
DENGUE CLÁSICO Y HEMORRÁGICO: EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA

CLASSIC AND HEMORRHAGIC DENGUE: EPIDEMIOLOGY AND PHYSIOPATHOGENY

¹José Enrique Oliva Menacho

¹Magíster en Docencia e Investigación en Salud. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú. Unidad de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. Email: jose.enrique.oliva@hotmail.com / jose.oliva.m@upch.pe. <https://orcid.org/0000-0003-4361-585X>

José Enrique Oliva Menacho. **DENGUE CLÁSICO Y HEMORRÁGICO: EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA.** Rev UNIANDES Ciencias de la Salud 2022 ene-abr; 5(1): 950 – 961

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el dengue es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos hembra *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* que se ha propagado en el mundo. El objetivo fue presentar datos epidemiológicos y fisiopatogenia del dengue hemorrágico y clásico. **DESARROLLO:** revisión de literatura de trabajos publicados desde el 2008 al 2020 en las bases de datos PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, ELSEVIER, SciELO, búsqueda Scholar Google y sitios web de diversas universidades, que incluyeron estudios basados en investigación epidemiológicos y fisiopatogenia del

dengue hemorrágico y clásico. Se seleccionaron 35 artículos originales, uno comunicado de prensa, cuatro boletines epidemiológicos. **RESULTADOS :** la organización mundial de la salud en la semana epidemiológica SE1 y la SE 52 de 2019 en la Región de las Américas notificaron 3 139 335 casos de dengue. Se sostiene la hipótesis de Halstead, basada en la existencia y amplificación de anticuerpos no neutralizantes dependientes de la infección, es esencial en la Fisiopatogenia de las manifestaciones del dengue como enfermedad. Los anticuerpos amplificadores con reacción cruzada

para serotipo ligan los viriones del dengue sin neutralizarlo e incrementan su entrada en los monocitos-macrófagos, generando una intensa activación de linfocitos-T y una rápida activación y proliferación de linfocitos T de memoria secundaria a una infección previa. Estos linfocitos T producen diversas citoquinas como INF, IL-2 y TNF- α , y lisan a los monocitos-macrófagos infectados por el virus. **CONCLUSIÓN:** un mejor entendimiento de la epidemiología y de la Fisiopatogenia del dengue clásico y hemorrágico proveerá información valiosas para antivirales y vacunas.

PALABRAS CLAVE: Dengue hemorrágico; dengue clásico; vacunas; Perú (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

INTRODUCTION: dengue is a viral disease transmitted by female *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes that has spread throughout the world. The objective was to present epidemiological and pathophysiological data on hemorrhagic and classic dengue. **DEVELOPMENT:** literature review of works published from 2008 to 2020 in the databases PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, ELSEVIER, SciELO, Scholar Google search and websites of various

universities, which included studies based on epidemiological and pathophysiological research of dengue hemorrhagic and classic. 35 original articles were selected, one press release, four epidemiological bulletins. **RESULTS:** the world health organization in epidemiological week EW1 and EW 52 of 2019 in the Region of the Americas reported 3 139 335 cases of dengue. The Halstead hypothesis is supported, based on the existence and amplification of infection-dependent non-neutralizing antibodies, it is essential in the Physiopathogenesis of the manifestations of dengue as a disease. Amplifying antibodies with cross-reaction for serotypes bind dengue virions without neutralizing it and increase their entry into monocyte-macrophages, generating intense activation of T-lymphocytes and rapid activation and proliferation of memory T lymphocytes secondary to a previous infection. These T lymphocytes produce various cytokines such as INF, IL-2 and TNF- α , and they lyse virus-infected monocyte-macrophages.

CONCLUSION: a better understanding of the epidemiology and pathogenesis of classic and hemorrhagic dengue will provide valuable information for antivirals and vaccines.

Keywords: *Dengue hemorrhagic; classic dengue; vaccines; Peru.* (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos hembra *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus* que se ha propagado rápidamente en todas las regiones de la Organización mundial de la salud en los últimos años. Estos mosquitos también transmiten la fiebre chikungunya, la fiebre amarilla y la infección por el virus de *Zika*. La enfermedad está muy extendida en los trópicos, con variaciones locales en el riesgo que dependen en gran medida de las precipitaciones, la temperatura y la urbanización rápida sin planificar. El dengue grave (dengue hemorrágico) fue identificado en los años cincuenta del siglo pasado durante una epidemia de la enfermedad en Filipinas y Tailandia. Hoy en día, afecta a la mayor parte de los países de Asia y América Latina y se ha convertido en una de las causas principales de hospitalización y muerte en los niños y adultos de dichas regiones ⁽¹⁾.

El causante del dengue es un virus de la familia Flaviviridae que tiene cuatro serotipos distintos, pero estrechamente emparentados: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Cuando una persona se recupera de la infección adquiere inmunidad de por vida contra el serotipo en particular. Sin embargo, la inmunidad cruzada a los otros serotipos es parcial y temporal. Las infecciones posteriores

(secundarias) causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer el dengue grave ⁽²⁻⁴⁾.

Se han registrado brotes de dengue como consecuencia de los incrementos en la densidad y la rápida distribución del *Aedes aegypti*. Los aumentos de la incidencia de la enfermedad se caracterizaron, además, por la circulación de múltiples serotipos en América: hiperendemicidad. Al igual que en muchos países del sureste asiático, durante los años cincuenta y sesenta comenzaron a aparecer casos de dengue hemorrágico ⁽⁵⁻⁷⁾. El objetivo fue presentar datos epidemiológicos y fisiopatogenia del dengue hemorrágico y clásico.

DESARROLLO

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura de trabajos publicados desde el 2008 al 2020 en las bases de datos PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, ELSEVIER y recursos de información como SciELO y en otras fuentes de información de la Biblioteca Virtual de Salud. Se consultaron además, el motor de búsqueda Scholar Google y sitios web de diversas universidades, que incluyeron estudios basados en investigación epidemiológicos y fisiopatogenia del dengue hemorrágico y clásico. Se encontraron un total de 78

trabajos, de los cuales se seleccionaron 40 donde se tuvo en cuenta su actualidad, relevancia y pertinencia con el tema; 35 artículos originales, uno comunicado de prensa, cuatro boletines epidemiológicos.

RESULTADOS

Epidemiología

La organización mundial de la salud en la semana epidemiológica (SE) 1 y la SE 52 de 2019 en la Región de las Américas notificaron 3 139 335 casos de dengue (incidencia de 321,58 casos por 100 000 habitantes), incluidas 1 538 defunciones. Del total de casos notificados, 1 367 353 (43,6%) fueron confirmados por criterio de laboratorio y 28 169 (0,9%) fueron clasificados como dengue grave. La tasa de letalidad fue 0,049% ⁽⁸⁾.

Entre la semana epidemiológica (SE) 1 y la SE 44 de 2018 en la Región de las Américas se notificaron 446 150 casos de dengue (incidencia de 45,9 por 100 000 habitantes), incluidas 240 defunciones. De esos, 171 123 fueron confirmados por criterios de laboratorio. Del total de casos reportados, 2 164 (0,49%) fueron clasificados como dengue grave. Hasta la semana epidemiológica SE 44 de 2018, 13 países de las Américas reportaron un incremento de casos a nivel nacional o en algunas áreas del país (en

comparación con el mismo periodo de 2017): Antigua y Barbuda, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, Jamaica, México, Paraguay y Venezuela ⁽⁹⁾.

En el Perú actualizado hasta el 17 de febrero del 2020, se han registrado 12 muertes por dengue en el país y un total de 5 480 pacientes con el mal, según reveló la titular de la Dirección de Prevención de Enfermedades Metaxénica y Zoonóticas del Ministerio de Salud (Minsa). Esta cifra es superior al mismo periodo de 2019, en el que hubo 1 001 afectados a nivel nacional. En todo ese año, en tanto, los casos llegaron a 16 089. Asimismo, este incremento se debe al aumento de casos de dengue en Madre de Dios, Loreto y San Martín que, en conjunto, han acumulado el 79.5% de pacientes (4 359) en las primeras cinco semanas de este año. En todo 2019, en estos departamentos de la selva se reportaron el 76% de afectados (12 233) ⁽¹⁰⁾.

En Perú, hasta junio del 2021, se han registrado 22 defunciones por dengue en el Perú y un total de 32 619 pacientes, según reveló la titular de la Dirección de Prevención de Enfermedades Metaxénica y Zoonóticas del Ministerio de Salud (Minsa) y Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. CDC – Perú. En el 2020 se detectó 47 933

casos y 88 defunciones fue mayor el contagio comparado con el 2019 que se detectó 15 290 casos y 37 defunciones. Si bien se registró una disminución en el número de casos notificados a nivel nacional, se observó un incremento (comparado con lo notificado en 2017) en los departamentos de Loreto y Madre de Dios. En comparación con los años previos, el número total de casos registrados al cierre de 2017 fue de 68 290 casos y fue mayor al de 2016 con 25 160 casos y el más bajo en los últimos 10 años. Sin embargo, la proporción de casos de dengue grave reportados en 2017 es superior a la de los dos años anteriores a consecuencia del fenómeno de el niño costero ⁽⁹⁾.

Fisiopatogenia

Los mecanismos íntimos a través de los cuales el Virus del dengue es capaz de producir enfermedad en el ser humano siguen siendo materia de controversia, sin embargo hasta hoy se sostiene la hipótesis de Halstead, basada fundamentalmente en la existencia y amplificación de anticuerpos no neutralizantes dependientes de la infección por el virus del dengue, los cuales juegan un rol esencial en la Fisiopatogenia de las manifestaciones del dengue como enfermedad ^(11,12).

Así, anticuerpos amplificadores con reacción cruzada para serotipo ligan los

viriones del dengue sin neutralizarlo e incrementan su entrada en los monocitos-macrófagos, aumentando el número de monocitos-macrófagos infectados con el virus, generando una intensa activación de linfocitos-T y una rápida activación y proliferación de linfocitos T de memoria secundaria a una infección previa. Estos linfocitos T producen diversas citoquinas como INF, IL-2 y FNT-a, y lisan a los monocitos-macrófagos infectados por el virus. La cascada del complemento es activada por la vía clásica debido a los complejos antígeno-anticuerpo que forma el virus. La formación de C3a, C5a y otras varias citoquinas tienen un efecto directo sobre la permeabilidad vascular ⁽¹³⁾. Se ha descrito que los niveles del suero de IL-6 y IL-8 son más altos en los pacientes con dengue hemorrágico-síndrome de choque por dengue DH/SCD que en pacientes con dengue clásico ⁽¹⁴⁾. Dichos anticuerpos amplificadores parecen persistir hasta 20 años después de la primera infección y quizás se mantenga de por vida ⁽¹⁵⁾.

Por otro lado, la infección por el virus del dengue parece inducir a una activación aberrante transitoria del sistema inmune donde la tasa de CD4/CD8 se invierte y ocurre una sobreproducción de citoquinas ⁽¹³⁾.

Se ha sugerido que el virus del dengue induce a una supresión de la médula ósea deprimiendo la síntesis de plaquetas ⁽¹⁶⁾, además se ha observado que las plaquetas pueden ser ligadas por los anticuerpos específicos en presencia del virus del dengue y esto originaría una depuración de plaquetas por mecanismos inmunes ⁽¹⁷⁾. Los títulos de Anticuerpos Antiplaquetas IgM son más elevado en los casos de dengue hemorrágico-síndrome de choque por dengue con respecto al dengue clásico ⁽¹³⁾. Un aumento difuso de la permeabilidad capilar es principalmente producto de una alteración funcional de las células endoteliales a partir de los efectos propios de los mediadores inflamatorios liberados durante la infección del virus del dengue. Sin embargo, las células endoteliales infectadas por el virus del dengue también pueden sufrir daño estructural a través de una respuesta inmune mediada por el reclutamiento de leucocitos y la presencia de anticuerpos anti-dengue, así como por un efecto citopático directo ⁽¹³⁾. El virus del dengue también puede producir apoptosis de las células endoteliales infectadas ⁽¹³⁾. El virus del dengue induce vasculopatía y coagulopatía, alterando los mecanismos de la coagulación y la fibrinólisis ⁽¹³⁾, ambos mecanismos se encuentran simultáneamente activados y esta activación es mucho más severa en los

pacientes con dengue hemorrágico y SCD que en los pacientes con dengue clásico ⁽¹⁸⁾.

La prolongación de tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), la elevación de la proporción del activador del plasminógeno dependiente del tejido (tPA)/inhibidor del plasminógeno (PAI-1) y niveles elevados de trombomodulina correlacionan con la severidad clínica de la enfermedad por el virus del dengue ⁽¹³⁾, los tiempos de protrombina (PT) y trombina (TT) también pueden estar prolongados ⁽¹⁹⁾.

Se ha sugerido que las alteraciones durante la infección por el virus del dengue ocurren en la vía intrínseca y no extrínseca de la coagulación ⁽¹³⁾. El virus del dengue es hepatotrópico y puede causar daño hepático originando hepatitis. La elevación de los niveles de Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO)/Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) son demostrables en los pacientes infectados con el virus del dengue y los niveles de TGO correlaciona con la presentación de hemorragias ⁽²⁰⁾.

En los pacientes con dengue los niveles de TGO se han reportado más elevados que los de TGP en una proporción de 1 a 1.5 ⁽²¹⁾. El virus del dengue también puede inducir apoptosis de las células hepáticas ^(21,22).

De reciente interés, ha surgido la pregunta del verdadero rol de los anticuerpos IgE en la patogénesis del dengue. Los anticuerpos totales e IgE específicos se encuentran elevados en pacientes con dengue hemorrágico-síndrome de choque por dengue en comparación con aquellos que solo tienen dengue clásico ⁽²³⁾. Más aún en sujetos con exposición previa al virus del dengue los niveles de IgE totales son significativamente elevados ⁽²⁴⁾. También se ha sugerido que en los casos de dengue hemorrágico-síndrome de choque por dengue pudiera haber alteraciones en la respuesta inmunitaria Th1 con un incremento de la respuesta Th2 ⁽²⁵⁾.

Durante la infección viral, la respuesta inmune innata es activada por el reconocimiento del material genético del virus a través de los receptores de reconocimiento de patrón que resulta en la producción de interferón tipo I (α y β), así como citocinas y otros mediadores inflamatorios ⁽²⁶⁾. Usualmente en las infecciones virales la respuesta inmune es protectora; sin embargo, en el caso de la infección por dengue puede darse una respuesta protectora temporal y una respuesta inmune paradójica que se manifiesta por una respuesta con producción excesiva de citoquinas (“tormenta de citocinas”) ⁽²⁷⁾, cambio de la respuesta TH1/TH2 e inversión del índice CD4/CD8 ^(28,29). Este

desmesurado incremento de citoquinas aumenta la permeabilidad vascular, conllevando a extravasación del plasma, fenómeno que es esencial conocer para explicar la hipotensión y el choque distributivo que se produce, debido a la salida de agua y proteínas del intravascular al extravascular. La apoptosis de los linfocitos T es un fenómeno inducido por la infección viral en los primeros días de la infección, lo cual puede limitar o agravar la infección por deterioro de la capacidad inmune del paciente ⁽³⁰⁾.

También puede provocar daños en las células endoteliales y de órganos como el hígado, el corazón, el riñón o el cerebro. La plaquetopenia es una manifestación de destrucción de estas por fenómeno inmunológico y por depleción temporal en su producción, aunque la intensidad del sangrado no está en relación con los niveles de plaquetopenia ⁽³¹⁾. Las causas del sangrado son multifactoriales e incluyen las alteraciones vasculares, alteraciones de los mecanismos de la coagulación y fibrinólisis ⁽³²⁾.

En el Perú se encuentran circulando los cuatro serotipos de dengue. En 1990 se introdujo DENV-1 a partir de la ciudad de Iquitos ⁽³³⁾, en 1995 se introdujo el genotipo americano del DENV-2 ⁽³⁴⁾ y posteriormente, durante la epidemia de dengue en la costa norte del país en el 2000, fue identificado un linaje del

genotipo americano/ asiático ⁽³⁵⁾. El DENV-3 fue reconocido a partir del 2001 ⁽³⁶⁾, DENV-4 a partir del 2008 ⁽³⁷⁾ y en 2010, un nuevo linaje del genotipo americano/asiático fue aislado en la mayor epidemia de dengue en Loreto ⁽³⁸⁾.

Aún no hay ninguna vacuna con licencia disponible contra el dengue; sin embargo, hay varias vacunas que están en desarrollo, estas incluyen vacunas vivas atenuadas del virus, vacunas virales quiméricas en vivo, las vacunas de virus inactivadas, y vivas recombinantes, de ADN y vacunas de subunidades ⁽³⁹⁾ de los cuatro serotipos y la interferencia viral entre los cuatro serotipos en formulaciones tetravalentes. Últimos reportes de ensayos clínicos de fase 3 han mostrado una eficacia de alrededor 60% de una vacuna tetravalente viva atenuada en países del Asia y América ⁽⁴⁰⁾

CONCLUSIÓN

En conclusión un mejor entendimiento de la epidemiología y de la Fisiopatogenia del dengue clásico y hemorrágico proveerá herramientas valiosas para el desarrollo de antivirales y vacunas. El dengue reemerge a nivel mundial porque la situación epidemiológica en la región de las Américas favorece la cría del vector y la transmisión viral.

Los anticuerpos amplificadores con reacción cruzada para serotipo ligan los viriones del dengue sin neutralizarlo e incrementan su entrada en los monocitos-macrófagos, aumentando el número de monocitos-macrófagos infectados con el virus, generando una intensa activación de linfocitos-T y una rápida activación y proliferación de linfocitos T de memoria secundaria a una infección previa. Estos linfocitos T producen citoquinas como INF, IL-2 y FNT-a, y lisan a los monocitos-macrófagos infectados por el virus. La cascada del complemento es activada por la vía clásica debido a los complejos antígeno-anticuerpo que forma el virus. La formación de C3a, C5a y otras varias citoquinas tienen un efecto directo sobre la permeabilidad vascular. Se ha descrito que los niveles del suero de IL-6 y IL-8 son más altos en los pacientes con dengue hemorrágico que en pacientes con dengue clásico.

En el futuro se espera la aparición de cepas productoras de una mayor viremia por la diversidad genética del virus. En este contexto se necesita continuar con la vigilancia y los controles del riesgo medio-ambiental, que favorecen la cría de los vectores. Aún no hay ninguna vacuna con licencia disponible contra el dengue; sin embargo, hay varias vacunas que están en desarrollo, estas incluyen vacunas vivas atenuadas del virus, vacunas

virales quiméricas en vivo, las vacunas de virus inactivadas, y vivas recombinantes, de ADN y vacunas de subunidades de los cuatro serotipos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: no los hubo durante la realización del estudio.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA: JEOM participe en la Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. Administración del proyecto. Recursos. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pan American Health Organization. Number of Reported Cases of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF). Region of the Americas (by country and subregion). Accessed August 8, 2006. Available at: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue>
2. Rico-Hesse R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology*. 1990; 174(2): 479-493.
3. Lanciotti RS, Lewis JG, Gubler DJ, Trent DW. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *J Gen Virol*. 1994; 75(1): 65-75. doi: 10.1099/0022-1317-75-1-65
4. Lanciotti RS, Gubler DJ, Trent DW . Molecular evolution and phylogeny of dengue-4 viruses. *J Gen Virol*. 1997; 78(9): 2279-84. doi: 10.1099/0022-1317-78-9-2279
5. Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue / dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis*. 1994; 2(6): 383-393.
6. Schliesman DJ, Calheiros LB. A review of the status of yellow fever and *Aedes aegypti* eradication programs in the Americas. *Mosq New*. 1974; 34(1): 1-9.
7. Gubler DJ. In: Monath TP, ed. *Epidemiology of arthropod-borne viral diseases*. Boca Raton: CRC Press, Florida, 1988; 11: 223-260.
8. Pan American Health Organization (PAHO) and World Health Organization (WHO). February 7, 2020: Dengue - Epidemiological Update. Available in: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=2158&item=dengue&type=alerts&Itemid=40734&lang=en
9. Pan American Health Organization (PAHO) and World Health Organization (WHO). November 21, 2018: Dengue - Epidemiological Update. Available in:

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=47046-21-de-noviembre-de-2018-dengue-alerta-epidemiologica&Itemid=270&lang=en

10. Correo. February 17, 2020. Twelve dead by dengue so far this year in Peru and 5,480 people diagnosed. Retrieved on March 5, 2020. Available at: <https://diariocorreo.pe/peru/hay-12-muertos-por-dengue-este-ano-en-el-pais-y-5480-pacientes-con-este-bad-nnpp-news/>

11. Halstead SB. Observations related to the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. SAW. Hypotheses and discussion. Yale J Biol Med. 1970; 42(5): 350-362

12. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: Challenge to molecular biology. Science. 1988; 239(4839): 476-481. doi: 10.1126/science.3277268

13. Lei HY, Yeh TM, Liu HS. Immunopathogenesis of dengue Virus infection. J Biomed Sci. 2001; 8(5): 377-388. doi: 10.1007/BF02255946

14. Huang YH, Lei HY, Liu HS. Dengue virus infects human endothelial cells and induces IL-6 and IL-8 production. Am J Trop Hyg. 2001; 63(1-2): 71-75. doi: 10.4269/ajtmh.2000.63.71

15. Valdez L, Gusmán MG, Kouri G. The epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever in Santiago de Cuba,

1997. Rev Panam Salud Publica. 1999; 6 (1): 16-24.

16. Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus induced bone marrow suppression. Bailliere's Clinical Haematology. 1995; 8: 249-270. DOI: 10.1016/s0950-3536(05)80240-9

Abstract

17. Wang S, He R, Patarapotikul J, Innis BL. Antibody enhanced binding of dengue-2 virus to human platelets. Virology nineteen ninety-five; 213: 254-257. Doi : 10.1006/viro.1995.1567

18. Huang YH, Liu CC, Wang ST. Activation of coagulation and fibrinolysis during dengue virus infection. J Med Virol. 2001; 63: 247-251. doi: 10.1002/1096-9071(200103)63:3<247::aid-jmv1008>3.0.co;2-f

19. Isturíz R, Gubler DJ, Brea del Castillo J. Dengue and Dengue Hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. Infect Dis Clin North Am. 2000; 14 (1): 121-140. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70221-x

20. Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S. Early Clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J infect Dis. 1997; 176: 313-321. doi: 10.1086/514047

21. World Health Organization. Pathogenetic mechanisms in dengue hemorrhagic fever: report of an international collaborative study. Bull WHO. 1973; 48:117-133.

22. Matsuda T, Almasan A, Tomita M. Dengue virus induced apoptosis in hepatic cells is partly mediated by Apo2 ligand / tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand. *J Gen Virol.* 2005; 86 (Pt4): 1055-1065.
23. Karataa P, Murgue B, Deparis X. Elevated levels of total and dengue virus-specific immunoglobulin E in patients with varying diseases severity. *J Med Virol.* 2003; 70(1): 91-98. doi: 10.1002/jmv.10358.
24. Miguez-Burbano MJ, Jaramillo CA, Palmer CJ. Total immunoglobulin E levels and dengue infection on san Andres Island, Colombia. *Clin Diag Lab Immunol.* 1999; 6: 624-626. doi: 10.1128/CDLI.6.4.624-626.1999.
25. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004; 80 (948): 588-601. doi: 10.1136/pgmj.2004.019638
26. Gandini M, Gras C, Azeredo EL, Pinto LM, Smith N, Despres P. Dengue virus activates membrane TRAIL relocalization and IFN- α production by human plasmacytoid dendritic cells in vitro and in vivo. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7 (6): e2257. doi: 10.1371/journal.pntd.0002257
27. Hayes CG, Phillips IA, Callahan JD, Griebenow WF, Hyams KC, Wu SJ. The epidemiology of dengue virus infection among urban, jungle, and rural populations in the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1996; 55 (4): 459-63. doi: 10.4269/ajtmh.1996.55.459
28. Yauch LE, Prestwood TR, May MM, Morar MM, Zellweger RM, Peters B. CD4+ T cells are not required for the induction of dengue virus specific CD8+ T cell or antibody responses but contribute to protection after vaccination. *J Immunol.* 2010;185(9):5405-16. doi: 10.4049/jimmunol.1001709
29. Sihuincha M, Fiesta V, Durand S, Garcia M, Gatti M. CD4 cell levels in hospitalized patients diagnosed with dengue at the Hospital de Apoyo de Iquitos César Garayar García. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011; 28 (1): 156-157. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2011.281.473>
30. Montoya Y, Holecchek S, Caceres O, Palacios A, Burans J, Guevara C, et al. Circulation of Dengue Viruses in North-Western Peru, 2000-2001. *Dengue Bulletin.* 2003;27:52-62.
31. Basu A, Jain P, Gangodkar SV, Shetty S, Ghosh K. Dengue 2 virus inhibits in vitro megakaryocytic colony formation and induces apoptosis in thrombopoietin-inducible megakaryocytic differentiation from cord blood CD34+ cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 Jun;53(1):46-51. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00399.x
32. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue

- haemorrhagic fever. Baillieres Best Pract Res Clin Hematol. 2000 Jun;13(2):261-276. doi: 10.1053/beha.2000.0073
33. Figueiredo L. Dengue serologic survey of schoolchildren in Brazil. Bull Pan Am Health Organ. 1990;24: 217-25.
34. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. Lancet. 1999;354(9188):1431-1434. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04015-5
35. Twiddy S, Farrar J, Vinh N, Wills B, Gould E, Gritsun, et al. Phylogenetic relationships and differential selection pressures among genotypes of dengue-2 virus. Virology. 2002; 298: 63-72. doi: 10.1006/viro.2002.1447.
36. Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinoza A, Felices V. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. Lancet. 2002;360(9329):310-312. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09522-3.
37. Forshey BM, Morrison AC, Cruz C, Rocha C, Vilcarromero S, Guevara C. Dengue virus serotype 4, northeastern Peru, 2008. Emerg Infect Dis. 2009 ;15(11):1815-1818. doi: 10.3201/eid1511.090663
38. Mamani E, Álvarez C, García MM, Figueroa D, Gatti M, Guio H. Circulation of a different lineage of the Dengue 2 genotype America / Asia genotype in the Amazon region of Peru, 2010. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2011;28(1):72-77. doi: 10.1590/s1726-46342011000100011
39. Murrell S, Wu SC, Butler M. Review of dengue virus and the development of a vaccine. Biotechnol Adv. 2011;29(2):239-247. doi: 10.1016/j.biotechadv.2010.11.008
40. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. N Engl J Med. 2015 ;372(2):113-123. doi: 10.1056/NEJMoa1411037