



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURI
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA

**APORTES AL CONOCIMIENTO DEL DENGUE Y
DENGUE HEMORRÁGICO EN
SANTIAGO DE CUBA**

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

Autor: Dr. LUIS EUGENIO VALDÉS GARCÍA

Santiago de Cuba, Enero 2016

***SI BUSCAS RESULTADOS DIFERENTES,
NO SIGAS HACIENDO LO MISMO.***

Albert Einstein

Agradecimientos:

Muchas veces se agradece por compromisos, por formalidades o por rutina, yo lo estoy haciendo por una profunda y sincera convicción. Por eso quiero agradecer el haber llegado a este momento a dos instituciones:

El Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, este honorable recinto donde siempre he hallado apoyo, amistad y cariño. A sus trabajadores, de forma particular al laboratorio de virología y a las Vice-direcciones de Docencia y Epidemiología.

Al Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Santiago de Cuba, mi casa, a todos sus dirigentes y trabajadores, a los higienistas y epidemiólogos que han sido y son protagonistas del quehacer sanitario en mi querido Santiago.

Ineludiblemente tengo que referirme a personas que han influido y ayudado en mi formación y en la realización de este trabajo:

Al querido y recordado Profesor y amigo Gustavo Kouri Flores, por su ejemplo, por lo que fue y sigue siendo.

A la tutora de este trabajo, la Dra. María Guadalupe Guzmán Tirado, quien estimula cada día a continuar investigando y aprendiendo sobre el dengue y a toda la ayuda ofrecida.

Al Dr. Héctor Terry Molinert, quien influyo en forma determinante en mi inclinación hacia la Higiene y la Epidemiología y me inculco valores éticos y profesionales que hoy rigen mi conducta.

A la Dra. María Eugenia Toledo Romaní, quien ha sido mi motor impulsor para llegar hasta aquí.

Al Dr. Herio Toledo Romani por su valiosa ayuda en la etapa final de este proceso

A la Dra. Susana Vázquez, por el gran apoyo y ayuda en importantes aspectos metodológicos, al igual que los Dres. Mayling Álvarez y Nivaldo Linares

A los trabajadores de control de vectores y entomólogos de Santiago de Cuba, quienes tanto me enseñaron.

Mi mayor agradecimiento a mi familia, que siempre me ofreció apoyo y estímulo para continuar, en especial a mis hijos y mi esposa.

A todos, mi eterno agradecimiento.

A LA MEMORIA DE MIS PADRES

A MIS HIJOS Y NIETOS

SÍNTESIS

Se describen algunos macro y microfactores determinantes del dengue en las epidemias de 1997 y 2006, destacándose las altas temperaturas y las lluvias y el patrón estacional que mostro la enfermedad. Se identificaron algunos factores de riesgo relevantes como el almacenamiento de agua inseguro y algunos comportamientos de la población y de los trabajadores de control de vectores que dificultan la lucha contra el *Ae. aegypti*. Se compararon las epidemias de 1997 y 2006, caracterizándose ambas por la alta tasa de letalidad, baja frecuencia de pacientes menores de 20 años y los altos índices de duración y frecuencia, sobre todo en la segunda y se estratificaron las áreas de salud en base a la dinámica de transmisión. Se expresan los resultados de las dos encuestas seroepidemiológicas (1998 – 2008) y se hicieron estimaciones de las tasas de infecciones en esa población y los niveles de susceptibilidad y resistencia a los virus del dengue. Finalmente se analizaron los costos por hospitalización, los cuales resultaron elevados, también los referidos al diagnostico y vigilancia serológica y por la lucha antivectorial. Los resultados contribuyen al conocimiento del dengue en Santiago de Cuba y pueden ayudar al diseño de nuevas estrategias de control de la enfermedad.

Abreviaturas

Ae. aegypti: *Aedes aegypti*

Ae. albopictus: *Aedes albopictus*

Ae. mediovitatus: *Aedes mediovitatus*

AC: Anticuerpos

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AVADs: Años de Vida Ajustados por Discapacidad del inglés “ Disability Adjusted Life Years”

C: (proteína) Proteína estructural de la cápsula del virus dengue.

CPHEM: Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología

CUP: Peso cubano

DEN1: Virus dengue serotipo 1

DEN2: Virus dengue serotipo 2

DEN3: Virus dengue serotipo 3

DEN4: Virus dengue serotipo 4

DEN5 : Virus dengue serotipo 5

E:(proteína) Proteína estructural de la cápsula del virus dengue.

EGI: Estrategia de Gestión Integrada

ELISA: Ensayo inmunoenzimático sobre fase sólida, del inglés “Enzime Linked Inmunosorbent Assay.

Epidat: Programa para análisis epidemiológico

Fc γ : Receptores específicos para anticuerpos γ

FD: Fiebre Dengue.

FHD: Fiebre Hemorrágica por Dengue

HLA: Antígeno leucocitario humanos, del inglés “ Human leukocyte antige”

HTA: Hipertensión arterial

Hr: Humedad Relativa

IC 95 %: Intervalo de Confianza al 95 %.

INF α Interferon alfa

INF γ Interferon gamma

Ig: Inmunoglobulina

IPK: Instituto Pedro Kouri

I\$: dólares internacionales, (son US \$ ajustados por la paridad del Poder Adquisitivo)

M: (proteína) Proteína estructural de la cápsula del virus dengue.

MEI: Método de Inhibición de ELISA

ml: mililitros

NS: (proteína) Proteína no estructural de la capsula del virus

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa, en inglés “Polymerase Chain Reaction”

SCD: Síndrome de Choque por Dengue.

SPSS: Programa para análisis estadístico , en ingles *Statistical Package for the Social Sciences*

SRO: Sales de Rehidratación Oral

TDR: Programa especial para entrenamientos e investigaciones en Enfermedades Tropicales, en inglés “Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases”

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa, en inglés “Tumor Necrosis Factor”.

UMELISA Dengue: Ensayo inmunoenzimático en su variante de captura,.

USD: Dólar americano

° N: Grados de latitud norte

° **S**: Grados de latitud Sur

° **C**: Grados Celsius

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	1
Hipótesis de trabajo.....	4
Objetivos	5
Novedad Científica	5
Valor teórico – práctico.....	6
I). REVISION BIBLIOGRÁFICA.....	7
1.1. Antecedentes	7
1.2. Virus dengue	9
I.2.1.-Proteínas virales.....	9
I.2.2.- Epidemiología Molecular de los virus dengue:	10
I.3. Aspectos clínicos y epidemiológicos del dengue.....	11
I.3.1. Huésped susceptible.....	11
I.3.2.- Factores del hospedero relacionados con la susceptibilidad.....	12
I.3.3.- Aspectos clínicos y clasificación del dengue	13
I.3.4.- Epidemiología.....	15
I.3.5. Diagnóstico	17
I.3.6.- Tratamiento de la enfermedad	17
I.3.7.- Vacunas contra el dengue	19
II). MATERIALES Y MÉTODOS	19
II.1.- Aspectos éticos en los diferentes estudios.....	19
II.2.- Universo	20
II.3. Descripción de los Factores determinantes del dengue en Santiago de Cuba	21
II.3.1. Macrofactores	21
II.3.2.- Microfactores	23
II.4.- Caracterización de las epidemias de dengue ocurridas en 1997 y 2006 en Santiago de Cuba.	25
II.4.1.- Tipo de Estudio	25
II.4.2.- Universo de estudio.....	26
II.4.3.- Variables de estudio	26
II.4.4.- Fuente de información.....	27
II.4.5.- Procesamiento de la información	28

II.4.6.- Análisis estadístico.....	28
II.4.7.- Presentación de la Información.....	29
II.5.- Análisis de los resultados de las encuestas seroepidemiológicas realizadas en Santiago de Cuba en 1998 y 2008	30
II.5.1.- Diseño de las muestras	30
II.5.2.- Principios éticos	31
II.5.3.- Toma de muestra	32
II.5.4.- Procesamiento de la información.....	33
II.6.- Cálculo del costo del control de las epidemias de dengue ocurridas en Santiago de Cuba en 1997 y 2006.....	34
II.6.1.- Tipo de estudio.....	34
II.6.2.- Universo de estudio.....	34
II.6.3.- Fuente de información.....	34
III).- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
III.1.- Factores condicionantes para la aparición de las epidemias de 1997 y 2006.	37
III.1.1.- Macrofactores	37
III.1.2.- Microfactores	50
III.2.- Caracterizar desde el punto de vista epidemiológico las epidemias de dengue ocurridas en Santiago de Cuba en los años 1997 y 2006.....	56
III.2.1.- Comparación de la incidencia.....	56
III.2.2.-Frecuencia de dengue hemorrágico	69
III.2.3.-Análisis de la Mortalidad.....	723
III.2.4.- Cierre de las epidemias	75
III.3.- Analizar los resultados de las encuestas seroepidemiológicas de los años 1998 y 2008...	76
III.3.1.- Encuesta realizada en 1998.....	76
III.3.2.- Encuesta realizada en 2008.....	80
III.4.- Cálculo del costo del control de las epidemias de dengue ocurridas en Santiago de Cuba en 1997 y 2006.....	86
III.4.1 Gastos por hospitalización.	86
III.4.2 Gastos por la lucha anti – vectorial.	91
III.4.3.- Gastos por Vigilancia serológica del dengue.....	93
CONCLUSIONES	97
RECOMENDACIONES	99

INTRODUCCIÓN

El dengue figura en la lista de enfermedades re-emergentes que afectan América Latina, Sudeste Asiático, Medio Oriente, África y Pacífico Occidental estimándose entre 200 y 300 millones de personas infectadas anualmente, y entre 30 y 35 mil fallecidos. Es considerada en la actualidad la enfermedad viral transmitida por artrópodos de mayor importancia en términos de morbilidad y mortalidad. Según estimados de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 3900 millones de personas viven en áreas donde la enfermedad es endémica o puede hacerse endémica y, por tanto, están en riesgo de adquirir la infección ^(1, 2,3)

La elevada incidencia del dengue está relacionada con la amplia expansión de *Ae. Aegypti* y al aumento de la densidad poblacional en muchas áreas urbanas, las migraciones e incremento de viajes aéreos además de la falta de programas efectivos para contener el vector, y el deterioro del ambiente urbano ^(4,5).

Durante la última década en los países de Latinoamérica y el Caribe se ha observado un aumento en la incidencia registrándose la mayor cifra en el 2013 con más de 2 millones pacientes, de estos 37,898 formas graves y 1318 defunciones. Durante el 2014 la cifra de enfermos registrada ascendió a 1'176, 523, con más de 16,000 formas graves y se lamentaron 800 muertes ⁽⁶⁾.

La enfermedad además tiene un impacto económico y social importante, estimándose que el costo para el control excede los 2 mil millones de dólares por año ⁽⁷⁾.

Se han descrito factores de riesgo para la aparición de dengue (macro y microdeterminantes), identificándose en América Latina y el Caribe los siguientes:

Crecimiento poblacional y la urbanización inadecuada ^(8,9,10), las migraciones y vuelos aéreos ^(11,12), el calentamiento global, las pobres condiciones sanitarias y el deterioro de la

infraestructura de la salud pública ^(13,14,15) y la introducción de nuevos y más complejos vectores secundarios, entre estos el *Ae. albopictus* y el riesgo potencial del *Ae. mediovitatus* ^(16,17).

Un factor clave que se debe considerar en cualquier programa de control que requiera un componente de gran participación social es el “cambio de comportamiento”.

La experiencia ha demostrado que existe muy poca correlación entre las mejoras en el conocimiento y el cambio de comportamiento ⁽¹⁸⁾. Por tanto, se debe trasladar el énfasis en el desarrollo de intervenciones de cambios conductuales para lograr una reducción sostenible del riesgo de infección y de la carga de la enfermedad ⁽¹⁹⁾.

El dengue en Cuba se convierte en prioridad a partir de 1977, cuando ocurrió una epidemia ocasionada por el virus DEN1; 4 años después acontece otro evento epidémico con más de 10,000 enfermos con manifestaciones hemorrágicas y 158 defunciones, siendo en esa ocasión el agente causal el virus DEN2. Esta fue la primera epidemia de dengue hemorrágico en este hemisferio ^(20,21).

Después de lograr la eliminación del mosquito *Ae. aegypti* basado en un efectivo programa de control, a partir de 1991 ocurren re-infestaciones en distintas provincias del país, siendo Santiago de Cuba una de las primeras.

En 1997 re-emerge el dengue en Cuba, ocurriendo ésta en Santiago de Cuba. El estudio de este evento proporcionó aportes importantes al conocimiento del dengue y se reforzó la lucha por el control del vector, sin embargo los resultados no han sido los esperados y nuevos episodios de dengue fueron registrados en Santiago de Cuba en el 2001, luego en el 2006 y finalmente durante el 2010-2011.

Planteamiento del problema:

Santiago de Cuba sufrió 4 epidemias de dengue en el período 1977 - 2006 y existen factores determinantes que han condicionado este comportamiento y que aún persisten, los cuales sumados a nuevos riesgos como el incremento de viajeros y las migraciones crean un escenario propicio para la aparición de nuevas epidemias o que la enfermedad tome un carácter hiperendémico.

Organismos internacionales como la OPS y el TDR han definido líneas de investigación en dengue, algunas relacionadas con aspectos ecológicos, climatológicos, clínicos y epidemiológicos. El grupo de investigación de dengue del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" y algunas instituciones de salud de la provincia Santiago de Cuba han ejecutado varias investigaciones que han permitido aportes al conocimiento del dengue a nivel nacional e internacional, no obstante, aún persisten situaciones que no permiten el control de este problema de salud y que constituyen un reto para investigadores y decisores del país, la provincia y el municipio Santiago de Cuba.

Problema Práctico:

Santiago de Cuba, al igual que el resto del país ha invertido cuantiosos recursos en el control de epidemias de dengue y en minimizar los riesgos para evitar la endemidad de la enfermedad; sin embargo aún existen barreras y situaciones que hacen persistir las condiciones para la aparición de nuevas epidemias, además nuevas situaciones epidemiológicas como el incremento de la colaboración y el establecimiento de relaciones con países que presentan elevada transmisión de dengue aumentando los riesgos para que la enfermedad tome un carácter endémico o hiperendémico. En el presente estudio se enuncia la necesidad de un cambio de algunas estrategias para mejorar el control y la prevención del dengue en Santiago de Cuba.

Problema científico:

Basado en estudios realizados en el país y lo reportado en la literatura internacional, y siguiendo las recomendaciones acerca de prioridades de investigación en dengue y tomando en cuenta el comportamiento del dengue en Santiago de Cuba, se consideró necesario estudiar 2 importantes brotes epidémicos ocurridos en esta localidad, identificar algunos macro y microfactores que condicionaron los mismos, así como evaluar el perfil inmunológico de la población residente en este municipio después de estos eventos y los gastos ocasionados por los mismos, surgiendo entonces las siguientes preguntas:

- ¿Existió alguna relación entre los factores climáticos y el dengue en las epidemias de dengue ocurridas en 1997 y 2006?
- ¿Cuáles fueron los principales macro y microfactores relacionados con estos brotes y que persisten en Santiago de Cuba?
- ¿Mostraron alguna peculiaridad estos dos importantes brotes de dengue de Santiago de Cuba?
- ¿Qué perfil inmunológico exhibió la población residente después de las epidemias y los riesgos de infecciones a los virus del dengue?
- ¿Cuál fue el costo de estas epidemias y que aspectos fueron los de mayor contribución al mismo?

Hipótesis de trabajo

En Santiago de Cuba coinciden un grupo de factores ambientales, sociales y epidemiológicos que han condicionado la aparición de epidemias de dengue y dengue hemorrágico. El no modificar estos hace persistir los riesgos para la aparición de nuevas

epidemias o que la enfermedad adopte un comportamiento endémico provocando un impacto económico y social negativo en el país.

Objetivos

General: Determinar los macro y microfactores del dengue en Santiago de Cuba relacionados con las epidemias ocurridas en 1997 y 2006 , describir estos eventos y sus efectos desde el punto de vista inmunológico y económico en esta población

Específicos:

1. Describir los factores condicionantes para la aparición de las epidemias de dengue de 1997 y 2006 en Santiago de Cuba.
2. Caracterizar desde el punto de vista clínico y epidemiológico estas epidemias.
3. Analizar los resultados de las encuestas seroepidemiológicas para virus dengue realizadas en Santiago de Cuba en los años 1998 y 2008.
4. Calcular el costo de las epidemias de dengue de 1997 y 2006.

Novedad Científica

Se caracterizó una epidemia de dengue(1997) después de mantener eliminada esta enfermedad durante 16 años, logrando por primera vez confirmar el diagnóstico en cerca del 100 % de los casos mediante estudio de laboratorio (IgM ELISA)

Se logró identificar en detalle los micro y macrofactores para el dengue en Santiago de Cuba, así se describieron algunas estrategias que han logrado producir impactos positivos para el control de la enfermedad y otras con resultados pocos satisfactorios.

Se conoció el perfil inmunológico de una población después de sufrir dos epidemias de dengue con un intervalo de 10 años entre las mismas y actuando dos serotipos distintos.

Se describieron importantes hallazgos virológicos, inmunológicos y epidemiológicos que han constituido nuevos aportes en el conocimiento del dengue y dengue hemorrágico.

Se aportó información sobre costos incurridos para el control de una epidemia de dengue.

Valor teórico – práctico

El estudio contribuyó al conocimiento de aspectos epidemiológicos del dengue en Santiago de Cuba.

Se aplicaron algunos indicadores epidemiológicos para evaluar la dinámica de la enfermedad, así como la gravedad de la misma.

Se contribuyó a ampliar los conocimientos sobre los costos incurridos en el control de epidemias de dengue.

Se aportan experiencias prácticas sobre la organización y realización de encuestas seroepidemiológicas para la detección de anticuerpos neutralizantes a virus dengue.

I). REVISION BIBLIOGRAFICA

I.1. ANTECEDENTES

El dengue es una enfermedad viral aguda causada por un arbovirus que es transmitida al hombre a través de la picadura del mosquito *Ae. aegypti*.

Su incidencia se ha incrementado a nivel mundial y actualmente exhibe un comportamiento endémico en más de 100 países ⁽²²⁾.

Se estima que 3900 millones de personas viven en áreas de riesgo de transmisión , que entre 220 y 392 millones se infectan anualmente, de los cuales unos 500,000 contraen formas graves ⁽²³⁾.

Durante las epidemias, entre el 80 y 90 % de las personas susceptibles pueden infectarse ⁽²⁴⁾ y la letalidad puede alcanzar hasta un 5 % ⁽²⁵⁾.

A partir de la década del 80 las epidemias de dengue han sido más frecuentes con un comportamiento hiperendémico en algunas regiones del mundo con la circulación simultánea de dos o más serotipos del virus.

La emergencia de la fiebre hemorrágica del dengue (FHD), dio un nuevo carácter al enfoque de esta enfermedad, la misma se extendió de Asia al Pacífico Occidental y posteriormente a las Américas, donde se ha reportado en más de 30 países ⁽²⁶⁾.

Durante la década del 60 solo 6 países reportaron casos de dengue en la Región de las Américas y se registraron 3 brotes epidémicos de importancia. Ya en los años 70, prácticamente se duplicó el número de países con reportes de casos ⁽²⁷⁾.

En 1977 varios países del Caribe fueron afectados por una pandemia causada por el virus DEN1, el cual invade la sub-región después de varios años de ausencia⁽²⁸⁾, registrándose tres importantes brotes en la región (Cuba, Honduras y Venezuela) destacándose el de Cuba con un total de 477,440 casos reportados y un estimado de más de 4, 600,000 infectados. ⁽²⁹⁾.

En la década del 80 el número de casos se incrementó, (33,2 %) más que en la anterior, y se reportaron varios brotes epidémicos, incluyendo el primero de FHD registrado en Cuba en 1981 ⁽³⁰⁾.

En la tabla 1 se muestra el comportamiento del dengue en los últimos 30 años, la región de las Américas pasó de tener una baja endemicidad caracterizada por pocas epidemias, pocos países involucrados y pocos enfermos a una situación de hiperendemia con la circulación simultánea de dos o más serotipos, epidemias frecuentes, muchos países endémicos, con numerosos casos y epidemias de FHD ⁽³¹⁾.

Tabla 1. Distribución por décadas de casos de Dengue en la Región de las Américas.

1970 – 2014

Décadas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
1970-79	587	65	119	821	524	1244	ND	478442	291498	ND	77330
1980-89	66,018	388,729	68,930	40,716	39,311	66,993	88,706	134,397	47,783	89.138	1'030,721
1990-99	118,225	157,340	60468	80914	179,187	316,411	276,691	389,917	708,146	322,251	2'609,553
2000-09	400,509	652,109	1015421	517,577	168334	406057	552541	900782	908926	1133998	6'656,254
2010-14	1'698,984	1'093,252	724,537	2'290,111	1'176,523	-	-	-	-	-	6'983,413

Fuente: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue>

En el año 2003 el Consejo Directivo # 44 de la OPS aprobó la Estrategia de Gestión Integrada (EGI) la cual se basaba en 6 componentes (comunicación social, vigilancia epidemiológica, control del medio ambiente, control de vectores, fortalecimiento de los

laboratorios para el diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento de enfermos) con un enfoque programático e integrado ⁽³²⁾. En 22 países de la región se viene desarrollando esta estrategia mostrando algunos resultados positivos ⁽³³⁾.

I.2. VIRUS DENGUE

Los virus del dengue pertenecen a la familia Flaviviridae y al género Flavivirus ⁽³⁴⁾.

Se conocen cuatro serotipos distintos, pero estrechamente emparentados: DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4. 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 causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer el dengue grave. En el año 2013 se propone un nuevo serotipo, el DEN5, hallado en Malasia ⁽³⁵⁾.

I.2.1.-Proteínas virales

El virión maduro tiene tres proteínas estructurales; la proteína C, M y E y otras 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) ⁽³⁶⁾ estas últimas involucradas en la replicación viral y en la modulación de la respuesta del huésped al virus. La proteína C se encuentra totalmente interna en la estructura del virión, sin ninguna región expuesta ⁽³⁷⁾. La proteína M desempeña un papel relevante en el ensamblaje y entrada del virus dengue ⁽³⁸⁾ y la proteína E, es el principal antígeno que induce inmunidad protectora y además participa en el fenómeno de la inmunoamplificación ^(39,40).

De las proteínas no estructurales la NS1 está involucrada en la replicación del ARN viral y su detección en sangre permite un diagnóstico temprano de la infección ⁽⁴¹⁾, además tiene interés como componente de formulación de vacuna ^(42,43, 44,45).

I.2.2.- Epidemiología Molecular de los virus dengue.

Utilizando técnicas moleculares es posible clasificar las diferentes cepas de cada serotipo del virus dengue en tres a seis “genotipos”. Estos genotipos generalmente están segregados geográficamente pero pueden ser introducidos en nuevas áreas. Estos episodios migratorios pueden o no ir acompañados de cambios en la frecuencia y en la expresión clínica de la enfermedad.

El virus DEN1 agrupa 5 genotipos y de estos solo se ha detectado uno (genotipo V) en las Américas, introducido en 1977.

El virus DEN2 también cuenta con 5 genotipos (americano, asiático I , asiático II , asiático-americano y cosmopolita).

El virus DEN3, agrupa 5 genotipos, de estos el V fue aislado en Puerto Rico en la década del 60 y reaparece el genotipo III en 1994 en Nicaragua, manteniéndose circulando actualmente.

Del virus DEN 4 cuenta con 4 genotipos, solo el genotipo II se ha detectado en las Américas ⁽⁴⁶⁾. Los genotipos de DEN2, DEN3 y DEN4 recientemente introducidos en las Américas son originarios del sureste asiático, África y Oceanía ⁽⁴⁷⁾.

Dentro de los factores virales de riesgo de FHD se incluyen el serotipo(los serotipos 2 y 3 son los que más se asocian a dengue hemorrágico) y la cepa circulante, especialmente si se trata de cepas asiáticas

I.3. ASPECTOS CLINICOS Y EPIDEMIOLOGICOS DEL DENGUE

Bancroft en 1906, publicó que *Ae. aegypti* era el vector transmisor del dengue ⁽⁴⁸⁾.

Es un mosquito doméstico, ampliamente distribuido entre los 45° de latitud norte y los 30° de latitud sur ⁽⁴⁹⁾ y su ciclo de vida completo comprende cuatro fases: Huevo, Larva, Pupa y Adulto.

La hembra adulta puede picar a cualquier hora, tiene hábitos domésticos y su vuelo es irregular y rápido y su radio es de unos 100 metros. El tiempo que vive un mosquito adulto como promedio es de 5 semanas ⁽⁵⁰⁾.

Otro vector con capacidad para transmitir el dengue es *Ae. albopictus*, confirmándose la transmisión por esta especie durante las epidemias de dengue en China e Islas Seychelles ^(51,52). Hasta la fecha no se ha documentado la transmisión por esta especie en la región de las Américas ⁽⁵³⁾.

Estudios recientes realizados por investigadores del CDC de Atlanta han planteado con preocupación la susceptibilidad y capacidad del *Ae. mediovitatus* para transmitir los virus del dengue ⁽¹⁷⁾.

I.3.1. HUESPED SUSCEPTIBLE

La susceptibilidad es universal, aunque todos los serotipos pueden estimular la formación de anticuerpos grupo y tipo específicos, la inmunidad inducida por un serotipo es poco protectora contra otro, mientras que es permanente para el serotipo que causó la infección.

La respuesta inmune frente a la infección aguda por dengue puede ser primaria o secundaria. Durante la infección primaria los virus se fusionan y penetran en monocitos y

macrófagos, utilizando receptores específicos en la superficie de estos, mientras que durante la infección secundaria el virus utiliza además un segundo mecanismo, se une a anticuerpos no neutralizantes y estos complejos se fijan y penetran en la célula a través de receptores Fc.

Este mecanismo facilita la infección de una mayor cantidad de células en presencia de anticuerpos heterotípicos, fenómeno conocido como inmuno-amplificación mediada por anticuerpos⁽⁵⁴⁾.

Los monocitos infectados liberan Interleuquina 1⁽⁵⁵⁾, así como la producción de factor de necrosis tumoral alfa⁽⁵⁶⁾.

Los anticuerpos neutralizantes aparecen varios días después del inicio de la enfermedad y persisten durante meses o años. La recuperación de una infección deja una inmunidad sólida para el serotipo homólogo que tiene carácter permanente.

I.3.2.- FACTORES DEL HOSPEDERO RELACIONADOS CON LA SUSCEPTIBILIDAD.

Estudios epidemiológicos indican que algunos factores genéticos pueden ser componentes importantes en la susceptibilidad a la infección. Algunos alelos humanos de HLA clase I y II^(57,58) se han relacionado con el desarrollo de FHD, así como polimorfismos en genes que codifican por el TNF- α ⁽⁵⁹⁾, receptores para Fc- γ ⁽⁶⁰⁾, receptor para vitamina D, entre otros. Finalmente, entre los factores del huésped se incluyen la edad, el sexo, el estado nutricional, la presencia de anticuerpos y la presencia de algunas enfermedades crónicas como la diabetes, asma bronquial y la sicklemia y la hipertensión.

I.3.3.- ASPECTOS CLÍNICOS Y CLASIFICACIÓN DEL DENGUE:

La enfermedad puede expresarse con un amplio espectro clínico que incluye formas inaparentes o asintomáticas hasta cuadros no graves y graves.

Según las guías para dengue establecidas por la OMS/OPS en 1994, se clasificaba la enfermedad en tres categorías: fiebre indiferenciada, fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue; esta última se clasificaba en cuatro grados, según su gravedad, donde los grados III y IV correspondían al síndrome de choque por dengue ⁽⁶¹⁾. En la actualidad existen muchos informes técnicos y de comités de expertos que señalan dificultades en el uso de dicha clasificación ^(62,63, 64).

En el año 2007 un grupo de expertos en dengue hicieron una revisión sobre aspectos del tratamiento de la enfermedad y pusieron de manifiesto la necesidad de hacer adecuaciones de la clasificación del dengue, siendo elaboradas y aprobadas las "Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control del dengue", la cual propone que la enfermedad presenta tres fases evolutivas: Febril, Crítica y de Recuperación ⁽⁶⁵⁾.

En la primera fase el inicio suele ser brusco, los pacientes presentan fiebre alta y repentina que puede ser bimodal con una duración de 2 a 7 días, que se acompaña de cefalea intensa, dolor retro-orbitario, dolores musculares y articulares y erupción cutánea ⁽⁶⁶⁾.

Pueden aparecer manifestaciones digestivas como odinofagia e hiperemia de la faringe, anorexia, vómitos y dolor abdominal ⁽⁶⁷⁾, el hígado suele estar aumentado de tamaño y ser doloroso a la palpación. En algunos casos pueden aparecer manifestaciones hemorrágicas como petequias y equimosis y la prueba del lazo positiva; además constatare una bradicardia y en los resultados del hemograma puede hallarse una leucopenia. ⁽⁶⁸⁾

La fase crítica aparece por lo general entre el tercer y séptimo día de evolución de la enfermedad, puede aumentar la permeabilidad capilar paralelamente a los niveles del hematocrito, por lo general dura de 24 a 48 horas y se traduce clínicamente con los signos de alarma. Estos signos son manifestaciones que aparecen previas al choque o agravamiento del paciente con dengue, entre los cuales están el dolor abdominal, los vómitos persistentes, la caída brusca de la temperatura, la marcada toma del estado general, la somnolencia o la irritabilidad, el acortamiento de la tensión arterial diferencial y la lipotimia ⁽⁶⁵⁾.

El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de líquidos administrados, por tanto el Rayos X de tórax y el ultrasonido abdominal pueden ser útiles para el diagnóstico.

El aumento de las cifras del hematocrito, así como el estrechamiento de la presión arterial diferencial, o la presión del pulso, o la caída de la presión arterial media, reflejan la intensidad de la extravasación ⁽⁶⁹⁾.

El choque ocurre cuando un volumen crítico de plasma se pierde por extravasación.

Los resultados de exámenes de laboratorio clínico muestran una disminución de las plaquetas (generalmente por debajo de $100 \times 10^9/L$), aumento del hematocrito y de las enzimas hepáticas así como alteraciones radiológicas (derrames pleurales y ascitis) y ultrasonográficos (edema perivesicular) que ayudan a evidenciar estos signos de alarma.

Cuando se produce el choque la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal, si este es prolongado o recurrente se afectan órganos vitales que da como resultado su deterioro progresivo, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo, lo cual conduce a graves hemorragias, principalmente del aparato digestivo, que causan agravamiento del estado de choque ⁽⁷⁰⁾.

Estos pacientes se recuperan con rehidratación intravenosa temprana; no obstante, algunos pueden empeorar progresivamente y se consideran como casos graves de dengue.

La fase de recuperación se inicia cuando tiene lugar la reabsorción gradual del líquido extravasado, el cual regresa del compartimiento extravascular al intravascular.

Hay una mejoría del estado general, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se incrementa la diuresis.

Algunas veces puede presentarse una erupción en forma de "islas blancas en un mar rojo" y aparece prurito ⁽⁷¹⁾.

I.3.4.- EPIDEMIOLOGIA

La dinámica de la transmisión del dengue depende de la interacción entre el ambiente, el agente, la población de susceptibles y el vector identificándose los macrofactores y microfactores determinantes ⁽⁷²⁾.

I.3.4.1.- Macrofactores determinantes:

Entre estos se encuentran las zonas geográficas donde existen condiciones para el desarrollo del vector transmisor. Las regiones tropicales y subtropicales(latitud entre los 35° N y 35° S, Altitud por debajo de 2200 metros, temperatura entre 15 y 40°C y una humedad relativa de moderada a alta), reúnen estas dichas condiciones.

Se han señalado también factores demográficos, entre estos la densidad de población, la cual cuando es de moderada a alta se incrementa el riesgo de transmisión de dengue. También están las migraciones dentro de países y entre países y el fenómeno de los viajes, sobre estos últimos se calcula que anualmente más de 50 millones de personas viajan a

países en desarrollo corriendo el riesgo de contraer infecciones por agentes causales de enfermedades autóctonas en estos, entre estas el dengue ^(73,74).

Se describen también factores sociales que determinan la presencia y propagación del dengue, entre ellos se destacan los patrones de asentamiento como la urbanización no planificada, viviendas inadecuadas con mala disposición de residuales líquidos, mal abasto de agua y almacenamiento de ésta inseguro, deficiente disposición y recolección de desechos sólidos, creencias religiosas y baja percepción del riesgo en los individuos con otras prioridades de subsistencia. Se incluye en este grupo la capacidad de los sistemas de salud y la organización de los mismos para dar respuesta al problema del dengue ⁽¹⁵⁾, con énfasis en los programas de control de vectores donde la reducción de los índices de infestación por *Ae. aegypti* es piedra angular en el control y prevención de la enfermedad.

Finalmente se citan las condiciones socioeconómicas, destacando la pobreza, los períodos inactivos en las casas y las creencias y conocimientos sobre la enfermedad.

I.3.4.2.- Microfactores determinantes:

Entre los microfactores determinantes se hallan los relacionados con el Agente, Vía de Transmisión y el Huésped - Susceptible.

Entre los factores relacionados con el agente se destacan el nivel de viremia, el serotipo circulante y la cepa infectante. Respecto a los factores individuales del huésped-susceptible, se encuentran el sexo, la edad, la ocupación, la etnia, la inmunidad – susceptibilidad y las condiciones de salud ⁽⁷⁵⁾.

Por último los factores del vector (abundancia y focos de proliferación de mosquitos, densidad de hembras adultas, edad de las hembras, frecuencia de alimentación, preferencia de huéspedes, disponibilidad de huéspedes y susceptibilidad innata a la infección.

I.3.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

Desde el punto de vista clínico los signos y síntomas capitales son: fiebre, cefalea, dolor retro-orbitario, mialgia, artralgia, rash y adinamia. El diagnóstico diferencial se establece con la influenza, malaria, leptospirosis, meningitis meningocócica, hepatitis infecciosa, sepsis urinaria, la rubéola, fiebre amarilla y otras enfermedades virales agudas ⁽⁷⁶⁾.

Desde el punto de vista epidemiológico habrá que tener en cuenta la presencia de *Ae. aegypti*, exposición a zonas donde exista la enfermedad y la aparición de varios casos sospechosos con criterios clínicos ⁽⁶¹⁾.

Para el diagnóstico de laboratorio la prueba más ampliamente utilizada es la determinación de anticuerpos IgM a dengue mediante ELISA de captura ⁽⁷⁷⁾.

Existen otras pruebas de laboratorio para el diagnóstico del dengue, estas son las de aislamiento viral, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés polymerase chain reaction) o los métodos inmunohistoquímicos para detectar antígenos víricos en muestras de sueros o tejidos ⁽⁷⁸⁾.

I.3.6.- TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

El tratamiento del dengue está básicamente dirigido a aliviar los síntomas y dar soporte, este último está dirigido a prevenir, diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones (fuga plasmática, hipovolemia, hemorragias y choque ⁽⁷⁹⁾).

Según las Guías de atención para enfermos en la región de las Américas publicadas por la OMS/OPS en el 2010 se establecen 4 grupos de pacientes ⁽⁶⁵⁾.

- Dengue sin signos de alarma (Grupo A)

En este grupo de pacientes se recomienda aplicar las Medidas Generales (Reposo, aporte de líquidos ⁽⁸⁰⁾, uso de antipiréticos y analgésicos ^(81, 82).

- Dengue con signos de alarma (Grupo B)

Una vez que aparecen los signos de alarma, se debe iniciar la reposición de líquidos por vía intravenosa con soluciones cristaloides (solución salina isotónica al 0.9 %) a razón de 10 ml/Kg en la primera hora y luego mantener por una o dos horas más y reducir de acuerdo a la respuesta ⁽⁸³⁾.

- Dengue grave (Grupo C)

Estos enfermos siempre deben ser ingresados en salas de cuidados intensivos. Al igual que en el grupo B, la administración de soluciones cristaloides isotónicas son necesarias, en estos casos la dosis será a razón de 20 ml/Kg a pasar en los primeros 15 a 20 minutos y reevaluar la condición del paciente, la segunda dosis a igual cálculo se administrara en un hora y luego, dependiendo de la evolución del paciente se irán reduciendo los volúmenes a administrar.

- Formas no usuales del dengue

El dengue como enfermedad sistémica puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano, sin embargo las más frecuentes y a su vez grave puede ser las que provoca en encéfalo, hígado, riñón, corazón y pulmón, y el tratamiento estará en correspondencia con la magnitud de la lesión y el estado del paciente.

I.3.7.- VACUNAS CONTRA EL DENGUE

La OMS ha establecido este objetivo como una prioridad en su estrategia de lucha e investigación contra esta enfermedad ⁽⁸⁴⁾.

La vacuna debe tener las siguientes características

Que sea segura, que utilice un esquema de inmunización rápido, que logre balance entre reactogenicidad e inmunogenicidad, que además sea genéticamente estable, que logre una inmunidad protectora de larga duración a los distintos serotipos del virus dengue, que no contribuya a la inmunopatogénesis, que sea fácilmente almacenable y transportable y que sea costo-efectiva⁽⁸⁵⁾.

Se están elaborando tres vacunas vivas atenuadas tetravalentes que se encuentran en fase II y fase III de los ensayos clínicos, y hay otras tres vacunas candidatas (basadas en plataformas de subunidades, ADN y virus inactivado purificado) en etapas más tempranas de la investigación clínica.

Recientemente se publicaron los primeros estudios fase III de una vacuna viva atenuada por vía recombinante que mostró niveles de eficacia de aproximadamente un 60% ⁽⁸⁶⁾.

II).- MATERIALES Y METODOS:

II.1.- Aspectos éticos en los diferentes estudios:

Se contó con la aprobación del protocolo de investigación por parte del Consejo Científico y el Comité de Ética del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Santiago de Cuba y del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri.

Se observaron los principios éticos de los estudios epidemiológicos:

- El problema objeto de estudio es considerado como un problema de salud para la comunidad en la cual se desarrolló la investigación.
- Las técnicas o procedimientos que se utilizaron no expusieron a riesgos mayores a las personas.
- Se observó absoluta privacidad en relación a las personas incluidas en el estudio.
- Se cumplió el consentimiento informado en la realización de la encuesta serológica y se respetó el derecho de autonomía así como el principio de beneficencia

II.2.- Universo:

Las tareas ejecutadas para alcanzar los objetivos de la investigación fueron realizadas en el municipio Santiago de Cuba cuya población en el año 1997 era de 475,561 habitantes, y de 496,594 en el 2006, su clima es tropical húmedo, con escasas precipitaciones y dominan las temperaturas elevadas. Está dividido político y administrativamente en 6 distritos y 26 Consejos Populares, de estos últimos 21 se ubican en el área urbana ⁽⁸⁷⁾. El territorio cuenta con un desarrollo económico basado en la producción industrial y es un importante polo turístico del Oriente del país, tiene un puerto marítimo con un considerable nivel de operaciones y un aeropuerto internacional por donde arriban aeronaves procedentes de distintas latitudes, fundamentalmente del área del Caribe.

Existen varios centros de educación superior, entre los más importantes están la Universidad de Oriente, la Universidad de Ciencias Pedagógicas Frank País, la Universidad de Ciencias Médicas y el Instituto Superior Politécnico Julio Antonio Mella.

Los servicios de salud cuentan con 3 hospitales clínico-quirúrgicos, 2 pediátricos, 2 maternos, 1 hospital general y 3 especializados, de estos dos psiquiátricos y uno

oncológico. Existen 17 áreas de salud, de estas 11 urbanas, 5 poblados (sub-urbanos) y una rural, cuenta con 16 policlínicos y 1 hospital rural.

En esta red de instituciones prestadoras de servicios de salud laboran 5051 Médicos de Familia, 2867 Enfermeras y 4882 otros técnicos de la salud ⁽⁸⁸⁾.

II.3. Descripción de los Factores determinantes del dengue en Santiago de Cuba

II.3.1. Macrofactores:

II.3.1.1.- Ambientales

Se describieron tres variables climatológicas, la temperatura, la humedad relativa y las precipitaciones, tomando como referencia los promedios históricos de las mismas y se evaluó el comportamiento del año previo y de ocurrencia a los eventos epidémicos. Los datos de los registros de variables climatológicas fueron aportados por el Centro Territorial de Meteorología de Santiago de Cuba.

Se expusieron algunas características de las viviendas de la ciudad y los riesgos de las mismas para la proliferación del mosquito *Ae. aegypti* así como evaluaciones de las condiciones de estos inmuebles realizadas por la dirección de viviendas del Poder Popular.

Se señaló como uno de los determinantes más importantes del dengue en esta localidad el problema con el abasto de agua y su almacenamiento inseguro, así como los problemas que presentan los sistemas de disposición de residuales sólidos y líquidos, y los riesgos que estas situaciones conllevan para la infestación por el mosquito *Ae. aegypti*. Las fuentes de información utilizadas fueron informes y datos de los sistemas estadísticos de la Dirección de Acueducto y Alcantarillado de Santiago de Cuba y de la dirección de Servicios Comunes.

II.3.1.2.-**Sociales:** Se describieron algunos determinantes sociales relacionados con el dengue en las epidemias de 1997 y 2006, entre estos:

II.3.1.2.1.-**Densidad de población:** Se calculó este índice por áreas de salud para ambos períodos y se estimaron algunos indicadores de morbilidad y gravedad para cada uno de estos territorios.

II.3.1.2.2.-**Comportamientos humanos:** Se describieron los relacionados con la actitud de los moradores ante la lucha contra el vector y la enfermedad, además al comportamiento de los trabajadores de control de vectores en cuanto al trabajo técnico de los mismos, así como algunos tipos de creencias sincréticas y religiosas que incrementan el riesgo de infestación por mosquito *Ae. aegypti*. Las fuentes de información utilizadas fueron reportes de evaluaciones realizadas por la Unidad Provincial de Vigilancia y Lucha Antivectorial (UPVLA) y trabajos realizados por otros investigadores del municipio y de la provincia de Santiago de Cuba y de otras provincias del país.

II.3.1.2.3.-Arribo de viajeros:

Se analizó el riesgo de la introducción del dengue a través de viajeros procedentes de zonas de riesgo, no solo del exterior, sino de otras provincias y municipios del país que tuvieran transmisión de la enfermedad y que pudieran actuar como reservorios para la introducción de nuevos serotipos del virus en el territorio así como la necesidad de mejorar los mecanismos de vigilancia sobre estas personas.

II.3.2.- Microfactores

Se tomaron en cuenta los factores individuales del huésped y se analizaron la edad, el sexo, la inmunidad a los virus del dengue y los datos de la prevalencia estudiada de enfermedades crónicas relacionadas con la aparición de formas graves del dengue.

II.3.2.1.- Inmunidad a los virus del dengue: La población de Santiago de Cuba ha estado expuesta a los virus del dengue en 4 ocasiones en los últimos 35 años, uno de los capítulos de este trabajo se refiere al perfil inmunológico de la población del municipio Santiago de Cuba respecto a los virus del dengue así como la susceptibilidad e inmunidad estimada para esta población para cada uno de los serotipos del agente.

II.3.2.2.-Color de la piel: Se hizo una caracterización de esta variable antropológica en los pacientes con formas graves del dengue en ambos brotes epidémicos, además fueron revisados otros estudios realizados por investigadores del IPK en este municipio sobre este aspecto. Se utilizaron datos demográficos de censos y de la dirección municipal de salud.

II.3.2.3.-Condiciones de salud específicas:

Se informaron las tasas de prevalencia de algunas enfermedades crónicas relacionadas con el dengue y sus formas graves, así como la frecuencia de las mismas en casos graves de la enfermedad durante los brotes de 1997 y 2006. La fuente de información fueron documentos sobre Análisis de Situación de Salud del municipio Santiago de Cuba y las historias clínicas y epidemiológicas de los fallecidos por dengue

II.3.2.4.-Factores del agente:

Se pudo obtener información sobre la circulación de los distintos serotipos y genotipos que han circulado en Santiago de Cuba, en especial durante los dos eventos epidémicos ocurridos en 1997 y 2006. La información fue obtenida de los reportes de vigilancia del laboratorio de virología del CPHEM de Santiago de Cuba y del laboratorio nacional de referencia para dengue del IPK.

II.3.2.5.-Factores del vector:

Se describieron los principales factores ambientales y de comportamiento de la población y de los trabajadores de control de vectores que condicionan la persistencia de la infestación del *Ae. aegypti* en Santiago de Cuba y las diferentes estrategias de lucha que se han desarrollado y se hizo referencia los altos índices de infestación que existían previo a las epidemias ocurridas en los años 1997 y 2006 . La información fue obtenida de las series cronológicas de focos de *Ae. aegypti* e informes técnicos de la UPVLA de Santiago de Cuba

II.4.- Caracterización de las epidemias de dengue ocurridas en 1997 y 2006 en Santiago de Cuba.

Se establecieron las definiciones de casos sospechosos y confirmados de dengue, siguiendo los criterios propuestos en las guías para la prevención y control del dengue y dengue hemorrágico en las Américas de la OPS ⁽⁶¹⁾.

Sospechoso: Todo paciente con fiebre de comienzo agudo, alta y continua, acompañada de cefalea, dolor retroorbital, mialgia, artralgia, erupción con o sin manifestaciones hemorrágicas. Además de la presencia de otros casos sospechosos o confirmados en el área o localidad y evidencias de infestación por *Ae. aegypti*.

Confirmado: Todo caso sospechoso con una prueba de laboratorio (UMELISA Ig M para dengue positiva). Todo caso con IgM positiva en el laboratorio provincial era confirmado por la prueba MAC ELISA para dengue en el laboratorio de virología del IPK.

Los casos confirmados siempre fueron corroborados por el laboratorio de referencia nacional del IPK.

II.4.1.- Tipo de Estudio:

Estudio descriptivo transversal en el cual se realizó la descripción y comparación de las dos epidemias de dengue ocurridas en el municipio Santiago de Cuba en los años 1997 y 2006

II.4.2.- Universo de estudio

Representado por la incidencia de casos de dengue diagnosticados a través de criterios

- Clínicos (presencia de fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, dolor retro-ocular, rash, algunas manifestaciones de sangramiento)
- Laboratorio (Estudio de IgM para virus dengue positivo)
- Epidemiológico (Presencia del vector transmisor, el mosquito *Ae. aegypti* y el antecedente de algún caso confirmado de dengue en la localidad.

Ambos eventos epidemiológicos incluyeron los casos confirmados residentes en las 11 áreas urbanas del municipio Santiago de Cuba, así como los 6 poblados.

II.4.3.- Variables de estudio:

II.4.3.1.- Generales:

- Edad Sexo Área de salud Fecha de ingreso
- Fecha de egreso Estadía hospitalaria Fecha de defunción

II.4.3.2.- Clínicas:

Se siguió la clasificación recomendada por la OMS de Fiebre Dengue y Fiebre Hemorrágica de Dengue ⁽⁶¹⁾.

- Pacientes con formas clínicas de fiebre del dengue (fiebre, cefalea, mialgias, artralgias dolor ocular, otras)
- Pacientes con formas clínicas de fiebre hemorrágica del dengue (fiebre, mialgias, artralgias, sangramientos, hipotensión, dolor abdominal, vómitos, derrames, otros).

II.4.3.3.- Epidemiológicas:

Tasa de incidencia: número de casos confirmados de dengue, dividido entre la población expuesta, multiplicado por 10,000 habitantes.

Tasa de incidencia ajustada: para realizar el ajuste de las tasas por grupos de edades y por áreas de salud se tomó como población estándar la ofrecida por la OMS y para los cálculos se usó el módulo de estandarización de tasas del paquete EPIDAT.

Tasa de mortalidad: número de fallecidos por fiebre hemorrágica de dengue, dividido entre la población expuesta multiplicado por 10,000 habitantes.

Tasa de letalidad: número de fallecidos por fiebre hemorrágica de dengue, dividido entre el número de casos confirmados de dengue hemorrágico por 100 enfermos.

Número de ingresos hospitalarios: número de pacientes admitidos en unidades hospitalarias con sospecha clínica de dengue.

Índice de duración: número de semanas con transmisión continua de la enfermedad

Índice de frecuencia: proporción de semanas con reporte de casos durante el período epidémico.

Índice de gravedad: número de casos de fiebre hemorrágica de dengue por Km² por área de salud.

Índice de intensidad de la transmisión: se calculó en base a las semanas continuas de transmisión.

II.4.4.- Fuente de información:

Se usaron las bases de datos computarizadas para el registro de casos de dengue elaboradas en la Vice-dirección de epidemiología y el departamento de estadísticas del Centro

Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología (CPHEM) de Santiago de Cuba; también las historias clínicas e historias epidemiológicas de casos de dengue hemorrágico y de pacientes fallecidos por esta causa, así como los reportes de resultados del laboratorio para diagnóstico de dengue del CPHEM de Santiago de Cuba y del laboratorio de dengue del IPK; además fueron utilizadas las bases de datos de registro de focos de *Ae. aegypti* de la Unidad Provincial de Vigilancia y Lucha Antivectorial de Santiago de Cuba y los mapas entomológicos y croquis de las áreas de salud del Municipio Santiago de Cuba. Finalmente otras fuentes de información fueron informes técnicos y balances anuales de la Vice-dirección de Epidemiología del CPHEM de Santiago de Cuba y Cuadros Epidemiológicos Nacionales del Ministerio de Salud Pública.

II.4.5.- Procesamiento de la información

Se utilizó una micro-computadora Laptop marca Fujitsu y se usaron distintos software, entre estos el paquete Excel de Microsoft Office 2007, también EPIDAT 3.1 y el SPSS versión 15.1. Como medidas de resumen para variables cualitativas fueron utilizados la razón, los índices, la proporción y los porcentajes, así como las tasas y para variables cuantitativas las medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y como medidas de variación la desviación estándar, y el coeficiente de variación.

II.4.6.- Análisis estadístico

Para el análisis y comparación de ambas epidemias se establecieron como parámetros de comparación los siguientes:

- Número de casos en cada una de las epidemias y el cálculo de las tasas de incidencia

ajustada por áreas de salud, para lo cual se tomó como población de referencia la propuesta por OMS.⁽⁸⁹⁾

- Distribución temporal de los casos (Fecha del primer y último caso, día de mayor incidencia, distribución de casos por semanas epidemiológicas y la determinación de clústeres temporales) usando el método Chen contenido en el paquete EPIDAT⁽⁹⁰⁾.
- Se calculó el índice de duración para cada una de las áreas de salud.
- También se estimó el índice de frecuencia y el índice de intensidad de la transmisión.
- Distribución de variables de interés epidemiológico (edad, sexo, color de la piel y enfermedades crónicas asociadas).
- Frecuencia de signos y síntomas de casos de FD y FHD. Se estimó el índice de gravedad (Número de casos de FHD entre la extensión territorial de cada área de salud).
- Comportamiento de los ingresos hospitalarios y la proporción de ingresos inadecuados al no ser confirmado el diagnóstico de dengue.
- Caracterización de los fallecidos (12 en 1997 y 8 en 2006).
- Proporción de casos con FHD en relación al número de casos con dengue.
- Dinámica de la transmisión del dengue y clasificación de las áreas de salud en base a este patrón: Áreas o localidades iniciadoras, repetitivas, concentradoras y diseminadoras.
- Determinación de clústeres de áreas de salud respecto a las tasas de incidencia de las mismas, para ello se utilizó el método de Grimson para determinar agrupaciones espaciales y el método Scan para agrupaciones temporales, contenidos en el software EPIDAT^(91, 92).

II.4.7.- Presentación de la Información:

Se usaron esquemas, tablas simples, gráficos y figuras que resumen los datos analizados.

II.5.- Análisis de los resultados de las encuestas seroepidemiológicas realizadas en Santiago de Cuba en 1998 y 2008

II.5.1.- Diseño de las muestras

Para cada encuesta fue diseñada una muestra por conglomerados utilizando el método por conglomerados de Evaluación Rápida en Salud desarrollado por la OMS,⁽⁹³⁾ definiéndose como “conglomerado” la población atendida por un médico de familia a nivel de cada Consultorio del Médico de Familia, seleccionando al azar **n** familias por cada consultorio, constituyendo cada familia la unidad de muestreo.

Para calcular el tamaño de las muestras se estimó una prevalencia de 20 % para la primera y de 15 % para la segunda, las cuales a pesar de conocer que podían estar por encima de la realidad, el tamaño de cada muestra podría cubrir cualquier eventualidad.

Se estableció para el diseño que el promedio de integrantes de cada familia fuera de 4 personas y para la primera encuesta se definieron 10 familias por cada Consultorio Médico de Familia y 12 para la segunda encuesta.

En ambas epidemias se registraron casos en todas las áreas de salud y la variabilidad entre conglomerados no fue considerada alta, por ello se calculó una tasa de homogeneidad de 0,1.

II.5.1.1.- Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de muestra por este método se basó en el número de conglomerados (consultorio médico de familias) necesarios para una incidencia dada y una precisión deseada, lo cual se alcanzó por medio de:

$$c = \frac{pqD}{s^2 b}$$

Donde :

p= probabilidad

q= 1 – p

D= Estimado del efecto del diseño

b= # de respuesta a obtener por conglomerado

s= error standard

Se consideró un 15 % de no respuesta para ambos diseños y de esta forma el tamaño para la primera muestra fue de 370 familias y 1480 personas y para la segunda de 348 familias y 1392 personas.

II.5.1.2.- Selección de los Consultorios Médicos y las familias:

Se aplicó una selección sistemática por el método del intervalo fraccional, distribuyendo la muestra entre las diferentes áreas de salud con probabilidad proporcional al tamaño del área, para garantizar una muestra probabilística.

En cada uno de los Consultorios seleccionados se tomó el censo de familias y se seleccionaron en forma sistemática el número de familias correspondiente, comenzando por un arranque aleatorio.

II.5.2.- Principios éticos

Ya en el domicilio de la familia seleccionada se procedió a solicitar su voluntariedad entregándole al Jefe de Núcleo la “Carta de Consentimiento a participar en la encuesta” (Anexo 1) donde se le explicaba brevemente el objetivo de la encuesta y se le solicita su

consentimiento para la toma de muestra de sangre, seguidamente si estaba de acuerdo se le solicitó la firma de la citada carta.

II.5.3.- Toma de muestra

La toma de muestra de sangre se realizó mediante punción digital previa desinfección con alcohol del área de la punción. La sangre fue absorbida en papel de filtro (blood sampling paper Nobuto's tipo I) estos se dejaron secar a temperatura ambiente y luego las muestras de cada familia se guardaban en sobres de papel previa identificación. A cada individuo que se le tomó muestra de sangre se le llenó una ficha epidemiológica que recogía los datos personales así como algunos datos epidemiológicos relacionados con la enfermedad.

2.5.3.1.- Procesamiento de las muestras:

La técnica utilizada para procesar las muestras fue el Método de ELISA de Inhibición que permite detectar anticuerpos de tipo IgG a dengue ⁽⁹⁴⁾. Las muestras que resultaron positivas se procesaron usando la técnica de neutralización en placas. Se aplicó el método descrito por Morens y otros ^(95, 96).

Para cada suero, se calculó la media del número de placas y su porcentaje de reducción en relación con el virus control. Toda muestra con un porcentaje de reducción del número de placas mayor o igual que 50 % se consideró positiva de anticuerpos. Las cepas usadas para el estudio fueron DEN1 Angola (1988); DEN2 (A-15) Cuba 1981; DEN3 (116-00) Cuba 2000 y DEN4 Martinica 1981. Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Dengue del departamento de Virología del IPK.

II.5.4.- Procesamiento de la información

II.5.4.1.- Fuente de información: La fuente de información fueron las fichas epidemiológicas confeccionadas a cada uno de individuos seleccionados, así como los reportes del laboratorio del resultado de las muestras procesadas.

II.5.4.2.- Procesamiento de los datos: Se diseñó una base de datos en la cual se registraron los correspondientes a cada uno de los individuos seleccionados (edad, sexo, color de la piel, dirección, antecedentes de dengue, padecimiento de enfermedades crónicas, etcétera). Se utilizó el software Excel 2003.

II.5.4.3.- Estimaciones:

Con esa muestra equiprobabilística la estimación de la proporción de personas con anticuerpos a un determinado virus o serotipo del dengue se hizo directamente por medio de:

$$\hat{p} = \frac{\sum_{i=1}^c y_i}{\sum_{i=1}^c x_i}$$

Donde

c: cantidad de conglomerados personas con anticuerpos de un determinado serotipo de virus dengue en el consultorio *i* esimo

Xi: personas encuestadas en el consultorio *i* esimo

II.6.- Cálculo del costo del control de las epidemias de dengue ocurridas en Santiago de Cuba en 1997 y 2006.

II.6.1.- Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de evaluación económica parcial del tipo descripción de costos ⁽⁹⁷⁾, de la atención hospitalaria y diagnóstico de laboratorio virológico realizadas a pacientes hospitalizados con sospecha de dengue en el municipio Santiago de Cuba en los años 1997 y 2006. Se pudo además evaluar en el primero de estos eventos los costos de la lucha anti-vectorial que se realizó para el control del brote epidémico

II.6.2.- Universo de estudio

Estuvo constituido por los datos estadísticos y de contabilidad relacionados con el costo de los recursos humanos y materiales que de una forma u otra desempeñaron algún papel en el control de los brotes epidémicos.

Fueron incluidos los costos de hospitalización y de la vigilancia de laboratorio. En el primero de los brotes se incluyeron además los gastos de la lucha anti-vectorial.

II.6.3.- Fuente de información.

Para ambas epidemias se utilizó la misma metodología de estimación de los costos. La información de costos se recolectó por macro costeo Gold ⁽⁹⁸⁾; Weinstein ⁽⁹⁹⁾ y se clasificó según el marco teórico de costos de la enfermedad Fless ⁽¹⁰⁰⁾.

Como costos directos se incluyeron los de las actividades del programa de control de vectores, de la vigilancia serológica y de las unidades hospitalarias. En estos se incluyen los gastos de salarios, alimentación, medicamentos, reactivos, materiales de laboratorios, insecticidas, combustibles, medios de protección y otros servicios (fumigación aérea, alquiler de transporte, electricidad, agua, gas y costos contables indirectos hospitalarios).

Para definir los costos por concepto de hospitalización se determinó el total de pacientes ingresados por sospecha de dengue, su estadía promedio y el costo diario por paciente hospitalizado.

En relación a los costos por concepto de diagnóstico de laboratorio y vigilancia serológica se utilizaron los datos del Laboratorio Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Santiago de Cuba, los cuales incluyeron salarios, consumo eléctrico y costo de los estuches diagnósticos para la detección de anticuerpos IgM de dengue (UMELISA dengue Ig M).

Los costos de la lucha anti-vectorial se estimaron utilizando los datos aportados por el Departamento de Contabilidad del municipio Santiago de Cuba e incluyeron: salarios, equipos de fumigación, insecticidas, contribución a la seguridad social, gastos de personal, gastos de alimentación, vestuario, estipendios, gastos en medicamentos, combustibles y lubricantes, gastos en impresión de modelos registros, neumáticos y piezas, gastos en actividades de educación e higienización y otros. Los costos de la lucha antivectorial durante la epidemia del 2006 no fue posible evaluarlos debido a no disponer de la información necesaria para el mismo.

Se utilizó la información disponible en los departamentos de contabilidad del municipio y la provincia de control de vectores, los de las unidades hospitalarias de la ciudad y del CPHEM de Santiago de Cuba referida al laboratorio provincial de virología.

Como costos indirectos se incluyeron los pagos por la seguridad social (pagos por certificados médicos). No se incluyeron los gastos de atención primaria por no estar disponibles.

Para la recogida de los costos indirectos se utilizó la información registrada en el departamento de finanzas del gobierno provincial, relacionada con el pago de la seguridad social.

La carga de la enfermedad (AVADs) se estimó para ambos períodos sobre la base de los casos confirmados de dengue en ambas epidemias.

Se utilizó el método descrito por Murray y López ⁽¹⁰¹⁾ y utilizados por otros autores ^(102,103,104,105) que a su vez han asumido los parámetros publicados por el estudio Global de Carga de Enfermedad ⁽¹⁰⁶⁾.

Estos son $D=0.81$ (peso de la enfermedad); $r=0.03$ (tasa de interés); $C=0.16243$ y $b=0.04$ (parámetros de la función ponderada por edad), que captura el valor de la vida a diferentes edades.

Los parámetros a (edad a la que comienza la enfermedad) y L (duración de la enfermedad) varían entre los casos de Dengue. Se utilizó el método de Montecarlo para estimar la media y el IC95% de valores de los AVADs, a través del programa Pop Tools (Hood, 2008) ⁽¹⁰⁷⁾ donde se generaron 1000 replicaciones de los valores de la distribución del parámetro L . El valor total de AVADs obtenidos (y su IC 95%) se expresó por millón de habitantes.

Los costos se expresan en pesos cubanos. Sin embargo, para la comparación con otras publicaciones se tomó en cuenta la tasa oficial de cambio en 2006 de 1 CUP=1 USD.

III).- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.1.- Factores condicionantes para la aparición de las epidemias de 1997 y 2006.

III.1.1.- Macrofactores

III.1.1.1.- Localización

En Santiago de Cuba existen factores ambientales que condicionan un alto riesgo para la transmisión del dengue, algunos de ellos de difícil o imposible modificación como la latitud y la altitud. Este municipio se encuentra ubicado entre los 19° 59' y los 20° 07' de latitud norte y los 75° 22' y los 76° 57' de longitud oeste, a una altitud inferior a los 100 metros sobre el nivel del mar.

III.1.1.2.- Temperatura

Los valores de temperatura máxima promedio son de 31,7°C, y de 21°C para las mínimas.

En la tabla 2 se aprecia como durante el año 1997 estos valores excedieron de manera significativas los del promedio histórico ⁽¹⁰⁸⁾.

Para algunos autores el incremento de la temperatura promedio en Cuba se ha manifestado desde 1951 y los mayores picos registrados ocurrieron en 1997 y 1998 ⁽¹⁰⁹⁾.

En la zona oriental del país se registran las más altas temperaturas y en Santiago de Cuba, de manera particular en algunos meses del año se incrementan significativamente. La temperatura máxima promedio durante 1996 fue de 31,8°C y de 32,5°C en 1997.

Para los años 2005 y 2006 la temperatura máxima promedio fue de 31,9°C y 30,0°C, respectivamente y en los 4 años analizados los meses de Julio, Agosto y Septiembre exhibieron los valores más altos de temperatura. Se estimó el índice de correlación de Spearman para pruebas no paramétricas entre la incidencia de casos y la temperatura (0.81)

y un valor de $p= 0,001$ resultando significativa esta asociación para ambos años. La asociación entre las altas temperaturas y la incidencia de dengue han sido referidas por varios autores y organismos internacionales ^(110, 111)

Tabla 2. Registros de promedio de temperaturas máximas según meses Santiago de Cuba. Años 1996 - 1997 y 2005 -2006

Meses	1996	1997	2005	2006
Enero	27,6	27,6	28,7	27,8
Febrero	27,5	28,4	27,7	28
Marzo	27,5	28,4	29,3	28,5
Abril	28,3	28,4	29,3	29,1
Mayo	28,6	29,7	31,6	29,3
Junio	29,9	30,1	30,4	30,2
Julio	34,1	34,5	34	31,4
Agosto	33,7	33,9	33,5	31,5
Septiembre	33,7	34,5	34,3	32
Octubre	29,9	30,4	29	32,1
Noviembre	29	30,3	30,7	29,7
Diciembre	28,2	28,1	28,8	30,2
Anual	31,8	32,5	31,9	30

Fuente: Centro Territorial de Meteorología Santiago de Cuba

III.1.1.3.- Humedad relativa:

En Santiago de Cuba la humedad relativa promedio anual es del 71 %, no mostrando variaciones significativas durante 1996 y 1997 respecto al promedio histórico.

En el 2006 la humedad relativa promedio fue 78,1 % y durante el segundo semestre las cifras fueron mayores del 80 % , sin embargo el índice de correlación de Spearman fue de (0.34) y el valor de $p > (0,05)$.

Otros autores en América Latina han hallado asociación entre la humedad relativa y la incidencia de dengue, cuando han realizado análisis bivariado (humedad relativa y

temperatura)^(112,113) para otros autores la relación entre factores climáticos y dengue no es consistente⁽¹¹⁴⁾.

III.1.1.4.- Régimen de lluvia:

El promedio anual de lluvia para el municipio Santiago de Cuba es de 1177 mm, diferenciándose un período seco (Noviembre- Abril) y un período lluvioso (Mayo – Octubre). En la tabla 3 se muestra el comportamiento durante los años 1997 y 2006.

El año 1997 presentó un promedio anual de lluvia por encima del histórico, siendo los meses de Julio, Febrero y Diciembre los que se destacaron por la cantidad de lluvia precipitada. La correlación fue (0,36) y el valor de $p = (0, 25)$. En el 2006 los meses de Mayo, Junio, Agosto y Septiembre fueron los más lluviosos. La correlación entre la incidencia de casos y la precipitación de lluvias por meses durante el 2006 no resultó significativa. (0,12).

**Tabla 3. Precipitaciones pluviales en el municipio Santiago de Cuba.
Años 1996-1997 y 2005-2006**

Mes	P. Hist.	1996		1997		2005		2006	
		Lluvia	%	Lluvia	%	Lluvia	%	Lluvia	%
Enero	50	51	102	65	130	15	30	8	16
Febrero	29	39	134,5	62	213,8	2	6,9	36	124,1
Marzo	44	55	125	45	102,3	4	9,1	9	20,4
Abril	64	42	65,6	32	50	73	114,1	100	156,2
Mayo	183	152	83,1	220	120,1	183	100	288	157,4
Junio	116	65	56	96	82,7	226	194,8	287	247,4
Julio	67	31	46,3	252	376,1	137	204,5	100	149,2
Agosto	94	76	80,8	123	130,8	160	170,2	211	224,5
Septiembre	146	120	82,2	156	106,8	143,5	97,9	48	32,9
Octubre	268	188	70,1	231	86,2	395	235,1	113	42,2
Noviembre	81	122	150,6	36	44,4	29	35,8	138	170,4
Diciembre	35	135	385,7	71	202,8	6	17,1	39	111,4
Año	1177	1076	91,4	1389	118	1372	116,6	1431	121,6

Fuente: Centro Territorial de Meteorología Santiago de Cuba

Existen diferentes estudios en países de América Latina y el Caribe, donde se ha observado correlación con el incremento de las precipitaciones pluviales y el incremento de la morbilidad por dengue ^(115, 116).

III.1.1.5.- Características de las viviendas

En el municipio Santiago de Cuba existen más de 120,000 locales y viviendas predominando las viviendas de una planta, muchas de las cuales tienen patios con problemas de saneamiento.

En 1995 el Instituto de Planificación Física, realizó un estudio en la ciudad de Santiago de Cuba hallando que el 43% de las viviendas se encontraban en mal o regular estado ⁽¹¹⁷⁾. Otro estudio conducido en Ciudad de la Habana en el año 2000 calificaba apenas un 22% las viviendas evaluadas con buenas condiciones sanitarias ⁽¹¹⁸⁾.

En algunos barrios de la ciudad de Santiago de Cuba se estima que un 60 % de las viviendas no dispone de sistemas apropiados para la disposición de los residuales líquidos y los mismos se disponen en zanjas a cielo abierto, las cuales con alta frecuencia están obstruidas ⁽¹¹⁹⁾.

Otra peculiaridad en las viviendas de este municipio es el ínfimo número de ellas en que se utilizan mallas metálicas o plásticas como barreras protectoras para la penetración de mosquitos y otros insectos hacia el interior de las viviendas ⁽¹²⁰⁾, tampoco el uso de mosquiteros es frecuente por las altas temperaturas en la localidad y además por la no disponibilidad de estos medios en las redes comerciales. Para el año 2006 el panorama de las viviendas en Santiago de Cuba no había cambiado para bien, sino por el contrario había empeorado según informe del Poder Popular Provincial.

III.1.1.6.- Abastecimiento de agua:

La ciudad de Santiago de Cuba históricamente ha tenido un insuficiente abastecimiento de agua, situación que se fue tornando cada vez más crítica con el desarrollo social de la ciudad y el incremento de su población residente.

En 1997 como promedio en cada vivienda santiaguera existían más de 5 depósitos para el almacenamiento de agua, constituyendo esto un factor de alto riesgo para la infestación por *Ae. aegypti*. Según datos del Programa de control de vectores del municipio Santiago de Cuba en el 2006 en las áreas urbanas eran inspeccionados en cada ciclo de visita a los hogares y centros de trabajo más de 260 000 tanques bajos unos 73 000 tanques elevados y 9 300 cisternas⁽¹²¹⁾.

En otros municipios del país con una situación menos crítica con el abasto de agua el número de depósitos para el almacenamiento de agua osciló entre 5 y 7⁽¹²²⁾.

En un estudio realizado en Ciudad de la Habana se identificó el tanque bajo como uno de los principales depósitos utilizado por el *Ae. aegypti* para realizar la ovoposición, siendo el promedio de estos de 1,2 por vivienda y representaron el 21,7 % de los depósitos hallados. De los 39 depósitos positivos, el 58,9 % fueron tanques bajos⁽¹²³⁾.

A partir del año 2009 el suministro de agua ha cambiado favorablemente gracias a importantes obras de mejoramiento de las redes de abasto de agua de la ciudad y reparaciones y ampliaciones de los acueductos que abastecen a la población que allí reside⁽¹²⁴⁾.

A pesar de estos avances, los moradores santiagueros continúan almacenando agua y para ello disponen de una gran variedad de depósitos, destacándose entre estos, justamente el tanque bajo.

En un estudio desarrollado en el área de salud Finlay se estimó el riesgo de hallar focos de *Ae. aegypti* fue 37 veces mayor en viviendas donde existían tanques bajos sin tapas o sin protección ⁽¹²⁵⁾.

III.1.1.7.- Manejo de los desechos sólidos:

Se estima que en Cuba la producción de basura es de 0,5 Kg/habitante/día, siendo este indicador similar en Santiago de Cuba ^(126, 127); los moradores no cuentan con adecuados recipientes para el almacenar la basura y la mayoría de los núcleos familiares recurren entonces al almacenaje de ésta en pequeñas bolsas plásticas, las cuales no ofrecen la adecuada protección de estos desechos.

El sistema de recolección de basuras en la ciudad es inestable, y durante los años 1996 - 1997 se había agravado por la falta de recursos (equipos de recolección de basuras, roturas, falta de combustible, etc), lo que ocasionaba el vertimiento de la basura en sitios públicos no autorizados (microvertederos), los cuales presentaban riesgos para sitios de cría del vector *Ae. aegypti*. Esta situación no había cambiado significativamente para el año 2006. En otras ciudades del país se observan situaciones similares; en un estudio publicado por Rojas y col. en Ciudad de La Habana encontraron que en 450 manzanas evaluadas, el 32 % de los moradores refirieron que existían microvertederos ⁽¹²⁸⁾.

Además de la basura doméstica (producida en las viviendas) también están los residuos sólidos de centros de trabajo y otros locales, los cuales muchas veces generan riesgo de focos potenciales para el *Ae. aegypti*, destacando los neumáticos en desuso, las chatarras, etc.; aportando estos centros entre un 4 y 5 % del total de focos del vector ⁽¹²⁹⁾.

Muchos autores y organismos internacionales insisten en la importancia de la falta de control y mala disposición de los desechos sólidos como factor de riesgo para la proliferación del mosquito *Ae. Aegypti*⁽⁸⁾.

III.1.1.8.- Disposición final de los residuales líquidos:

El sistema de alcantarillado de la ciudad exhibe un mal estado técnico, con obstrucciones frecuentes y desbordamientos y las dificultades para la limpieza y mantenimiento de los sistemas individuales de tratamiento de residuales líquidos, sobre todo las fosas y los tanques inhoff. En un estudio realizado en el año 2014 más del 60 % de las familias encuestadas catalogaron el sistema de disposición de residuales líquidos como malo o no funcionando⁽¹¹⁸⁾.

Previo al inicio de los brotes epidémicos la situación con la disposición de residuales líquidos era crítica, la poca disponibilidad de equipos, de combustible y problemas organizativos influían de manera determinante en esta situación.

En algunas áreas con altos índices de infestación han sido detectados focos de *Ae. aegypti* en aguas albañales, en fosas y zanjas, sitios de cría no usuales para este vector. En un estudio en Ciudad de la Habana en el 2005 se halló un 12 % de los focos del vector en fosas, cajas de registros, alcantarillas y drenajes⁽¹³⁰⁾, otro estudio realizado en el Mariel, reportó un 8,3 % de los focos en aguas contaminadas⁽¹³¹⁾.-

III.1.1.9.- Densidad de población

El municipio clasifica como localidad de alto riesgo para la transmisión de dengue (> 300 habitantes x Km²) con una densidad de población calculada en 1997 de 426,15 habitantes x Km²⁽¹³²⁾ y para el año 2006, de 445,93 habitantes x Km²⁽¹³³⁾, además como de moderado riesgo en base a la población (100,000 a 500,000 habitantes)^(134,135).

Se estableció correlación entre las tasas de incidencia ajustada por áreas de salud y la densidad de población en 1997 y en el 2006 y se estimó el error estándar además para ambos períodos siendo (0,03) y de (0,04), respectivamente, por lo que la correlación entre las dos variables resultó significativa ($p < 0,05$) en ambas epidemias. Otros autores han establecido asociación entre la densidad de población y la incidencia y prevalencia de dengue y dengue hemorrágico y la infestación por *Ae. aegypti* ⁽¹³⁶⁾.

III.1.1.10.- Patrones de asentamientos humanos

Condicionado por el propio desarrollo histórico y económico de la ciudad hay asentamientos humanos o barrios que gozan de mejores condiciones estructurales, de servicios e incluso de comportamientos de la población que difieren de otros.

Debido al déficit habitacional en el territorio de forma casi permanente, han surgido asentamientos poblacionales no autorizados en zonas periféricas de la ciudad, la mayoría de los cuales no cuentan con los servicios de saneamiento básico.

En el año 1996 esta situación se había agravado, con la intensificación del bloqueo económico y la caída del campo socialista, muchos programas sociales llevados a cabo por el gobierno se habían paralizado, entre ellos el de la vivienda, el cual era afectado no solo en la construcción de nuevas viviendas, sino en la reparación de las ya existentes.

Según el Programa Provincial de Control de Vectores la cifra de viviendas y locales en las áreas urbanas del municipio en 1996 ascendía a 112,263, y por evaluaciones realizadas por la Dirección Municipal de Viviendas del Poder Popular más del 60 % del fondo habitacional estaba clasificado en las categorías de mal o regular.

En el año 2006 persistían los mismos problemas, situación aún no resuelta. La cifra de viviendas y locales en las áreas urbanas del municipio Santiago de Cuba ascendía a 123,211 ⁽¹³⁷⁾.

Es conocida la relación que existe entre las condiciones sanitarias de los asentamientos humanos y los riesgos para la transmisión del dengue. La falta de servicios básicos, los problemas estructurales de las viviendas y los comportamientos de las personas en estos sitios generan situaciones sanitarias propicias para la reproducción del vector transmisor de la enfermedad, así lo señalan varios estudios realizados en países del área y en Cuba ^(138, 139).

En un estudio realizado en Centro Habana por Spiegel, *et al*, fueron corroborados como factores de riesgo más significativos para la infestación por *Ae. aegypti*, las malas condiciones de la vivienda, los salideros de agua, las viviendas con mayor número de personas con creencias religiosas, la presencia de "vasos espirituales" y hogares donde más del 50 % de los moradores no tenían vínculos laborales ⁽¹⁴⁰⁾.

III.1.1.11.-Estado socioeconómico:

El recrudecimiento del bloqueo económico sobre Cuba influyó negativamente sobre todas las actividades del país el sector salud en particular se vio severamente afectado, muchos programas de salud sufrieron la carencia de recursos y suministros esenciales y dentro de estos el Programa de control de *Ae. aegypti*.

III.1.1.11.1.- Creencias religiosas y sincréticas:

En Santiago de Cuba, estas creencias están presentes y es muy frecuente hallar en las viviendas ofrendas florales colocadas en recipientes con agua, también los altares y los

“vasos espirituales” otro de los depósitos que puede ser utilizado por el *Ae. Aegypti* para su reproducción. En un estudio realizado en áreas urbanas de Ciudad de la Habana se halló que un 8,7% de los depósitos inspeccionados para detección de criaderos de mosquitos fueron vasos espirituales ⁽¹³⁰⁾. En ambos períodos (1997 – 2006) estas prácticas se mantuvieron con un nivel similar. Otro estudio evaluó el riesgo de tener focos de *Ae. aegypti* en viviendas con presencia de vasos espirituales y resultó ser 3,5 veces mayor que en aquellas que no tenían este tipo de depósito artificial ⁽¹²⁵⁾.

A pesar de los problemas económicos que enfrenta el país y de las limitaciones de recursos, la situación de Cuba no es comparable con la mayoría de los países de Asia y América Latina, donde la pobreza y las inequidades constituyen factores determinantes en la problemática del dengue ⁽⁸⁾.

III.1.1.11.2.-Comportamientos humanos:

Existe una estrecha relación entre los comportamientos humanos y la salud, influyendo en ésta algunas variables de las personas, entre ellas el nivel educacional, la autovaloración, las experiencias previas y las motivaciones.

Muchos problemas relacionados con la infestación del *Ae aegypti* y el dengue solo son posible controlarlos con una actitud consciente y participativa de los individuos, sin este tipo comportamiento, siempre existirán riesgos potenciales, siendo uno de los principales la presencia de depósitos susceptibles de servir como criaderos del mosquito.

De la Cruz y cols. en 1998 hallaron en viviendas positivas a *Ae. aegypti*, que el 49 % de los moradores entrevistados respondieron que los focos detectados en sus viviendas se debían a tanques mal tapados o en mal estado y un 39 % dijeron “no saber” la causa de la presencia del vector ⁽¹⁴¹⁾.

Un método de control utilizado es el uso de larvicidas, sin embargo el impacto de esta medida ha sido bajo pues el producto utilizado (Abate) es vertido por los moradores al realizar el lavado frecuente de sus depósitos de agua.

Otra expresión de los comportamientos inadecuados de la población es el no mantener los locales cerrados después de aplicados los tratamientos adulticidas intradomiciliarios, también el alto índice de casas cerradas, que no pueden ser inspeccionados por los trabajadores de control de vectores durante los ciclos de verificación.

Finalmente, un aspecto muy importante es el relacionado a la calidad técnica de las acciones que realizan los operarios de control de vectores. La disciplina técnica es uno de los eslabones más débiles que ha exhibido este programa, pues a pesar de contar con una estructura sólida, el nivel de exigencia de los jefes de brigadas y supervisores es muy bajo, lo cual ha sido evidenciado en estudios y evaluaciones hechas al respecto ^(142, 143).

Estos aspectos de comportamientos, tanto de los moradores, como de los trabajadores de vectores, constituyen las mayores debilidades del programa de control del mosquito *Ae. aegypti* en Santiago de Cuba, sin un cambio de estos patrones de conducta es muy difícil lograr metas y cambiar los indicadores y lo más importante reducir la infestación en esta localidad.

A través de un proyecto internacional con Bélgica - IPK - CPHEM se han realizado intervenciones(educativas, entregas de mosquiteros impregnados, participación activa de la comunidad) en áreas de salud de Santiago de Cuba y los resultados han sido alentadores, sobre todo en actividades de control de transmisión de dengue y se han puesto en práctica algunas iniciativas que han tenido impacto, demostrando que si se logra sistematizar el trabajo de promoción y educación los resultados pueden ser positivos, en ello desempeñan roles claves el médico de familia y los trabajadores del programa de control de vectores

⁽¹⁴⁴⁾. Varios investigadores consideran la participación comunitaria como componente esencial en la implementación y sostenibilidad de los métodos de control del vector transmisor del dengue ^(145,146).

Experiencias recientes en Vietnam y Cuba ^(147, 148,149), demuestran que sin la incorporación de la comunidad el control de vectores es insostenible, lo que también fue referido previamente por Chan en Singapur ⁽¹⁵⁰⁾. Al incorporar la movilización social como un elemento clave en el control, la mejor solución la ofrece la integración de programas verticales y horizontales, donde se vinculen grupos de estrategias que van desde el uso de métodos de control larvario hasta el mejoramiento del suministro de agua y los servicios de salud. Sin embargo, la mayoría de los programas de control del dengue no están todavía equipados apropiadamente para desarrollar y manejar estrategias sostenidas de participación comunitaria ^(151, 152).

III.1.1.12.- Arribo de viajeros:

Un elemento que pudo estar relacionado con el origen del brote de 1997 fue el arribo de viajeros procedentes de áreas de riesgo o de transmisión de dengue, ya desde 1996 se había registrado un incremento de viajeros que visitaban Santiago de Cuba y más de 800 naves y aeronaves procedentes del extranjero arribaron al territorio en ese año ; también en distintas sedes universitarias estudiaban becarios de países de América Latina , el Caribe y África, además las instalaciones del polo turístico incrementaban su actividad.

Es probable que el caso primario en el brote de 1997 fuera un viajero o un becario extranjero, sin embargo no fue posible comprobar esta hipótesis.

Por otro lado en el brote del 2006 la transmisión probablemente se estableció a punto de partida de personas que viajaron a Santiago de Cuba procedentes de otras provincias del país donde en aquellos momentos había transmisión de dengue.

El riesgo de introducción de los virus del dengue a través de viajeros se ha incrementado, esto junto a la presencia del vector establece el riesgo de la aparición de epidemias o brotes locales. En países como Estados Unidos, Italia, España, Alemania, se han reportado estos eventos ^(153, 154, 155, 156,157). Cuba no es ajena a este riesgo, pues el número de viajeros procedentes de áreas con transmisión ha ido en aumento, especialmente el número de trabajadores cubanos prestando ayuda en el exterior.

Durante el año 2010 se informaron más de 5 000 enfermos entre estas personas, destacándose Venezuela entre los países con mayor afectación ⁽¹⁵⁸⁾, también, Brasil, Bolivia, Nicaragua y otros en países en los cuales el dengue es hiperendémico. Existen varias publicaciones donde se pone de manifiesto la frecuencia de enfermedades exóticas entre colaboradores cubanos que prestan sus servicios en estos países ^(159,160,161,162, 163), siendo una de las más frecuentes el dengue.

Uno de los retos para el control y la prevención del dengue es realizar una adecuada vigilancia epidemiológica de los viajeros, también de los índices de infestación del vector transmisor y de los serotipos del virus circulante, siendo estos los factores más importantes para la aparición de brotes epidémicos.

III.1.2.- Microfactores

III.1.2.1.-Edad: Se analizó la estructura de la población por grupos de edades en los años 1997 y 2006 observándose algunas variaciones en los grupos de edades jóvenes (negativa) y en los mayores de 35 años (positiva).

La primera estuvo relacionada con la reducción de la tasa de natalidad así como las migraciones que fueron las responsables de las variaciones negativas, mientras la variación positiva en los mayores de edad se debió al incremento de la expectativa de vida y al comportamiento estacionario de la mortalidad ⁽¹⁶⁴⁾.

Después de 1981, a través del sistema de vigilancia seroepidemiológica no se había detectado circulación de virus dengue, por esta razón la susceptibilidad de la población a los serotipos DEN3 y DEN4 era casi absoluta y en los menores de 16 años, esta condición también se cumplía para los serotipos DEN1 y DEN2, mientras que en los mayores de 16 años el 60 % exhibía anticuerpos a los serotipos DEN1 y DEN2.

III.1.2.2.-Sexo: La distribución de la población según sexo no mostró cambios significativos, aunque en el 2006 hubo un discreto incremento en el porcentaje de la población femenina respecto a la masculina. El comportamiento de esta variable fue muy similar en ambas epidemias, no mostrando variaciones significativas a lo reportado en otras epidemias en Cuba y en otros países, fundamentalmente de América latina y el Caribe. Se aplicó el test de comparación de proporciones y no resultó estadísticamente significativo.

III.1.2.3.- Inmunidad al dengue:

La epidemia de dengue ocurrida en 1977 dejó una amplia inmunidad al serotipo DEN1, según una encuesta serológica nacional efectuada en 1978 el 44,46 % de la población pudo

haber sido infectado ⁽²⁰⁾, en la provincia Santiago de Cuba según ese estudio, el porcentaje de positividad alcanzó un 31,12 %.

Otra encuesta nacional ejecutada en 1982 para detectar anticuerpos contra virus dengue se halló que el 42 % de positividad ⁽¹⁶⁵⁾, lo que traduce la amplia circulación de este agente durante las epidemias acontecidas en 1977 y 1981.

Otra encuesta serológica realizada en la Provincia Cienfuegos (Palmira y Cienfuegos) detectó una prevalencia de anticuerpos a DEN 1 de 26,9 y de 17,8 % a DEN2 ⁽¹⁶⁶⁾.

Santiago de Cuba ha participado en todas las encuestas serológicas nacionales que ha efectuado el IPK además de otras dos realizadas con posterioridad a las epidemias de 1997 y 2006, lo que ha permitido conocer un perfil inmunológico de esta población en los últimos 35 años con respecto al os virus del dengue.

Aunque los 4 serotipos son capaces de producir casos de FHD, los serotipos DEN2 y DEN3 son los más frecuentemente asociados con estas formas severas ⁽¹⁶⁷⁾.

III.1.2.4.- Color de la piel: A pesar de no contar con la información epidemiológica precisa de ambas epidemias sobre la distribución de casos de dengue según el color de la piel, algunos estudios puntuales revisados señalan que la distribución de los casos de acuerdo a esta característica se comporta de acuerdo a la estructura de la población santiaguera, que según datos de los censos alrededor del 14,2 % de la población es negra ⁽¹⁶⁸⁾.

Sin embargo en algunos estudios el por ciento de casos de piel negra de la incidencia ha estado alrededor del 25 % ⁽¹⁶⁹⁾. Por otro lado varios autores han identificado esta característica como factor protector de las formas graves del dengue, hallazgo también encontrado en el estudio de los dos eventos ^(170, 171, 172, 173, 174).

III.1.2.5.- Condiciones específicas de salud:

En 1979 Halstead planteó la relación de algunas enfermedades crónicas con la FHD ⁽¹⁷⁵⁾. Bravo y col. en un estudio sobre la epidemia de dengue hemorrágico ocurrida en Cuba en 1981 señalaron que los antecedentes personales o familiares de asma bronquial entre los fallecidos por dengue hemorrágico era el doble de la reportada en la encuesta nacional de prevalencia de asma bronquial realizada por Rodríguez de la Vega en 1983, con una diferencia estadísticamente significativa ⁽¹⁷⁰⁾. Otro estudio de casos y controles desarrollados por Guzmán y colaboradores halló que padecer de asma bronquial era un factor de riesgo para la FHD ⁽¹⁷⁶⁾.

Otra enfermedad que constituye un factor de riesgo para la FHD es la Diabetes, autores cubanos y extranjeros han reportado la asociación entre esta enfermedad y el dengue ^(177, 178,179). Las tasas de prevalencia estas enfermedades en el municipio Santiago de Cuba fueron las siguientes Asma Bronquial 6,57 %; Diabetes Mellitus 4,58 % e HTA 16,8% ⁽⁸⁸⁾.

Durante la epidemia de 1997 ocurrió simultáneamente un alza de infecciones respiratorias agudas, así en una muestra de pacientes con sospecha de dengue y resultado de IgM negativo, se estudió la presencia de virus respiratorios y un 29,3 % resultaron positivos, siendo los agentes identificados virus influenza A y B, y adenovirus. En muchos países de América Latina encontramos reportes de alzas simultáneas de infecciones respiratorias agudas y dengue, incluso muchas veces se confunde el diagnóstico de las primeras con la segunda. No se ha investigado a fondo la posible relación que pudiera existir entre las infecciones respiratorias agudas y el dengue ^(180, 181). La circulación simultánea de virus

dengue y virus respiratorios es frecuente, incluso la literatura registra pacientes con coinfecciones por ambos agentes ^(182, 183,184).

Al igual que en las epidemias de 1981 y 2001-2002 en Ciudad de la Habana, en los casos con FHD y en los fallecidos a causa de ésta, se identificaron algunas condiciones de salud que han sido relacionadas como factores de riesgo, sobre todo para la mortalidad ^(185, 186).

En el brote epidémico del 1997 de los 12 fallecidos uno era asmático, otro diabético y un sicklémico mientras que en el 2006, de los 8 fallecidos, uno era asmático y otros tres padecían de hipertensión arterial.

Es necesario profundizar en las historias de este tipo de pacientes y precisar la presencia de estas y otras enfermedades crónicas y diseñar estudios de tipo casos y controles para ver la frecuencia y gravedad del dengue en personas con estas afecciones.

III.1.2.6.-Circulación del Agente

El agente causal del brote epidémico de 1997 fue el virus DEN2 y el genotipo Jamaica, una cepa americana/asiática definido por Twiddy ⁽¹⁸⁷⁾.

Esta cepa estaba estrechamente relacionada con las que estaban circulando en aquel período en Venezuela (1997-1998) y Martinica (1998) y también relacionada con otras circulando en Brasil y Perú. ⁽¹⁸⁸⁾, existiendo la posibilidad de que la introducción haya procedido de alguno de estos países.

Un factor que se debe tomar en cuenta al analizar el complejo mecanismo patogénico del FHD es la virulencia de la cepa infectante. En este sentido se ha reconocido la asociación de genotipos asiáticos, con casos y epidemias de FHD.

Recientemente se demostró que los enfermos con dengue presentan una menor carga viral que los enfermos con FHD ^(189,190).

De acuerdo a los estudios genéticos realizados, se han identificado tres genotipos de virus DEN2 en las Américas, 2 de ellos estrechamente relacionadas con casos de fiebre hemorrágica de dengue así como con cepas aisladas en el sudeste asiático.

Uno de estos genotipos fue el reconocido en Cuba en 1981 ⁽¹⁹¹⁾ y no fue encontrado nuevamente durante los 10 años posteriores a este evento. Se ha detectado en Venezuela y México en los años 1994 y 1995 ⁽¹⁹²⁾. Este genotipo incluye el prototipo Nueva Guinea.

El agente etiológico de la epidemia en el 2006 fue el serotipo DEN3, Genotipo III. El serotipo DEN3, después de varios años de ausencia reaparece en Nicaragua y Panamá en 1994 asociado a casos de dengue clásico y formas hemorrágicas ^(193,194,195).

Han sido identificados 4 subtipos genéticamente distintos. El genotipo identificado en Santiago de Cuba ha sido el Genotipo III, el mismo que fue identificado en el brote de Ciudad de la Habana en el 2001 ⁽¹⁸⁸⁾.

III.1.2.7.- Factores del vector:

El promedio de focos de *Ae. aegypti* en el municipio Santiago de Cuba rebasa los 20,000 por año.

Ha quedado establecido que para la ocurrencia de una epidemia de dengue uno de los requisitos es que existan altos índices de infestación del vector transmisor. Para medir el riesgo del nivel de infestación se utiliza el Índice de Breteau, el cual se considera alto cuando está por encima de 10⁽⁶¹⁾.

Durante 1995 y 1996 los índices de infestación eran elevados, en algunas áreas de salud el Índice Casa alcanzó más de 60 y el Índice de Breteau más de 50. Una situación similar fue observada en algunas áreas de salud del municipio Santiago de Cuba en el año 2006

En Santiago de Cuba existe un número considerable de riesgos ambientales para la reproducción y permanencia del mosquito *Ae. aegypti*, entre los más destacados se hallan los siguientes:

- 14 mercados populares, 43 poncheras, 15 Puntos de acopio y depósito de materias primas, 67 almacenes de disímiles productos, 13 hoteles, 354 casas de renta, 91 escuelas, de estas 5 internas, además de 31 círculos infantiles,
- También hay que referir la existencia de algunos centros de becarios extranjeros en sedes universitarias (Escuela de Medicina Caribeña, Instituto Julio Antonio Mella, Instituto Superior de Deportes y Educación Física, etcétera).
- 5 terminales de pasajeros (4 de ómnibus y 1 ferroviaria).

No obstante la situación más complicada relacionada al vector transmisor del dengue en esta localidad es el almacenamiento inseguro de agua en las viviendas y locales, lo cual ya fue descrito en párrafos anteriores. No podemos dejar de señalar que a partir del 2012 la provincia Santiago de Cuba y el municipio cabecera detectó la presencia de *Ae. albopictus*, especie susceptible de transmitir dengue, aunque hasta la fecha no se ha reportado este fenómeno en la región de las Américas ⁽¹⁹⁶⁾.

La existencia de los macro y microfactores determinantes antes descritos han favorecido la aparición de brotes epidémicos de la enfermedad y de no revertir favorablemente algunos de ellos esenciales, como es el abasto de agua, el pronóstico es que la enfermedad se establezca con carácter endemoepidémico.

Los comportamientos de la población y de los trabajadores de vectores no permiten la sostenibilidad en las acciones de prevención y control del mosquito y de la enfermedad y las estrategias hasta ahora implementadas no han tenido resultados satisfactorios.

III.2.- Caracterizar desde el punto de vista epidemiológico las epidemias de dengue ocurridas en Santiago de Cuba en los años 1997 y 2006.

Definición de casos: Para ambas epidemias se usó la misma definición de caso, basada en las guías para la prevención y control del dengue de la OPS 1994⁽⁶¹⁾.

III.2.1.- Comparación de la incidencia

La tasa de incidencia bruta en 1997 fue de $63,3 \times 10^4$ habitantes y la estandarizada fue de 54,2; mientras que en el 2006 fue de 228,63 y $160,35 \times 10^4$, respectivamente.

En la tabla 4 se muestran las áreas con mayores tasas de incidencia (ajustadas) durante el brote de 1997, estas fueron Camilo Torres, seguido por Caney y 28 de Septiembre, mientras que Boniato, Frank País y L. Peña fueron las que mostraron las menores tasas de incidencia. Los poblados Siboney y Cristo también exhibieron tasas de incidencia muy bajas.

Durante el brote del 2006 la incidencia mostró algunas variaciones respecto a 1997, observándose las mayores tasas de incidencias ajustadas en las áreas de salud 30 de Noviembre, J. Grimau, López Peña y Camilo Torres, mientras que las más bajas correspondieron a las áreas Josué País, José Martí, Carlos J. Finlay y Frank País; y al igual que en 1997 los poblados (Cristo, Cobre y Siboney) exhibieron bajas tasas de incidencias.

**Tabla 4. Número de enfermos y tasas de incidencia ajustadas por áreas de salud.
Años 1997 y 2006**

Áreas de salud	1997			2006		
	Nº de enfermos	Tasa de Incidencia	de IC 95 %	Nº de enfermos	Tasa de Incidencia	de IC 95 %
30 de Nov.	134	53,8	44,0 – 63,6	1720	830,2	772,1 – 888,7
Camilo Torres	313	89,6	79,6 – 98,6	508	467,3	429,6 – 499,6
Julián Grimau	344	61,9	53,7 – 69,9	2441	698,7	664,7 – 732,7
López Peña	139	40,1	32,2 – 47,8	1305	502,7	468,5 – 536,9
28-Sep	444	87,7	78,6 – 96,6	1211	309,0	287,5 – 330,5
Armando G.	159	58,1	47,6-68,6	792	308,6	279,4 – 337,7
Boniato	266	84,4	72,2-96,7	678	297,1	271,1 – 323,2
Municipal	173	66,5	55,7 – 77,3	631	238,7	215,8 – 261,6
Caney	166	88,8	75,9 – 101,6	299	200,7	166,5 – 234,8
Cobre	27	15,4	8,3- 22,5	72	191,5	161,4– 222,5
F. País	165	35,7	28,0- 43,3	447	182,1	161,4 – 202,7
CJ. Finlay	229	70,9	60,1 – 81,6	405	167,2	146,5 – 187,8
Siboney	13	7,5	2,3 – 12,7	58	130,8	77,7 – 183,9
DJM	375	49,1	42,7 – 53,3	571	108,2	97,1 – 119,2
J. País	49	13,7	9,5 – 17,8	176	55,1	45,4 – 64,8
Cristo	16	13,3	5,7 – 20,9	32	33,2	19,9 – 221,3
Municipio	3012	54,23		11354*	160,35	

*** 8 residentes en otros municipios**

Fuente: Vice-Dirección de Epidemiología CPHEM Santiago de Cuba

Se aplicó el método de Grimson ⁽⁹²⁾ para identificar agregaciones de clústeres espaciales el cual no resultó significativo en 1997 ($p = 0,1943$), por otro lado en el brote epidémico del 2006 esta aplicación resultó significativa ($p = 0,0190$). Este resultado pudo estar en relación a una mayor proporción de población susceptible al virus DEN3.

En la figura 1 se expone el cronograma de expansión de las epidemias por las diferentes áreas de salud. El inicio de ambas epidemias fue localizado en áreas ubicadas geográficamente en la zona sureste de la ciudad. (30 de Noviembre y López Peña)

Inicialmente la transmisión se expandió a otras áreas de salud limítrofes dentro del propio distrito, luego en ambos eventos fueron involucradas las áreas Camilo Torres y Carlos J.

Finlay, ambas con elevada densidad de población y concentración de personas, ya que en sus territorios existen instituciones (de comercio, escolares, turísticas, sociales, etcétera) que generan un importante movimiento de personas diariamente, estableciéndose nodos sociales de importancia que favorecen la dispersión de la enfermedad.

Los poblados, de Boniato, Caney, Cobre, Cristo y Siboney fueron los que más tardíamente reportaron casos.

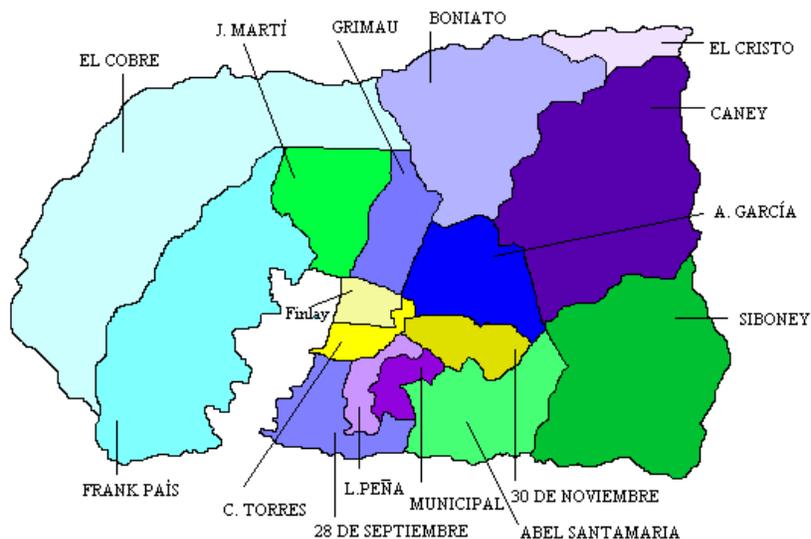
Se han planteado diversos enfoques para la estratificación epidemiológica del dengue con vistas a realizar intervenciones para la prevención y control de la enfermedad, todos ellos tomando en cuenta los macro y microfactores determinantes ya antes mencionados ⁽¹⁹⁷⁾.

Algunos países están cambiando el enfoque de intervención sobre el dengue y están proponiendo la estrategia de estratificación de riesgos que enfatice las variables epidemiológicas y combine las entomológicas para diseñar una estrategia de vigilancia y control que sea anticipatoria, oportuna y balanceada ^(198, 199). Dicha estratificación se sustentan en la dinámica de transmisión definiendo las relaciones de contacto entre el vector, el agente y el huésped en un contexto socio-ambiental específico que va modelando patrones de transmisión muy diferentes en sus determinantes y necesidades de atención y control ⁽²⁰⁰⁾.

Estos patrones de transmisión describen además diferentes etapas en la historia del dengue (epidemia, endemia e hiperendemia)⁽¹³⁵⁾ y sugieren que dicha evolución epidemiológica necesita de ciertas pautas o condiciones para pasar de una etapa a otra.

Figura 1

SECUENCIA TEMPORAL DE APARICION DE CASOS DE DENGUE
BROTOS EPIDEMICOS 1997 - 2006



Secuencia de aparición de enfermos epidemia 1997

1.	Armando García	4 Enero.
2.	30 de Noviembre	29 Enero
3.	Municipal	6 Marzo
4.	28 de Septiembre	12 Abril
5.	Carlos J Finlay	16 Abril
6.	Camilo Torres	16 Abril
7.	Ramón López Peña	6 Mayo
8.	José Martí	7 Mayo
9.	Caney	7 Mayo
10.	Frank País	11 Mayo
11.	Josué País	17 Mayo
12.	Cobre	17 Mayo
13.	Julián Grimau	18 Mayo
14.	Boniato	20 Mayo
15.	Cristo	6 Junio
16.	Siboney	12 Junio

Secuencia de aparición de enfermos epidemia 2006

1.	Ramón López Peña	23 Marzo
2.	Municipal	9 Abril
3.	30 de Noviembre	13 Abril
4.	José Martí	17 Abril
5.	Camilo Torres	21 Abril
6.	28 Septiembre	23 Abril
7.	Josué País	26 Abril
8.	Caney	28 Abril
9.	Julián Grimau	29 Abril
10.	Boniato	1 Mayo
11.	Armando García	2 Mayo
12.	Frank País	7 Mayo
13.	Carlos J Finlay	15 Mayo
14.	Cobre	14 Julio
15.	Cristo	20 Julio
16.	Siboney	20 Julio

Este nuevo enfoque clasifica las localidades en la siguiente forma:

Localidades iniciadoras: Son localidades o zonas que por sus características físicas (número de locales y viviendas, condiciones de estas, abasto de agua), sociales y ambientales tienden a producir los primeros casos de dengue en cualquier etapa epidemiológica en la que se encuentre.

En Santiago de Cuba las áreas de salud 30 de Noviembre, Armando García, Municipal y López Peña, podemos considerarlas como áreas de salud “**iniciadoras**”.

Localidades Repetidoras: Son aquellas que año tras año participan y contribuyen de manera distintiva con la casuística de dengue en una región. Si bien esto no significa que sean las localidades que más casos aportan, si se refiere a que son áreas que se afectan regularmente. Las áreas con estas características en Santiago de Cuba han sido, de acuerdo a los patrones epidémicos ,28 de Septiembre, Julián Grimau y José Martí.

Localidades Concentradoras: Son aquellas que contribuyen con una mayor proporción de casos en cada ciclo de transmisión. Clasifican en esta categoría las áreas de salud 28 de Septiembre, Julián Grimau, Ramón López Peña, Camilo Torres, José Martí y 30 de Noviembre.

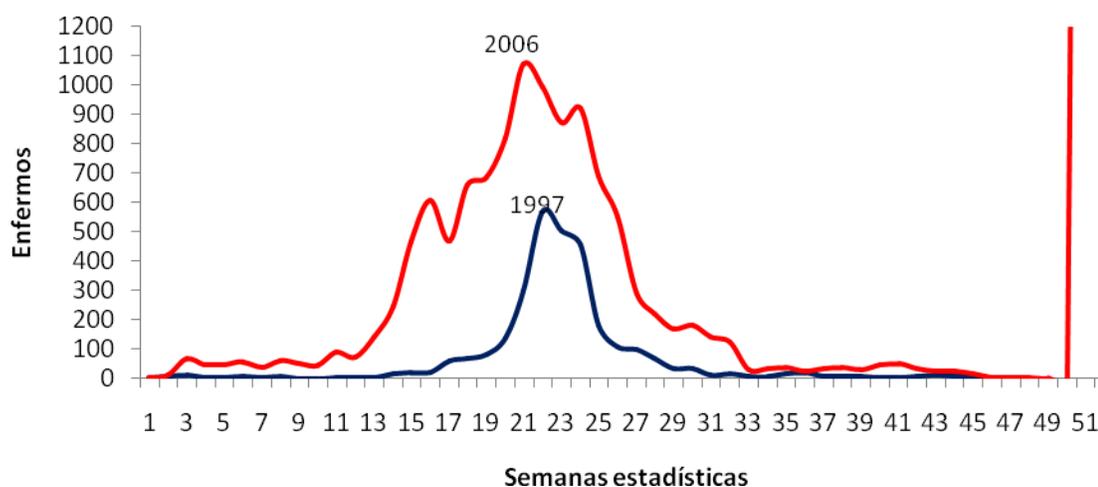
Localidades Diseminadoras: Son las que por sus características demográficas(densidad de población y redes sociales) y económicas y sociales funcionan como polos de atracción para poblaciones cercanas que acuden de manera regular (diaria, semanal, mensual) o estacional (turismo, vacaciones, empleo, festividades) y favorecen la infección local y su

dispersión hacia las zonas o localidades colindantes. Las áreas que se ajustan a estas características en Santiago de Cuba son: 30 de Noviembre, Camilo Torres y Carlos J. Finlay.

Localidades Receptivas y Dependientes: Son las que por sus características sociales, económicas o carencia de una red eficiente de comunicaciones con otros centros urbanos se mantienen ajenas o distantes de los principales sucesos de la región. Aunque no en todo su contenido, pero las áreas de salud Boniato, Cristo, Cobre, Caney y Siboney pudieran clasificarse como áreas receptivas.

En la figura se expone la distribución por semanas de ambas epidemias. En 1997 la presencia de casos se extendió durante 48 semanas, enmarcándose el acmé epidémico entre las semanas epidemiológicas 21 y 28 mientras que en el 2006 fue durante 51 semanas, ocurriendo el acmé epidémico entre las semanas epidemiológicas 17 y 27.

**Figura 2 .Numero de enfermos de dengue según semanas estadísticas.
Santiago de Cuba. Años 1997 y 2006.**



Dpto. Departamento de Estadísticas CPHEM

En 1997 la transmisión duró 295 días, mientras que en el 2006 esta alcanzó 346 días.

En el brote de 1997 el día de mayor incidencia fue el día 134 de transmisión, registrándose 107 casos, mientras que en el 2006 lo fue el día 184 de la transmisión, con 181 casos.

La distribución temporal de los casos señaló que las curvas epidémicas, tanto en 1997 como en el año 2006 exhibieron las mayores cifras de morbilidad durante los meses de verano.

Similar comportamiento se ha observado en otras epidemias de dengue en Cuba (1977, 1981, y 2001) ^(201, 185, 186) y también en otros países de América Latina y el Caribe ^(202, 203,204).

Algunos autores han planteado la presencia de un patrón estacional del dengue ^(205,109) y por los antecedentes epidemiológicos de la enfermedad en Santiago de Cuba, todas las epidemias (1977, 1981, 1997 y 2006) se iniciaron en los primeros meses del año y alcanzaron el pico epidémico en los meses de Julio –Agosto –Septiembre.

Estas observaciones pudieran ser tomadas en cuenta para relacionarlas con otras variables que influyen en la dinámica de transmisión (índices de infestación, densidad de población, etcétera) para poder trabajar en modelos pronósticos en las epidemias ^(206,207).

En la tabla 5 se muestran los índices de duración (número de semanas con transmisión continua) e índice de frecuencia(proporción de semanas con reporte de casos durante el período epidémico).

En 1997 los mayores índices de duración correspondieron a las áreas de salud 28 de Septiembre, Caney, Boniato y 30 de Noviembre, mientras que en el 2006 a las áreas de salud 30 de Noviembre, López Peña, Julián Grimau, Armando García y 28 de Septiembre.

Tabla 5. Índice de duración y frecuencia de las epidemias de dengue 1997 y 2006.

Áreas de Salud	1997		2006	
	Índice de Duración	Índice de Frecuencia	Índice de Duración	Índice de Frecuencia
Frank País	13	76,5 %	40	100,0 %
DJM	23	76,7 %	41	93,2 %
Julián Grimau	22	81,5 %	41	93,0 %
Camilo Torres	16	55,2 %	32	76,3 %
Carlos J.F	16	57,1 %	32	97,0 %
28-Sep	24	85,7 %	42	99,7 %
Municipal	23	69,7 %	44	100,0 %
López Pena	28	68,0 %	47	100,0 %
30-Nov	28	58,3 %	42	100,0 %
Armando G.	22	52,4 %	43	100,0 %
Josué País	16	61,5 %	32	80,0 %
Boniato	23	92,0 %	33	82,5 %
Caney	22	84,6 %	30	75,0 %
Cobre	8	36,4 %	17	100,0 %
Cristo	6	26,1 %	15	51,7 %
Siboney	7	53,3 %	15	55,2 %

Fuente: Vice-Dirección de Epidemiología CPHEM Santiago de Cuba

Los índices de frecuencia más elevados durante el brote de 1997 lo mostraron las áreas de salud Boniato, Caney, 28 de Septiembre y Julián Grimau, mientras que en el 2006 solo 6 áreas de salud tuvieron índices por debajo del 90 % siendo estas Boniato, Josué País, Camilo Torres, Caney, Siboney y Cristo.

Este comportamiento en el 2006 traduce que además de altos índices de infestación del vector, también el nivel de susceptibilidad al serotipo circulante debió ser elevado a diferencia de lo observado en el brote del 97.

También se establecieron los índices de intensidad (semanas continuas de transmisión) para cada una de las áreas en ambos brotes, observándose los mayores en 1997 en las siguientes: 30 de Noviembre y Armando García, Municipal, López Peña y Camilo Torres y en el 2006 fueron Cristo, Caney, José Martí y Boniato, Josué País y Camilo Torres.

La distribución de los enfermos por edad se resume en la tabla 6; mostrando que en ambas epidemias las menores tasas de incidencia ocurrieron en los menores de 15 años y por encima de los 65 años.

Tabla 6. Comparación de las distribuciones de enfermos de dengue por grupos de edades. Epidemias 1997 – 2006.

Grupos de edades	1997		2006	
	Nº de	Tasa*	Nº de	Tasa*
0 – 4 años	37	105,3	128	409,3
5 – 14 años	158	219,0	749	1143,1
15 – 24	609	755,7	2221	3079,9
25 – 34	969	1036,3	2408	3010,2
35 – 44	582	938,1	2873	3134,9
45 – 64	606	706,8	2510	2337,0
65 y más	51	142,3	465	952,2
Total	3012		11354	

*Tasa por 10 000 habitantes

Fuente: Dpto. de Estadísticas CPHEM Santiago de Cuba

La edad mínima fue de 2 meses en la epidemia de 1997 y de 3 meses en la del 2006, la máxima de 92 y 98 años respectivamente, la edad promedio fue 33 y 35 años, la mediana de 35 en ambos eventos y la moda 30 y 40 años, respectivamente. Se calculó la desviación estándar cuyo valor fue 17,58 en 1997 y 15,64 en el 2006 y se estimó el coeficiente de variación que fue de 53,3 en el primer brote y 44 en el segundo.

La incidencia en niños durante 1997 alcanzó un 6,4 % del total de casos, incrementándose discretamente a 7,7 % el 2006, sin embargo en la epidemia del 2001 en Ciudad de la Habana el número de casos en menores de 15 años representó el 14,7 % ⁽²⁰⁸⁾.

En otras epidemias analizadas la frecuencia en niños usualmente fue mayor, por ejemplo en la ocurrida en Tegucigalpa en el año 2002 la frecuencia en niños fue mayor al 55 % ⁽²⁰⁹⁾.

Por otro lado en México, Navarrete y cols reportaron que en el período 1999 – 2001 las tasas de incidencia fueron más bajas en niños ⁽²¹⁰⁾. Algunos autores interpretan la baja frecuencia de diagnóstico de la enfermedad en este grupo por existir una alta proporción de formas inaparentes ⁽²¹¹⁾.

Se aplicó prueba de proporciones independientes para comparar las variaciones según grupos de edades de ambas epidemias y se halló que en los grupos de 5 -14 años, 25 -34 y 35 -44 las variaciones fueron significativas ($p < 0,05$).

Estos resultados son similares a los que han reportados varios autores que señalan un incremento de la incidencia del dengue y de la mortalidad en los adultos ^(212, 213, 214).

En el brote de 1997 el 52,3 % de los casos fueron mujeres, discretamente superior a lo registrado en el 2006 que alcanzó el 50,6 %, cifras cercanas a las registradas durante la epidemia del 2001 en Ciudad de la Habana que fue de 52,8 % ⁽²⁰⁸⁾.

En brotes epidémicos en otros países la frecuencia en mujeres ha sido mayor ^(215, 216, 217, 218,219). En la epidemia de dengue ocurrida en Nicaragua en 2004 el 57,6 % de los casos registrados fueron en mujeres ⁽²²⁰⁾. Algunos autores han señalado que la mayor frecuencia del dengue entre las mujeres puede estar relacionado con una mayor permanencia de estas en la casa, también por ser las que con mayor frecuencia se encargan del cuidado de los enfermos y estas condiciones las expone a mantenerse en ambientes de riesgo por posible presencia de mosquitos infectados ⁽²²¹⁾, sin embargo no hay reportes serios que señalen una mayor susceptibilidad de la mujer a padecer el dengue.

La razón mujer /hombre fue de 1,1:1 en 1997 y 1,06:1 en el 2006, comportamiento similar al observado en México y otros países de América Latina ⁽²²²⁾ y diferente a lo reportado en epidemias en la India y Singapur donde encontraron casi el doble del número de pacientes varones en comparación con las mujeres ^(223, 224).

En la tabla 7 se presenta la frecuencia de síntomas y signos y se compara con la observada en la epidemia del 2001 en Ciudad de la Habana. El signo más frecuente fue la fiebre, seguido por la cefalea, las mialgias fueron más frecuentes en el brote del 97, mientras que en el brote del 2006 lo fueron las artralgias; la observación de rash fue baja en ambos eventos.

Tabla 7. Comparación de la frecuencia de signos y síntomas en epidemias recientes en Cuba.

Síntomas y signos	Epidemia 1997		Epidemia 2006		Epidemia 2001	
	Santiago de Cuba		Santiago de Cuba		Ciudad de la Habana	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Fiebre	3012	100	11354	100	14374	99,8
Cefalea	2463	81,8	8968	78,9	6540	45,4
Artralgia	2054	68,2	6562	57,8	4385	30,4
Mialgia	2268	75,3	6854	60,3	2722	18,9
Dolor retro-	-	-	743	6,5	4315	29,9
Erupción	256	8,5	276	2,4	2076	14,4
Nauseas / vómitos	114	3,8	151	1,3	360	2,5
Dolor abdominal	86	2,8	31	0,3	207	1,4
Hemorragias	205	6,8	26	0,19	258	1,8
Diarreas	93	3,1	74	0,6	169	1,2
Escalofríos	33	1,1	8	0,07	188	1,3

Fuente: Vice-Dirección de Epidemiología CPHEM Santiago de Cuba.

Caracterización final y lecciones de la epidemia de dengue 3 en Cuba, 2001-002).

Rev. Panam Salud Pública

Estos resultados fueron similares a los observados en otras epidemias tanto en Santiago de Cuba como en otras provincias del país (Ciudad de la Habana 2001), también con otros brotes reportados en otros países como Nicaragua, Brasil, Guatemala, Colombia, El Salvador, México y otros^(190, 225, 226, 227, 228,229).

En la tabla 8 se muestra el número de pacientes ingresados durante el brote del 2006 según las áreas de salud. Durante el primer brote se ingresaron 13,460 pacientes con sospecha de dengue, confirmándose el diagnóstico solo en el 22,4 %, el número de ingreso en el 2006 ascendió a 22, 766 de las cuales se confirmó el 49,9%.

Tabla 8. Número de pacientes ingresados con sospecha de dengue brote epidémico 2006

Áreas de salud	Ingresos	Enfermos confirmados	% Ingresos
			No confirmados
Josué País	620	176	71,6
Siboney	257	58	77,4
Cobre	323	72	77,7
Cristo	140	32	77,1
Caney	1127	299	73,5
José Martí	1776	571	67,8
Frank País	1122	447	60,1
Municipal	1525	631	58,6
Carlos J Finlay	862	405	53,0
28 de Septiembre	2543	1211	52,4
Camilo Torres	1023	508	50,3
Armando García	1496	792	47,1
López Peña	2285	1305	42,9
Boniato	1116	678	39,3
30 de Noviembre	2677	1720	35,7
Julián Grimau	3658	2441	33,3

Fuente: Dpto. de Estadísticas CPHEM Santiago de Cuba

En 1997 por cada paciente pediátrico confirmado se ingresaron 11,4 sospechosos y entre los adultos, por cada paciente confirmado fueron admitidos 3,98 sospechosos. Durante el brote del 2006 la razón en pacientes pediátricos fue de 1 confirmado por cada 2,56 sospechosos y entre los adultos 1 confirmado por cada 1,87 sospechoso

Llamó la atención que los poblados Cristo, Cobre, Siboney y Caney mostraron las proporciones de ingresos más elevadas en relación a los casos confirmados.

La tasa de ingresos hospitalarios en ambos brotes epidémicos fue elevada, tomando como referencia la epidemia de 1981, cuando se calculó un indicador de 11,7 ingresos por cada 1000 habitantes⁽¹⁸⁶⁾, en el brote de 1997 este índice fue de 28,3 y en el 2006 de 45,9.

La OMS utiliza como índice hasta 1 x 1000 habitantes y en la peor epidemia de Puerto Rico en 1994, el índice fue de 1,3 x 1000 habitantes⁽²³⁰⁾.

Existen varios documentos técnicos y guías elaboradas en Cuba para la asistencia médica en epidemias de dengue, las cuales establecen 4 grupos en base a la presencia de síntomas y signos del enfermo los grupos 0 y 1 generalmente se manejan ambulatoriamente y no requieren ingresos hospitalarios, sin embargo en las epidemias en Santiago de Cuba han sido tomados en cuenta otros criterios que muchas veces exageran esta medida del cuidado de los enfermos.^(231, 232, 233) Reportes de otros países reflejan que las tasas de ingresos son menores de las observadas en las epidemias de Santiago de Cuba^(234,235).

III.2.2.-Frecuencia de dengue hemorrágico:

En 1997 se registraron 205 enfermos con FHD siendo la tasa de incidencia de $4,31 \times 10^4$ habitantes, en el 2006 el número de pacientes alcanzó la cifra de 154 y la tasa de incidencia fue de $3,10 \times 10^4$ habitantes, todos fueron confirmados y cumplieron los criterios de clasificación de la OMS/OPS.

La tabla 9 expresa la distribución de los casos de FHD según grupos de edades en ambos brotes epidémicos. En el de 1997 se observó las mayores tasas de incidencia en enfermos con edades entre los 25 y 44 años, el paciente más joven tenía 7 años y el mayor 65 y la edad promedio fue 40 años, en el brote del 2006 las mayores tasas de incidencia se hallaron entre los 30 y 55 años, el paciente más joven tenía 18 años y el mayor 82, la edad promedio fue 41 años, la mediana de 39 y la moda de 37 años.

Tabla 9. Distribución de los casos de FHD según grupos de edades. Santiago de Cuba. 1997 y 2006

Grupos de edades	1997			2006		
	Nº de Casos	Tasa x 10 ⁴	%	Nº de Casos	Tasa x 10 ⁴	%
< 15	1	0,1	0,5	-	-	-
15 – 19	4	1,4	2,0	2	0,5	1,3
20 – 24	33	7,9	16,3	7	2,1	4,6
25 – 29	45	8,8	22,3	7	2,1	4,6
30 – 34	39	8,5	19,2	34	7,4	22,1
35 – 39	22	6,3	10,8	28	5,7	18,2
40 – 44	18	5,9	8,9	25	5,8	16,2
45 – 49	18	6,1	8,9	13	4,0	8,4
50 – 54	13	5,3	6,5	16	5,5	10,4
55 – 59	7	3,5	3,5	5	2,0	3,2
60 – 64	2	1,3	1,0	8	3,6	5,2
65 y mas	1	0,3	0,5	9	1,8	5,8
Total	204*		100,0	154	3,8	100,0

- 1 edad ignorada

Fuente: Dpto. de Estadísticas CPHEM Santiago de Cuba

En el primero de los brotes el 98 % de los pacientes con FHD tenía más de 20 años de edad y en el 2006 el 89,6 % de los enfermos más de 30. Se registró un paciente menor de 15 años con una infección primaria ⁽²³⁶⁾.

La distribución por sexo no mostró diferencias relevantes, en el 1997 el 51,3 % de los pacientes fueron del sexo masculino y en el brote del 2006 un 50,2 %. En ambas epidemias las formas hemorrágicas comenzaron a diagnosticarse unos tres meses después de iniciado el proceso de transmisión

Las áreas de salud con mayores tasas de incidencia durante el brote de 1997 fueron Camilo Torres, Julián Grimau, Boniato y Armando García y en el 2006 el área de salud 30 de Noviembre, Julián Grimau y Armando García. Se calculó el índice de gravedad en base a

la cantidad de casos y la extensión territorial de cada área exhibiendo los mayores índices las áreas Camilo Torres, Finlay y Grimau en ambas epidemias, mientras que el área Josué País y los poblados mostraron los índices más bajos.

En la tabla 10 se puede observar la razón y proporción de FHD respecto a los pacientes con dengue. La razón de formas hemorrágicas de la enfermedad fue mayor durante el brote de 1997, pues por cada 14 enfermos con fiebre de dengue confirmados se presentó 1 forma hemorrágica, mientras que en el brote del 2006 la razón fue de 1 por cada 73.

La razón de casos de FHD y FD por grupos de edades mostró que la misma fue similar para todos los grupos de edades, excepto en el grupo de 55 – 64 años y menor de 15 durante el brote de 1997, mientras que en el 2006 también el grupo de 55 -64 años mostró una razón menor al resto.

**Tabla 10. Razón y proporción de FHD/DC según grupos de edades.
Santiago de Cuba. Epidemias de 1997 y 2006**

Grupos de edades	1997			2006				
	Número de casos	FHD	Razón	Proporción	Número de casos	FHD	Razón	Proporción
0 – 4	37	-	-	-	128	-	-	-
5 – 14	158	1	157	0,006	748	-	-	-
15 – 24	609	49	1: 11.4	0,08	2224	9	1:246,1	0,004
25 – 34	969	69	1: 13.0	0,07	2408	41	1: 57,7	0,017
35 –44	582	43	1: 12.5	0,07	2872	53	1: 53,2	0,018
45 – 54	375	32	1: 10.7	0,08	1559	29	1: 52,7	0,018
55 – 64	231	11	1: 20.0	0,04	951	13	1: 72,1	0,013
65 y	51	-	-	-	464	9	1:50,5	0,019
Total	3012	205	1: 13.7	0,06	11354	154	1:72,7	0,013

Fuente: Dpto. de Epidemiología CPHEM Santiago de Cuba

Nótese como la razón de casos de FHD se hace menor a partir de los 20 años de edad en la epidemia del 97 y a partir de los 30 en la del 2006, lo cual pudiera estar en relación con

personas que pudieron haber sufrido infecciones primarias con DEN1 en el período 1977-1980.

En cuanto a las manifestaciones clínicas del dengue hemorrágico en el 100 % de los enfermos estuvo presente la fiebre, la cefalea fue más frecuente en la epidemia del 97 (91,2%) que en el 2006 (76%), al igual que las artralgias (75,1 y 62 % respectivamente); también el dolor abdominal fue observado con mayor frecuencia en la epidemia del 97 (86%) siendo solo de un 16 % en el 2006, por último las manifestaciones hemorrágicas se observaron prácticamente en el 100 % de los pacientes en ambos eventos epidémicos siendo las más frecuentes las petequias y gingivorragia, la frecuencia de estas manifestaciones clínicas fueron similares a las observadas en otras epidemias en Cuba y en otros países del área^(237,238,239,240).

III.2.3.-Análisis de la Mortalidad:

En el brote de 1997 se registraron 12 defunciones siendo la tasa de mortalidad de $2,52 \times 10^5$ habitantes y letalidad de 5,8, superiores a la del 2006 cuando se registraron 8 defunciones y para una tasa de mortalidad de 1,61 y la tasa de letalidad de 5,2; considerándose ambas elevadas comparadas con las de 1981.

En la tabla 11 se resumen las características relevantes de los fallecidos en ambas epidemias.

El 58,3 de los fallecidos durante el brote de 1997 fueron mujeres, siendo de 50 % este índice en el 2006. Algunos autores han señalado una mayor severidad en las mujeres^(241: 242, 243).

El promedio de edad de los fallecidos fue 40 años en ambos brotes, siendo el más joven de 17 años en 1997 y 21 años en el 2006, mientras que el de mayor de edad en 1997 fue de 57 años y de 53 en el 2006.

La fiebre, cefalea, los sangramientos, los vómitos y el choque fueron los síntomas más frecuentes entre los fallecidos estudiados en ambas epidemias, también la hemoconcentración y la trombocitopenia fueron hallazgos de laboratorio casi constantes. El dolor abdominal y la hepatomegalia exhibieron frecuencias considerables.

Todos los fallecidos en ambos brotes fueron adultos y hubo predominio de personas mestizas sobre blancos y negros.

De los 12 fallecidos en 1997, uno de ellos era asmático, otro diabético y uno padecía de sicklemlia mientras que de los 8 fallecidos del 2006 solo uno era asmático.

El agravamiento del cuadro clínico como promedio ocurrió entre el cuarto y quinto día de evolución de la enfermedad en ambas epidemias, el promedio de días de hospitalización fue mayor en la epidemia del 2006 y el fallecimiento ocurrió en ambos fenómenos como promedio al séptimo día de la enfermedad.

Tabla 11. Comparación de algunas variables de interés de pacientes fallecidos por FHD durante los brotes ocurridos en Cuba. Años 1981-1997 y 2006

Variables	1981	1997	2006
Sexo	4 M – 9 F	5 M – 7 F	4M –4 F
Promedio de edad	6	40	40
Rango de edades	3m – 12 años	17 - 57	21 – 53
Raza	10 Blancos 3 Mulatos	Blancos ...4 Mestizos. 6 Negros2	Blancos 4 Mestizos 3 Negros..1
Enf. Asociadas	Asma Asma	.Diabetes Enf. Crohn Asma Sicklemia Ulcus duodenal	Asma Epilepsia HTA (2)
Promedio de hospitalización	3	2,9 días	4,3 días
Empeoramiento del cuadro	3-4	3,75 días	4,6 días
Ocurrencia de la muerte	4	7,5 días	7 días

Fuente: Historias clínicas de los fallecidos

Entre los hallazgos anatomopatológicos más destacados estuvieron las hemorragias viscerales y de serosas y los derrames serosos, también la necrosis hepática (mediozonal) y del musculo psoas ilíaco.

Todos los casos mostraron vasodilatación y congestión visceral generalizada, así como dilatación y congestión de los capilares glomerulares y en algunos casos necrosis tubular aguda. Signos de esofagitis aguda, con infiltrado inflamatorio, duodenitis aguda y gastritis fueron hallazgos del aparato digestivo. Estos resultados fueron similares a los reportados por otros investigadores en epidemias de dengue hemorrágico ^(244, 223, 245, 246).

III.2.4.- Cierre de las epidemias:

La duración de la epidemia del 2006 fue mayor (346 vs 295 días)

Las acciones de pesquisa activa se intensificaron cuando aparecieron los casos con formas hemorrágicas para hacer una identificación temprana de los casos febriles y someterlos a ingreso y vigilancia clínica. Las acciones de lucha antivectorial se llevaron a efecto en ciclos con periodicidades de cada 7 días y además la aplicación de tratamiento larvicida a través de la abatización de los depósitos de agua que podían servir como criaderos del vector.

La movilización de la comunidad se materializó a través del saneamiento ambiental y en viviendas y centros de trabajo así como en el apoyo a las acciones de control anti-epidémico.

Una intensa campaña de información – educación fue desarrollada con el apoyo de los medios masivos de comunicación dirigida a la lucha anti-vectorial y a la identificación de los signos y síntomas de la enfermedad y la visita a los servicios médicos para el diagnóstico oportuno de los casos.

El brote de 1997 fue local, aunque otros pacientes residentes en otras provincias enfermaron se comprobó que todos adquirieron la infección en Santiago de Cuba; pero que no generaron casos secundarios en aquellos territorios.

En ambas epidemias la infección secundaria se volvió a ratificar como el principal factor de riesgo para la aparición del dengue hemorrágico.

III.3.- Analizar los resultados de las encuestas seroepidemiológicas de los años 1998 y 2008.

III.3.1.- Encuesta realizada en 1998.

Se colectaron y procesaron 1151 muestras de sangre, presentando un 40,9 % de ellas anticuerpos neutralizantes a virus dengue, el 24,8 % específicas a virus DEN1, un 6,3 % a DEN2 y el 9,9 % para ambos virus (DEN1/ DEN2).

Este índice fue mayor al reportado por Figueredo y cols. en una encuesta realizada entre escolares en Brasil en 1986 ⁽²⁴⁷⁾, Navarrete en Veracruz, México, reportó una prevalencia de 79,6 % ⁽²⁴⁸⁾. En la encuesta realizada en 1982 por Guzmán y cols. la positividad alcanzó un 49,7 %, siendo de 26,1% a virus DEN1; un 6,0 % a DEN2 y un 17,6 % a ambos serotipos ⁽¹⁶⁶⁾. En otro estudio en los municipios Cienfuegos y Palmira la positividad general fue de 39,2 % destacándose la específica a DEN1 (26,9 %); siendo superior en Cienfuegos (37,2 %) con relación a Palmira (23,0 %) ⁽¹⁶⁶⁾. Otros estudios muestran resultados variables que van desde un 5 a más de 80 % ^(249, 250).

La tasa de prevalencia de anticuerpos neutralizantes a virus DEN2 en menores de 16 años fue muy baja, apenas un 2 % con un IC 95 % [0,17 – 4,17].

Para validar este hallazgo se tomaron adicionalmente 205 muestras de sangre a niños (menores de 16 años) residentes en la ciudad de Palma Soriano, localizada a 45 Km de Santiago de Cuba y donde no se reportaron casos de dengue durante la epidemia de 1997 y la tasa de anticuerpos fue 0,97 %, lo que dió certeza de que en realidad la tasa de infección pudo haber sido de un 2 %. La positividad a DEN2 se incrementó en los mayores de 25 años de edad, lo que pudo deberse a dos razones:

- Personas nacidas antes de 1981 que pudieron haberse infectado en ese año durante la epidemia de dengue causada por el virus DEN2.

- Que un alto por ciento de estas personas mostró infección secundaria y aquellos mayores de 30 años fueron los que estuvieron expuestas en el período 1977-1980 a infecciones por virus DEN1.

La tabla 12 muestra que los mayores porcentos de positividad se presentaron en personas mayores de 55 años, algo que no se correspondió con la incidencia registrada durante el brote, lo cual pudo deberse a que un alto por ciento de estos casos las infecciones fueron inaparentes o sub-clínicas.

Tabla 12. Resultados de la Encuesta serológica a virus dengue. Municipio Santiago de Cuba. 1998

Grupos edades	Susceptibles		Dengue 1		Dengue 2		Dengue 1 y 2		Total		Santiago	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<1	4	66,7	2	33,3	0	0,0	0	0,0	6	0,5	8529	1,8
1 – 4	45	97,8	0	0,0	1	2,2	0	0,0	46	4,0	34695	7,3
5 – 9	92	96,8	0	0,0	3	3,2	0	0,0	95	8,3	40774	8,6
10 – 14	88	98,9	0	0,0	1	1,1	0	0,0	89	7,7	3689	7,8
15 – 19	59	85,5	7	10,1	0	0,0	3	4,3	69	6,0	29363	6,2
20 – 24	57	62,0	25	27,2	4	4,3	6	6,5	92	8,0	41594	8,7
25 – 34	103	53,1	62	32,0	12	6,2	17	8,8	194	16,9	97371	20,5
35 – 44	73	42,9	60	35,3	11	6,5	26	15,3	170	14,8	65267	13,7
45 – 54	75	46,3	65	40,1	5	3,1	17	10,5	162	14,0	54125	11,4
55 – 64	51	45,9	28	25,2	16	14,4	16	14,4	111	9,6	35563	7,4
65 – 74	15	26,8	17	30,3	10	17,9	14	25,0	56	4,9	18336	3,9
75 – 84	14	29,2	17	35,4	6	12,5	11	22,9	48	4,2	9608	2,0
85 – 94	4	30,8	2	15,4	3	23,1	4	30,8	13	1,1	3454	0,7
TOTAL	680	59,1	285	24,8	72	6,3	114	9,9	1151	100,0	475561	100,0

Fuente: Departamento de Virología IPK

Como puede observarse en la tabla 13, el estimado de personas que estaba en riesgo de sufrir una infección secundaria ascendió a 111, 044, si aplicamos el 2 % de incidencia entonces el número de casos secundarios estimados fue de 2221; teniendo en cuenta el número de casos con manifestaciones clínicas y al porcentaje de positividad de las pruebas

de laboratorio realizadas (IgM) el número de estas infecciones fue ajustado a 4810 asumiéndose la incidencia en un 4,23 %.

Tabla 13. Estimado de infecciones por DEN2 e infecciones secundarias durante la epidemia de 1997.

Grupos de edades	Población 1997	Estimado de infecciones secundarias a DEN2			Cifras de casos ajustados	
		basado en una tasa de infección del 2 %			en 1997	
		% Inm	Pob Riesgo de	Pob. Infect. 2%	Pob Riesgo	Pob. Infect.
0 - 4	43 224	0	0	0	0	0
5 - 9	40 770	0	0	0	0	0
10 - 14	36 890	0	0	0	0	0
15 - 19	29 381	10,1	3 031	61	3 106	131
20 - 24	41 594	27,2	11 562	231	11 844	501
25 - 29	51 360	32	16 797	336	17 208	727
30 - 34	46 002	32	15 045	301	15 417	652
35 - 39	34 622	35,3	12 492	250	12 792	541
40 - 44	30 640	35,3	11 054	221	11 324	479
45 - 49	29 465	40,1	12 076	242	12 371	523
50 - 54	24 655	40,1	10 105	202	10 363	438
55 - 59	20 040	25,2	5 162	103	5 284	224
60 - 64	15 520	25,2	3 997	80	4 093	173
≥ 65	31 394	30,3	9 723	194	9 960	421
TOTAL	475 561		111 044	2 221	113 762	4 810

Fuente: Encuesta seroepidemiológica para anticuerpos a virus dengue.

Según los resultados de la encuesta, el 62,3 % de la población era susceptible al virus DEN2 (310, 216), si se multiplica la tasa de incidencia ajustada (4,23), entonces el número de infecciones primarias por pudo haber sido de 13, 116 que sumado a los 4810 infecciones secundarias alcanzaría un total de 17, 926 personas infectadas, para una tasa general de infección de 3,7 %, según se expone en la tabla 14.

Llamó la atención las altas tasas de infección entre personas con inmunidad previa a virus dengue, algo ya descrito por otros autores en Tailandia ⁽²⁵¹⁾.

Esto pudo ser debido a la persistencia del vector en algunas áreas que provocó una determinada tasa de infección durante la primera circulación viral y sean las mismas áreas donde ocurra la segunda transmisión. Solo se estimó un 3 % de infecciones primarias con manifestaciones clínicas durante el brote epidémico (384 casos) siendo esto posiblemente la primera evidencia que la infección primaria por virus DEN2 en adultos puede ser predominantemente inaparente.

Por otro lado, prácticamente todas las infecciones secundarias por virus DEN2 en adultos desarrollaron manifestaciones clínicas.

Tabla 14. Algunas inferencias en base a los resultados de la Encuesta serológica a virus dengue. 1998

Casos	Primarios	Secundarios	Total
Infecciones por dengue	13 116	4810	17 926
Fiebre del dengue	384	4 619	5 003
FHD/SCD	2	191	193
Muertes	1	11	12

Fuente: Vice- Dirección de Epidemiología CPHEM Santiago de Cuba

Una posible explicación de una tasa de infección tan baja es que esta pudo haber sido mayor en personas con anticuerpos a DEN1 que en toda la población, lo cual ya fue explicado en párrafos anteriores.

En Singapur, donde el índice de *Ae. aegypti* es bajo en toda la ciudad, la transmisión de dengue ocurre; pero en forma focal ⁽²⁴⁵⁾ probablemente también en Santiago de Cuba ocurrió un patrón de transmisión similar, debido a la distribución heterogénea del *Ae. aegypti*.

Previamente Vaughn había reportado que las infecciones primarias por DEN4 en niños eran básicamente asintomáticas⁽²⁵²⁾.

Según estos resultados durante esta epidemia todas las infecciones secundarias por virus DEN2 en adultos resultaron casos clínicos (forma clásica o hemorrágica), lo cual puede contrastar con lo reportado en niños de Tailandia en los cuales las infecciones por virus DEN2 provocaron un pequeño porcentaje de formas moderadamente severas o grave⁽²⁵¹⁾.

III.3.2.- Encuesta realizada en 2008

Se lograron obtener 1166 muestras de sangre, de las cuales fueron procesadas 971.

Los resultados de se muestran en la tabla 15, siendo la positividad general de anticuerpos neutralizantes a virus dengue fue de 32,4 % [IC 95 % = 29,44 – 35,4] y los mayores porcentajes de positividad se observaron entre aquellos encuestados con edades por encima de los 25 años.

La presencia de anticuerpos neutralizantes a virus dengue entre mujeres fue de un 35,5 % mientras que entre los hombres solo alcanzó un 28,2 %. Estos resultados difieren con los de otros estudios en países de América Latina donde la prevalencia de anticuerpos ha resultado muy elevada (superior del 60 %) y con una mayor frecuencia de mujeres⁽²⁵³⁾.

Los mayores porcentajes de anticuerpos neutralizantes correspondieron a los virus DEN2 y DEN3.

Según estos resultados, se estimó que unas 75, 978 personas podían tener anticuerpos neutralizantes a virus DEN1; 117, 196 a virus DEN2; 111, 237 a virus DEN3 y 34, 264 a DEN4.

De los 315 encuestados con anticuerpos neutralizantes a virus dengue el 25,4 % habían sufrido infecciones primarias, 41,6 % infecciones secundarias, un 29,8 % terciarias y un 3,2 % infecciones cuaternarias.

**Tabla 15. Resultados de la Encuesta serológica a virus dengue.
Municipio Santiago de Cuba. 2008**

Grupo de edades	Neg	Pos	%	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₁ D ₂	D ₁ D ₃	D ₁ D ₄	D ₂ D ₃	D ₂ D ₄	D ₃ D ₄	D ₁ D ₂ D ₃	D ₁ D ₂ D ₄	D ₁ D ₃ D ₄	D ₂ D ₃ D ₄	D ₁ D ₂ D ₃ D ₄
0 - 4	39	2	4.9	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
5 - 9	55	3	5,4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
10 - 14	60	2	3.2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 - 19	52	5	8.8	0	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
20 -24	43	7	3.5	0	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
25 - 34	104	27	20.6	0	5	4	0	3	1	0	5	1	1	3	0	2	1	1
35 - 44	97	51	34.5	2	5	9	0	3	4	0	7	3	1	12	0	1	2	2
45 - 54	62	41	39.8	1	4	5	0	7	2	1	7	2	1	9	1	0	0	1
55 - 64	60	53	46.9	1	4	3	0	5	3	1	11	1	0	10	6	1	6	1
65 - 74	28	61	68.5	0	8	2	0	9	3	0	13	4	1	10	2	1	5	3
75 - 84	5	29	85.3	2	5	0	1	0	2	0	6	1	1	8	0	2	0	1
85 - 94	2	12	85.7	0	1	0	0	0	0	0	3	0	1	6	0	0	0	1
95 y más	2	2	50.0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NT	47	20	29.9	0	2	3	0	2	6	0	1	0	1	3	1	1	0	0
Total	656	315	32.4	6	36	37	1	30	22	2	56	12	9	61	10	8	15	10

Fuente: Departamento de Virología IPK

De los que habían sufrido infecciones primarias el 46 % tenían anticuerpos a DEN3 y un 45 % a DEN2 y aquellos que habían sufrido infecciones secundarias, (42,7 %) tenían anticuerpos a los virus DEN2/ DEN3, un (22,9 %) los virus responsables fueron DEN1/ DEN2 y (16,8 %) a los virus DEN1/ DEN3.

De los individuos que habían tenido infecciones terciarias, el 64,9 % tenían anticuerpos a los virus DEN1/ DEN2/ DEN3, en el 15,9 % a DEN2/DEN3/DEN4 y 10,6 % a DEN1/DEN2/DEN4. Obviamente la frecuencia de infecciones secundarias y terciarias aumenta paralelamente con la edad.

En la tabla 16 se muestra la evaluación del riesgo de aparición de infecciones primarias podemos decir que era de un 67,6 %, de un 8,2 % para infecciones secundarias, este riesgo en los jóvenes menores de 19 años resultó de apenas 3,2 %, pero en los adultos con edades entre 20 y 44 años aumentó a 9,1 % y entre los mayores de 45 años un 10,6 %.

El mayor riesgo de infección secundaria DEN1/DEN3 se concentra en mayores de 45 años, pero solo alcanza un 1,1%.

Un 13,4 % podría sufrir infecciones terciarias y un 9,8 % infecciones cuaternarias.

La mayor posibilidad de infecciones secundarias es a partir de los que han sufrido infecciones primarias por virus DEN2 o DEN1.

El riesgo de infecciones cuaternarias en todos los grupos de edades fue relativamente bajo, nulo en menores de 19 años, de 6,7 en el de 20 –44 años y de 18,8 % en mayores de 45 años.

El 18,2 % de la infecciones por DEN 3 fueron primarias lo que representa 18,879 personas que sufrieron este tipo de infección. Unos 44, 393 Individuos sufrieron infecciones secundarias, de estos alrededor de 28,574 a expensa de la provocada por DEN2/DEN3,

combinación que según lo planteado por Álvarez y cols. ⁽²⁵⁴⁾ se asocia a formas ligeras de la enfermedad.

Tabla 16. Porcentaje de infecciones primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias. Santiago de Cuba. 2008

Grupo de edades	Porcentaje de infección primaria	Porcentaje de infección secundaria	Porcentaje de infección terciaria	Porcentaje de infección cuaternaria
0 – 19	3,2	2,3	0,0	0,0
20 – 44	9,1	9,1	6,7	0,9
45 y más	10,6	24,1	18,8	2,0
No precisado	7,5	14,9	7,5	0,0
Total	8,2	13,4	9,8	1,1

Fuente: Vice-Dirección de Epidemiología CPHEM Santiago de Cuba

Durante el brote epidémico se registraron 154 casos de FHD/SCD y considerando que 15,819 individuos tuvieron condiciones para desarrollar esta forma de la enfermedad, la proporción fue de 1 caso con FHD por cada 103 individuos en riesgo, este mismo cálculo cuando se realizó en la epidemia de 1997, fue de 1 caso de FHD por cada 25 individuos con riesgo para desarrollar esta forma clínica.

Se estimó la cantidad de personas que pudieron sufrir infecciones por virus DEN3 durante la epidemia alcanzado la cifra de 111,237 individuos y que en base a los casos clínicos registrados entre los menores de 19 años hubo 1 paciente con síntomas por cada 4 sub-clínicos, en el grupo de 20 – 44 fue de 1 cada 6 y entre los mayores de 45 años de 1 cada 19.

Todas las personas con anticuerpos a virus DEN1 tenían edades por encima de los 30 años, esto sugiere que este serotipo probablemente no circula en Santiago de Cuba desde 1980. De los 131 personas con infecciones secundarias, el (42,7 %) tenían anticuerpos a los virus DEN2/DEN3, un (22,9 %) a DEN1/DEN2 y un (16,8 %) fueron infecciones secundarias provocadas por los virus DEN1/DEN3.

Respecto al serotipo DEN2 los resultados por grupos de edades no muestran importantes diferencias lo que hace pensar que en este período de 10 años la circulación de este serotipo ha sido muy baja o ha estado ausente.

Llamó la atención la positividad de anticuerpos a virus DEN4; pues este serotipo solo se había reportado en un pequeño brote en ciudad de la Habana en el año 2000 ⁽²⁵⁵⁾; pero en el 2005 – 2006 se había reportado la circulación del DEN4 en las provincias de Guantánamo y Camagüey, existiendo la probabilidad que personas residentes en Santiago de Cuba hubieran viajado a esas provincias y adquirido la infección en aquellos momentos o que hubiera estado circulando a un bajo nivel en esta localidad.

La susceptibilidad al serotipo DEN4 es elevada, por lo que una nueva epidemia de dengue puede ocurrir a cualquiera de los serotipos del virus dengue; pero este último pudiera ser el agente causal más probable.

III.4.- Cálculo del costo del control de las epidemias de dengue ocurridas en Santiago de Cuba en 1997 y 2006.

El dengue tiene un alto costo para los sistemas de salud pública y la sociedad, incidiendo de manera considerable sobre la economía de cada país afectado.

Un estudio realizado en ocho países de América Latina y Asia, encontró que el costo total anual promedio estimado asociado a la enfermedad del dengue es de US\$ 587 millones ⁽⁷⁾.

El impacto económico de las epidemias de dengue no se ha estudiado a fondo, países como Cuba, Puerto Rico y Tailandia informan gastos que van de US\$ 6,8 a \$103,0 millones solo en atención médica, medidas para el control vectorial, horas de trabajo perdidas y pérdidas por la disminución del turismo ^(256,257, 258). Se estima que en el período de 1984 a 1994 se perdieron 658 años útiles de vida x millón de habitantes en Puerto Rico ⁽¹⁰²⁾ similar a la informada en otras partes del mundo en conexión con esta enfermedad y con otros graves problemas de salud, como el paludismo y la tuberculosis.

III.4.1 Gastos por hospitalización.

Durante los dos brotes epidémicos fueron ingresados un total de 36,227 pacientes con sospecha de dengue, de estos 13,461 en 1997 y 22,766 en el del 2006.

Para el cálculo de los costos por hospitalización se tuvieron en cuenta los costos directos (salarios, alimentación, medicamentos y otros) y los costos indirectos que incluían material gastable, electricidad, mantenimiento de equipos, limpieza y otros aspectos para garantizar el servicio.

Una forma integradora de esos gastos fue a través del cálculo de gastos por hospitalización, el cual resulta del producto de la multiplicación del número de pacientes ingresados en un servicio determinado por la estadía promedio por el costo del día paciente.

Los gastos por hospitalización se presentan en la tabla 17, en el brote de 1997 fue 1'640,083 pesos y de 11'243,037 en el año 2006.

**Tabla 17. Gastos por hospitalización en los brotes epidémicos de dengue
Santiago de Cuba de Cuba 1997 y 2006**

Hospitales	Salario		Alimentación				Medicamentos				Otros gastos			Costos indirectos						
	1997	%	2006	%	1997	%	2006	%	1997	%	2006	%	1997	%	2006	%	1997	%	2006	%
General Santiago	228151	13,9	2889696	31,7	136890	8,3	229887	2,5	91060	5,6	792885	8,7	124411	7,6	4209282	46,2	334074	20,4	922945	10,1
Saturnino Lora	93462	5,7	*	*	25261	1,6	*	*	39079	2,4	*	*	40921	2,5	*	*	42507	2,6	*	*
Pediátrico Sur	60160	3,7	429567	22,4	24964	1,5	44790	2,3	11068	0,7	51110	2,7	39065	2,4	121381	6,3	74770	4,6	1258 412	65,6
Ambrosio Grillo	28,864	36,1	54,970	26,3	8,872	11,1	13,505	6,5	7,317	9,1	11,399	5,4	12,001	15,0	35,680	17,1	22,961	28,7	93,745	44,7
Politécnico Salud	56070	3,4	*	*	16740	1	*	*	11281	0,7	*	*	7767	0,5	*	*	23767	1,5	*	*
Armando García	28854	1,8	54970	26,3	8872	0,5	13505	6,5	7317	0,4	11399	5,4	12001	0,7	9392	4,5	22961	0,4	93745	44,7
JC Duany	22519	1,4	**	**	8587	0,5	**	**	5288	0,3	**	**	7335	0,4	**	**	13136	0,8	**	**

Comparando los gastos por cada uno de los componentes de los costos hospitalarios hallamos que el gasto por salario en el 2006 fue 6,84 veces superior al de 1997, en medicamentos 5,11 veces; los costos indirectos fueron 4,38 veces superior durante el último evento y en otros gastos 18,53 veces, sin embargo en alimentación a pesar de haber tenido casi 9 mil ingresos por encima en el segundo brote comparado con el primero el gasto apenas fue 1,26 veces superior.

Los componentes que más peso tuvieron en los gastos por hospitalización en ambos brotes fueron salarios (alrededor del 30 %), los costos indirectos que en 1997 representaron un 31,7 % disminuyendo en el 2006 a un 21,2 %, en tercer lugar otros gastos, que de un 14,3 % en el 1997 se elevó considerablemente a un 38,6 % en el año 2006, y en cuanto a los medicamentos el porcentaje de los gastos por este concepto fue discretamente superior en 1997(10,2%) contra 7,6 % en el año 2006.

Los hospitales con mayores gastos durante ambos brotes fueron el General Santiago, y el Pediátrico Sur.

En el hospital General Santiago el costo diario por día paciente durante el brote de 1997 se calculó en 28,13 pesos, mientras que en el segundo evento el costo diario por paciente fue de 94.80 pesos.

En el hospital Saturnino Lora durante el brote de 1997 fueron hospitalizados 1361 pacientes, ascendiendo el gasto por hospitalización en esta unidad a 241, 231 pesos y 30 centavos. Durante la epidemia del 2006 en esta unidad no fueron admitidos pacientes.

En el hospital clínico-quirúrgico Ambrosio Grillo el costo diario por paciente durante el brote de 1997 fue de 13,87 pesos, ascendiendo 81 pesos con 95 centavos durante el 2006.

En el hospital pediátrico sur fueron admitidos 2233 pacientes con sospecha de dengue durante el brote de 1997 y el costo diario por paciente estimado fue de 18 pesos y 44 centavos, durante la epidemia del 2006 fueron admitidos en esta unidad 3,119 niños con sospecha de dengue y el costo diario por paciente estimado fue de 122 pesos. El costo por hospitalización en esta unidad fue de 1'918, 856 pesos.

Durante el brote de 1997 fueron creados dos hospitales de emergencia (Materno Este y Politécnico 2 de la Salud), siendo ingresados 608 y 1 170 pacientes respectivamente siendo los gastos por hospitalización en ambas unidades de 21,736 y 115,625 pesos respectivamente.

En el primer brote los gastos directos representaron el 68,4 % del total y dentro de estos el salario representó 44 %, los alimentos el 20,3 %, los medicamentos un 14,8 y otros gastos el 20,9 %, mientras que en el brote del 2006 los gastos directos representaron el 34,4 % del total y dentro de estos el salario representó 65 %, los alimentos el 6,8%, los medicamentos un 7,7 % y otros gastos el 18,4 %.

Por otro lado los gastos indirectos por hospitalización en 1997 ascendieron a 518, 420 pesos (31,6 %) del total de gastos por este concepto y en el año 2006 la cifra fue de 1' 258, 412 pesos (11,2 %).

Los costos del brote epidémico del 2006 superaron a los de 1997 sobre todo por los gastos en hospitalización, vigilancia serológica, diagnóstico y seguridad social, influyendo de manera determinante el número de pacientes ingresados en unidades hospitalarias durante estos eventos , además del cambio de precios de insumos, incrementos de salarios, etc .Un comportamiento similar se ha observado en Puerto Rico, donde el incremento de los costos en el control del dengue y de brotes epidémicos de la enfermedad se ha incrementado, así en la epidemia de dengue de 1977 el costo por concepto de atención medica fue 6,16

millones de USD, mientras que en la epidemia de 1994 este indicador fue de 12 millones de USD⁽²⁵⁹⁾.

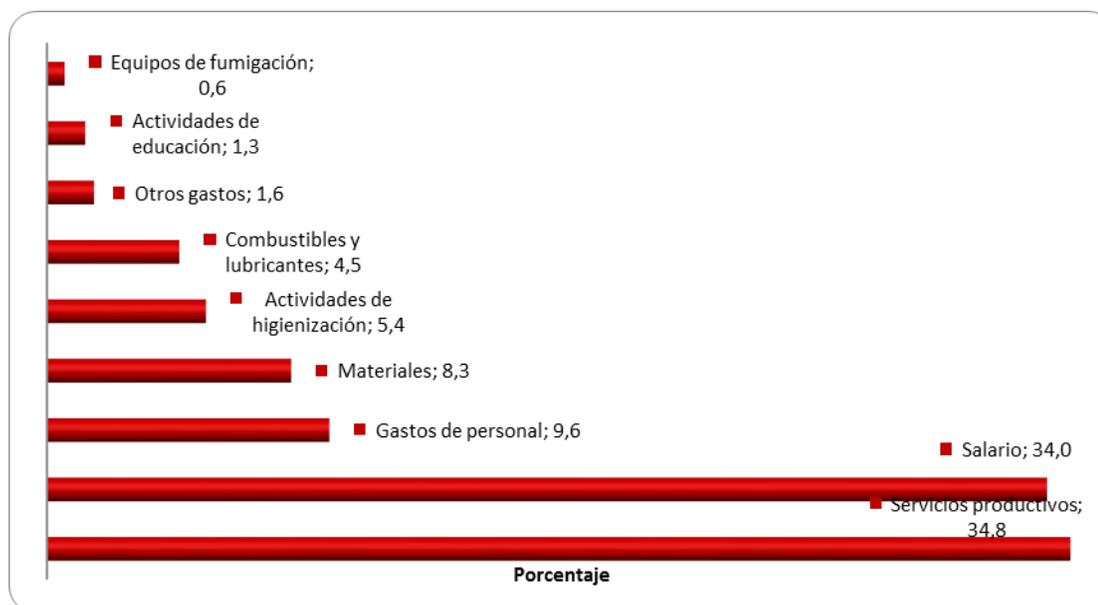
El costo promedio por hospitalización durante el brote de 1997 fue de \$ 121,84, mientras que en el 2006 se eleva a 495,22 por paciente admitido, cifras diferentes a las reportadas por Baly en el estudio del brote de Guantánamo en el 2006 que fue de 296 pesos y 60centavo⁽²⁶⁰⁾. Este indicador fue estimado en 254,88 por paciente en la epidemia de 1981⁽²⁵⁶⁾. Al comparar nuestros resultados con los reportados por Beate y cols. en Cambodia en el 2009⁽²⁶¹⁾, se halló que los costos por hospitalización en la epidemia de 1997 fueron similares, no así los de la epidemia del 2006. En Vietnam los costos estimados por hospitalización en pacientes con FHD fueron de 61,36 USD⁽²⁶²⁾.

III.4.2 Gastos por la lucha anti – vectorial.

En la figura 3 se presentan los gastos por concepto de la lucha antivectorial en el control del brote 1997 ascendieron a 7' 787, 500 pesos, lo que representó un gasto de 16 pesos y 37 centavos por habitante.

El 34,8 % de estos gastos correspondió al rubro de servicios productivos, incluyendo dentro de este, transportación, equipos, plaguicidas, combustible, alimentos, etc; también la alimentación a los trabajadores y al personal administrativo y pago de la fumigación aérea en zonas con altos índices de infestación.

Figura 3. Costos por las acciones de lucha antivectorial. Santiago de Cuba, 1997



Fuente: Dpto. de Contabilidad CPHEM Santiago de Cuba

Por concepto de salario, los gastos se elevaron a 2' 651, 300 pesos, (34,0 %) del total de gastos por esta actividad, este acápite se elevó considerablemente al tener que contratar fuerzas complementarias para ejecutar las acciones de control vectorial.

En tercer lugar aparecen los gastos en personal, que incluyen la alimentación complementaria, gastos en la seguridad social, estipendios, medios de protección, vestuario y calzado y materiales de aseo personal, etc.

El gasto en combustibles y lubricantes ascendió a 355, 400 pesos y por la compra de equipos de fumigación 45,400 pesos.

Otro renglón que contribuyó significativamente fue el consumo de materiales (insecticidas, linternas, baterías, bombillos, neumáticos, etc, cuyos gastos ascendieron a 645, 700 pesos, destacándose la compra de plaguicidas que fue de 543, 200 pesos.

Un aspecto de vital importancia en el control de brotes de dengue son las actividades de higienización, por este concepto se incurrió en un gasto de 426, 500 pesos.

III.4.3.- Gastos por Vigilancia serológica del dengue:

La incidencia del 2006 fue mayor a la de 1997 en todas las áreas de salud tomando en cuenta que la circulación previa del DEN3 fue limitada, posiblemente la inmunidad poblacional era baja y debían esperarse mayores tasas de incidencia.

La tabla 18 muestra los gastos por concepto de vigilancia serológica en ambos brotes epidémicos.

En total se realizaron 10024 pruebas serológicas IgM utilizando el estuche cubano UMELISA dengue IgM, estimándose un gasto de 38, 222 pesos y 60 centavos. No se tomó en consideración los gastos incurridos para el envío del 100 % de las muestras positivas (3012) al laboratorio del IPK.

El 82,6 % de estos gastos fue por el pago de salario, un 16,6 % se invirtió en la compra de estuches y reactivos para el diagnóstico y un 0,8 % en el pago de electricidad.

Tabla 18. Costos por las actividades de vigilancia y diagnóstico serológico.**Santiago de Cuba. Años 1997 y 2006**

Costos		1997		2006	
		MN	%	MN	%
Directos	Salario	435 781,37	74,9	31 572	82,0
	Estuches	109 296,0	18,8	6344,85	16,6
Indirectos	Combustible	5 188,56	0,9		
	Envíos	4050	0,7		
	Electricidad	27 546,27	4,7	305,77	0,8
Total		581 862,20	100,0		100,0

Fuente: Departamento de contabilidad. CPHEM Santiago de Cuba

Durante la epidemia del 2006 se realizaron 27, 672 pruebas serológicas IgM, estimándose un gasto de 581, 862 pesos y 20 centavos para esta actividad.

El 74,9 % de estos gastos fue por concepto de salario, un 18,8 % se invirtió en la compra de estuches y reactivos para el diagnóstico y un 4,7 % en el pago de electricidad

En el brote de 1997 solo se pudo conocer los gastos por el pago de la seguridad social (certificados médicos y reposo después del alta médica) en los trabajadores del sector salud, el cual ascendió a 507, 200 pesos.

No obstante, si de los 11 238 adultos ingresados durante el brote, restamos los 967 que estaban por encima de la edad de jubilación y de estos se asume que el 72 % tenía más de 25 años de edad (incorporados a la vida laboral) los 7,395 ingresados en esas edades laborales por el salario promedio estimado para ese período (203 pesos) el pago por la seguridad social a estos afectados ascendería a 1'501, 185 pesos.

Durante el brote epidémico en Santiago de Cuba en 1997 se incurrió en un gasto total de 1'251, 022 pesos el 75,97 % atribuidos a la lucha anti- vectorial, seguido por los costos

hospitalarios 18,72%, el gasto de la vigilancia serológica fue de 0,4 % y finalmente los gastos de seguridad social en el sector salud ascendieron a 4,9 %.

En la epidemia del 2006 se incurrió en un gasto total de 11´ 827, 899 pesos por concepto de hospitalización y vigilancia serológica.

No fue posible obtener la información para el cálculo del gasto de la seguridad social general, ni los índices de ausentismo laboral para atender y cuidar a algún familiar enfermo, lo cual contribuyó también a dejar de producir valores.

Tampoco fue posible estimar las pérdidas de ingresos por concepto de las actividades relacionadas con el turismo las cuales fueron de algún valor

Se ha estimado que en 25 países endémicos de dengue en las Américas pudieran haberse gastado en el control rutinario del vector solo \$US 331 y \$US 671 millones en 1996 y 1997 cuando lo que se calculaba como necesidad eran \$US 1,6 miles de millones ⁽²⁶³⁾.

Los pocos trabajos publicados sobre costos anuales por habitante en medidas de control provienen de países aislados y van desde US\$ 0,20 en Cambodia, pasando por cifras de US\$ 1,56 en Panamá, hasta US\$ 30,0 en México y Kenia. ^(264,265).

Por último Heintze y cols ⁽²⁶⁶⁾ realizaron una revisión sistemática sobre la efectividad de la participación comunitaria en la prevención del dengue señalando que existía una ausencia total de estudios económicos de costo y costo-efectividad, de medidas de control basadas en la comunidad o que integraran a las mismas.

La modificación del comportamiento y la formación de alianzas se basan en la comunicación social. La OMS propone dirigir la comunicación social sobre el dengue en dos direcciones.

La primera consiste en sustituir la información por la práctica y la segunda, en lograr que la comunidad se apropie de las medidas de prevención ⁽¹⁵²⁾. De esta manera, las estrategias centrales de comunicación social sobre el dengue quedarían conformadas por la inducción del cambio de conductas individuales y por la participación comunitaria ⁽²⁶⁷⁾.

Se estimaron los años perdidos por discapacidad por millón de habitantes en ambas epidemias ascendiendo a 576,096, en la primera (1997), de estos 144,989 correspondieron a los casos confirmados y 431,107 a los fallecidos, mientras que durante el segundo evento el indicador ascendió a 809,068, de los cuales 447,988 correspondieron a los casos confirmados y 361,080 a los fallecidos.

Se compararon los logaritmos de ambos DALY's y la diferencia (0,15) no resultó significativa. (log 1977= 2.76) (log 2006=2.91).

En Myanmar se estimó una pérdida de 83,8 AVADs por millón de habitantes entre 1970 y 1997 debido al dengue ⁽²⁶⁸⁾. En Puerto Rico desde 1984 a 1997, las estimaciones fueron de 658 AVADs por millón de habitantes, comparable en su orden de magnitud a cada una de las enfermedades como la tuberculosis, las enfermedades de transmisión sexual (excepto el VIH/SIDA) o la helmintiasis intestinales, reportadas en el área ⁽¹⁰³⁾. En Tailandia, a nivel de las familias, se estimó un gasto de bolsillo por caso en las áreas rurales centrales del país de US\$ 24, mientras que los AVADs perdidos rondaron los 426,9 por millón de habitantes, una carga similar al conglomerado de enfermedades tropicales que afecta a ese país ⁽¹⁰⁵⁾.

CONCLUSIONES

- Existen macro y microfactores determinantes para el dengue en Santiago de Cuba que condicionan un alto riesgo para la aparición de epidemias de esta enfermedad, destacándose entre los factores ambientales, la escasez de agua y la necesidad de almacenamiento de la misma, resulta una de las más relevantes así como las altas temperaturas y las precipitaciones pluviales, los cuales junto con los problemas de comportamiento de la población y de los trabajadores de control de vectores constituyen una importante barrera para obtener mejores resultados en la prevención y control del dengue.

- Existe una disonancia cognoscitiva en la población respecto al dengue y su vector transmisor , esto pudiera traducir que las acciones educativas, de promoción y prevención deben ser mejor diseñadas y estratificadas

- Los estudios de las epidemias de 1997 y 2006 en Santiago de Cuba han permitido hallar resultados relevantes en el conocimiento de esta enfermedad y reafirmaron otros ya observados en epidemias anteriores en Cuba y otros países.

- El estudio de la dinámica de transmisión y la clasificación de las áreas de salud en base a la misma durante las epidemias puede ayudar a establecer estrategias de prevención más oportunas y eficaces sobre estos territorios.

- Los resultados de los estudios serológicos ponen de manifiesto que un 3 % de la población puede sufrir infecciones secundarias, aumentando la probabilidad con la edad.

- La susceptibilidad a los serotipos dengue 1 y 4 es alta y existe la probabilidad de aparición de brote epidémico si estos llegan a introducirse en la población.

- El dengue continúa siendo una carga económica importante, debiendo evaluarse algunas estrategias locales hoy establecidas, como son el ingreso del 100 % de los febriles y algunas acciones de tratamiento adulticida para el control vectorial, por ejemplo los tratamientos aéreos.

RECOMENDACIONES

Tomar en consideración los resultados de la investigación para el diseño de nuevas estrategias de prevención y control del dengue en Santiago de Cuba.

Diseñar nuevas investigaciones que den respuestas a interrogantes de aspectos clínicos, inmunológicos y epidemiológicos de la enfermedad, así como de los costos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever, a public health problem a field for research. Bull World Health Organ 1980; 58 (1): 1-21.
2. Calisher CH. Persistent emergence of dengue. Emerg Infect Dis. 2005, 11(5): 738-739.
3. Guzmán MG, Kouri G. Dengue: update. Lancet Infect Dis 2002; Jan ;2(1): 33-42.
4. Isturiz RE, Gubler DJ, Brea del Castillo J. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. Infect Dis Clin North Am. 2000;(14): 121-140.
5. Guzmán MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vázquez S, Santos M, et al. Dengue haemorrhagic in Cuba II. Clinical investigations. Trans R Soc Trop Med Hyg 1984; (78): 239-41.
6. PAHO. Epidemiological Week 52 (Updated Jun 05 2014). Number of Reported Cases of Dengue and severe Dengue in the Americas by countries. Figures for 2013 Washington DC : Dengue , 2013.
7. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. Am J Trop Med Hyg 2011; 84, (2): 200-207.
8. Kouri G, Pelegrino JL, Munster BM, Guzmán MG. Sociedad, economía inequidades y dengue. Rev. Cub Med Trop. 2007; 59(3): 177-85.
9. Louria DB .Emerging and re-emerging infections: The societal variables. Int J Inf Dis. 1996; 1 (2): 59 -62.
10. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. Trends Microbiol 2002; 10 (2): 100-103.
11. Valdés LE. Dengue en viajeros. En Dengue. Capitulo 4 . Ciudad de la Habana : ECIMED, 2014, pp 38 -50.
12. CDC MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Imported dengue—United States. 1991 Aug 2; 40 (30):519-20.
13. PNUD. Informe sobre el Desarrollo Humano; 2013. Disponible en: <http://hdr.undp.org/reports/global/2013/en/>. Washington DC : ONU, 2013.
14. Valdés LE. Pobreza y Enfermedades Emergentes y Re- emergentes MEDISAN 2000; 4(1): 39 -50.
15. Mas P. Sistemas de salud y dengue. En *Dengue*. Ciudad de la Habana : ECIMED, 2014, pp 411-41.
16. Rezza, G. Aedes albopictus and the reemergence of Dengue. BMC Public Health 2012, 12 (72): 1-3.

17. Smith BK, Hemme RR, Delorey M, Felix F, Gonzlaez AL, Amador M, Hunsperger E, Barrera R. Comparison of vector competence of *Ae. mediovittatus* and *Aedes aegypti* for dengue virus: implications for dengue control in the Caribbean. **PLoS Negl Trop Dis.** 2015 Feb 6; 9 (2):e0003462. doi:10.1371/journal.pntd.0003462. Collection 2015.
18. Organización Panamericana de la Salud. Sistematización de lecciones aprendidas en proyectos de comunicación para impactar en conductas (COMBI) en dengue en la Región de las Américas. - Costa Rica: Costa Rica : OPS/OMS, © 2011 ISBN: 978-92-75- 33244-3, 2011.
19. Lloyd, L. EGI Dengue: Communications and Behavior Change component State of Art of Prevention and Control of Dengue in the Americas. Washington DC : PAHO, 2014.
20. Cantelar DF, N, Fernández A y Albert M, L: Circulación de dengue en Cuba, 1978 - 1979. Rev. Cub. Med Trop. 1981;(33): 73 -78.
21. Kouri G; Guzmán MG; Bravo JR : Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. Bull Pan Am Health Organ, 1986: 20 (1): 24 - 30
22. Guzmán MG, Halstead SB, Artsos H, Buchy P, Farrar J, Gubler D.J. et al. Dengue: a continuing global threat. Nat Rev Microbiol Dec, 2010, (8)(12 Suppl): 207-216.
23. Bhatt S, Gething P, Brady OJ; Messina JP; Farlow AW; Moyes C; Drake J; Brownstein J, et al. : The global distribution and burden of dengue. Nat Arch 2013, Vol(493). Issue 7446: 504-507.
24. Guzmán MG, Kourí G. : Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. J Clin Virol. 2003 ;27(1): 1 -13.
25. Rigau, JG. : Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990- 1991. Rev Panam Salud Publica. 1997; 1 (5): 381-88.
26. Saker L, Lee K, Cannito B, Gilmore A, Campbell-Lendrum D.: Globalization and infectious diseases: a review of the linkages. WHO; (TDR/STR/SEB/ST/04.2). 2004; Special Topics No.3 .
27. Gubler DJ.: Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. . [book auth.] Gubler DJ. Dengue and Dengue haemorrhagic fever. New York : New York: CAB International, 1997 : pp. 1 -22.
28. Organización Panamericana de la Salud: Dengue in the Caribbean, Pub Cient.# 375. 1978.

29. Ministerio de Salud Publica . Dengue. Dirección Nacional de Epidemiología Cuadro Epidemiológico Nacional 1978.
30. Pinheiro FP. El dengue en las Américas. 1980-1989. Boletín epidemiológico: 1989. Organización Panamericana de la Salud 1989; 10 (1): 1 - 8.
31. Gubler DJ, Trent DW.: Emergence of epidemic Dengue/Dengue Hemorrhagic fever as a Public Health problem in the Americas. *Infect Dis* 1994; (6): 383-393.
32. San Martín JL; Bradwite DO.: La Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en la región de Las Américas. *Rev Panam Salud Publica* 2007; 21(1): 55 -63.
33. PAHO/WHO.: State of the art in the Prevention and control of Dengue in the Americas. Meeting Report. 28-29 May, Washington DC : PAHO, 2014.
34. Henchal EA, Putnak JR. : The dengue viruses. *Clin Microb Rev.* 1990; 3 (4): 376-396.
35. CIDRAP. CIDRAP News. Researchers identify fifth dengue subtype. Center for Infectious Oct 2013. Minnesota : Disease Research and Policy. University of Minnesota., 2013.
36. Lindenbach, B; Rice CM.: Genetic interaction of flavivirus non- structural proteins NS1 and NS4A as a determinant of replicate function. *J. Virol* 1999; 73(6): 4611-21.
37. Lindenbach B; Rice CM. : Molecular biology of flaviviruses .*Adv Virus Res* 2003; (59): 23-31.
38. Lazo L; Hermida L; Zulueta A; Sánchez J; López C; Silva R; Guzmán **MG.**: A recombinant capsid protein from Dengue-2 induces protection in mice against homologous virus . *Vaccine* 2007; 25(6): 1064-70.
39. Hsich, SC; Zan G; Tsai WY; Qing M; Chang GJ; Shi PY; Wang WK.: The C-protein is involved in virus assembly and entry *Virology* 2011; 410(1): 170-80.
40. Nayak KV; Dessan M; KuceraK; Anthony K; Ledizet M; ModisY. Crystal structure of dengue virus type 1 envelope protein in the postfusion conformation and its implications for membrane fusion. *J Virol* 2009; 83 (9): 4338-44.
41. Watterson D; Kobe B; Young PR. : Residues in domain III dengue virus envelope glycoprotein involve in cell – surface glycosaminoglycan binding. *J Gen Virol* 2012; (93): 72-82.
42. Singla N; Kaur P; Chandler J.: Evaluation of NS1 Ag and IgM antibodies against dengue, importance for epidemiological surveillance. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6 (3): 251-2.

43. Vázquez S; Barrero R; Ramírez R; Calzada R; Pena B; Reyes S; Guzmán MG.: Kinetics of dengue virus NS1 protein in dengue 4-confirmed adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68(1): 46-49.
44. Amorin JH; Diniz MQ; Carir FA; Rodriguez JF; et al. L.C. Protective immunity to DENV2 after immunization with a recombinant NS1 protein using a genetically detoxified heat-labile toxin as an adjuvant. *Vaccine* 2012; 30(5): 837-45.
45. Zheng Q; Fan D; Gao N; Chen H; et al. : Evaluation of a DNA vaccine candidate expressing pr M-E-NS1 antigens of dengue virus serotype 1 with or without granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) I immunogenicity and protection. *Vaccine* 2011; 29 (4): 763-71.
46. Díaz C, FJ. Epidemiología molecular del dengue en las Américas. *Rev. Med. Univ Antioquia*. 2004; Vol 17 (3): 281.
47. Rodríguez R, R. Origen, evolución y epidemiología molecular de los virus del dengue Capítulo 10. . [aut. libro] Guzman MG. *Dengue*. La Habana : ECIMED, 2014, pp 133-52.
48. Bancroft TL.: On the etiology of dengue fever. *Australian Medical Gazette*. 1906 ; 25: 17– 18.
49. González R.: Los culícidos en Cuba. La Habana. Editorial Científico-Técnica. . La Habana : Ciencia y Técnica, 1977: pp 184
50. Vythilingam, I; et al. : Bionomics of important mosquito vector in Malaysia. 1992, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1992; 23 (4): 587 – 603.
51. Gubler DJ, Rosen L. : Variation among geographical strains of *A. Albopictus* in susceptibility to infection with dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1976; (25): 318-325.
52. Rosen L; Shoyer D; Tesh R; Freir JC.: Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Am J Med Trop Hyg* 1983; 2 (5): 108-119.
53. Estrada-Franco JG; Graig GB. : Biología, relaciones con enfermedades y control del *Aedes albopictus*. Organización Panamericana de la Salud Cuaderno Técnico No. 42. 1995.
54. SB, Halstead. : Antibody, macrophage, dengue virus infection, shock and haemorrhage: a pathogenic cascade. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (4): 830-9.
55. Chan DM; Shaio MF.: Production of interleukin-1 (IL-1) and IL-1 inhibitor by human monocytes exposed to dengue virus. *J Infect Dis* 1994; 170 (4): 811-817.

56. Hober D; Shen L; Benyoucef S; De.Groote; Deubel V; Wattré P.: Enhanced TNF alpha production by monocytes cells exposed to dengue virus antigens. *Immunol Lett* 1996; 53 (2 – 3): 115-120.
57. La Fleur C; Granados J; Vargas-Alarcón G; Ruíz-Morales J; Villarreal-Garza C;Higuera L; et al. : HLA-DR antigen frequencies in Mexican patients with dengue virus infection: HLA-DR4 as a possible genetic resistance factor for dengue hemorrhagic fever. *Hum Immunol* 2002,63(11): 1039-44.
58. Zivna I; Green S; Vaughn DW; Kalayanarooj S; Stephens HA; Chandanayingyong D ;et al.: T cell responses to an HLA-B*07- restricted epitope on the dengue NS3 protein correlate with disease severity. *J Immunol* 2002; (168): pp. 5959-65.
59. Fernández-Mestre MT; Gendzekhadze K; Rivas-Vetencourt P; Layrisse Z.: TNF-alpha- A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. *Tissue Antigens* 2004;(64): 469-72.
60. Loke H; Bethell D; Phuong CX;Day N; White N; Farrar J; et al. :Susceptibility to dengue hemorrhagic fever in Vietnam: evidence of an association with variation in the vitamin d receptor and Fc gamma receptor IIa genes. *Am J Trop Med Hy* 2002; (67): 102-106.
61. PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: Guidelines for prevention and control. . (*Scientific publication, No. 548*). 1994.
62. Barniol J; 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
63. Alexander N; et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries . *Trop Med Int Health* 2011; Vol 16 (8): 936-948.
64. Santamaría R; Martínez E; Kratochwill S; Soria C; Tan LH; Núñez A; et al: Comparison and critical appraisal of dengue clinical guidelines and their use in Asia and Latin America. *International Health* 2009; 1(2): 133-40.
65. Organización Panamericana de la Salud. Bolivia, 2010. Dengue, Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2010.
66. Rigau- Pérez JG, Clark G, Gubler DJ, Reiter P, SandersEJ. : Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1998; 352: 971-7.
67. Campagna D; et al : Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediat* 2006; 82(5): 354-8.
68. Srikiatkachorn A; et al.: Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonic study. *Ped Inf Dis J* 2007; 26 (4): 283-90.

69. Balmaseda A; Hammond S; Pérez M; Cuadra R; Solano S; Rocha J; Idiaquez W; Harris E .: Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(6): 1059-62.
70. Nair VR; Unnikrishnan D; Satish B; Shadulle MI. : Acute renal failure in dengue fever in the absence of bleeding manifestations or shock. *Infect Dis Clin Pract* 2005; 13(3): 142-3 .
71. Cortéz F. : Manifestaciones cutáneas del dengue. *Rev. Dermatología Peruana* 2009; Vol 19(2): 86-93.
72. Kouri G; Guzmán MG; Bravo J. : Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? An integral analyses. *Transactions of the Royal Society of the Trop Med and Hyg* 1987; 81(5): 821-23.
73. Antinori, S; et al.: Prospective observational estudy of fever in hospitalized returning travelers and migrants from tropical areas, 1997- 2001. *J. Travel Med* 2004; 11(3): 135-42.
74. Freedman, DO; et al.: Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers .*N Eng Med* 2006; 354: 119-30.
75. Ayllon VL, Martínez E, Kouri G, Guzmán MG and Paradoa ML.: Factores del huésped_susceptible en la fiebre hemorrágica del dengue- síndrome de shock por dengue (FHD-SSD) en el niño. *Rev. Cub. Ped* 1989; 61(4): 498-517.
- 76.- Martínez T, E.: Dengue y dengue hemorrágico. Buenos Aires: Universidad Nacional de Quilmes; 1998; 147
77. Departamento de Virologia.Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. *Tecnicas de Laboratorio para el diagnóstico y caracterización de los virus del dengue.* . La Habana : 2013. XII Curso Internacional de Dengue.
78. Guzmán MG ; Kouri G. : Advances in dengue diagnosis. *Clinical and diagnostic laboratory Immunology* 1996; 3(6): 621-627.
79. Gutiérrez- Álvarez A M, y otros.: Tratamiento del dengue en la población pediátrica. Una revisión sistemática . *Rev.Cub. Med.Trop* 2006; 58.(3): 212-18.
80. Harris E, Pérez CR, Pérez M L, Idiaquez W, Rocha J, CuadraR, Hernandez E, Campos LA, Amador J, Balmaseda A.: Fluid intake and devreased risk for hospitalization for dengue fever. *Nicaragua. Emerg Infec Dis* 2006; 9,(8): 1003-06.
81. Valerio L; de Balanzo X; Jiménez O; Bolet, M.L.: Haemorrhagic exantema due to dengue virus induced by acetyl salicylic acid. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29(3): 439-42.
82. Craig DNG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ.: Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with

adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *British J Clin Pharmacology* 2011; 73(2): 285-94.

83 Keller TH, Chen YL, Knox JE, Lim SP, Ma NL, Patel SJ, Sampath A, Wang QY, Yin X, Vasudevan SC. :Finding new medicines for flaviviral targets. *Novartis Found Symp* 2006; (227): 251-53.

84. WHO. Global strategy for dengue prevention and control. World Health Organization, ISBN 978 92 415040 34. 2006.

85 Guzmán MG. :Dengue vaccines: New developments . *Drug of the future* 2011;36 (1): 45-62.

86 Villar L, Dayan GH, Arredondo JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, Reynales H, et al.: Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *New Eng J of Med*. 2015, Vol 372 (2): 113 – 123.

87. ONE. Anuario Estadístico. Caracterización. Municipio Santiago de Cuba. . Santiago de Cuba : Oficina Nacional de Estadística. Santiago de Cuba, 2013.

88. Dirección Municipal de Salud Santiago de Cuba. Diagnóstico de la situación de salud. Municipio Santiago de Cuba . Informe anual. Vice-Dirección de Higiene y Epidemiología. Santiago de Cuba : Documento de trabajo

89. Piédrola Gil. Et al. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Edit Elsevier Masson. ISBN: 9788445819135. Año 2008. www.librospdf.net/piedrola-gil-medicina-preventiva-y-salud.../1/ Revisado Sept 2015

90. Chen R, Mantel N, Klingberg MA.:A study of tree techniques for time-space clustering in Hodgkin's disease. *Stat Med*. 1984;(3): 173-84.

91. Grimson RC, Rose RD. :A versatile test for clustering and a proximity analysis of neurons. *Meth Inform Med*. 1991;(30): 299-303.

92. Naus JI. : Approximations for distributions of scan statistics. *J Am Stat Assoc*. 1982; (77): 177-83.

93. Anker M. : Epidemiological and statistical methods for rapid health assessment: introduction. *World Health Stat Q* 1991;(44):94-97.

94. Vázquez S, Fernández R, Llorente R.: Utilidad de sangre almacenada en papel de filtro para estudios serológicos por Elisa de inhibición. *Rev. Inst. Med Trop. Sao Paolo*. 1991; 33(4): 309 – 311.

95. Morens D.M, et al. : Comparison of dengue virus plaque reduction neutralization by macro and sei-mico methods in LLCMK2 cells . *Microbio Immunol* 1985; 29 (12): 1197-1205

96. Álvarez M, González A, Díaz D, Morier L, Guzmán MG.: Normalización de la técnica de neutralización por placas en las células Vero para los virus del dengue. *Rev Cub Med Trop.* 2010. vol 62 (2): 138 – 45.
97. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. : *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes.* New York : Oxford University Press, 2005.
98. Gold MR . *Cost effectiveness in health and medicine.* New York: Oxford University Press. (1996)
99. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB.: *Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine.* J American Medical Association . 1996 ; 276(15): 1253-58
100. Flessa S.: *Costing of Health Care Services in Developing Countries. A prerequisite for Affordability Sustainability and Efficiency.* Heidelberg: Peter Lang; International . *Challenges in Public Health.* New York : Academic Publisher, 2009
101. Murray, CJL. : *Quantifying the Burden of Disease - the Technical Basis for Disability- Adjusted Life Years.* *Bulletin of the World Health Organization* 1994;72(3): 429-445.
102. Meltzer MI, Rigau-Perez JG, Clark GG, Reiter P, Gubler DJ.: *Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984–1994.* *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(2): 265-71.
103. Gubler DJ, Meltzer M.: *Impact of Dengue/Dengue hemorrhagic fever on the developing world.* *Adv Virus Res* 1999; (53): 35-70.
104. Clark DV, Mammen MP, Nisalak A, Pu. Thimethee V, Endy TP.: *Economic impact of Dengue fever/Dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels.* *Am J Trop Med Hyg* 2005; (72): 786-91.
105. Okanurak K,Sornmani S, Indaratna K.: *The cost of dengue hemorrhagic fever in Thailand .* *Southeast Asian J.Trop.Med.Public Health* 1997; 28(4): 711-17.
106. Suaya J, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum L.S, et al. :*Cost of dengue case in eight countries in the Americas and Asia: A prospective study.* *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80(5): 846-55.
107. Baly A.: *Costo efectividad de estrategias comunitarias para el control del Aedes aegypti y la prevención del dengue.* *bvs. Tesis.repo.sld.cu/137.* 2010
108. Centro Meteorológico Territorial Santiago de Cuba. *Registros de temperaturas históricas. Informes de trabajo.*1995 - 2007. Santiago de Cuba : CITMA Santiago de Cuba , 2007.

- 109 Ortiz PL, Pérez A E, Rivero Alina, Pérez A, Cangas JR, Lecha LB. La variabilidad y el cambio climático en Cuba: potenciales impactos en la salud humana. Rev. Cub. Sal Pub [revista en la Internet]. 2008 Mar [citado 2015 Nov 03] ; 34(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000100008&lng.
110. Hales S et al. : Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *The Lancet*, 2002, 360: 830–834.
111. OMS. Cambio climático y salud. Nota descriptiva No. 266. Agosto 2014 www.who.int/mediacentre/factsheets/fs266/es/. Revisado Septiembre 2015.
112. Cassab A, Morales V, Mattar S. : Factores climáticos y casos de dengue en Montería, Colombia. 2003 – 2008. Rev. Salud Publica 2011; 13 (1): 115 – 128. Universidad Nacional de Colombia. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42219906010>
- 113.- Salazar A, Álvarez L. : Asociación entre factores climatológicos y tasa de incidencia de dengue en Santa Martha , Colombia 2007 -2013. Rev. Cienc. Biomed. 2014;5(1): 41-47 Universidad de Cartagena, Colombia.
- 114.- Morin C, Comrie AC, Ernst KC.: Climate and dengue transmission: evidence and implications. *Environ Health Perspect*. 2013 (121): 1264-1272.
- 115.- Méndez P , Muller-Karger, Otis D, McCarthy M, Peña-O M.: Assessing climate variability effects on dengue incidence in San Juan Puerto Rico. *Int J. Environ. Res Public Health* 2014, 11(9): 9409-9428.
- 116.- WHO. Technical Report. Zakir Hussain, Jastacio M, Lapitan, Rohin A, et al: Climatic factors and the occurrence of dengue fever, dysentery and leptospirosis in Sri Lanka 1996 – 2010. 2014. www.who.int/kobe.../climatic_factors_srilanka.../en/
117. IPF. Instituto de Planificación Física. Informe sobre evaluación del estado habitacional de la ciudad de Santiago de Cuba. 1995. Santiago de Cuba : Instituto de Planificación Física, 1995
118. Red Interamericana de centros de salud en la vivienda. Diagnostico de salud en la vivienda,. Ciudad de la Habana, Julio 2000. <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsasv/e/centros/cuba.html>
119. Salas S, Valdés LE, Amaro GI, Pérez AI. : Factores ambientales, conductuales y sanitarios relacionados con el cólera en Santiago de Cuba. *MEDISAN* 2015 19(9): 1130-1139.
120. Durán G, RM.: Risk factors for dengue during the 1997 Cuban epidemic. Tesis Doctoral. John Hopkins University. 2002.

- 121 Unidad Provincial de Vigilancia y Lucha antivectorial Santiago de Cuba. Informes de Cierre de Ciclos.
122. Marqueti MC, Bisset J, Portillo R, Rodríguez M, Leyva M.: Factores de riesgo de infestación pupal con *Aedes aegypti* dependientes de la comunidad en un municipio de Ciudad de Habana, Rev Cub Med Trop. 2007. 59 (1): 46 -51
123. Marquetti MC, González D, Aguilera L, Navarro A. Índices ecológicos en el sistema de vigilancia de *Aedes aegypti* en Cuba. Rev Cub Med Trop 1999; 51 (2): 79 -82.
124. Dirección Provincial de Acueductos y Alcantarillado .Informe Anual de la Dirección Provincial de Acueducto y Alcantarillado (DPAA) Santiago de Cuba, 2005. Santiago de Cuba
125. Terazón ,O; Muñiz.S. : Factores de riesgo asociados a la proliferación del mosquito *Ae. aegypti* en el Consejo Los Maceos. MEDISAN 2014; 18(4): 528-536
126. López T M; et al.: Gestión integral de los residuos urbanos sólidos y líquidos en Cuba. Tecnología, Ciencia, Educación 2004;19(1): 5 - 13.
127. CEPIS-OPS. Análisis Sectorial de los residuos sólidos en Cuba. 1997. [www.bvs.de.paho.org/es/www/fulltext/análisis/cuba/capítulos](http://www.bvs.de.paho.org/es/www/fulltext/an%C3%A1lisis/cuba/cap%C3%ADtulos). Revisado Agosto 2014.
128. Rojas M, Ibarra AM, Cuéllar L, Bonet M, Barroso I. : Indicadores de salud ambiental y el trabajo de la población en la prevención del dengue. Rev Cub Hig Epid [revista en la Internet]. 2005 Abr [citado 2015 Nov 03] ; 43(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032005000100002&lng=es.
129. Larrea LR, Castillo RM, Carbonell I. : Macrofactores determinantes de la infestación por *Ae. aegypti* en centros laborales del municipio Santiago de Cuba. MEDISAN 2014 18 (4): 476 – 84
130. Marquetti MC, Suarez S, Bisset J, Leyva M. : Reporte de hábitat utilizado por *Aedes egypti* en Ciudad de la Habana , Cuba . Rev. Cub. Med.Trop 2005; 57 (2): pp 159-61.
131. Chang CY, Lugo MJ, Barceló RG, Martínez G J, Chao S M. : Depósitos observados con larvas de *Ae. aegypti* durante el uso del biolarvicida Bactivec. Rev Cub Med Trop. 2013; 65(1): 90-98
132. Comité Estatal de Estadística. Estimado de población 1997. Santiago de Cuba : Comite Estatal de Estadística. Santiago de Cuba, 1997.

133. Comité Estatal de Estadística. Estimado de población 2006. Santiago de Cuba : Comite Estatal de Estadística. Santiago de Cuba, 2006.
134. Bittinelli OR, Madera G, Ulon S, Ramírez L, Sario H.: Estratificación de áreas de riesgo-dengue en la ciudad de Corrientes mediante el uso de los SIG. www.unne.edu.ar/unnevieja/web/cyt/cyt/2002/04. revisado mayo 2015
- 135.- Gómez - Dantes H, San Martín JL.: Estrategia Meso-americana para la prevención y control integrado del dengue. Sal Pub Mex 2011 53 sup (3): 5349-57
- 136.- Barrera R, Delgado N, Jiménez M, Villalobo I, Romero I: Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico (1993-1998) Rev Pan Sal Pub 2000 8 (4): 225-33
137. Dirección de Viviendas Poder Popular. Reporte de la Dirección Municipal de vivienda Santiago de Cuba. Documento de trabajo. 2010. Santiago de Cuba : Dirección Municipal de Vivienda, 2010.
138. Muñoz G L.: Factores de riesgo asociados a la epidemia. CEPHEN Cienfuegos. 2010. www.monografias.com > Salud. Revisado Sept. 2015
139. Aguilar AG.: Los asentamientos humanos y el cambio climático en México un escenario futuro de vulnerabilidad regional. www.atmosfera.unam.mx/cclima/publicaciones. Nov 2104 revisado marzo 2015
140. Spiegel JM, Bonet M, Ibarra AM, Pagliccia N, Ouellette V, Yací A.: Social and environmental determinants of *Aedes aegypti* infestation in Central Havana: results of a case-control study nested in an integrated dengue surveillance programme in Cuba. Trop Med and International Health. 2007; 12(4): 503-10.
141. De la Cruz AM; Mesa A; San Martín JL.: La comunidad y el control del *Aedes aegypti*: Percepción y comportamiento respecto al larvicida Abate. Rev Cub Med Trop 2001; 53 (1): 44-47.
142. Pacheco, ML; Sánchez J I ; y Suñol Y, EG; Lahera, LE. : Estrategia educativa en operarios de la vigilancia y lucha antivectorial en el Consejo Popular Los Maceos . foroiss2010.sld.cu/index.php/Foro/2010/paper/viewFile/17/18
143. Mirabal JC; Noriega B,V.:Criterios del personal de apoyo en el trabajo contra el *Aedes aegypti* en Ciudad de la Habana.2006. Rev Cub Sal Pub [revista en la Internet]. 2008 Dic [citado 2015 Nov 03] ; 34(4): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000400004&lng=es.
144. Toledo ME; Vanlerberghe V ; Pérez D ; et al .Achieving sustainability of community-based dengue control in Santiago de Cuba. Social Science and Medicine 2007; (64): 976-988.

145. Parks W; Lloyd L. Planning social mobilization and communication for Dengue Fever prevention and control: a step-by-step guide. Geneva: WHO; WHO/CDS/WMC/2004
146. Gubler DJ , Clark GG. : Community-based integrated control of *Aedes aegypti*: a brief overview of current programmes. *Am J Trop Med Hyg.*1994; 50(Suppl.): 50-60.
- 147 Kay B & Vu SN.: New strategy against *Aedes aegypti* in Vietnam. *Lancet* 2005; 365(9459): 613-617.
148. Sánchez L, Pérez D, Cruz G, Castro M, Kouri G, Shkedy Z et al.: Intersectoral coordination, community empowerment and dengue prevention: six years of controlled interventions in Playa municipality, Havana, Cuba. *Trop Med Int Health* 2009; 14(11): 1346-1354.
149. Toledo ME, Baly A, Vanlerberghe V, Benítez JR, Gómez D, Rodríguez M et al.: The added value of community involvement strategies in the control of *Aedes aegypti*: from design to translation into practice. *Trop Med & Inter Health* 2014(11): 168.
150. Chan KL. : A report on the pilot control scheme in mosquito eradication at the Geylang- Tanjong Rhu area in Singapore. *Singapore Public Health Bulletin* 1967; (1): 52-72.
151. Lloyd,L.: The design of a community-based health education intervention for the control of *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50 (4): 401-11.
- 152.- Mosquera M, Obregón R, Lloyd L, Orozco M, Peña A.: Comunicación, movilización, y participación. Lecciones aprendidas en la prevención y control de la fiebre del dengue. *Investigación y Desarrollo*. 2006 Vol 14 (1) : 120-151.
153. CDC . MMWR. Locally acquired dengue- key West, Florida 2009-2010. 59(19):577-81
154. CDC. MMWR. Travel – associate dengue surveillance United States. 2006 – 2008. 59 (23): 715- 19
155. Burdino E, Milia MG, Sergi G, Gregori G, Allice OT, Cazzato MI, Al E.: Diagnosis of dengue fever in North West Italy in travelers from endemic areas: a retrospective study. *J Clin Virol* , 2011. 51 (4): 259 - 263.
156. Muñoz J, Puente S, López-Vélez R, Domingo CE: Estudio clínico-epidemiológico del dengue importado en España. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 (1): 18-21.
157. Wichman O, Gascón J, Schnk M, Puente S, Siukami H, et al. : Severe dengue virus infection in traveller: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis*, 2007 195 (8):1089- 96.

158. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud Pública. Balance anual Vice Ministerio H y E. Informe de Trabajo Anual.2010
159. Díaz S E, Borrego DL, González SK.: Comportamiento del dengue en cooperantes internacionalistas cubanos del municipio Bolivia en Venezuela, 2004–2007. *Correo Medico Científico de Holguín* 2008; 12(3).
160. Moreira I, Gámez D.: Características clínico –epidemiológicas de los cooperantes con dengue en el municipio Torres, estado de Lara. Venezuela, 2008. *Rev Cub Hig Epid* 2011; 50 (2): 179 – 188.
161. Mendoza O. : Caracterización epidemiológica del dengue en colaboradores cubanos en el estado de Zulia. Enero –Diciembre 2010. WWW.Monografias.com *Revisado Dic. 2014*
162. Bermúdez P.R. : Enfermedades exóticas importadas durante los años 2002 – 2006 Aeropuerto Internacional José Martí. Cuba. www.monografias.com > [Salud](#) > 2014.[Enfermedades](#). Revisado Nov 2014
163. Díaz O. A.:Comportamiento clínico -epidemiológico del dengue en cooperantes ingresados en el CDI Manuela Sáenz. Venezuela. Portales Médicos. *Rev. Elect.* 2010;ISSN 1886- 8924.
164. Oficina Nacional de Estadística e Información. Anuario Demográfico 2006. www.one.cu/publicaciones/cepede/anuario2006 . *Revisado Sept 2015*
165. Guzmán MG; Kouri G, Bravo JR, Silva LC; Vázquez S .: Encuesta serológica nacional a virus dengue . Cuba 1982. *Rev. Cub. Med. Trop* 1984; 36(2): 124-131.
166. Guzmán MG, Kouri G, Bravo JR, De la Hoz F, Soler M, Hernández D.: Encuesta sero- epidemiológica retrospectiva a virus dengue en los municipios Cienfuegos y Palmira. *Rev. Cub. Med. Trop* 1989; 41 (3): 321-332.
167. Thein S, Aung MM, Shwe TN, ; Aye M, ; Zaw A, Aye K, ; et al. : Risk factors in dengue shock syndrome . *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56(5): 566-72.
168. Cuba en numeros: Lo que el censo nos dejó. www.cubadebate.cu/.../04/.../cub-en-numeros-lo-que-el-censo-nos-dejo.
169. Vélez C S.: Caracterización entomo - epidemiológica de la epidemia de dengue en el área de salud Ramón López Pena. Municipio Santiago de Cuba, 2007 . Santiago de Cuba : Tesis de Grado, 2007.
170. Bravo JR, Guzmán MG, Kouri G . : Why dengue haemorrhagic fever in Cuba II? Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome(DHF/DSS). *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1987; (81): 816-20.

171. González D, Castro O, Kouri G, Pérez J, Martínez E, Vázquez 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 Inf Dis* 2005; (9): 280-85.
172. González AI; Martínez RA, Villar JA.: Clinical evolution of dengue in hospitalized patients.. *Biomedica* 2008; (28): 531-43.
173. Halstead SB; et al.: Haití: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2001; (65): 180
174. Sierra B, García G, Pérez AB, Morier L, Alvarez M, Kouri G, Guzmán MG.: Ethnicity and difference in dengue virus –specific memory T cell response in Cuban individuals. *Viral Immunology* 2006; (19): 662-68.
175. SB Halstead.: Dengue haemorrhagic fever — a public health problem and a field for research. *Bull World Health Organ* 1980; 58(1): 1-21.
176. Guzmán MG, Kouri G, Soler M, Bravo J, Rodríguez A, Vázquez S, Mune M.: Dengue 2 virus enhancement in asthmatic and nonasthmatic individual. *Mem. Inst Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.* 1992 Vol 87(4): 559 – 564.
177. Junxing P, Agus S, ; Vermon L, ; Martin L, ; Seng C, et al. : Diabetic with hypertension as risk factors for adult dengue haemorrhagic fever in predominantly dengue 2 serotype epidemic a case control study. *Plos Negl Trop Dis* [journals.plos.org/plosntdis/article? Id =10.136/journal.pntd.0001641](http://journals.plos.org/plosntdis/article?Id=10.136/journal.pntd.0001641)
178. Chen Cy; Lee M; Lin KD; Hsu WH; Lee YJ; Hsiao PJ; Shin SJ. Diabetes Mellitus increase severity of thrombocytopenia in dengue infected patients. *Int J Mol Sci.* 2015 ;16(2): 3820-30
179. Shahid M, Saadia H, Hiba N, et al. : Does comorbidity increase the risk of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome? *ISRN Tropical Medicine Vol (2013) Article 139273. [Http:// dx.doi.org/10.1155/2010/139273](http://dx.doi.org/10.1155/2010/139273).*
180. Faingezicht I, Avila ML .:Diagnostico clínico y de laboratorio del paciente con dengue. *Rev. Méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica), 1999 vol.34 suppl.0 San José.(on line),*
Print version ISSN 1017-8546. www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1017-85461999000100004...sci..
181. Cobos, M et al. : Estudio serológico y virológico del brote de dengue en la Provincia de Coronel Portillo: Ucayali, Perú (2000-2001). *Rev Per Ped.* 2004; 21(3) , www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342004000300005.

182. López R, E; et al. : Co-infection with Dengue Virus and Pandemic (H1N1) 2009 . *Emerg Infect Dis* 2010; 16(5): 882-84.
183. Leelarasamee A, Chupaprawan C, Chenchittikul M, Udompanthurat S.: Etiologies of acute undifferentiated febrile illness in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2004; (87): 464-72.
184. Suttinont C, Losuwanaluk K, Niwatayakul K, Hoontrakul S, Intaranongpai W, Silpasakorn S, et al. : Causes of acute, undifferentiated, febrile illness in rural Thailand: results of a prospective observational study. *Am Trop Med Parasitol* 2006; (100): 363–70.
185. Kouri G, Guzman MG , Bravo JR. Hemorrhagic dengue in Cuba. History an epidemic. *PAHO Bulletin* 1986; 20(1): 24-30
- 186.- Guzmán MG, Peláez O , Kouri G , Quintana I, et al. : Caracterización final y lecciones de la epidemia de dengue 3 en Cuba, 2001-2002). *Rev. Pan Salud Publica* 2006; 19(4): 282-289.
187. Twiddy SS. Farrar J, VinhCahu N, Wills B, , Gould EA, GritsunT, et al: Phylogenetic relationships and differential selection pressures amount genotypes of dengue -2 virus. *Virology* 2002; 298. (1): 63 – 72.
188. Rodríguez RR. : Caracterizacion molecular de cepas de dengue aisladas en epidemias cubanas. *Biblioteca Virtual .Infomed*.
http://tesis.repo.sld.cu/58/1/rosmari_rodriguez-perd.pdf. [En línea] 2005. [Citado el: 23 de Noviembre de 2013.]
189. Rosen L.: Disease exacerbation caused by sequential dengue infection: myth or reality. *Rev Infect Dis* 1989; (11): 5840–2.
190. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, Tovar D, Nisalak A, Ramos C, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology*. 1997 Apr 14;230(2): 244-51
191. Guzmán MG, Kouri G, Bravo J, Soler M, Vázquez S, Morier L.: Dengue haemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg*; 1990; 42(2) : 179-84.
192. Salas, RA, Tovar D, Barreto A, Miller E, Leitmeyer K, Rico-Hesse R.: Serotipos y genotipos de virus dengue circulantes en Venezuela, 1990 - 1997 .*Acta Cientif . Venezuela* 1998 ;(49): 33-7
193. Lanciotti RS, Grant J, Goubler D, Trent W.: Molecular evolution and epidemiology of dengue – 3 viruses. *J General Virol* 1994; (75): 65-75.

194. Guzmán MG, Rosario D, Mune M, Álvarez M, Rodríguez R, Kouri G. : Relaciones genéticas del virus dengue 3 aislado en la epidemia de FHD en Nicaragua, 1994. *Rev Cub Med Trop* 1996; 48(2): 114-117,
195. Guzmán MG, Vázquez S, Martínez E, Álvarez M, Rodríguez R, Kouri G, De los Reyes J, Acevedo F.: Dengue in Nicaragua, 1994: reintroduction of serotype 3 in the Americas. *Rev Panam Sal Pub* 1997; 1(3) : 193-98
196. Castillo RM, Pérez M, Mesa A, Silva I, et al.: Presencia y sitios de cría de *Ae. albopictus* en la región oriental de Cuba. *Rev. Cub, Med Trop.* 2014 Vol 66 (1) : 143-47.
197. Quesada JA, Quesada E, Rodríguez N. Diferentes enfoques para la estratificación epidemiológica del dengue. *Rev Arc Med Cam.* 2012 Vol 16 (1): 109-23
- 198 Guha-Sapir D, Schimmer B.: Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. *Emerging Themes in Epidemiology* 2005; 2:(1), 2. doi: [10.1186/1742-7622-2-1](https://doi.org/10.1186/1742-7622-2-1)
199. Morrison A, Minnick Sh, Rocha C, Forshey B, Stoddard S, Getis A, Focks D, et.: Epidemiology of Dengue Virus in Iquitos, Peru 1999 to 2005: Interepidemic and Epidemic Patterns of Transmission. *E PLOS Negl Trop. Dis.* 2010 My 4(5): e 670.
200. Gómez – Dantes MC, San Martín JL, Danis-Lozano R, Manrique P.: La estrategia para la prevención y el control integrado del dengue en Mesoamérica. *Rev Sal Pub Mex.* 2011, Vol 53 (3): 349 – 357.
201. Mas P. : Dengue fever in Cuba. Some lab aspects. *Dengue in the Caribbean.* PAHO. Cientif. Publication 1979; 375: 40 - 43
202. Escobar J; Gómez - Dantes MC.: Determinantes de la transmisión de dengue en Veracruz : un abordaje ecológico para su control. *Rev Sal Pub Mex.* 2003, Vol 45 (1): 43 – 53.
203. McClure RW, Suárez P, Badilla V .: Estudio de la estacionalidad del dengue en la costa pacífica de Costa Rica (1999-2004). *Acta Méd. Costarric* 2007; 49(1): 38-41.
204. Rifakis I P, et al. : Asociación entre las variaciones climáticas y los casos de dengue en un hospital de Caracas, Venezuela, 1998-2004. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud pública* 2005; 22(3): 183-190
205. Lemus ER, Corratge H.: Cambio climático y dengue en Cuba. *Rev Cub Med Gen Int* 2009; 25(4):196-207
206. Rodríguez J, Coorea C.: Predicción temporal de la epidemia de dengue en Colombia: Dinámica Probabilista de la epidemia. *Rev. Salud Pub,* 2009. 11(3): 443-453.
207. López Luis E, Muñoz A, Oliva G, Betancourt J.: Modelo matemático para el control de la transmisión del dengue. *Rev. Salud pública.* 2012, 14(3): 512 - 523

208. Peláez O, Guzmán MG, Kouri G, Pérez R, San Martín JL, et al. : Dengue 3 Epidemic, Havana 2001. *Emerging Inf Dis* 2004; Vol.10.(4): 719-721.
209. Paz R, Zapata, S. : Caracterización epidemiológica de la epidemia de dengue clásico y dengue hemorrágico. Tegucigalpa 2002. Revisado 21 Mayo 2009. www.minsa.gob.ni/pub/tesis/sp/34.pdf. 2009.
<http://cedoc.cies.edu.ni/digitaliza/t258/t258.htm>
210. Navarrete J, Vázquez JL, Vázquez JA, Gómez H.: Epidemiología del dengue y dengue hemorrágico en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). *Revista Peruana de Epidemiología*. 2002; Vol 10. (7):
http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/epidemiologia/v10_n7/epidemiologia_dengue2.htm
211. Halstead SB. :Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? . *Rev Panam Salud Public*. 2006 ;(6): 407-15.
212. Goh KT. : Dengue a re-emerging infectious disease in Singapore. *Am Acad Med Singapore*. 1997: (26): 644-670
213. Sukri NC, Laras K, Wandura T, Didi S, Larasati RP, Rachdyatmaka JR, et al.: Transmission of epidemic dengue hemorrhagic fever in easternmost Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*. 2003; 68(5): 529-35.
214. Rahman M, Rahman K, Siddique AK, Shoma S, Kamal AH, et al. First outbreak of dengue hemorrhagic fever Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2002;(8): 738 – 40.
- 215.- Rigau – Pérez JG, Ayala-Lopez A, Vonrдам AV, Clark G. Dengue activity in Puerto Rico during an interepidemic period (1995-1997). *Am J Trop Med Hyg*. 2001; (64): 75 – 83.
216. Salgado DM, Rodríguez A, et al: Caracterización Clínica y Epidemiológica de Dengue Hemorrágico en Neiva, Colombia, 2004 – 2007. *Rev. salud pública* 2007; 9 (1):53-63
217. Agarwal R, Kapoor S, Nagar R, Misra A, Tandon R, Mathur A, Misra AK, Srivastava KL, Chaturvedi UC. : A clinical study of the patients with dengue hemorrhagic fever during the epidemic of 1996 at Lucknow, India. *Southeast Asian Trop Med Public Health* 1999; (30): 735-740.
218. Ray G, Kumar V, Kapoor AK, Dutta AK, Batra S.: Status of antioxidants and other biochemical abnormalities in children with dengue fever . *J Trop Pediatr* 1999; (45): 4 - 7.

219. Yunus E. et al. : National guidelines for clinical management of Dengue Syndrome. Control Directorate Directorate General of Health Services Ministry of Health & Family Welfare & WHO. s.l. : Malaria & Vector Borne Diseases Control Unit Disease , 2011.
220. Dirección de Epidemiología . Ministerio de Salud de Nicaragua . Bol Epid. Situación Epidemiológica del Dengue Confirmado en Nicaragua. Semana 15, 2004 . Del 11 al 17 de abril del 2004. Managua :, 2004.
221. Bianco M.: El Dengue y las mujeres. Artemisa:, 2009.
www.artemisanoticias.com.ar/site/notas.asp?id=51&idnota=6469
222. Kaplan JE, Eliason DA, Moore M, Sather GE, Schonberger LB, Cabrera-Coello L, Fernandez de Castro J.: Epidemiologic investigations of dengue infection in Mexico, 1980. Am J Epid. 1983 Mar; 117(3):335-43
- 223 Agarwal R, Kapoor S, Nagar R, Misra A, Tandon R, Mathur A, Misra AK, Srivastava KL, Chaturvedi UC.: A clinical study of the patients with dengue hemorrhagic fever during the epidemic of 1996 at Lucknow, India. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1999; 30: 735-40.
224. Wali JP, Biswas A, Handa R, Aggawal P, Wig N, Swivedi SN.: Dengue hemorrhagic fever in adults: a retrospective study of 110 cases. Trop Doct, 1999 Jan : 29 (1): 27 -30
225. González AL; Martínez RA ;Villar LA.: Evolución clínica de pacientes hospitalizados por dengue en una institución de salud de Bucaramanga. Colombia Biomedica 2008. (26): 531-43.
226. Martínez E ; Izquierdo A. : Cuadro clínico del dengue en niños. En Dengue Capítulo 15. pp 217-28. ECIMED. La Habana. 2014
227. Castro O; González D. : Cuadro clínico del dengue en el adulto. En Dengue , Capítulo 16. pp 229-34
228. Lemus ER; Estévez G; Velázquez JC. Campaña por la esperanza: lucha contra el dengue. Editorial Política. La Habana, 2002.
229. Fajardo G, Meljen J, Vicente-González E, Vicente-González F, Mazón B, Aguirre H. : El dengue en México. Conocer la calidad de la atención. Rev Med Inst. Mex. Seg Soc. 2012; 50(6): 631-639
230. Rigau-Pérez JG, Vorndam AV, Clark GG . The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. Am J Trop Hyg; 2001, (64): 67-74.

231. Martínez T, E. Organización de la atención medica para enfrentar una epidemia de dengue. Artículo Especial. Rev Cub Med Trop, 2009. Vol 61.(2): 1 - 12
232. Zamora F, Castro O, González D, Martínez E, Sosa A. : Guías Prácticas para la asistencia integral al dengue. www.sld.cu/galerias/pdf/dengue.pdf Revisado Septiembre 2015.
233. MINSAP. Colectivo de autores. Guías cubanas para la asistencia integral a pacientes con dengue. ECIMED. 2012; ISBN 978-959-212-741-8,
234. Rigau-Prez J, Clark G. Como responder a una epidemia de dengue : visión global y experiencia en Puerto Rico. Rev Pan Sal Pub. 2005. 17(4): 282-293.
235. Díaz, FA, Villa LA, Martínez-Vega R. : Reducción de la hospitalización mediante algoritmo de manejo del dengue en Colombia. Rev Pan Sal Pub, 2011. 30 (3): 248- 254.
236. Palacios H, Vargas ME, Aguirre TM.: Dengue Hemorrágico en dengue primario. Rev Cub Med Trop, 2001; 53 (1): 59 - 62
237. Castro O, González D, Pelegrino JL, Guzmán MG, Kouri G. Dengue y dengue hemorrágico en Cuba. Aportes a la clínica y manejo de los casos. Rev Pan Inf, 2004; 6(2): 39-42
238. Navarrete-Espinosa J, Gómez- D H, Ceuintal G J, Vázquez-M, José L. Aspectos clínicos de los casos de fiebre hemorrágica por Dengue en México.Sal Pub Mex , 2005; Vol 93 (3): 193- 200.
239. Kabra SK, Jain Y, Shingal T, Ratageri VH. : Dengue hemorrhagic fever. Clinical manifestations and management. Indian J Pediatr, 1999; 66(1): 93 – 101.
240. Shekhar KL, Huart OL.: Epidemiology of dengue/dengue hemorrhagic fever in Malasya – a retrospective epidemiological study 1973 – 1987. Pat I: Dengue hemorrhagic fever (DHF). Asia Pac J Pub Health, 1992; (6): 15-25.
241. Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, Shingal T, Tripathi P, Broar S, Seth P, Seth V. : Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1999; (93): 294-298
242. Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN.: Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. Yale J Biol Med, 1979, (42): 311 - 328.
- 243.- Ong A, Sandar M, Chen MI, Yee Sin L.: Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during dengue epidemic in Singapur. Int J Inf Dis May 2007, Vol II (3): 263-67.

244. Muhammad Arif Nadeem S, Ibrar Rafique, Saira Bashir, Arsalan Ahmad Salam.: A retrospective analysis of dengue fever case management and frequency of co-morbidities associated with deaths. *BMC Infectious diseases* 2014; (7): 205
245. Yee Sin Leo, Tun L Thein, Dale A Fisher, Jenny G. Low, Helen M Oh, et al.: Confirmed adult dengue deaths in Singapore. 5 years multicentre retrospective study. *BMC Inf Dis.* 2011, (11): 123
- 246.- Sing-Sin Sam, Sharifah Fariddah Syed Omar, Boon- Teong Teah, Juraina Abd-Jamil, Sazaly Abubaker. : Review of dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: A retrospective study. *PLOS Negl Trop. Dis.* 2013 . 7 (5) e 2194 doi, 10,371.
247. Figueredo S, Cavalcante M, Simoes L. : Encuesta serológica sobre dengue entre escolares de Rio de Janeiro, Brasil. 1986-1987. *Bol OPS.* 1991 III (6): 525-33.
248. Navarrete-Espinosa, Antonio A J, Huerta H E, Torres B J, Gavaldón D.: Prevalencia de anticuerpos contra dengue en Jaltilan, Veracruz. México. *Salud Pub Mex* 2006; Vol 48 (3): 220-28.
249. Moraes FI, Abe M, Carluci RH, Fabbro A, Mello N, Capuano DM Binato M.: Encuesta serológica sobre dengue en Ribeirao Prieto. Sao Paulo. Brasil. *Bol OPS* 118, 1995. (6): 499 – 509.
250. Padilla ON, Gutiérrez HD, Alvarado G, Rivera L, Figueredo M. : Encuesta seroepidemiologica de dengue en la ciudad de Choluteca. *Rev Med Hondureña.* 1990. Vol 58(3):170-173.
- 251 . Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, et al.: Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong. Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol* 1984; 120(5): 653-69.
252. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. : Dengue in the early febrile phase: viremia and antibodyresponses. *J. Infect Dis* 1997; (176): 322-3-.
253. Restrepo NN, Arboleda M, Lopera T. : Estudio seroepidemiologico de dengue en la región del Uraba antioqueño. Colombia. *Asociación colombina de Infectología.* 2004 Vol 8 .(4): 255 - 262
254. Alvarez M, et al.: New evidence of the development of dengue hemorrhagic fever during the dengue 3 epidemic in Cuba. *Biotechnologia Aplicada* 2009; 26 (1): pp 88-91.
255. Guzmán MG .: Dengue Cuban Observations. Ciudad de la Habana : Insituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, 2007. Curso Internacional de Dengue.

256. Guzmán MG, Triana C, Bravo J, Kourí G. : Estimación de las afectaciones económicas causadas como consecuencia de la epidemia de Dengue hemorrágico ocurrida en Cuba en 1981. 1992, Rev Cubana Med Trop.; 44(1): 13-17.
257. Anderson KB, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Mammen MP, Libraty DH, Rothman AL, et al. : Burden of symptomatic dengue infection in children at primary school in Thailand: a prospective study . Lancet.2007;369(9571): 1452-1459.
258. Von Allmen SD, Lopez-Correa RH, Woodall JP, Morens DM, Chiriboga J, Casta-Velez A. : Epidemic Dengue Fever in Puerto Rico, 1977: a cost analysis. Am J trop Med Hyg 1979; (28): 10
- 259.- Halasa YA , Shepard DS, Zeng W. : Economic Cost of Dengue in Puerto Rico. Am. J.Trop. Med. Hyg.2012; 86(5): 745- 752.
260. Baly A, Toledo ME, Rodríguez K, Benítez JR, Rodríguez M, Vanlerberghe V, Boelaert M, Van der Stuyft P. : Incremental cost of the *Aedes aegypti* and Dengue control in Guantanamo, Cuba. Trop Med Int Health, 2009;(14): 168
261. Beaute J, Von S.: Cost and disease burden of Dengue in Cambodia. BMC Public Health 2010; (10): 521
262. Lonstrup H, Falkencrone R F. : The economic impact of dengue hemorrhagic fever on family level in Southern Vietnam. Danish Med Bull 2007; 54.(2): 170 – 2.
263. Coudeville L; Shepard DS; Zambrano B; Dayan G. Dengue Economic Burden in the Americas: Estimates from Dengue Illness. American Society of Tropical Medicine and Hygiene Washington DC : Am Soc Trop Med and Hyg , 2009. 58th Annual Meeting,
264. Undurraga EA, Betancourt-Cravioto M, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega R, Méndez- Galván J et al. : Economic and disease burden of dengue in Mexico. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Mar 18;9 (3)e0003547.
- 265.- Tun-Lin W, Lenhart A, Nam VS, et al. : Reducing costs and operational constraints dengue vector control by targeting productive breeding places a multicountry non-inferiority cluster randomized trial. Trop Med Int Health 2009; (14): 1143-1153.
266. Heintze C, Garrido MV, Kroeger A. : What do community-based Dengue control programmes achieve? A systematic review of published evaluations. Trans R Soc Trop Med Hyg 2007; (101): 317-25.
- 267.- San Martin JL, Prado M. : Percepción del riesgo y estrategias de comunicación social sobre el dengue en las Américas. Rev Pan Sal Pub 2004; 15(2): 135-139.
268. Naing CM. Assessment of dengue hemorrhagic fever in Myanmar. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 2000; 31(4): 636-641.

Publicaciones científicas donde han sido divulgados algunos resultados de la tesis

1 La epidemiología del dengue y dengue hemorrágico en Santiago de Cuba, 1997.

Dr. Luis E. Valdés García; Dra. María G. Guzmán Tirado; Dr. Gustavo Kouri Flores;
Dr. Jorge Delgado Bustillo; Dra. Isabel Carbonell García; Dra. María V. Cabrera.
Rev. Panam Salud Publica . 1999; 6 (1)

2 Impacto económico de la epidemia de dengue en Santiago de Cuba, 1997

Dr. Luis E. Valdés García; Dr. Jesús Vila Mizrahi; Dra. María G Guzmán
Rev. Cub. Med. Trop. 2002; (54): 220-227.

3 Fatal dengue haemorrhagic fever in Cuba, 1997.

Dra. María G. Guzmán; Lic. Mayling Álvarez; Lic. Rosemari Rodríguez; Dra. Delfina
Rosario; Lic. Susana Vázquez; Dr. Luis Valdés G; Dra. María V. Cabrera; Dr. Gustavo
Kouri F.
Int. J Infectious Diseases, 1999 (3): 130-135

4 DHF epidemics in Cuba, 1981 and 1997: Some interesting observations.

Dra. María G. Guzmán; Dr. Gustavo Kouri F; Lic Susana Vázquez; Dr. José Bravo;
Dr. Luis E. Valdés G.
Dengue Bulletin. 1999 ;Vol(23): 39 - 43

5 Epidemiological studies on dengue in Santiago de Cuba.1997

Guzmán M.G,Kouri, G. Valdés.L.;Bravo JR. Álvarez M; Vázquez S. Delgado I;
Halstead S. Am J Epid. 2000;Vol 152 (9), November 1: 793-99.

6 Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks.

Guzmán MG ; Kouri , F. G; Valdés G.L.; Bravo J; Vázquez S ; Halstead S.
Rev Pan Sal Púb. 2000. 11(4): 223 -227

7 Producción ex vivo de TNF α y óxido nítrico por células sanguíneas en presencia de virus dengue.

Dra. Ana B. Pérez; Lic. Gissel García; Dra. Beatriz Sierra; Lic. Mailing Álvarez; Lic. Susana Vázquez; Dra. María V. Cabrera; Dr. Luis Valdés; Dra. María G. Guzmán. Rev Cub Med Trop 2008;60(1): 31- 36

8 Evidence on impact of community-based environmental management on dengue transmission in Santiago de Cuba.

María E. Toledo; Adriana Rodríguez; Luis Valdés; Rigoberto Carrión; Georgina Cabrera; Digna Banderas; Enrique Ceballos; Mireya Domeq; , CarildaPeña; ,Alberto Baly; , Veerle Vanlerberghe and Patrick Van der Stuyft
Tropical Medicine and International Health .2011; 16 (6) pp 744–47

9 Acciones en el control y la eliminación de un brote de dengue en Santiago de Cuba, 2001.

Dr. Luis Valdés; Dra. Isabel M. Pérez; Dra. Cecilia Macías; Dr. Sergio Miranda; THE Orestes Denis Batista; Dra. María G. Guzmán.
Rev. Cub. MedTrop. 2009; 61 (1): 26 – 36

10 From passive to active community participation in dengue control: results from intervention in Santiago de Cuba

Dra. María E. Toledo; Lic Enrique Ceballos; Dr. Luis E. Valdés; Dr. Alberto Baly, M Serret; V Van Lerberghe; M Boelaert and Patrick Van Der Stuyft (2004)
Intern J of Infec Dis (abstract number 36.045). pp 122-123

Anexo No. 1

Carta de Consentimiento a participar en Encuesta Seroepidemiológica

Santiago de Cuba, Febrero de 2008

Estimado Compañero/a:

Santiago de Cuba ha sufrido varias epidemias de Dengue ocurriendo la última durante el año 2006.

En el año 1998 se llevó a cabo una Encuesta seroepidemiológica para detectar la presencia de anticuerpos contra los virus del dengue en Santiago de Cuba, estudio que ofreció importantes datos sobre el porcentaje de personas inmunes a los diferentes tipos de este virus.

La epidemia del 2006 fue provocada por el serotipo del virus DEN3, de esta forma nuestra población ha estado expuesta en los últimos 30 años a tres de los 4 tipos de virus dengue que existen y ello implica un riesgo a que aparezcan formas graves de la enfermedad.

Por esta razón es importante conocer el perfil inmunológico de la población de Santiago de Cuba y para ello es necesario. Para lograr esto es necesario realizar un análisis de sangre con un pinchazo en el pulpejo del dedo, o el talón del pie en caso de ser un bebé, a una muestra seleccionada de personas.

El Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Santiago de Cuba en coordinación con el Instituto Pedro Kouri de Ciudad de la Habana han decidido realizar una encuesta seroepidemiológica para conocer el porcentaje de personas con anticuerpos al dengue en Santiago de Cuba, para lo cual se ha seleccionado una muestra de varias familias y entre las cuales está la tuya y te exhortamos a que cooperes de forma voluntaria con las autoridades de salud, permitiendo que se colecte una gota de sangre a cada miembro de tu núcleo familiar y con esto poder llevar a cabo la encuesta que seguramente redundará en un beneficio para la salud de todo nuestro pueblo. Si das tu consentimiento te rogamos firmes esta carta como constancia de tu voluntariedad.

Centro Provincial de Higiene y Epidemiología

Instituto "Pedro Kouri"

Constancia de Voluntariedad