pdf

119 Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: CDC; 2017 [citado 04 Abr 2020]. Directrices provisionales para interpretar los resultados de la prueba de anticuerpos contra el virus del Zika; [aprox. 11 pantallas]. Disponible en: http://medbox.iiab.me/modules/en-cdc/espanol.cdc.gov/enes/mmwr/volumes/65/wr/mm6521e1.htm_s_cid=mm6521e1_w

120 González D, Martínez R, Castro O, Serrano T, Portela D, Vázquez S, et al. Evaluation of some clinical, humoral, and imagenological parameters in patients of dengue haemorrhagic fever six months after acute illness. Dengue Bull [Internet]. 2005 [citado 19 Mar 2020]; 29:79-84.Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/164021

121 American Health Organization [Internet].Washington, DC: PAHO; 2014 [citado 04 Abril 2020]. State of the Art in the Prevention and Control of Dengue in the Americas; [aprox.3 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/31171

122 Kourí G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. Rev Panam Salud Publica [Internet].2006[citado 4 abril 2020];19(3):143-145. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/7992?locale-attribute=eshttps://iris.paho.org/handle/10665.2/7992?locale-attribute=es

123 Fuentes González O. Vectores del dengue. Transmisión e interacción virus-vector. En Guzmán, MG. Dengue [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.p. 153-161. [citado 19 Mar 2020].Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

124 Ruiz D. Estudio serológico y virológico a dengue en personas asintomáticas del Municipio de 10 de Octubre. [tesis]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”; 2008.

125 Zamora Gutiérrez A. Enfermedades emergentes y reemergentes. Rev Soc Bol Ped [Internet]. 2010 [citado 4 Abr 2020];49(3):143-4. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752010000300001

126 Paz Rodríguez NG, Nuila Zapata IS. Caracterización epidemiológica de la epidemia 2002, Dengue Clásico y Dengue Hemorrágico en la Región Sanitaria Metropolitana, Tegucigalpa, Honduras. [tesis]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma; 2002. [citado 09 agosto 2020].

Disponible en: https://repositorio.unan.edu.ni/5546/

127 Bianco M. El Dengue y las mujeres [Internet]. Argentina: Artemisa Noticias; 2009 [citado 09 Ago 2020]. Disponible en: http://www.feim.org.ar/pdf/Noticias/07042009-Artemisa_El_dengue___y_las_mujeres.pdf

128 Salgado DM, Rodríguez JA, Garzón M, Cifuentes G, Ibarra M, Vega MR, et al. Caracterización Clínica y Epidemiológica de Dengue Hemorrágico en Neiva, Colombia, 2004. Rev. salud pública [Internet]. 2007 [citado 09 Ago 2020]; 9 (1):53-63. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642007000100007&lang=es

129 Yunus E. National guidelines for clinical management of Dengue Syndrome. Malaria & Vector Borne Diseases Control Control Directorate. Directorate General of Health Services Ministry of Health & Family Welfare & WHO [Internet]. Bangladesh; 2000 [citado 09 Ago 2020]. Disponible en: http://www.sdnbd.org/sdi/issues/health/dengue/other/dng.PDF

130 Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de Nicaragua. Análisis de la situación de cuatro problemas de salud en Nicaragua. Bol Epid. 47 [Internet] Managua: 2004. [citado 28 Ago 2020]. Disponible en: https://www.pesquisa.bvsalud.org

131 Bravo JR, Guzmán MG, Kourí G. Why dengue hemorrhagic fever in Cuba? Individual rish factor for dengue hemorrhagic fever/ dengue shock syndrome (DHF/DSS).Trans R TropMedHyg.1987; 81(5): 816-20.

132 Ohainle M, Balmaseda A, Macalalad AR, Tellez Y, Zody MC, Soborio S, et, al. Dynamics of dengue disease severity determined by the interplay between viral genetics and serotype-specific immunity. Sci Transl Med [Internet]. 2011 [citado 19 Mar 2020];3: (114):114-128. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517192/

133 Guzmán MG. Factores de riesgo de dengue hemorrágico: hospedero-virus. En: Dengue [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016 [citado 14 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/

134 Porter KR, Beckett ChG, Kosasih H, Tan RI, Alisjahbana B, Rudiman P, et, al. Epidemiology of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in a Cohort of Adults Living in Bandung, West Java, Indonesia. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2005 [citado 19 Mar 2020];72(1):60-6. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728868

135 República de Cuba. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Series demográficas 1982-2002 [Internet]. La Habana: ONEI; 2005 [citado 10 Jul 2020]: Disponible en: https://www.onei.gob.cu/

136 Tejera JF. Las manifestaciones clínicas en el diagnóstico del dengue. [tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas. Facultad "Julio Trigo López"; 2008.

137 Martínez R, Díaz F, Villar L. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. Biomédica [Internet]. 2005 [citado 16 Mar 2020];25(3):412-16. Disponible en: https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1365

138 Romero-Vega L, Pacheco O, De la Hoz-Restrepo F, Díaz-Quijano FD. Evaluación de la notificación del dengue durante una epidemia, Colombia. Rev Saúde Pública [Internet]. 2014 [citado 16 Mar 2020];48(6):899-905. Disponible en: https://www.scielo.br/j/rsp/a/hyZZRbZNswfCjRTTvpbMCXF/?lang=es

139 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2016 [citado 12 Mar 2020]. Autoridades de salud debaten acciones contra los virus transmitidos por mosquitos como el zika y el dengue; [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12641:health-leaders-discuss-action-against-mosquito-borne-viruses-zika-dengue&Itemid=1926&lang=es

140 Bisset JA, Marquetti MC, Rodríguez M. Contribución de estudios entomológicos sobre *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Retrospectiva y retos para su control en Cuba, 1981-2016. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2017 [citado 04 Abr 2020]; 69(3). [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/253/18

141 Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales: una mina de información sobre salud pública mundial 2014 [Internet]. Ginebra: OMS; 2014 [citado 04 Abr 2020]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/handle/10665/112817

142 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2016 [citado 12 Abr 2020]. Enfermedades infecciosas desatendidas en las Américas: Historias de éxito e innovación para llegar a los más necesitados; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/31399

143 Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature [Internet]. 2013 [citado 04 Abr 2020]; 496(7446):504-7.Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651993/

144 Fuentes O. Vectores del dengue. Transmisión e interacción virus-vector. En: Guzmán MG. Dengue [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;2016 [citado 14 Mar 2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/dengue_cap11.pdf

145 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2017 [citado 04 Abr 2020]. Informe final sobre los Objetivos de Desarrollo del Milenio relacionados con la salud en la Región de las Américas; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/34114

146 Ministerio de Salud Argentina [Internet]. Buenos Aires: Subsecretaría de Innovación Pública de la Jefatura de Gabinete de Ministros; 2016 [citado 04 Abr 2020]. Salud en emergencias y desastres; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/salud/desastres

147 Palomino Moral PA, Grande Gascón ML, Linares Abad M. La salud y sus determinantes sociales. Desigualdades y exclusión en la sociedad del siglo XXI. Rev Int Sociol [Internet]. 30 de junio de 2014 [citado 2 de agosto de 2021];72(Extra_1):45-70. Disponible en: https://revintsociologia.revistas.csic.es/index.php/revintsociologia/article/view/587

148 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS;2012 [citado 04 Abr 2020]. Determinantes e inequidades en salud. Salud en las Américas. Capítulo 2;[aprox.75 pantallas]. Disponible en: https://www3.paho.org/salud-en-las-americas-2012/index.php?option=com_content&view=article&id=58:health-determinants-and-inequalities&Itemid=165&lang=es

149 Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2020 [citado 04 Abr 2020]. Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud- Qué es, por qué y cómo?; [aprox. 10 pantallas]. Disponible en: https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/about_csdh/es/

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR

PRODUCCIÓN CIENTIFICA DEL AUTOR CONTENIDA EN LA TESIS.

1. **Peláez O**, Tejera J, Ayllón M, Del Rico J, Guzmán MG, Mas P. La vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana. 1997-2016. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2018;70(2):1-17.
2. **Peláez O**, Guzmán MG, Mas Bermejo P. Control de un brote de dengue en La Habana. Su repercusión posterior en la vigilancia clínico sero-epidemiológica. Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2017;7(2):42-56.
3. Guzmán MG, Valdés L, **Peláez O**. Dengue en Cuba. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016
4. Guzmán MG, Álvarez A, Vázquez S, Álvarez M, Rosario D, **Peláez O**, et al. Epidemiologic studies on dengue 3 in Playa municipality, Havana. Cuba. 2001-2002. Int J Infect Dis [Internet]. 2012 Mar;16(3):e198-e203
5. **Peláez O,** Sánchez L, Mas P, Pérez S, Kourí G, Guzmán MG. Prevalence of febrile syndromes in dengue surveillance, Havana City, 2007. MEDICC Review [Internet]. 2011 Abr;13(2):47-51.
6. **Peláez O**, Sánchez L, Mas Bermejo P, Pérez Cabrera S, Kourí G, Guzmán MG. Prevalencia de síndromes febriles en la vigilancia del dengue. Ciudad de La Habana, 2007. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2010;48(1):3-14.
7. Guzmán MG, **Peláez O**, Kouri G, Quintana I, Vázquez S, Pentón M, et al. Caracterización final y lecciones de la epidemia de dengue 3 en Cuba, 2001-2002. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2006;19(4):282-9.
8. **Peláez O**, Guzmán MG, Kourí G, Pérez R, San Martín JL, Vázquez S, et al. Dengue 3 epidemic, Havana, 2001. Emerg Infect Dis [Internet]. 2004;10(4):719-22.

OTRAS PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS CON EL TEMA DE LA TESIS.

1. **Peláez O**. Más P. Brotes, epidemias, eventos y otros términos epidemiológicos de uso cotidiano. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2020;46(2).

2. Guzmán MG, Vázquez S, Álvarez M, Pelegrino JL, Ruiz D, Martínez PA, **Peláez O**, et al. Vigilancia de laboratorio de dengue y otros arbovirus en Cuba, 1970-2017. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2019 Abr; 71(1):e338.

3. Estruch Rancaño L, Santín Peña M, Peláez Sánchez O, Molina Águila N, Sierra Pérez D, Muñiz Roque AM, et al. Guía para la asistencia de pacientes con dengue [Internet]. Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2012.

4. Galindo B, Peláez O, Galindo M, León M, Concepción D, Estruch L, et al. Vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix para prevenir la influenza AH1N1 en Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2011;63(3):231-

5. Sánchez L, Sebrango C, Abad Y, Peláez O, Shkedy Z, Van der Stuyft, P. Reproduction number, turning point, and total number of cases during a dengue outbreak in Playa Municipality, Havana City. Tropical Medicine and International Health [Internet]. 2011 Nov;16(S1):73

6. Sanchez L, Cortinas J, Peláez O, Gutierrez H, Concepción D, Van der Stuyft P. Breteau index threshold levels indicating risk for dengue transmission in areas with Aedes infestation. Trop Med Int Health [Internet]. 2010;15:173-5.

TRABAJOS DE TESIS.

1. Tesis de Máster en Epidemiología. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana: 2008. “Síndromes febriles en la vigilancia epidemiológica del dengue: Estudio de prevalencia, Cuidad de La Habana”. Autor **Otto R.**

Peláez Sánchez. Tutores: María G. Guzmán Tirado. Liset Sánchez Valdés. PhD. Eric Martínez Torres. PhD.

2. Tesis de Máster en Enfermedades Infecciosas. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad "Julio Trigo López". La Habana: 2008. “Las manifestaciones clínicas en el diagnóstico del dengue”. Autor: Juan F. Tejera Díaz. Tutores: **Otto R. Peláez Sánchez**. Ms C, Eric Martínez Torres., María G. Guzmán Tirado. PhD.
3. Tesis de Máster en Enfermedades Infecciosas. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad "10 de Octubre". La Habana. 2009. “Epidemia de dengue. Ciudad de La Habana. 2006”. Autora: Suzette Pérez Cabrera. Tutores: **Otto R. Peláez Sánchez**. Ms C, María G. Guzmán Tirado. PhD, Cristina N. Valdivia Onega. Ms C.

PRESENTACIÓN EN EVENTOS CIENTIFICOS.

1. **Peláez Sánchez O.** La vigilancia seroepidemiológica del dengue. Detección de un brote local. Conferencia presentada en el VII Curso internacional “El Dengue un desafío en el tercer milenio”. La Habana, Cuba. 2001.
2. **Peláez Sánchez O.** Epidemia cubana de dengue. 2001-2002. Conferencia presentada en la Convención Internacional. “Salud Pública 2002” La Habana, Cuba. 2002.
3. **Peláez Sánchez O.** “Dengue 3 La Habana”**.** Presentada en el VIII Seminario Internacional de Atención Primaria de Salud. La Habana; 2002.
4. **Peláez Sánchez O.** “Dengue y dengue hemorrágico. Experiencia cubana”. Mesa redonda presentada en el XVI Congreso Latinoamericano de Microbiología. La Habana, Cuba. 2002.

5. **Peláez Sánchez O.** “La vigilancia del dengue durante las etapas intensiva y de aseguramiento”. Conferencia presentada en el evento: “Dengue a un año de la victoria”. La Habana. 2003.

6. **Peláez Sánchez O,** Guzmán M G, Kourí G, Pérez R, San Martín JL Vázquez S, et al. “Dengue 3 epidemic, Havana, 2001”**.** Póster presentado en el “XI Congreso Internacional de Enfermedades Infecciosas”. Cancún, México. 2004.

7. **Peláez Sánchez O.** “Experiencia cubana en el control del dengue”. Presentado en el VIII Congreso Argentino de Epidemiología. Rosario, Argentina. 2004.

8. **Peláez Sánchez O.** “La vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue en La Habana” Presentado en el Simposio “25 años de experiencia en la lucha contra el dengue”. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana. 2007.

9. González D, Martínez R, Castro O, Serrano T, Portela D, Vázquez S, **Peláez Sánchez O,** et al**. “**Fiebre hemorrágica del Dengue. Aumento progresivo de su frecuencia con respecto a la duración de una epidemia. Dengue 3, La Habana. 2001-2002” Póster presentado en el VIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Medicina Tropical. La Habana. 2007.

10. **Peláez Sánchez O.** Tejera F**,** Martínez E. “Las manifestaciones clínicas en diagnóstico de dengue. La Habana. 2006” Presentado en el “Congreso 70 Aniversario del IPK”. 2009.

11. **Peláez Sánchez O**, Guzmán MG, Sánchez L. “Síndromes febriles en la vigilancia del Dengue: Estudio de prevalencia. La Habana. 2007”. Carter presentado en el “Congreso 70 Aniversario del IPK”. 2009.

12. **Peláez Sánchez O**, “La vigilancia del Dengue en Cuba. Presentado en mesa redonda en el Simposio de Dengue del “Congreso 70 Aniversario del IPK”. 2009.

13. **Peláez Sánchez O.** Experiencia cubana en el control de brotes epidémicos de Dengue. Conferencia presentada en el Simposio de Dengue del XI Curso Internacional de Dengue. IPK. 2009

14. **Peláez Sánchez O. "**La vigilancia del Dengue en Cuba Conferencia presentada en el curso práctico" del XII Curso Internacional de Dengue. IPK. 2011.

15. **Peláez Sánchez O.** "Los programas de prevención de las enfermedades transmisibles en Cuba". Presentada en la 11na muestra de experiencias exitosas en Epidemiologia, prevención y control y control de enfermedades. 31 octubre- 3 noviembre. 2011. Brasilia DF. Brasil.

16. **Peláez Sánchez O.** "Los programas de prevención de las Enfermedades Transmisibles en Cuba". Presentada en la Reunión de Jefes de Epidemiología de Las Américas. Brasil. Noviembre. 2011.

17. **Peláez Sánchez O.** La prevención, control y vigilancia de las enfermedades transmisibles en Cuba. Presentado en un panel del III Congreso Regional de Medicina Familiar y X Seminario Internacional de APS. La Habana. 12 al 16 de marzo. 2012.

PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS.

1. Kouri G, Guzmán MG, Castro O, Pérez A, Bisset J, Cantelar N, et al, (**Peláez Sánchez O.).** Detección, alerta y seguimiento de las epidemias de Dengue en Cuba 2000 y 2001-2002. Resultado Relevante. Fórum de Ciencia y Técnica IPK. **Premio anual de la Academia de Ciencias de Cuba. Premio especial del CITMA. 2003, por su impacto social.**

2. Guzmán MG, et al, (**Peláez Sánchez O.)** Impacto de las investigaciones virológicas en la caracterización, control y eliminación de la epidemia cubana de Dengue de 2006. **Resultado Relevante. Fórum de Ciencia y Técnica IPK. 2007. Premio Anual de la Academia de Ciencias de Cuba. 2008.**

3. Gala González A, et al, (**Peláez Sánchez O.).** Investigaciones operacionales para implementación del Reglamento Sanitario Internacional. 2005. Cuba. **Premio anual de la Academia de Ciencias de Cuba. 2014.**

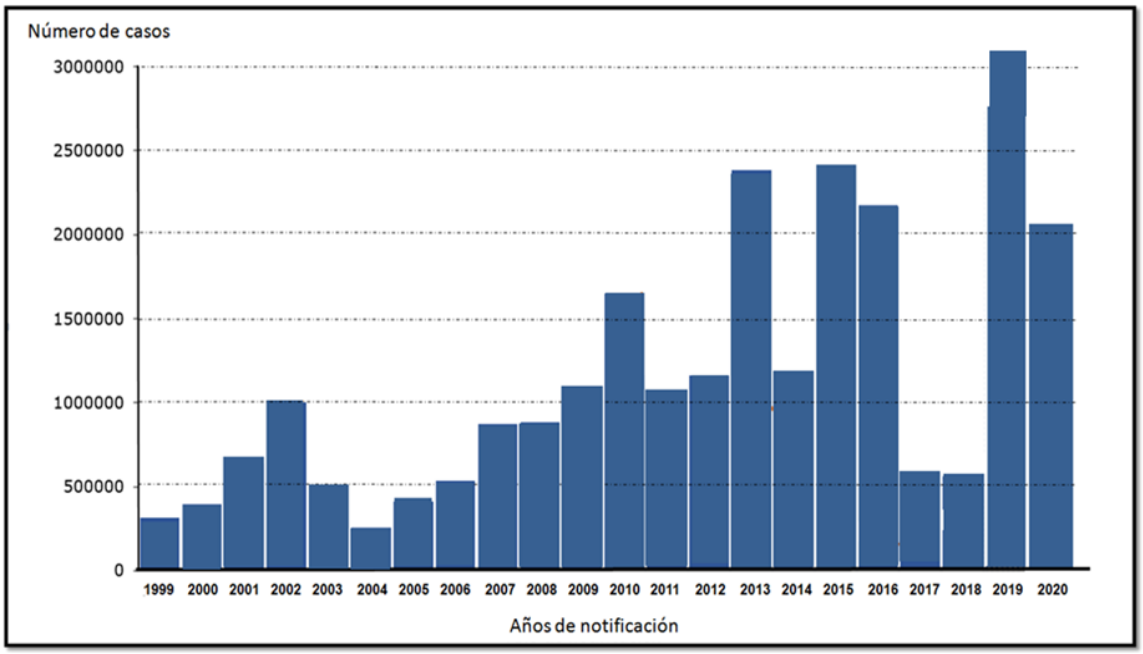
4. Guzmán MG. et al, (**Peláez Sánchez O.).** Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. **Premio Anual del MINSAP en la categoría "Libro". 2017**.

ANEXOS

ANEXOS.

Anexo 1

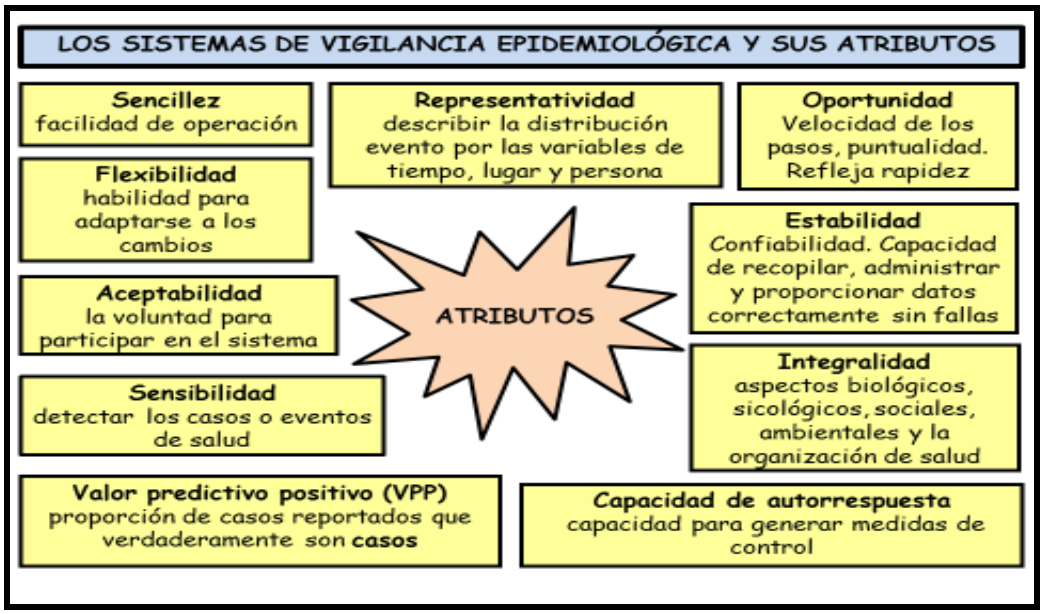
Casos de dengue por años de notificación. Región de las Américas. 1999-2020.



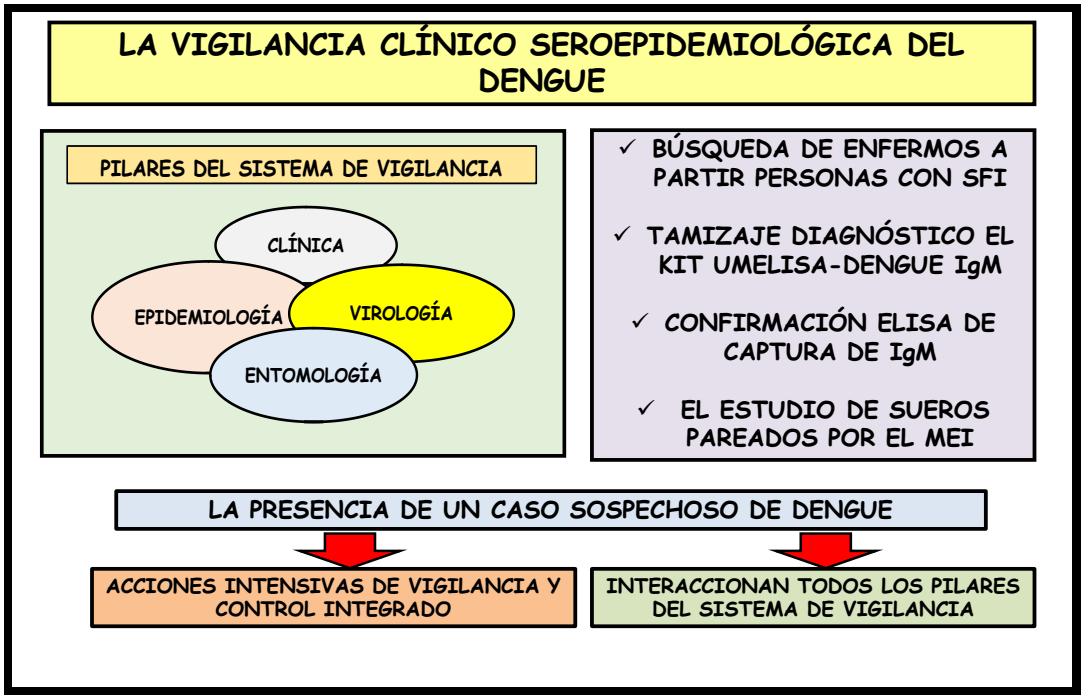
Fuente: Datos ingresados a la Plataforma de Información de Salud para las Américas (PLISA, OPS/OMS) por los Ministerios e Institutos de Salud de los países y territorios de la región.

Anexo 2

Atributos de los sistemas vigilancia epidemiológica.

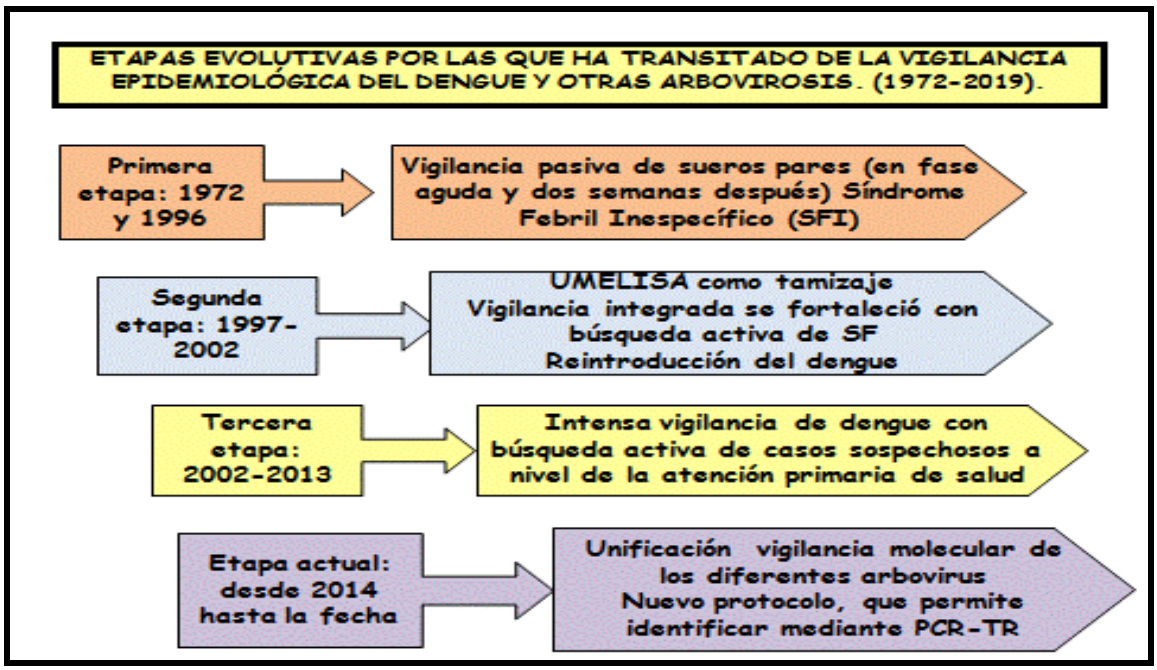


Anexo 3:
La vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue.



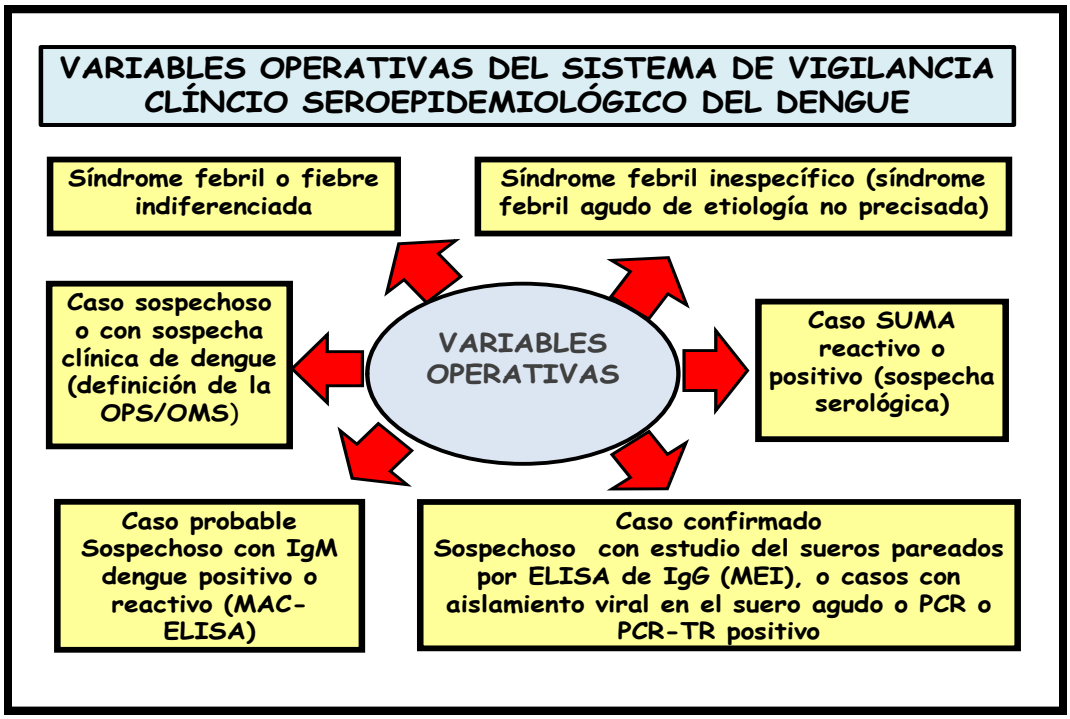
Anexo 4

Etapas evolutivas por las que ha transitado de la vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue y otras arbovirosis (1972-2019).



Anexo 5

Variables operativas del sistema de vigilancia clínico seroepidemiológica del dengue.



Anexo 6.

ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA PARA ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA DE DENGUE. MUNICIPIO PLAYA

Familia No:_____ Persona No:_____

Área de salud: _____ CMF #_____

Nombre: _____ **Edad**: _____ **Color de la piel**: B N M **Sexo**: M F

1. Antecedentes patológicos familiares:

( ) Enfermedad alérgica: Cuál: _____

( ) Alergia a medicamentos: Cuál: _____

2. Antecedentes patológicos personales:

( ) Úlcera gastroduodenal. ( ) Anemia Otra:_____

( ) Sikclemia ( ) Asma bronquial.

( ) Trastorno de la Coagulación. ( ) Diabetes mellitus

( ) Enfermedad alérgica: Cuál: _____

( ) Alergia a medicamentos: Cuál: _____

3. Padeció **dengue** durante la reciente epidemia 2001-2002 ( ) Si ( ) No
4. Estuvo ingresado por esta enfermedad en esta etapa. () Si ( ) No
5. Cuándo:_____
6. Dónde:_____
7. Si tuvo dengue en esta etapa, cuál de los siguientes síntomas presentó?:

   ( ) Fiebre ( ) Vómitos ( ) Cefalea

   ( ) Altralgias ( ) Mialgias ( ) Diarrea

   ( ) Dolor retroocular ( ) Malestar general ( ) Escalofríos

   ( ) Epistaxis ( ) Gingivorragia ( ) Sangramiento rectal

   ( ) Petequias ( ) Metrorragia ( ) Hematemesis

   ( ) Otro: _____

8. **Ocupación**

( ) Estudia ( ) Trabaja ( ) Ama de casa ( ) Jubilado ( ) Otro

9. Trabaja, estudia o permanece de forma regular en otro municipio de la ciudad.

   ( ) Si ( ) No Cual: _____.

10. Su casa o algunas de las manzanas cercana a su vivienda (100 metros) fue positiva a **Aedes *aegypti*** durante la epidemia 2001-2002? ( ) Si ( ) No
11. Tiene regularme depósitos de agua en la vivienda: ( ) Si ( ) No

    ( ) Tanques en azoteas ( ) Tanques en el patio ( ) Recipientes dentro de la vivienda

    ( ) Floreros Otros: _____

12. Ud. toma regularmente el multivit u otro tipo de vitaminas?. ( ) Si ( ) No
13. Ha viajado a las provincias orientales en los últimos 5 años? ( ) Si ( ) No

Médico de Familia: _____No. Registro Profesional:_____

MODELO DE RECOGIDA DE MUESTRA Y RESULTADOS
Fecha:_____

Familia No_____ Persona No _____

Área de salud: _____ CMF #_____

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: ____

RESULTADOS:
ELISA: Positivo _____ Negativo_____
TITULOS:

TITULO DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES:	D1	D2	D3	D4

Muestra tomada por: _____ Cargo: _____

Anexo 7
Cuestionario
Estudio de prevalencia de síndromes febriles en el contexto de la vigilancia del dengue.
Octubre 2007.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.
Esta será una investigación con alto beneficio para la salud de la población de la Provincia, en aras de profundizar en el conocimiento que se tiene sobre el funcionamiento del sistema de la vigilancia clínico seroepidemilógica del Dengue, en términos de conocer el riesgo de reaparición de un brote epidémico, por tanto su participación es enteramente voluntaria, ya que en ningún momento le reportará ningún perjuicio. La publicación de estos resultados será de forma colectiva y son exclusivos para los investigadores participantes y para tomar decisiones administrativas que permitan perfeccionar los sistemas de vigilancia del Dengue.

Firma del encuestado _____

DATOS GENERALES.
Municipio: _____ Manzana número_____

Dirección de la vivienda: _____
Nombre y apellidos del entrevistado _____
Número de personas que residen en la vivienda_____
Distribución por grupos de edades: menores de 1 año _____ 1 a 4 años_____ 5 a 14 años_____
15 a 24 años_____ 25 a 49 años_____ 50 a 64 años_____ 65 y más años_____.
Distribución por sexos: Masculinos _____ Femeninos_____

INFORMACIÓN DE LOS FEBRILES ACTUALES Y SU SEGUIMIENTO.
¿Algún miembro de la familia tiene fiebre hoy? Si___ No___
Número de personas con fiebre_____

Nombre y apellidos _____Edad_____Sexo_____
Días de evolución de la fiebre: 1er día (primeras 24 horas) _____ 2do día _____ 3er día_____
4to día ____ 5to día ____ 6to día_____ Con 7 ó más días de fiebre _____ ¿Cuántos?_____
La fiebre se acompaña de algún síntoma o signo: Si_____ No ____
¿Cuál?: Astenia___ Anorexia____ Cefalea____Dolor retrorbitario o a los movimientos oculares ____
Artralgias _____ Mialgias_____ Rash _____ Nauseas_____ Vómitos_____ Diarreas_____
Síntomas respiratorios_____ Disuria____. Otros cuáles?_____
Seguimiento del febril actual.
Una vez pasados 6 días del inicio del cuadro febril, este fue concluido con diagnóstico clínicos de:
Virosis inespecífica_____ síndrome febril inespecífico _____ sospecha de Dengue _____ IRA_____
EDA____ Sepsis Urinaria _____
Otro ¿cuál?_____.
Si diagnóstico de Virosis inespecífica, síndrome febril inespecífico o sospecha de Dengue ¿se realizó IgM Dengue?: Si _____ No_____ Fecha realización_____
Causa de la no realización de la IgM._____

Nombre del Encuestador _____ Firma_____

Anexo 8

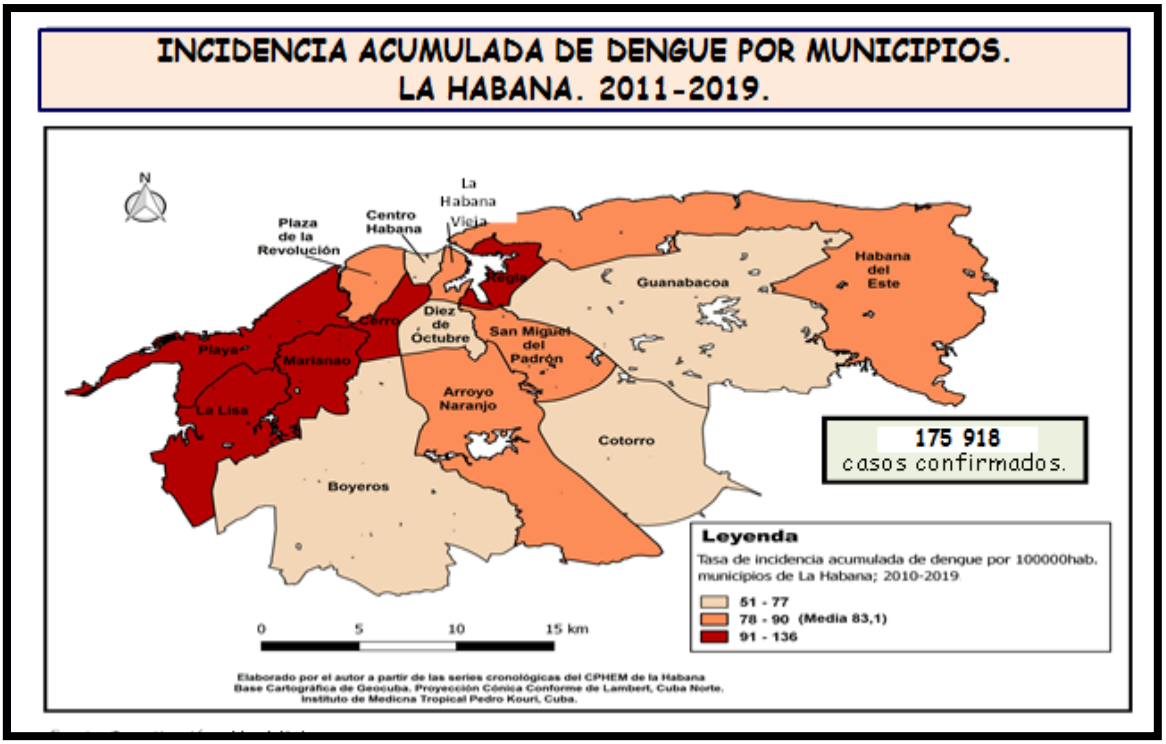
Encuesta clínica para pacientes febriles hospitalizados SFA con sospecha de dengue.
Hospital "Julio Trigo". 2008
Estudio: Las manifestaciones clínicas en el diagnóstico del dengue

Nombre(s):		**Apellidos:**	
Edad:	**Sexo: M__ F __**	**Raza: B__ N __ M __**	**HC:**
Municipio:		**Policlínico**	
APP:			
Fiebre en casa: No: _____ Si: _____		**Fecha inicio síntomas: _____**	
Fecha ingreso: Casa: _____		**Hospital: _____**	

Signos y síntomas	**Días desde el inicio de los síntomas**									
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Temperatura máxima										
Cefalea										
Dolor retrocular										
Mialgias										
Artralgias										
Anorexia										
Rash										
Dolor abdominal										
Vómitos										
Diarreas										
Hepatomegalia										
Hipotensión arterial										
Bradicardia										
Somnolencia										
Inquietud										
Prueba del lazo positiva										

Manifestaciones hemorrágicas	**Días desde el inicio de los síntomas**									
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Petequias										
Sangrado gingival										
Sangrado vaginal										
Hematemesis										
Enterorragia										
Hemoptisis										
Hematuria										

Otras manifestaciones	**Días desde el inicio de los síntomas**									
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Síntomas respiratorios										
Ascitis										
Derrame pleural										
Palidez										
Frialdad distal										
Pulso filiforme										
Retardo de llenado capilar										
Cianosis										

Anexo 9

Incidencia acumulada de dengue por municipios. La Habana. 2011-2019.