



Ciencia e innovación aplicadas a la enfermedad dengue y su manejo en países de América

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba

Autores principales: Eric Martínez Torres, Osvaldo Castro Peraza, Daniel González Rubio, María Guadalupe Guzmán Tirado

Filiación: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba

Palabras clave

dengue; dengue grave; signos de alarma; organización de la atención médica

RESUMEN

La enfermedad dengue y su forma clínica dengue grave continúan siendo uno de los grandes problemas epidemiológicos en el mundo. Sin embargo, la mortalidad asociada ha tenido una franca declinación en la región de las Américas después que los países han aprobado sus respectivas guías de manejo de enfermos siguiendo las pautas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En ese proceso, los profesionales cubanos han sido activos colaboradores y pioneros en la identificación de aspectos clave de la enfermedad y su manejo, así como en la organización de los servicios de salud. Estos han sido resultado de la investigación, la innovación y su posterior generalización, a cuyas salidas bibliográficas se hacen referencia en cada caso. En el presente trabajo se procede a la integración de estos resultados, así como a la evaluación de los impactos obtenidos de conjunto. El contenido científico de cada documento que se refiere ha sido validado en la práctica y ha contribuido a la formación de profesionales que han aplicado esquemas exitosos de manejo en Cuba y en los países de la región. Los equipos de los ministerios de salud, prácticamente de todos los países de la región, han sido asesorados por profesionales cubanos y se han obtenido resultados siempre satisfactorios y con gran impacto médico y social. También han tenido una participación directa en la elaboración de las guías nacionales, de la región y mundiales, que incluyen los aspectos de la nueva clasificación del dengue y la organización de los servicios de atención a pacientes durante las epidemias.

La enfermedad dengue y su forma clínica dengue grave continúan siendo uno de los grandes problemas epidemiológicos en el mundo (1). Sin embargo, la mortalidad asociada ha tenido una franca declinación en la región de las Américas después que los países han aprobado sus respectivas guías de manejo de enfermos siguiendo las

pautas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

La primera epidemia de fiebre hemorrágica dengue en el hemisferio occidental ocurrió en Cuba en el verano de 1981. La epidemia cubana de dengue fue considerada la de menor mortalidad en la historia. Ese logro fue el resultado de la aplicación

de los esquemas de manejo propios, y el resultado obtenido fue un conjunto de conocimientos y pautas para enfrentar con éxito futuras situaciones epidémicas de dengue. A partir de entonces fue muy solicitada la presencia cubana en países de la región, y su labor demostró gran efectividad. Lo antes referido fue resultado de diversos procesos de investigación e innovación (3) cuya generalización internacional e inclusión en las guías de manejo editadas por OPS y OMS han permitido extenderlos a nivel de región mediante capacitación sistemática y la adopción de medidas de reorganización de la atención médica en función de la epidemia, también como parte de la asesoría cubana.

Los objetivos del presente trabajo son integrar los resultados de la investigación, la innovación y la generalización en la caracterización de la enfermedad dengue, sus particularidades en grupos según edad y condición fisiológica, y estructurar las guías de su manejo según la nueva clasificación internacional. Así mismo, mostrar la contribución cubana a la organización mejor de los servicios de atención a enfermos, principalmente en períodos epidémicos, a la elaboración de documentos normativos nacionales y regionales, así como a la capacitación masiva de profesionales a los diferentes niveles, y exponer los impactos asistenciales, organizativos y sociales logrados en el período en los países de la región de las Américas.

Diseño metodológico

Se compilaron y resumieron las principales actividades de investigación, innovación y generalización realizadas en los últimos 30 años por profesionales médicos y de otras especialidades, principalmente del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), relacionadas con la enfermedad dengue y su atención, algunas a partir de los pacientes atendidos y sus entornos socioculturales, y otras relacionadas con la organización de los servicios asistenciales prestados en países de la región de las Américas.

Se identificaron los distintos impactos científicos, sociales y organizativos, y se relacionaron los artículos publicados que dieron salida a ese conjunto de nuevos conocimientos y nuevos métodos de enfrentar la enfermedad, así como otras publicaciones en forma de guías de manejo clínico de enfermos, libros o capítulos de libros.

Investigación

Caracterización de la enfermedad dengue en niños, adultos y embarazadas

Esta ha sido una tarea mantenida como parte de las labores del centro colaborador de la OMS/OPS para den-

que que radica en el IPK (4). La divulgación de las manifestaciones de las distintas formas clínicas de dengue ha sido tarea de investigadores cubanos desde la misma década de los años 80 del pasado siglo, cuando cual ocurrió la gran epidemia (5, 6) hasta épocas recientes (7, 8). También se realizó la caracterización del *shock* por dengue (9) y el estudio de la función cardiovascular en pacientes hospitalizados (10) y de algunos aspectos relacionados con el sistema nervioso central (11).

Esos aportes han sido incluidos en artículos y libros de texto de autores cubanos (12, 13) que han sido publicados a través del tiempo y en distintos países, algunos de los cuales han sido utilizados como material de estudio en períodos preepidémicos y epidémicos (14). Particular interés tiene la caracterización de la enfermedad en situaciones particulares como el caso de los niños menores de un año (15) y las embarazadas. Además de artículos, algunos de estos resultados generaron tesis doctorales (16).

Factores que determinan la gravedad de los enfermos

La edad y la raza habían sido identificadas en la población cubana en general como posibles factores para el desarrollo de formas graves de dengue (17). Sin embargo, otros de nuestros resultados mostraron que el factor más importante para agravar de dengue fue el carácter secundario de la enfermedad, o sea, tener anticuerpos heterotípicos por haber sido infectada la persona previamente con un serotipo de dengue diferente al que lo infecta en ese momento (18).

En efecto, 122 de 124 niños egresados de la terapia intensiva porque fueron casos graves debido a *shock* por dengue tuvieron esa característica, lo cual también evidencia otra verdad: que un enfermo con dengue primario también puede agravarse debido a otras razones, tal vez por tener otra condición que lo facilite, como es el caso de algunas enfermedades crónicas (19), una enfermedad hemolítica como la drepanocitosis (20) o por factores relacionados por la virulencia de la cepa infectante (21). Por tanto, todo paciente sospechoso debe ser seguido y se le debe vigilar la aparición de signos de alarma de *shock*, para iniciar tratamiento de modo precoz.

La infección secuencial (18) devino también en la principal explicación para las epidemias de dengue hemorrágico, como se conocía entonces el dengue grave (22, 23) y la importancia de la reintroducción de serotipos en la región (24, 25). Esos descubrimientos y otros sirvieron para nutrir las guías para la atención a pacientes (26, 27).

Ausencia de secuelas por dengue

El seguimiento de los niños que estuvieron graves o muy graves se hizo 2 años después de su egreso hospitalario, y

ninguno tenía secuelas (28). Otro grupo integrado por niños que tuvieron dengue en el primer año de vida fueron seguidos por varios años con técnicas neurofisiológicas y audiométricas hasta su ingreso en el primer grado de la escuela (edad de 6 años como promedio), y ninguno quedó con dificultad en el aprendizaje ni afectación neurosensorial (29).

La conclusión fue que el dengue diagnosticado a tiempo y bien tratado no es un peligro para el desarrollo neurológico de los pacientes, pero el seguimiento de los pacientes egresados estaba justificado y fue práctica complementaria de su atención durante la gravedad (30, 31).

Claves de un manejo exitoso

La demostración de que el *shock* y no las hemorragias era la condición más frecuentemente asociada al fallecimiento de niños con dengue permitió reconstruir la historia natural de la enfermedad. Así, en el estudio de 72 menores de 15 años fallecidos, se constató que el quinto día era el día de la muerte, y el cuarto día de la enfermedad había sido, como promedio, el día del *shock*, casi siempre recurrente, mientras que durante el día previo a este, o sea el tercer día, casi todos los niños presentaron síntomas digestivos, tales como dolor abdominal intenso y vómitos, entre otras manifestaciones como irritabilidad o somnolencia, generalmente a la caída de la fiebre. Después estos signos fueron considerados como "de alarma" por cuanto anunciaban la inminencia del *shock* (32, 33).

Esto ha sido reiteradamente validado por estudios realizados en pacientes de diferentes edades y momentos epidémicos (34, 35). La identificación de algún signo de alarma constituye el principal criterio para iniciar el tratamiento de rehidratación por vía intravenosa y hacer la prevención del *shock*. La vigilancia de esos signos en cada caso y el inicio precoz del aporte de líquidos por vía intravenosa utilizando soluciones cristaloides fueron determinantes para mejorar el pronóstico de la enfermedad y se convirtieron en el aporte principal de las publicaciones sobre el tema (36, 37) y el núcleo de las recomendaciones contenidas en las guías de manejo (38, 39).

Nueva clasificación internacional del dengue

Atendiendo a la gran confusión existente en los países con respecto a la aplicación de la clasificación del dengue (40) resultó de singular importancia la presencia cubana en el Proyecto DENCO (dengue control) del TDR y la Unión Europea, cuyo principal logro fue disponer de una nueva clasificación internacional del dengue. La investigación, realizada entre 2005 y 2009, fue el estudio prospectivo que incluyó a más de 1700 casos confirmados en 7 países (4 países asiáticos y 3 latinoamericanos; estos últimos fueron coordinados por profesionales del IPK) (41).

El estudio mostró que la mejor clasificación del dengue era binaria: dengue y dengue grave, la cual tenía un 96 % de sensibilidad y un 100 % de especificidad. Además, en este estudio se demostró la pertinencia de los signos de alarma inicialmente utilizados en Cuba, pues el dolor abdominal intenso, el sangrado de mucosas y el estupor fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes que presentaron los pacientes con dengue hasta 24 h antes de agravar, y fueron estadísticamente significativas, particularmente en el grupo de edad pediátrica, lo cual ha sido ratificado en otros estudios como el realizado en 18 países (42). La presentación y el debate tuvieron lugar en la sede de la Organización Mundial de la Salud, en Ginebra, y se adoptó la clasificación de la enfermedad en dengue y dengue grave, que es la que se utiliza actualmente y aparece en los documentos normativos sobre la enfermedad (43, 44).

El primer país en adoptar y aplicar exitosamente la Clasificación Clínica y las Guías para el Manejo de Casos de Dengue fue Bolivia, a partir de una asesoría de profesionales del IPK con motivo de una importante epidemia en Santa Cruz de la Sierra en 2009. Esto fue precedido por un estudio exploratorio apoyado principalmente en datos clínicos que puso en evidencia la opinión favorable de los médicos del lugar con respecto a la facilidad de aplicación y notable eficacia para identificar precozmente al paciente que iba a agravar. El resultado posterior fue excelente, por lo cual el Ministerio de Salud de ese país editó sus propias guías para el manejo de casos de dengue, con colaboración cubana e incorporando en ellas la nueva clasificación de la enfermedad y su manejo clínico, incluidos los signos de alarma de shock por dengue (las primeras a nivel mundial) (45).

La herramienta diagnóstica de los signos de alarma ya había sido aplicada satisfactoriamente en Cuba (46) y en otros países de América Latina y el Caribe (47), donde se obtuvieron buenos resultados tanto por su elevada sensibilidad para la identificación precoz de pacientes en riesgo de morir como por su utilidad para el manejo temprano del *shock* por dengue y otras complicaciones, ya que demostró su factibilidad en todos los escenarios, incluida la atención primaria (48).

Aplicación y aceptación de la nueva clasificación del dengue

La introducción de nuevos conceptos y una nueva clasificación del dengue fue acompañada por investigaciones (49), como el Proyecto OUCRU (Oxford University Research Unit) sobre la Aplicación y Aceptación de la nueva Clasificación del Dengue en profesionales de Ecuador, de 2009 a 2012, también conducente a publicaciones (50, 51) y una tesis doctoral (52). En este estudio, mediante la combinación de técnicas

cuantitativas y cualitativas, quedó evidenciada la preferencia de los profesionales ecuatorianos de la salud por la nueva clasificación de la enfermedad, pues con la anterior existían casos que no podían ser clasificados, y porque este enfoque les permitía ir por delante de las complicaciones. El estudio en Ecuador fue realizado por cubanos y ecuatorianos en la zona de Guayaquil, con acompañamiento de OUCRU (Oxford Research Unit, en Vietnam) utilizando técnicas mixtas de investigación cuantitativa y cualitativa. Se hizo evidente la superioridad del nuevo método para clasificar la enfermedad y tomar decisiones en la práctica asistencial.

Una reunión para conocer los criterios de su utilización fue convocada en el año 2013 por OPS y se celebró en el propio IPK, La Habana. Contó con la participación de representantes de 11 países de la región de las Américas e invitados de otras, y en ella hubo consenso acerca de la utilidad y factibilidad de utilización de la clasificación.

Innovación

Si entendemos que innovar es aplicar o introducir en la práctica algo nuevo o mejorado que de alguna manera modifique o transforme la realidad de manera positiva, es evidente la importancia de la presencia y participación de investigadores cubanos en el conocimiento y la organización de la atención a enfermos y personas presuntamente afectados por el dengue en la región de las Américas. Estos han utilizado diversas modalidades y formas de colaboración para aportar los elementos científicos y demás resultados relacionados con la enfermedad.

Aplicados en conjunto, esas contribuciones han logrado una mejor comprensión del dengue como enfermedad única y una actuación más oportuna y mejor para con los enfermos, lo que ha traído como resultado una marcada reducción de las muertes y de los gastos necesarios. El presente resultado es la recopilación de múltiples y diversos resultados parciales en investigación, innovación y generalización, obtenidos en el tiempo a lo largo y ancho de la geografía americana. El IPK, como integrante del sistema nacional de salud cubano y parte del MINSAP, como integrante del Polo Científico y parte de la Universidad Médica Cubana ha liderado estas acciones, así como los eventos, talleres, cursos y publicaciones relacionados con el tema.

Durante más de 30 años, Cuba, y el IPK en particular, han estado haciendo aportes al conocimiento de la enfermedad dengue y al manejo de los enfermos los cuales se han estado introduciendo en la práctica social mediante la realización de asesorías, cursos y talleres, así como la ejecución de proyectos de investigación e innovación en distintos países de la región de las Américas. Esta labor ha incluido la participa-

ción directa de profesionales cubanos en el enfrentamiento a emergencias en esos lugares, tanto en el trabajo organizativo como utilizando varias formas de capacitación en diferentes escenarios.

Enfrentamiento directo a emergencias epidémicas de dengue en los países de la región

Los “signos de alarma” demostrados por primera vez en Cuba fueron definidos como “un grupo de signos y síntomas que anuncian la inminencia del *shock* por dengue” e incorporados a la atención de los enfermos y a la capacitación impartida por asesores cubanos desde las primeras epidemias de dengue que ocurrieron en los países de la región de las Américas en la segunda mitad de la década del 80 y primera mitad de la década del 90. La primera ocurrió en Nicaragua en 1985 y permitió integrar un equipo multidisciplinario con especialistas de ese país para la elaboración de un documento normativo que el Ministerio de Salud (MINSA) aprobó y extendió a todos los departamentos, con lo cual se interrumpió la secuencia de muertes que ya comenzaba. Se constituyó entonces un cuerpo de acciones para enfrentar epidemias de esta enfermedad (53). Después fueron Colombia y Perú los países que recibieron esta asesoría en 1990, así como Brasil a partir de 1991, lo cual se repitió en este país 5 veces en años siguientes, desde 1993 hasta 2015. Entre 1993 y 1995 los países fueron Guatemala, Surinam, Ecuador, Honduras y México, y entre 2000 y 2007, El Salvador, Ecuador, Bolivia, Paraguay. En 2009, Argentina y Bolivia por segunda vez.

En cada país se dejó un informe con recomendaciones particulares según el caso (54-56). En dos de ellos se dejó, además, el manuscrito de un libro sobre dengue que fue publicado por la Universidad Autónoma de Santo Domingo, República Dominicana, en 1985 (57) y el Instituto Nacional de Salud de Colombia en 1990 (58), sin otro interés que contribuir a la divulgación de los conocimientos sobre la enfermedad y su tratamiento.

Asesorías en temas de manejo masivo de casos y organización del enfrentamiento a epidemias (1994-2013)

Este tipo de asesoría abarcó a países como México, Guatemala, Honduras y Costa Rica, así como a Colombia, Venezuela, Surinam, Ecuador, Brasil y Perú. Todos comenzaban a tener brotes de dengue con casos graves y muertes. Además, fueron asesorados República Dominicana, en el área del Caribe, así como algunos países anglófonos, como Jamaica, Trinidad y Tobago y Barbados.

Siempre se capacitó al personal médico y paramédico a partir de la valoración de casos clínicos con el equipo local y

se dejaron documentos normativos para la reorganización de los servicios asistenciales, que fueron elaborados en trabajo conjunto con esos especialistas.

Capacitación: talleres y eventos afines

Reconociendo que la capacitación es imprescindible para que haya innovación, las actividades docentes han sido parte importante de la investigación aplicada al dengue y su manejo. Algunos ejemplos son los siguientes: Argentina (Buenos Aires), Jamaica (Kingston) y México (Cuernavaca), cursos sobre dengue y su manejo impartidos por profesores del IPK, durante las décadas de los años 1990 y 2000. La Harvard University. School of Public Health (Boston, USA) organizó un fórum sobre dengue en abril de 2003, donde participaron conferencistas cubanos invitados.

Otros lugares donde se impartieron estas actividades principalmente docentes fueron: Venezuela (2005): I Jornada Internacional de Actualización en Dengue. Estrategias para su Prevención y Control en la Región Central del País (Maracay, Carabobo, Valencia); Ecuador (Guayaquil y Machala, 2006): Ciclo de Conferencias sobre Dengue, así como Cuba (Taller de actualización de nuevas herramientas para el Programa de Sostenibilidad en la Prevención y Control del Dengue) y Bolivia (Santa Cruz de la Sierra), en 2009: Primer Taller Nacional de Dengue, organizado por el Ministerio de Salud y Deportes en coordinación con la Brigada Médica Cubana y profesores del IPK de Cuba.

A continuación le sucedieron Panamá (2012): Taller subregional para la Capacitación en dengue y Chikungunya; Cuba, 2013: Taller OPS para evaluar aplicación de las Guías Clínicas de Dengue, con sede en IPK; Cuba, 2014: Taller "Guías clínicas cubanas sobre dengue: influencias en el conocimiento de la enfermedad y la organización del sistema" (Taller OPS/IPK, Palacio de las Convenciones), y en 2014: Taller: "Clínica de dengue" en el marco del VIII Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología. También se realizaron talleres de capacitación en la utilización de las guías nacionales para el manejo integral de pacientes con dengue: Cerro y A. Naranjo, La Habana, 2013; Ciego de Ávila, 2014; Santiago de Cuba, 2015, Cienfuegos, 2015, y La Habana, en 2015: Taller de expertos. Dengue y Dengue Grave, IPK, 2015.

En Trinidad Tobago, Port of Spain, en diciembre 8-11 de 2015 participó un conferencista en la reunión de la Regional Network of Surveillance of dengue and other vector-borne Diseases, y en Panamá, en 2016, en el Primer Taller subregional para Mesoamérica y el Caribe hispano para capacitar en el uso de las guías para dengue en la región de las Américas (segunda edición 2015) e Instrumento para el diagnóstico clínico y atención al paciente con sospecha de arbovirosis.

También en BRASIL, Brasilia, 2017. OPS/OMS. Primer Taller Internacional Asia-América Latina sobre Diagnóstico, Manejo Clínico y Vigilancia del Dengue, y El Salvador, San Salvador, 2018. Taller para el desarrollo de la Primera Edición de la Guía de Arbovirosis para la Atención de Enfermos en la Región de las Américas.

En Cuba, La Habana, en 2016 y 2017: Reunión Regional para La Estrategia de Vigilancia y Control de las arbovirosis y el Taller Exploring Opportunities for Arbovirus Research Collaboration. Noviembre 28-30, así como el Taller: Neurología en los tiempos del zika. Complicaciones neurológicas asociadas a las infecciones por arbovirus, en el IPK, La Habana, 2017. Y cada 2 años el Curso Internacional de Dengue, con sede en el IPK, que llegó en 2017 a su 15ta. edición y se ha extendido a otras arbovirosis, como zika, chikungunya y fiebre amarilla. El curso ha tenido más de 1000 participantes procedentes de países de todos los continentes, principalmente de América Latina.

Guías de manejo en países de la región

La Organización Panamericana de la Salud, a finales de la década de los años 80, convocó a especialistas de la región para elaborar las guías para el control del dengue. La sección de atención a pacientes fue encargada a los investigadores del IPK. El documento elaborado fue presentado y discutido *a posteriori* en cada una de las subregiones del continente comenzando por Sao Paulo para los países del cono sur y terminando en reunión de países del Caribe inglés, hasta publicarse oficialmente en 1994 la versión en idioma inglés, y en español el año siguiente.

En este documento aparece por primera vez de manera oficial la obligada identificación de los signos de alarma que preceden al cuadro clínico del *shock* por dengue. Durante ese lapso de tiempo, prácticamente todos los países han elaborado sus Guías Nacionales tomando como documento rector el de la OMS/OPS, por ejemplo, Bolivia (2009) y Argentina (2010) Brasil (2011 y 2016) y la propia Guía Cuba (2012). Anteriormente, ya habían elaborado dicho documento Nicaragua (1985), Perú (1990) y Costa Rica (1993).

Generalización

Estrategia de gestión integrada para dengue y las demás arbovirosis

A partir de la publicación de las guías de la Organización Mundial de la Salud se inició a la generalización en la región el empleo de la nueva clasificación, a saber: dengue y dengue grave, en sustitución de la anterior de fiebre por dengue

(FD), fiebre hemorrágica dengue (FHD) y síndrome de *shock* por dengue (SCD) la cual era utilizada para el diagnóstico final del paciente, o sea, para la notificación de caso y la vigilancia epidemiológica, aunque el manejo de los enfermos se hacía mediante la identificación de los signos de alarma, que ya se había generalizado en la región.

Se elaboró entonces el programa para la gestión integrada de su aplicación, con participación de investigadores cubanos del IPK: México en 2002 y Brasil en 2003 fueron los primeros que elaboraron su estrategia (EGI-dengue). Además, hubo participación en el First International Seminar on News Technologies for Prevention and Control of Dengue (Oct 15-16/2007) y el 2nd. Forum of Science and Technology for Dengue (Oct 17-18/2007), ambos en Belo Horizonte (Brasil). También en el WHO Meeting for the TDR/PAHO Guidelines for the Diagnosis, Treatment, Prevention and Control of Dengue, Ginebra, April/2009 y reunión de la Regional Network of Surveillance of dengue and other vector-borne diseases. Port of Spain, Trinidad Tobago, diciembre 8-11, en 2015.

Participación en elaboración y presentación de guías panamericanas y mundiales

La participación del IPK en elaboración de las primeras Guías Clínicas de Dengue para la Región de las Américas, en 1994, fue determinante porque en ese documento aparecen por primera vez los signos de alarma de dengue grave, tal como posteriormente ha sido demostrado e incorporado, suscitó documentos normativos. Esta guía fue presentada en reunión de Sao Paulo, en esa fecha, convocada para todos los países de la región, y fue publicada el año siguiente.

En el 2009 se participó en la elaboración de la Guía de Dengue de la Organización Mundial de la Salud, a partir de los resultados del estudio DENCO. También en 2010, en La Paz, Bolivia se participó en la versión regional del documento rector.

La Reunión para la elaboración de "Herramienta para el diagnóstico y control de las Arbovirosis", celebrada en Washington, en febrero del 2016, tuvo la significación de que por vez primera se ampliaban las orientaciones hasta abarcar enfermedades como el zika y el chikungunya, y su resultado fue la edición de una Guía para las Arbovirosis, no solamente dengue. Esto fue seguido de participaciones sucesivas en la Reunión Regional en San Juan, Puerto Rico; en la Reunión para la Estrategia Regional, en Bucaramanga y en la Reunión OPS/MINSAP en Cuba, todas realizadas en el 2016, y constituyeron parte de la Estrategia de Gestión Integrada para el Enfrentamiento de los Arbovirus como Centro Colaborador OPS-OMS para dengue, con sede en el IPK.

Impacto: beneficios científicos y sociales

Con la integración de todo lo anteriormente expuesto, se han logrado impactos científicos, organizativos y sociales a nivel de la región de las Américas.

Impacto científico

- Caracterización de la enfermedad dengue en adultos y niños, incluyendo sus formas graves e inusuales (59)
- Contribución a la nueva clasificación del dengue, actualmente aceptada por la OMS y OPS (60, 61).
- Demostración de la efectividad de los criterios de manejo, mediante la utilización temprana de soluciones cristaloides, sin coloides ni transfusión de plaquetas (62, 63).

A partir de las primeras investigaciones que evidenciaban las regularidades de esta enfermedad, se desarrolló un método clínico para el manejo y la observación de los pacientes, que incluía la identificación temprana de signos de alarma para iniciar a tiempo la reposición de fluidos. Se elaboraron las pautas de tratamiento y pautas organizacionales que permitieron y todavía permiten el tratamiento temprano de los pacientes, así como la prevención de la gravedad y la muerte, pues prevenir o tratar precoz y adecuadamente el *shock* significa evitar la muerte, al prevenir otras complicaciones (grandes hemorragias, coagulación intravascular generalizada, fallo múltiple de órganos), que en realidad son complicaciones del *shock* prolongado y recurrente más que complicaciones del dengue, tal como se reconoce en importantes obras internacionales de terapia intensiva (64).

Impacto social

- Disminución marcada de mortalidad por dengue en la región. Desde 2013, los países de América han notificado cada año más de 2 millones de casos de dengue. Sin embargo, la mortalidad y letalidad han disminuido en los últimos 5 años, lo cual es atribuible, al menos en parte, a la utilización de la nueva clasificación clínica de la enfermedad presente en las guías de manejo de casos regionales y las de cada país y al esfuerzo realizado para que los facultativos hagan uso de esa herramienta, tal como ha sido reconocido por el Programa Regional de Dengue (figura 1). Con la llegada de otras arbovirosis a la región, la OPS ha elaborado una herramienta para facilitar el diagnóstico diferencial y el manejo de dengue, chikungunya y zika, –también con participación de especialistas del IPK– que contiene de modo integrado los contenidos anteriormente expuestos (65).

No solo en el territorio nacional los profesionales cubanos de la salud aplican los principios del manejo de casos de dengue para prevenir gravedad y muerte, sino en los lugares a donde los lleva la colaboración internacional a través de la Brigada Henry Reeve. A su regreso a Cuba, la declaración del jefe de la brigada enviada a Piura, Perú, informó a la prensa que en los casi 3 meses de colaboración, los 987 casos de dengue con signos de alarma habían sido correctamente diagnosticados y tratados, sin fallecimiento.

- Ausencia de secuela neurológica por dengue ni afectación intelectual en niños que tuvieron dengue en los primeros años de vida (66).
- Criterios confiables del manejo del dengue en el hogar. En 1997, en Santiago de Cuba, ocurrió un brote epidémico por DEN-2. La propia dirección del IPK acompañó en el terreno al Ministro de Salud Pública de Cuba en la conducción de esta epidemia. Todas las capacidades de camas en los hospitales de la ciudad fueron rápidamente ocupadas para ofrecer la atención médica adecuada y vigilar los signos de alarma. Además, se habilitaron camas en centros educacionales convertidos en hospitales con personal médico y enfermeros de la propia provincia y otros procedentes de otras provincias. Las referidas acciones resultaron insuficientes y se tomó la decisión de llevar la atención médica a los propios hogares de

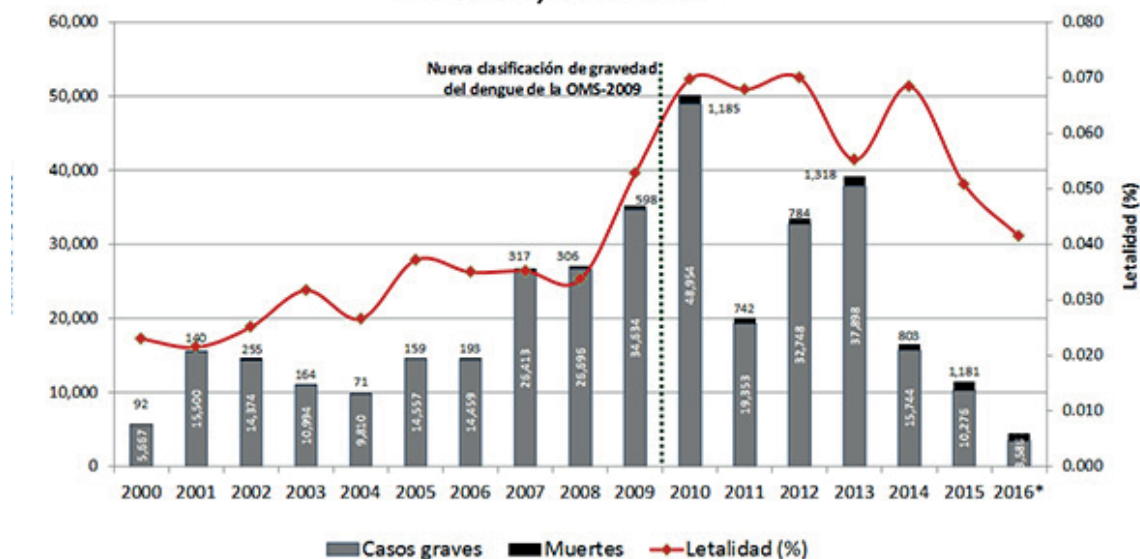
los enfermos con dengue o sospechosos de dengue. Esa decisión marcó un hito en la estrategia cubana contra el dengue, pues en lo adelante sería la atención primaria de salud (APS) (67) el principal escenario de ese enfrentamiento, tanto en acciones de prevención a través del control vectorial como en la atención a enfermos.

Para eso, se impartió una capacitación emergente a todos los médicos y enfermeras de los distintos distritos en los cuales estaba organizada la salud pública en esa ciudad. Se establecieron las pautas para el ingreso en el hogar. Además, se impartió educación para la salud al paciente y su familia en su propio hábitat, que incluía la identificación de petequias, signos de alarma u otra alteración que requiriera su traslado al centro de salud más próximo: policlínico u hospital, lo cual estimulaba el autocuidado y la participación de cada paciente y su familia en la atención. El resultado obtenido fue excelente y demostró todo lo que puede hacerse en ese primer nivel de atención.

Impacto organizativo

- Disponer en la región de las Américas y en cada país de guías para la atención a pacientes con dengue y dengue grave.
- Programa básico de capacitación a profesionales.
- Plan de organización de los servicios durante epidemias.

Casos graves, muertes y letalidad por dengue en las Américas, 2000-2016*



Fuente: Programa Regional de Dengue OPS/OMS.
* Actualizado hasta SE #37, 2016

Fig. 1. Gravedad, mortalidad y letalidad por dengue en los países de América (2000-2016).

En la actualidad, los signos de alarma están presentes en los documentos normativos de la Organización Mundial de la Salud, de la Organización Panamericana de la Salud y en las Guías Cubanas para el manejo integral de pacientes con dengue, lo cual han hecho luego las autoridades de salud de Brasil y República Dominicana –ambas con participación de asesores del IPK–. También lo han hecho los restantes países de la región, y están presentes en las más autorizadas y recientes revisiones sobre dengue, en las cuales se da respuesta a las principales críticas que ha recibido la clasificación.

También figuran en libros de dengue editados en Cuba (68), México (69), Argentina (70) y Brasil (71), así como en capítulos dedicados al dengue en libros de infectología escritos en Chile (72) y Brasil (73). Una obra brasileña de coautoría cubana (74) mereció el premio de la Asociación de Editoras Universitarias Brasileñas en el 2016. Más recientemente, la obra *Dengue*, publicada por ECIMED en Cuba en el 2016, fue ganadora del Premio Nacional de la Salud en la categoría de Mejor Libro del Año. En ella participaron 34 colaboradores, la mayoría del IPK (75).

Conclusiones y recomendaciones

Aplicados en conjunto, las contribuciones referidas han logrado una mejor comprensión del dengue como enfermedad única (76) y una actuación más oportuna y mejor para con los enfermos, lo que dio como resultando una marcada reducción de las muertes y de los gastos. Este resultado es la recopilación e integración de múltiples y diversos resultados parciales en investigación, innovación y generalización, obtenidos en el tiempo a lo largo y ancho de la geografía americana.

Lo anterior incluye la caracterización de la enfermedad dengue, considerando sus particularidades según edad y condición fisiológica y otras enfermedades concurrentes (77), así como la estructuración de las guías de su manejo según la nueva clasificación internacional, la contribución cubana a la organización mejor de los servicios de atención a enfermos, principalmente en períodos epidémicos, la elaboración de documentos normativos nacionales y regionales y la predicción de formas graves de dengue (78), así como a la capacitación masiva de profesionales a los diferentes niveles (79,80).

El IPK, como integrante del sistema nacional de salud cubano y parte del MINSAP y de la Universidad Médica Cubana ha liderado estas acciones, así como los eventos, talleres, cursos y publicaciones relacionados con el tema, y los impactos asistenciales, organizativos y sociales logrados durante el período en los países de la región de las Américas. Su principal recomendación es darle continuidad y extenderlos a las demás arbovirosis (81).

Referencias bibliográficas

1. Leta S, Jibat Beyene T, Clercq EM, Amenu K, Kraemer MUG, Crawford W. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *International Journal of Infectious Diseases* 67 (2018) 25-35
2. Torres JR, Orduna TA, Piña-Pozas M, Vázquez-Vega D, Sarti E. Epidemiological Characteristics of Dengue Disease in Latin America and in the Caribbean: A Systematic Review of the Literature. *J Trop Med.* 2017;8045435
3. Martínez E, Zamora F, Castro O, Gonzalez D, Guzman MG, Kouri G. Contribución de Cuba y del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" para evitar las muertes por dengue. *Rev Cubana Med Tropical* Vol. 69, No. 3, 2017
4. Guzmán MG, Martínez E, Riverón R, Kourí G. 1987. Clinical and serologic study of Cuban children with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *PAHO Bull (Washington)* 2(3):270-278
5. Martínez E, Vidal B, Moreno O, Guzmán E, Douglas B, Peramo ST. 1984. "Dengue:Hemorrágico: correlacion clinicopatologica", (ECIMED), La Habana. P.p. 1-116
6. Dotres C, Fallat G, Carpio R, Hernández E, Martínez E. 1987. Some clinical issues in Hemorrhagic Dengue epidemics. *Cuadernos de Saude Publica (Rio de Janeiro)* 3(2): 148-157.
7. Martínez E, Izquierdo A. Dengue en el niño, en: DENGUE (Guzman MG, ed.) Dengue. Habana. Ed. Ciencias médicas; 2016. ISBN: 978-959-212-909-2.
8. Castro O, González D. Dengue/Guadalupe Guzmán. Autor del Capítulo 16, Cuadro Clínico de dengue en los adultos, y Capítulo 17, Tratamiento del dengue. Editorial Ciencias médicas. ISBN: 978-959-212-909-2
9. Maron GM, Escobar GA, Hidalgo EM, Clara AW, Minnear TD, Martínez E, et al. Characterization of Dengue Shock in pediatric patients in El Salvador. *Pediat Infect Dis J.* 2011; 30(5): 449-50.
10. Vidal B, Martínez E, Peramo ST. 1985. Endocardic damage in hemorrhagic dengue. *Rev.Cub.Ped.* 57(2): 146-151
11. Martínez E. 1990. Dengue and Central Nervous System. *Jornal de Pediatría (Rio de Janeiro)* 66(6/7): 117-120
12. Martínez E. DENGUE, en: Texto de Pediatría, Tomo V -Enfermedades Infecciosas- Disponible on line en INFOMED, Cuba, 2008
13. Martínez E (2012). Dengue. In *Textbook of Pediatrics*, Havana Medical University (S. Valdés Martín, A. Gómez, and J.M. Báez, editors) ECIMED, La Habana
14. Martínez E. 1995. Dengue y Dengue Hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud Pública de México* 37 Suppl: 29-44. México
15. Martínez E, Guzmán MG, Valdés M, Soler M, Kourí G. 1993. Fiebre dengue y dengue hemorrágico en infantes con infección primaria. *Rev.Cub.Med.Trop.* 42(2): 97-101
16. López Barroso R. Dengue y embarazo. Tesis Doctoral. Tutor: E. Martínez. IPK, 2017
17. Ayllón L, Martínez E, Kourí G, Guzmán MG, Paradoa M. 1989. Host factors in Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome. *Rev.Cub.Ped.* 61(4): 498-517.
18. Guzmán MG, Kourí G, Martínez E. 1991. Sequential Infection as Risk Factor for Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome (DHF/DSS) during the 1981 Dengue Hemorrhagic Cuban Epidemic. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)* 89(3): 367.

19. Horstick O, Toledo JP, Leyanna G, Martínez E, Adhara L, Han W, Coelho G, Runge-Ranzinger S. 2015. Relevance of Non-communicable Comorbidities for the Development of the Severe Forms of Dengue: A Systematic Literature Review" (PNTD-D-15-00010R4
20. Limonta D, González D, Capó V, Torres G, Pérez A, Rosario D, Roche- Rodríguez R, Alvarez M, Guzmán M. Fatal severe dengue and cell death in sickle cell disease during Havana dengue epidemic. *Int J Infect Dis.* 2009;13:e77-e78
21. Rodríguez- Roche R, Blanco A, Díaz G, Henningsson R, González D, Santana E, Alvarez M, Castro O, Fontes M, Vignuzzi M and Guzmán MG. Increasing clinical severity during a dengue virus type 3 Cuban epidemic: deep sequencing of evolving viral populations. *Journal of Virology (JV102647-15R1)* Marzo 2016
22. González D, Castro OE, Kouri G, Pérez J, Martínez E, Vazquez S, Rosario D Cancio R, Guzmán MG. Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, Dengue 3 epidemic, 2001-2002. *Int J Infect Dis.* 2005 Sep;9(5):2
23. Castro O, González D, Pelegrino JL, Guzmán MG, Kourí GP. Dengue y Dengue Hemorrágico en Cuba. Aportes a la clínica y manejo de casos. *Rev. Panam Infectol* 2004;6(2):39-42.
24. Alvarez M, Rodríguez R, Bernardo L, Vázquez S, Morier L, González D, Castro O, Kourí G, Halstead SB and Guzmán MG. Dengue hemorrhagic fever caused by sequential dengue 1-3 virus infections over a long time interval: Havana epidemic, 2001-2002. *Am J Trop Med Hyg.* 75 (6),2006, pp 1113-1117.
25. Guzmán MG, Kourí G, Martínez E, et al. 1996. Dengue in Nicaragua, 1994. Reintroduction of serotype 3 in America. *PAHO Bull* 121(2).
26. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dengue. Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2ª. Edición, 2015.
27. MINSAP, CUBA. Guías Cubanas para el manejo integral de pacientes con dengue. ECIMED, La Habana, 2012. ISBN 978-959-212-741-8
28. Valdés L, Martínez E. 1984. Follow-up of children with severe forms of dengue. *Rev."16 de Abril"* 23(107): 26-36
29. Martínez E, Pérez MC, Guzmán MG, Rodríguez C, Valdés M, Hernández V, Kourí G. 1988. Lack of neurological damage in infants that suffered dengue in the 1981 cuban epidemic. *Arthropod borne Virus Information Exchange, Fort Collins, June 1988.* Pp. 161-164
30. Reyes M, Allen A, Martínez E. 1986. Follow-up of patients discharged with Hemorrhagic Dengue. *Rev.Cub. Enfermería.* 2(1): 68-77
31. Daniel González, Raiza Martínez, Osvaldo Castro, Teresita Serano, Daniel Portela, Susana Vázquez, Gustavo Kourí and María G Guzmán. Evaluation of some clinical, humoral and immunological parameters in patients of dengue haemorrhagic fever six months after acute illness. *Dengue Bulletin.* Vol 29 Dec. 2005
32. PAHO. Dengue. Guidelines for prevention and control, Washington, 1994
33. Martínez Torres E. Dengue. Editora FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2005, pp. 1-344
34. Consuegra Otero A, Martínez Torres E, González Rubio D, Castro Peraza M. Caracterización clínica y de laboratorio en pacientes pediátricos en la etapa crítica del dengue. *Rev Cub Pediatr* [revista en Internet]. 2019 [citado 2019 Abr 2]; 91 (2): e645. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/645/314>
35. Izquierdo Estevez A, Martínez Torres E. Utilidad de la identificación de los signos de alarma en niños y adolescentes con dengue. *Revista Cubana de Pediatría* [revista en Internet]. 2019 [citado 2019 Abr 2]; 91(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/644>
36. Usman HB1, Safitri I, Lum L, Martínez E, Kroeger A, Horstick O. Evidence of the use of intravenous rehydration for the treatment of plasma leakage in severe dengue of children and adults: a systematic review. *Pathogens and Global Health* 2014; 109 (1): 19-25.
37. Martínez E. Organización de la Atención Médica para enfrentar Epidemias de Dengue. *Rev Cubana Med Trop* 2009; 61(2).
38. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dengue. Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2ª. edición, 2015.
39. MINSAP, CUBA. Guías Cubanas para el manejo integral de pacientes con dengue. ECIMED, La Habana, 2012. ISBN 978-959-212-741-8.
40. Santamaria R, Martínez E, Kratochwill S, Soria C, Tan LH, Nuñez A, et al. Comparison and critical appraisal of dengue clinical guidelines and their use in Asia and Latin America. *J International Health* 2009, 1 (2):133-140.
41. Alexander N, Balmaseda A, Castelobranco Coelho I, Dimaano E, Tinh Hien T, Hung N, Jaenisch A, Lum L, Martínez E, Siqueira JB, et al. A multi-centre prospective study on dengue classification in four Southeast Asian and three Latin American countries. *Tropical Medicine & International Health* 16(8); 936-948, 2011.
42. Barniol J, Gaczkowski R., Vega Barbato E, Venâncio R, Salgado D, Martínez E, Soria C, Pleites EB et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:106 doi: 10.1186/1471-2334-11-106
43. Horstick O. J. Farrar, L. Lum, E. Martínez, J.L. San Martín, J. Ehrenburg, et al (2012): Reviewing the development, evident base, and application of the revised dengue case classification. *Pathogens and Global Health* 2012, 106(2):94-101.
44. Horstick O, Martínez E, Guzman MG, San Martín JL, Runge Ranzinger S, supported by the PAHO expert panel on dengue case classification. *WHO Dengue Case Classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas.* *Pathogens and Global Health* 2015; 109 (1): 19-25.
45. Servicio departamental de Salud. Santa Cruz-Bolivia Normas de diagnóstico y manejo del dengue. Ministerio de salud y deportes-Bolivia. 2009.
46. Zamora Ubieta F, Castro Peraza O, González Rubio D, Martínez Torres E, Sosa Acosta A. Guías prácticas para la asistencia integral al dengue [monografía en internet]. Ciudad de La Habana; 2006 [citado el 2 de noviembre de 2006]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/desastres/guia_dengue.pdf
47. BRASIL, Ministerio da Saude, Secretaria de Vigilancia em Saude, Departamento de Vigilancia Epidemiologica. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: criança. Brasília: Ministerio da Saude, 2011.
48. Deen J, Lum L, Martínez E, and Tan LH. Clinical management and delivery of clinical services (Chapter 2) in: *TDR/World Health Or-*

- ganization. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Third Edition, Geneva, 2009, pp. 25-54.
49. Martínez E. Del dengue hemorrágico al dengue grave. En: Dengue, M.G. Guzmán, editora. ECIMED, La Habana, 2016.
 50. Soria C, González D, Izquierdo A, Martínez E. Contribución de Ecuador a la utilización de la clasificación de dengue de la OMS 2009. *Rev Cub Med Trop*. 2017; Vol 69, No 2.
 51. Soria Segarra C, González Rubio D, Izquierdo Estévez A, Martínez Torres E. Aplicación y aceptabilidad de la Guía Clínica de Dengue OMS-2009: la percepción de Ecuador. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2018 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];40(4). Disponible en: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2486/3939_
 52. Soria Segarra C. Utilidad y Aplicación de las Guías Clínicas de Dengue en el Ecuador. Autora: Carmen Soria Segarra. Tutores: Dr. Eric Martínez, Dr. Daniel Gonzalez. IPK, 2018.
 53. Martínez E. Organización de la Atención Médica para enfrentar epidemias de dengue. *Rev Cubana Med Trop* 2009; 61(2).
 54. Figueredo R, Zamora F, Martínez E, et al. 1985. Guidelines for Prevention and Treatment of Hemorrhagic Dengue in Nicaragua. MINSA (ed). Managua, Nicaragua.
 55. Figueredo R, Martínez E, et al. 1990. Report on diagnosis, treatment and control of dengue in Peru. PAHO (Lima). pp. 1-200.
 56. Martínez E, Pizarro, et al. 1993. Guidelines for diagnosis and treatment of Dengue and Hemorrhagic Dengue. San José (Costa Rica), Organización Panamericana de la Salud, 1993.
 57. Martínez E. 1985. Dengue y Dengue Hemorrágico. 1985. Universidad Autónoma de Santo Domingo (ed), República Dominicana. Martínez E, Dotres C, Guzmán G, Kourí G (ed). pp. 1-223.
 58. Martínez E. 1990. Dengue Hemorrágico en Niños. Instituto Nacional de Salud, Colombia. pp. 1-140.
 59. Castro O, González D. Cuadro Clínico de dengue en los adultos, en: Dengue (Guzman MG, ed.) Dengue. Habana. Ed. Ciencias médicas; 2016. ISBN: 978-959-212-909-2.
 60. Farrar J, Hien TT, Horstick O, Hung NT, Jaenisch T, Junghanns T, Kroeger A, Laksono IS, Lum L, Martínez E, Simmons CP, Tami A, Tomashek KM, Wills B. Classifying Dengue Disease. *Am J Trop Med Hyg* 2013 vol. 89 no. 2 198-2202
 61. Akhar NA, Allende I, Balmaseda A, Castelobranco I, Martínez E. Correspondence. Regarding "Dengue –how to best classify it". *Clin Infect Dis*. 2012.
 62. Castro O, González D. Tratamiento del dengue, en: Dengue (Guzman MG, ed.) Dengue. Habana. Ed. Ciencias médicas; 2016. ISBN: 978-959-212-909-2.
 63. Vega Riverón B, Sánchez Valdés L., Cortiñas Abrahantes J, Castro Peraza O, González Rubio D, Castro Peraza M. Clasificación de dengue hemorrágico utilizando árboles de decisión en la fase temprana de la enfermedad. *Rev Cubana Med Trop* vol.64 no.1 Ciudad de la Habana ene-abr. 2012. ISSN 0375-0760
 64. Martínez E, Velazquez JC. 2002. Hemorrhagic Dengue. In: Intensive Care, Ruza M, (ed). Capitel-Norma Ediciones. Madrid, Spain, pp. 1760-1764.
 65. Organización Panamericana de la Salud. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis. Washington, D.C.: OPS; 2016.
 66. Martínez E. 1990. Dengue and Central Nervous System. *Jornal de Pediatria*. (Rio de Janeiro) 66(6/7): 117-120.
 67. Martínez E. Prevención de las muertes por dengue: un espacio y desafío para la Atención Primaria de Salud. *Pan Am J Public Health* (2006) 20: 60-74.
 68. Martínez E (2012). Dengue. In *Textbook of Pediatrics*, Havana Medical University (S. Valdés Martín, A. Gómez, and J.M. Báez, editors) ECIMED.
 69. Martínez E. DENGUE, en Gonzalez-Saldana N y otros (editores): *Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. Editorial Trillas, Ciudad México, 2015.
 70. La Martínez E. 1998. Dengue and Hemorrhagic Dengue. Edit. Univ. of Quilmes, Buenos Aires pp. 1-262.
 71. Martínez E. 2005. DENGUE. FIOCRUZ Editions, Rio de Janeiro
 72. Martínez E. 1997. Dengue in: *Infectious Diseases in Paediatrics* (Banfi A, ed) Edit. Mediterráneo, Santiago de Chile.
 73. Martínez E. 1994. Dengue, in: *Pediatric Infectology* (Farhat C, Carvalho E, Carvalho L,E, Succu KU, ed.). Ed Atheneu, Sao Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte. pp. 321-325
 74. Da Cunha RV, Martínez E. Manejo clínico do paciente com dengue; en Dengue, Valle D, Pimenta DN, da Cunha RV, editores. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil, 2015. pp. 221-246.
 75. Guzman, M.G. (editora) Dengue. La Habana, Editorial de Ciencias Médicas, 2016. ISBN: 978-959-212-209-2
 76. DENGUE INFECTION, in *NATURE REVIEWS*, 2016 (Dras. Maria Guadalupe Guzmán y Aliennys Izquierdo, y Dres. Duane Gubler, Scott Halstead y Eric Martinez
 77. González D, Limonta D, Bandera JF, Perez J, Kourí G, Guzmán M. Dual infection with dengue virus 3 and human immunodeficiency virus 1 in Havana, Cuba. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(4):318-20.
 78. MSc. Beatriz Vega Riverón, Dr. C. Lizet Sánchez Valdés, Dr. C. José Cortiñas Abrahantes, MSc. Osvaldo Castro Peraza, Dr. C. Daniel González Rubio, MSc. Marta Castro Peraza. Predicción de formas graves de dengue mediante métodos de reducción de dimensión y agregación de clasificadores. Publicado en forma de artículo en CD-ROM: I Conferencia Científica Internacional de la Universidad de Santi Spiritus Noviembre 2011. ISBN 978-959-250-703-3.
 79. Clinical Management of dengue, En: *Encyclopedia of Dengue*, MG Guzmán, AB Pérez, O Fuentes, E. Martínez, 2016.
 80. Maria G Guzmán, Otto Pelaéz, Gustavo Kourí, Ibrahin Quintana, Susana Vázquez, Macdelín Pentón, Luis C Avila y Grupo multidisciplinario para el control de la epidemia 2001- 2002*. Caracterización final y lecciones de la epidemia de Dengue 3 en Cuba, 2001-2002. *Rev Panam Salud Pública* 19 (4), 2006 282-89. * Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí: Delfina Rosario, Daniel González, Osvaldo Castro, Rosmari Rodríguez, Mailing Alvarez, Juan Bisset, Omar Fuentes, Manuel Díaz, José L Pelegrino y Eric Martínez. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología: Eugenio Córdova y Ana María Masa. Ministerio de Salud Pública: Juan Vázquez. Organización Panamericana de Salud: José L San Martín.
 81. Martínez-Torres E. DENGUE. *Estudios Avanzados* (University of Sao Paulo) 22 (64): 33-52, 2008.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

Eric Martínez Torres. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba. Correo electrónico: ericm@ipk.sld.cu y ericm@infomed.sld.cu

