



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Seroprevelencia de la infección por dengue en pacientes del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela

Gotera, Jennifer Lucila; Valero, Nereida Josefina; Ávila, Ayari Guadalupe; Linares, Johan Carlos; Chacín, Maricarmen; Bermúdez, Valmore

Seroprevelencia de la infección por dengue en pacientes del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 38, núm. 6, 2019

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964142008>

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Seroprevalencia de la infección por dengue en pacientes del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela

Seroprevalence of dengue infection in patients from the Endocrine and Metabolic Diseases Research Institute Dr. Félix Gómez, Venezuela

Jennifer Lucila Gotera

1Departamento de Salud Pública y Social. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Venezuela., Venezuela
jennifergotera@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0001-6242-5774>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964142008>

Nereida Josefina Valero

Carrera de Laboratorio Clínico. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa, Ecuador. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrete". Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela., Venezuela

 <http://orcid.org/0000-0003-3496-8848>

Ayari Guadalupe Ávila

1Departamento de Salud Pública y Social. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Venezuela., Venezuela

 <http://orcid.org/0000-0002-4590-5941>

Johan Carlos Linares

3Departamento de Ciencias Morfológicas. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela., Venezuela

 <http://orcid.org/0000-0003-2208-0593>

Maricarmen Chacín

4Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia., Colombia

 <http://orcid.org/0000-0002-5208-9401>

Valmore Bermúdez

4Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia., Colombia

 <http://orcid.org/0000-0003-1880-8887>

RESUMEN:

Introducción: El dengue constituye un grave problema de salud pública para Venezuela, una infección viral sistémica, autolimitada y transmitida por mosquitos. En los últimos 50 años, a nivel mundial, aumentó la incidencia 30 veces, con circulación de los cuatro serotipos virales.

Objetivo: Determinar la seroprevalencia de anticuerpos IgM e IgG contra el virus del dengue en los pacientes que acuden al Instituto de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, donde fueron incluidos 214 individuos sin discriminación de edad y sexo, a los cuales se les tomó una muestra de sangre por venopunción para determinar anticuerpos IgG e IgM contra el virus del dengue.

Resultados: La seroprevalencia en la población estudiada de anticuerpos IgG anti dengue fue de 95,7 %; y de anticuerpos IgM de 21,7%.

Conclusión: Se evidenció una alta prevalencia de anticuerpos IgG e IgM en la población estudiada. En todos los grupos etarios se encontraron personas seropositivas para IgM. Es necesario impulsar estrategias multisectoriales para el control de la transmisión del dengue.

PALABRAS CLAVE: Dengue, Prevalencia; Anticuerpos; Venezuela.

ABSTRACT:

Introduction: Dengue is a systemic, self-limited and mosquito-borne viral infection and a serious public health in Venezuela. In the last 50 years, the worldwide incidence increased 30 times with the four viral serotypes circulation.

Objective: To determine the seroprevalence of IgM and IgG antibodies against dengue virus in patients who attend the Endocrine-Metabolic Research Institute Dr. Félix Gómez, Venezuela.

Materials and Methods: A descriptive, cross-sectional study was conducted, which included 214 individuals without discrimination of age and sex, who were taken a blood sample by venipuncture to determine IgG and IgM antibodies against dengue virus.

Results: The seroprevalence in the studied population of anti-dengue IgG antibodies was 95.7%; and of 21.7% for IgM antibodies.

Conclusion: A high prevalence of IgG and IgM antibodies was evident in the population studied. Seropositive people for IgM were found in all age groups. It is necessary to promote multisectoral strategies for the control of dengue transmission.

KEYWORDS: Dengue, Prevalence; Antibodies; Venezuela.

INTRODUCCIÓN

El dengue representa un grave problema de salud pública para las regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo, el cual ha aumentado en las zonas urbanas y semiurbanas. Su diseminación con características epidémicas y endemo-epidémicas en extensas áreas de regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo, han hecho que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considere al dengue como la segunda infección re-emergente más importante entre las enfermedades tropicales y como una de las principales enfermedades virales transmitidas al hombre por la picadura de mosquitos vectores principalmente *Aedes aegypti*¹.

La infección es ocasionada por un virus ARN de la familia Flavivirus, del cual existen cuatro serotipos (o subespecies) estrechamente relacionados (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4), cada uno de los cuales puede producir la enfermedad², exhibiendo características antigénicas y serológicas diferentes y además pueden presentar variantes genéticas (genotipos y topotipos) dentro de un mismo serotipo relacionadas con la virulencia y la procedencia geográfica de la cepa. La infección por uno de los serotipos no genera inmunidad protectora a largo plazo contra los demás serotipos y una infección secundaria tiene más probabilidades de evolucionar a dengue grave^{3,4}.

Clínicamente, la enfermedad puede manifestarse como una forma benigna autolimitada de fiebre indiferenciada llamada fiebre por dengue (FD), o como formas más severas como la fiebre hemorrágica del dengue (FHD) y síndrome de choque por dengue (SCD), las cuales pueden ser fatales para el individuo^{5,6}. El desarrollo de FHD / SCD parece estar asociado a múltiples factores, como las características propias del hospedador, la virulencia de la cepa viral y la respuesta inmunológica; aun cuando estas interdependencias no han sido completamente definidas⁵⁻⁷.

El dengue en el mundo alcanza 50 millones de casos anuales, de los cuales 500.000 deben ser hospitalizados por fiebre hemorrágica de dengue y alrededor de 20.000 mueren. A partir de 1980, el problema del dengue en las Américas ha recrudecido notablemente y hoy es endémico en, al menos 100 países de África, las Américas,

el Mediterráneo Oriental, Asia Suroriental y el Pacífico Occidental⁸. En las primeras seis semanas del 2019 en la Región de las Américas se notificaron 99.998 casos de dengue (tasa de incidencia de 10,2 casos por 100.000 habitantes), incluidas 28 defunciones, 25.333 casos confirmados por laboratorio y 632 casos clasificados como dengue grave (0,63%)⁹.

La expansión global del dengue se debe a varios factores, entre ellas la amplia dispersión del *Aedes aegypti*, en gran parte del mundo tropical y subtropical, debido a una baja adherencia a los programas de control y a las condiciones socio-ambientales favorables a la expansión del vector que existen en estas zonas. El crecimiento poblacional, la urbanización creciente no planificada, los procesos migratorios, las dificultades en el abastecimiento de agua, el calentamiento global, la ecología del vector y la circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus, las pobres condiciones sanitarias y el deterioro en las infraestructuras de salud pública y su resultante limitado acceso a los cuidados de salud constituyen factores clave para la explosión de la enfermedad^{10,11}, situación que en los últimos años se ha venido presentando en nuestro país.

En la actualidad, no existe tratamiento específico contra el dengue; sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado la eficacia de una vacuna tetravalente como forma de prevenir el dengue grave y de reducir las hospitalizaciones^{12,13}.

Considerando que, en la actualidad el estado Zulia (Venezuela) es una zona endémica para dengue y anualmente se siguen registrando y atendiendo a un número considerable de pacientes con infección por este virus, el objetivo de este estudio fue determinar la seroprevalencia de anticuerpos IgM e IgG contra el virus del dengue en los pacientes que acuden al Instituto de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño de la Investigación

El estudio se encuentra enmarcado en una investigación tipo descriptivo, prospectivo, de corte transversal.

Población y muestra

Se estudiaron 214 individuos adultos (rango: 18 hasta 84 años) sin discriminación por sexo, etnia o procedencia, aparentemente sanos. Los pacientes acudieron al Centro Endocrino Metabólico Dr. Félix Gómez, de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, para la realización de pruebas de laboratorio de rutina durante el periodo comprendido entre abril 2017 y marzo 2018. Las muestras sanguíneas tomadas a estos pacientes fueron procesadas en la Sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zulia.

Obtención de la muestra

A cada paciente, se le tomó por venopunción una muestra de sangre completa sin anticoagulante (6 ml), la cual después de la retracción del coágulo fue centrifugada a 3000 rpm durante 10 minutos para la posterior obtención del suero. La infección activa al DENV fue confirmada por estudios serológicos a través de la determinación de anticuerpos IgM específicos o antígeno NS1 del virus dengue; igualmente se detectó la inmunoglobulina sérica isotipo G (IgG anti-dengue) específica. Las muestras (suero) de los pacientes fueron almacenadas a -20°C hasta su posterior procesamiento.

Técnicas de laboratorio para el procesamiento de las muestras

Detección de anticuerpos específicos IgM e IgG anti-dengue se realizó mediante la técnica ELISA de captura e indirecto, siguiendo las instrucciones del fabricante (HUMAN; Wiesbaden, Germany). Los resultados de los pacientes se obtuvieron por comparación con un valor de punto de corte, el cual se obtuvo a través de la siguiente fórmula:

$$CN+CN/2= X + 0,35 = \text{Cut-off.}$$

(0,35: valor constante referido en el instructivo; CN: absorbancias del control negativo; X: valor promedio de controles negativos; Cut-off: valor de corte).

De esta forma se estimó que el valor de corte para la IgG fue: Cut-off: 0,636 y para IgM: Cut-off: 0,609. Valor de absorbancia por encima de un 10% al valor de corte se consideró positivo y negativo por debajo del 10% del valor de corte. Partiendo de estos puntos de corte se estimaron los casos positivos y negativos para ambas inmunoglobulinas. La presencia cualitativa de NS1 en suero se evaluó mediante un ensayo inmunocromatográfico (Standard Diagnostic, Inc. Bioline, Korea).

Los resultados de las pruebas se interpretaron de la siguiente manera: ELISA IgM negativo, sin exposición al virus del dengue en los últimos tres meses; ELISA IgM positivo, exposición al virus del dengue en los últimos tres meses; ELISA IgG negativo, ausencia de exposición al virus del dengue, y ELISA IgG positivo, contacto previo con el virus del dengue en algún momento.

Análisis Estadístico

Los datos obtenidos, fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows, el cual permitió agrupar la información en tablas resumiendo los datos en frecuencia absoluta y relativa.

Consideraciones bioéticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación de Enfermedades Endocrino Metabólicas de la Universidad del Zulia, Venezuela. Todos los participantes fueron informados sobre los objetivos y riesgos del estudio y el manejo confidencial de los resultados e identidad de cada uno, antes de firmar un consentimiento informado en el cual evidencia su participación voluntaria siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para la Investigación en seres Humanos.

RESULTADOS

Del total de 214 pacientes, el 78% (n=167) fue representado por el sexo femenino y 22% (n=47) por el masculino. La edad de los pacientes se ubicó en un $\# \pm DE 50,225 \pm 16,42$ años, presentando una edad mínima de 18 años y máxima de 89 años.

En cuanto a la determinación de anticuerpos de tipo IgM, es necesario mencionar que solo fue posible procesar un 82% (175) del total de las muestras incluidas en el estudio, dado la poca disponibilidad de reactivo al momento del procesamiento. Se observó 21,7% de positividad para anticuerpos IgM anti dengue. Por otra parte, se obtuvo un 95,7% de positividad para IgG anti dengue en la población de estudio (**Tabla 1**).

En la Tabla 1, en relación al sexo, las mujeres presentaron el mayor número de casos positivos, tanto para IgM (76,3%) como de IgG (78,5%). El 35,1% de IgG corresponde al grupo etario >60 años. En el caso de IgM en todas las edades se observó una misma tendencia de seroprevalencia (18,4%) a excepción del grupo de 40-49 años con un 26,3%.

Por otro lado, se determinó la seroprevalencia simultánea de IgM e IgG en 175 individuos, a los cuales solo fue posible procesar ambos anticuerpos (motivo explicado anteriormente), obteniendo un 20,6% de positividad (36/175).

TABLA 1
 Seroprevalencia de anticuerpos IgG e IgM contra el virus del dengue. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela. Periodo abril 2017- marzo 2018.

	IgM anti dengue				IgG anti dengue			
	+		-		+		-	
Grupo Etario (años)	n	%	n	%	n	%	n	%
18-29	7	18,4	22	16,1	31	15,1	2	22,2
30-39	7	18,4	13	9,5	22	10,7	2	22,2
40-49	10	26,3	25	18,2	40	19,5	0	0
50-59	7	18,4	33	24,1	40	19,5	2	22,2
>60	7	18,4	44	32,1	72	35,1	3	33,3
Sexo	n	%	n	%	n	%	n	%
Femenino	29	76,3	107	78,1	161	78,5	6	66,7
Masculino	9	23,7	30	21,9	44	21,5	3	33,3
Total	38	21,7	137	78,2	205	95,7	9	4,2

n:214 individuos (con dislipidemias y el grupo control); IgM Cut-off: 0,606; IgG Cut-off: 0,636

DISCUSION

La determinación de la seroprevalencia de IgG e IgM es de gran utilidad en salud pública, especialmente si se consideran los resultados de estudios recientes sobre la vacuna tetravalente, los cuales demuestran que hay mejor respuesta (mayor eficacia) en las poblaciones con mayor seroprevalencia. Con esta vacuna se podría reducir la incidencia de la infección sintomática, la hospitalización y los casos de dengue grave¹²⁻¹⁵. Además, que los resultados obtenidos permiten conocer la circulación y persistencia de actividad epidémica.

Se encontró una seroprevalencia de IgG de 95,7% y de IgM de 21,7%. La seroprevalencia de IgG resultó similar a lo reportado por Dayan y col.¹⁶, para el 2015, en Colombia (en Quindío, Casanare y Meta), quienes registraron un 92,5% de seroprevalencia de IgG en 1.200 sujetos de 9 a 16 años de edad. Así mismo para el 2014 en un estudio realizado en Colombia reportaron un 89,4% para IgG y de IgM de 14,2% en 4 municipios del Departamento del Quindío¹⁷.

En algunos estudios en otros países del mundo con características ecológicas, biológicas y sociales similares a las de Venezuela, se han reportado prevalencias altas de anticuerpos contra el virus del dengue, parecidas a las de este estudio. En efecto, la seroprevalencia de anticuerpos IgG entre la población general en Jáltipan (México) en 2003 fue de 79,6%¹⁸; en Puerto Rico, en 2006, fue de 92% en 275 donantes de sangre¹⁹, y en Samoa Americana, en 2010, fue de 95,6% en 794 personas entre los 18 y 87 años, edades similares a la población de estudio²⁰.

Por otro lado, se encontró una mayor prevalencia de IgG (78,5%) en la población femenina. Estos resultados son comparables con los encontrados en Samoa Americana en 2010 (94,9%)²⁰ y mayores que los encontrados por Restrepo y col.²¹, en la región del Urabá antioqueño, Colombia, donde la seropositividad fue mayor en las mujeres (64,6%) que en los hombres. La alta seroprevalencia de IgG e IgM en mujeres probablemente se debe a su mayor exposición durante las labores en el hogar, ya que el vector transmisor del dengue, por lo general, tiene sus criaderos dentro de las viviendas^{14, 22}.

Se ha reportado que el dengue afecta a individuos de todos los grupos de edad. En este estudio se encontró una seroprevalencia de IgG que oscila desde un 10,7% hasta un 35,1%, distribuidos en todos los grupos etarios (desde 18 a >60 años). Cabe destacar los individuos incluidos en el estudio son adultos, lo cual queda demostrado que prácticamente toda la población ha tenido contacto con el virus del dengue; además se pudo notar que la seroprevalencia de IgG aumentó a medida que aumentaba la edad; también hubo seroprevalencia

de IgM en todos los grupos etarios. Los resultados en este grupo de edad también sugerirían que la vivienda es un foco de transmisión de la infección.

La seroprevalencia de IgM fue mayor en las mujeres (76,3%) que en los hombres (23,7%). En todos los grupos de edad se encontraron personas seropositivas para IgM, lo cual es indicativo de infección reciente.

Cabe destacar que las personas manifestaron no haber tenido fiebre en los siete días anteriores a la toma de la muestra (aparentemente sanos), más sin embargo se obtuvo una seropositividad de IgM de un 21,7%. Resultados similares se reportaron en un estudio en Santa Cruz, Puerto Cabello, Venezuela (25,3%) en 316 menores de 15 años, lo cual hace pensar en una infección reciente causada por cualquiera de los serotipos que podría haber cursado sin síntomas (dengue asintomático)²³.

La seropositividad conjunta de IgM e IgG en la población estudiada fue de 20,6%, lo cual podría indicar una infección secundaria por otro de los serotipos del virus del dengue, sin embargo, también podría indicar una infección en los tres meses anteriores, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones en un próximo brote. En Pakhtunkhawa, Pakistán, en 2011, la seroprevalencia conjunta de IgG e IgM en 612 pacientes sospechosos de dengue fue de 52,12%²⁴.

Los resultados evidencian la necesidad de intensificar el desarrollo de estrategias integrales de vigilancia epidemiológica, prevención y control del dengue con trabajo multidisciplinario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. Fecha de consulta: 10 de octubre de 2019. Disponible en: <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/>.
2. Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: Past, present and future prospects. Clin Epidemiol. 2013; 5:299-309. <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S34440>.
3. Frantchez V, Fornelli R, Pérez Sartori G, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L, Medina J. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. Rev Méd Urug 2016; 32(1):43-51.
4. Blok J. Genetic relationships of the dengue virus serotypes. J Gen Virol. 1985; 66(6):1323-5.
5. Jiménez M, Arias J, Carrasquilla G. Seroprevalencia de la infección por dengue en los municipios de Armenia, Calarcá, La Tebaida y Montenegro en el departamento del Quindío, 2014. Biomédica. 2017; 37:34-41. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3208>.
6. Mendoza F, Ortiz O, Ferreira G, Díaz R. Caracterización epidemiológica del dengue en la Unidad de Terapia Intensiva Adultos. Hospital Central "Dr. Emilio Cubas" del Instituto de Previsión Social, Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2015; 13(1):31-40. [http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013\(01\)31-040](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013(01)31-040).
7. Dayan G, Arredondo JL, Carrasquilla G, Deseda CC, Dietze R, Luz K, et al. Prospective cohort study with active surveillance for fever in four dengue-endemic countries in Latin America. Am J Trop Med Hyg. 2015; 93:18-23. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0663> <http://dx.org/doi:10.4269/ajtmh.13-0663>.
8. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. Nota descriptiva No. 117, mayo de 2015. Fecha de consulta: 10 de octubre de 2019. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>.
9. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue. 22 de febrero de 2019, Washington, D.C. OPS/OMS. 2019
10. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012; 366(15):1423-32.
11. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckennooghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: A worrisome reality. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82(1):128-35.
12. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Rivaldo Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. N Engl J Med. 2015; 372:113-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411037>.

13. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail H, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: A phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384:1358-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6).
14. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015; 372:113-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506223>.
15. Valero N. Perspectivas de la vacunación contra el dengue en países endémicos. *Kasmera*. 2017; 45(2): 77-78
16. Dayan G, Arredondo JL, Carrasquilla G, Deseda CC, Dietze R, Luz K, et al. Prospective cohort study with active surveillance for fever in four dengue-endemic countries in Latin America. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93:18-23. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0663><http://dx.org/doi/10.4269/ajtmh.13-0663>.
17. Jiménez M, Arias J, Carrasquilla G. Seroprevalencia de la infección por dengue en los municipios de Armenia, Calarcá, La Tebaida y Montenegro en el departamento del Quindío, 2014. *Biomedica* 2017; 37:34-41 doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3208>.
18. Navarrete J, Acevedo JA, Huerta E, Torres J, Gavaldón DG. Prevalencia de anticuerpos contra dengue y leptospira en la población de Jáltipan, Veracruz. *Salud Pública Mex*. 2006; 48:220-8.
19. Mohammed H, Tomashek K, Stramer S, Hunsperger E. Prevalence of anti-dengue immunoglobulin G antibodies among American Red Cross blood donors in Puerto Rico, 2006. *Transfusion*. 2012; 52:1652-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03492.x>19.
20. Duncombe J, Lau C, Weinstein P, Aaskov J, Rourke M, Grant R, et al. Seroprevalence of dengue in American Samoa, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19:324-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1902.120464>20.
21. Restrepo BN, Arboleda M, Lopera T. Estudio seroepidemiológico de dengue en la región del Urabá antioqueño, Colombia. *Infectio*. 2004; 8:255-62.
22. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail H, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: A phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384:1358-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6).
23. Pérez-Ortiz NA, Prince WE, Tweekboom JM, Tocci N. Prevalencia del dengue asintomático, por serología, en menores de 15 años del sector Santa Cruz, Puerto Cabello. *Revista Electrónica de Portales Médicos.com*, 2009. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2019. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1415/1/Prevalencia-del-dengue-asintomatico-por-serologia-enmenores-de-15-anos-.html>.
24. Ali A, Rehman HU, Nisar M, Rafique S, Ali S, Hussain A, et al. Seroepidemiology of dengue fever in Khyber Pakhtunkhawa, Pakistan. *Int J Infect Dis*. 2013; 17:518-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.007>