

Área: Ciencias de la Salud
Disciplina: Medicina
Tipo de artículo: Revisión clínica

Dengue en Salud Pública

Autores

Ana Mercedes Ávila Chóez ^a

Afiliación institucional

a. Pontificia Universidad Católica Argentina.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores

La autora declara haber contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio, recolección de datos, análisis de datos, redacción del borrador y redacción del artículo (ACA).

Correspondencia

Ana Mercedes Ávila Chóez, Especialidad en Enfermedades Infecciosas, Buenos Aires, Argentina. china1183@hotmail.com.

Fecha de envío: 01/06/2020

Fecha de aprobación: 25/07/2020

Fecha de publicación: 05/09/2020

Fuente de financiamiento

La autora no recibió fondos específicos para este trabajo.

Conflicto de interés

La autora declara no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Citación sugerida

Ávila-Chóez AM. Dengue en Salud Pública. *Rev. Cien. Ec.* [Internet]. 5 de septiembre de 2020;2(4):1-7. Disponible en: <http://cienciaecuador.com.ec/index.php/ojs/article/view/19>

Resumen

En Ecuador, la enfermedad transmitida por el virus del dengue es un problema de gran preocupación para la salud pública y es posible que las tradicionales actividades sanitarias gubernamentales encaminadas a disminuir el problema no estén siendo eficientes. Esto hace necesario redireccionar estas acciones, lo que es consistente con el creciente consenso de que ninguna intervención sola será suficiente para controlar esta enfermedad. Si bien, aún la existencia de una vacuna está lejana, a la luz de lo que se sabe hasta ahora, es posible que, por mucho tiempo, se deberá seguir confiando, aunque de manera integrada, en el control de vectores, la vigilancia epidemiológica y el manejo dinámico de la carga de enfermedad. El trabajo que se presenta a continuación trata sobre la forma actual de abordar estas acciones y algunas experiencias.

Palabras clave: revisión; dengue; salud pública;

*Dengue fever in Public Health***Abstract**

In Ecuador, borne disease dengue virus is a matter of great concern for public health and it is possible that the traditional government health efforts to reduce the problem are not being efficient. This makes it necessary to redirect these actions, which is consistent with the growing consensus that no single intervention is sufficient to control the disease. While even the existence of a vaccine is far away, in the light of what we know so far, it is possible that for a long time, you must continue to rely, even in an integrated manner, in vector control, epidemiological surveillance and the dynamic management of the disease burden. The work presented below is about the current way of addressing these actions and some experiences.

Keywords: review, dengue; public health;

Abstrato

No Equador, o vírus da dengue é uma questão de grande preocupação com a saúde pública e é possível que os esforços tradicionais do governo em matéria de saúde para reduzir o problema não estejam sendo eficientes. Isto torna necessário redirecionar estas ações, o que é consistente com o crescente consenso de que nenhuma intervenção isolada é suficiente para controlar a doença. Embora até mesmo a existência de uma vacina esteja longe, à luz do que sabemos até agora, é possível que durante muito tempo, seja necessário continuar confiando, mesmo de forma integrada, no controle vetorial, na vigilância epidemiológica e no gerenciamento dinâmico da carga da doença. O trabalho apresentado abaixo é sobre a forma atual de abordar estas ações e algumas experiências.

Palavras-chave: revisão, dengue; saúde pública;

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al dengue dentro de las enfermedades tropicales desatendidas, debido a que sigue estando en gran medida sin control a nivel mundial. La prevención del dengue se basa en métodos de control de vectores y en la buena gestión de los casos, ya que estos aspectos son claves para reducir la mortalidad. Sin embargo, la enfermedad se encuentra en una fase de expansión geográfica con brotes cada vez más frecuentes y de mayor magnitud. ¹ Casi la mitad de la población mundial vive en zonas afectadas por el dengue. ² Según la OMS, se estima que cada año se producen entre 50'000.000 y 100'000.000 de casos de dengue, con unos 500.000 casos de dengue grave y alrededor de 25.000 muertes atribuibles. Otras estimaciones indican que el número de infecciones por dengue está en alrededor de 390 millones cada año. ³ Estos datos sugieren que el dengue se ha convertido en una enfermedad casi tan importante como la malaria ⁴, aunque con una mortalidad menor.

La definición de enfermedad tropical desatendida surgió a principios del nuevo milenio para describir un conjunto de

enfermedades que estaban relacionados con la pobreza y que carecían de fondos para la investigación y el desarrollo. ⁵ Sin embargo, en la enfermedad del dengue existen características especiales: a pesar de que es considerada una enfermedad tropical desatendida, el riesgo de exposición a la infección afecta tanto a pobres como a ricos por igual. Por otra parte, la financiación de la investigación y el desarrollo en el dengue se ha incrementado significativamente en los últimos años. Si bien la mayor parte de estas actividades se han centrado en el desarrollo de vacunas ⁶, también se destinaron recursos a la investigación sobre el control de vectores ⁷, la mejora en la vigilancia y las estimaciones de la carga de la enfermedad ³, por mencionar solo algunas áreas.

En Ecuador, lamentablemente, el dengue se ha transformado en un grave problema de salud que pone de relieve la desatención de los gobiernos con esta y otras enfermedades tropicales. De hecho, a nivel nacional, entre las semanas epidemiológicas 1 y 38 de 2007 se habían comunicado oficialmente un acumulado de 7.738 casos ⁸, mientras que, en igual período, en 2012, ya se habían registrado 16.916 casos, es decir 118,61 % más en relación a la cifra de 2007. ⁹ Para

2013, en el mismo período, la cantidad de casos registrados era 11.662 ¹⁰, o sea, un 50 % más en relación a 2007 y un 27,2 % menos que 2012. Guayas, una de las provincias que tradicionalmente aporta con el mayor número de casos de dengue, informó en el año 2007 2.244 casos acumulados a la semana epidemiológica 38, lo cual significaba un 28,9 % del total nacional. ⁸

En el mismo período de 2013 se comunicó un 32,17 % más de casos (2.966 en números absolutos), pero al haber aumentado la población total del país, su contribución fue algo menor (25,43 %). ¹⁰ En todo caso, la incidencia de dengue se ha elevado durante la actual administración. Lamentablemente no se cuenta con información actualizada, lo que dificulta el análisis en los últimos años. Como es evidente, el dengue es un tema de gran vigencia en el ámbito de la salud pública en Ecuador. Por lo tanto, es necesario realizar una revisión exhaustiva sobre la situación de esta patología, incluyendo algunos avances en cuanto a la mejora en el control de vectores, la vigilancia y la carga de la enfermedad, a fin de analizar si se ha podido alcanzar una disminución en el impacto de la enfermedad en el país. A continuación, se presentan algunas referencias sobre estos aspectos.

Desarrollo

Avances en salud pública para el manejo de la enfermedad transmitida por el virus del dengue

Control de vectores que transmiten el virus del dengue

La enfermedad por el virus del dengue se transmite de una persona a otra por mosquitos de la variedad *Aedes*, principalmente el *Aedes aegypti* ¹¹. Las infecciones humanas pueden resultar en un espectro de enfermedades que van desde la enfermedad febril leve autolimitada, al síndrome clásico de fiebre del dengue con shock y muerte. La mayor parte de los casos son leves o, incluso, no muestran manifestaciones clínicas. ¹²

Si bien actualmente no hay medicamentos antivirales ni vacunas disponibles comercialmente para el control del dengue, los avances registrados en su desarrollo son alentadores. ¹³ La prevención del dengue, por lo tanto, se limita actualmente al control de los mosquitos.

Estudios bien documentados indican que las medidas para el control de vectores rigurosamente aplicadas pueden reducir la transmisión de la enfermedad transmitida por el virus del dengue (EVD). Entre los años 1950 y 1960, un programa regional llevado a cabo en gran parte del Caribe y América

Central y del Sur informó que las poblaciones de *A. aegypti* se redujeron considerablemente, lo que resultó en una importante disminución en el número de casos de EVD y, también, de fiebre amarilla en casi toda la región a principios de 1970. ¹⁴

De hecho, los programas de control del vector para el control del dengue en Singapur entre los años de 1970 y 1980 ¹⁵, y en Cuba entre los años 1980 y 1990 ¹⁶, son reconocidos como verdaderos éxitos de salud pública a pesar de que, por desgracia, no fueron sostenidos en el tiempo. Se considera que estos países fueron incapaces de mantener sus logros, en parte debido al hecho de haber provocado la disminución de la inmunidad de grupo. ¹⁷ Esto debe ser destacado, en particular en el contexto de los programas de vacunación previstos, que pueden ayudar a superar el problema de la sostenibilidad de control de vectores mediante la elevación de la inmunidad de grupo. ¹⁸ Resultados menos dramáticos, por ejemplo, fueron observados en Perú entre 2000 y 2010, con la utilización de la lucha antivectorial de emergencia para reducir la fuerza de la infección de la enfermedad del virus del dengue ¹⁹, es decir, el riesgo de infección humana per cápita. ¹⁸

Hay, sin embargo, una considerable frustración porque el control de vectores no ha logrado evitar las epidemias y la expansión de la distribución geográfica de la infección por el virus del dengue. ²⁰ Aunque el concepto de control de vectores es razonable, el control debe ser temprano en un brote o aplicado estratégicamente durante los períodos interepidémicos, para evitar una escalada en la transmisión. En general, una aplicación exitosa a gran escala ha sido difícil de lograr.

Vigilancia epidemiológica de la enfermedad por el virus del dengue

La vigilancia de enfermedades y vectores es fundamental en salud pública. ²¹ La vigilancia del dengue en la mayoría de los países es pasiva. Esto probablemente contribuye a una subestimación importante de la verdadera carga de enfermedad. Dadas las características clínicas no específicas del dengue, especialmente en la fase temprana de la enfermedad, se necesitará un enfoque más activo en la vigilancia para obtener un cuadro epidemiológico más preciso. ²² De hecho, la baja incidencia de dengue registrada en la década de 1990 a pesar de la utilización de criterios de diagnóstico clínico por sí solo sugiere que la conciencia sobre el dengue no era alta. El uso de diagnóstico clínico sin confirmación de laboratorio se asocia con una alta sensibilidad, pero poca especificidad para el dengue agudo [23], y

esto conduce a un exceso de diagnóstico de dengue hasta la introducción de pruebas de confirmación de laboratorio.

Del mismo modo, el uso de la vigilancia activa en lugares seleccionados también podría proporcionar datos más refinados de la verdadera carga de dengue.²¹ Los criterios inútiles para la clasificación del dengue también deben ser eliminados. Por último, también tendrá que estar incrementada significativamente la escala de vigilancia de vectores y control de la población. Lamentablemente, la vigilancia de la distribución geográfica del *A. aegypti*, con la que es posible conocer características biológicas y de comportamiento que hacen al vector más eficaz para la transmisión de la enfermedad por el virus del dengue [24], está subestimada. Además, sin la vigilancia sistemática, la propagación de *A. aegypti* a través de la circulación de mercancías y otros materiales también podría pasar desapercibida hasta que una epidemia de dengue esté en marcha. Cuando esto sucede, cualquier respuesta de control de vectores de emergencia a menudo es insuficiente y tardía. Dada la magnitud de la expansión en áreas altamente urbanizadas y pobladas en zonas endémicas de dengue, se deben tomar con urgencia las medidas necesarias para rectificar esta brecha en la vigilancia.

La enfermedad por el virus del dengue y la carga de enfermedad

El dengue es una enfermedad viral sistémica aguda que se ha consolidado a nivel mundial, tanto en el ciclo de transmisión endémica como en el de transmisión epidémica. [25] La inmunidad desarrollada después de la infección con uno de los cuatro tipos de virus es específica de tipo, y la progresión a la enfermedad más grave está, con frecuencia, pero no exclusivamente, asociada con una infección secundaria por los tipos heterólogos.¹²

Lamentablemente no existen todavía agentes antivirales eficaces para tratar la infección del dengue, por lo que el tratamiento sigue siendo de apoyo.¹² Por otra parte, tampoco existe todavía disponibilidad de vacunas contra la infección del dengue, al menos en el corto plazo.²⁶ Los esfuerzos actuales para reducir la diseminación de la enfermedad se enfocan en el control del vector, utilizando combinaciones de ataques químicos y biológicos a los mosquitos *Aedes* junto al manejo de los sitios de reproducción.¹²

Estos esfuerzos de control no han logrado detener el aumento de la incidencia de las epidemias de dengue ni la expansión de la distribución geográfica de la transmisión endémica.²⁰ Si bien la expansión histórica de esta enfermedad está bien documentada, no

hay buena información sobre la potencial gran carga adversa para la salud atribuible al dengue en gran parte del mundo tropical y subtropical.

El conocimiento de la distribución geográfica y la carga del dengue es esencial para la comprensión de su contribución a las cargas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, en la determinación de cómo distribuir de manera óptima los limitados recursos disponibles para el control de la enfermedad y en la evaluación del impacto de este tipo de actividades a nivel internacional. Además, las estimaciones de la infección aparente e inaparente forman un requisito clave para la evaluación de la vigilancia clínica y para la determinación del alcance de la demanda y administración de vacunas. Anteriormente se han utilizado mapas de riesgo de dengue que combinan datos de ocurrencias históricas y opinión de expertos para delimitar las zonas de riesgo endémico.² También se han implementado técnicas de mapeo de riesgos más sofisticados²⁷, pero ningún estudio ha utilizado un mapa de riesgo global continuo como base para la estimación de la carga del dengue.

Las primeras estimaciones mundiales de las infecciones totales del virus del dengue se basaron en una tasa anual constante de infección producto de una aproximación cruda de la población en riesgo (10 % en 1.000 millones²⁸ o un 4 % en 2.000 millones¹⁴, con cifras de rendimiento de 80 a 100 millones de infecciones por año en todo el mundo en 1988.^{14, 28} A medida que se ha recopilado más información sobre la relación de la fiebre hemorrágica del dengue con los casos de fiebre del dengue y la proporción de muertes debido a los casos de fiebre hemorrágica del dengue, la cifra global ha debido ser revisada y se ubicó entre 50 a 100 millones de infecciones, aunque también se han hecho estimaciones superiores, de 100 a 200 millones.²⁹

Estas estimaciones fueron pensadas únicamente como aproximaciones, pero, a falta de mejores pruebas, la cifra resultante de 50 a 100 millones de infecciones por año está ampliamente citada y utilizada actualmente por la OMS. Como los métodos empleados eran informales, estas estimaciones se presentan sin intervalos de confianza, y sin ningún intento de evaluar la variación geográfica o temporal en la incidencia o el depósito de la infección inaparente.

Se prevé que la transmisión del dengue está omnipresente en todo el trópico, con zonas de mayor riesgo en las Américas y Asia. El riesgo previsto en África, aunque más desigualmente distribuida que en otras

regiones endémicas tropicales, está mucho más extendida de lo sugerido anteriormente. África tiene el registro de datos más pobre y, como tal, el aumento de la información de este continente ayudaría a definir mejor la distribución espacial del dengue dentro de ella y mejorar las estimaciones de la carga de sus consecuencias. La asociación de variables como altos niveles de precipitación y temperatura se considera como favorecedora de riesgo elevado de transmisión del dengue, aunque las bajas precipitaciones no se han relacionado con una limitación fuerte de la transmisión. La proximidad a los centros urbanos y periurbanos de bajos ingresos también se ha relacionado con un mayor riesgo, particularmente en áreas altamente conectadas, lo que sugiere que el movimiento humano entre los centros de población es un facilitador importante de propagación del dengue.³⁰

Se ha estimado que había 96 millones de infecciones de dengue aparentes a nivel mundial en 2010. Asia llevaba el 70 % de esta carga, y tenía grandes extensiones de regiones densamente pobladas coincidiendo con muy alta confluencia de factores favorecedores de la transmisión de enfermedades. Solo India aportó el 34 % del total mundial. Hay una carga desproporcionadamente alta de la infección en los países asiáticos.³¹ Las Américas contribuyeron con el 14 % (13 [9-18] millones de infecciones) de las infecciones aparentes en todo el mundo, de las cuales más de la mitad se produjo en Brasil y México. La carga del dengue de África es casi equivalente a la de las Américas, lo que representa una carga mucho mayor que lo estimado previamente. Los países de Oceanía contribuyeron con menos del 0,2 % de las infecciones aparentes globales.³²

Un adicional de 294 millones de infecciones inaparentes se produjeron en todo el mundo en el 2010. Estas infecciones leves ambulatorias o asintomáticas no son detectadas por el sistema de vigilancia de la salud pública y no tienen implicaciones inmediatas para la gestión clínica. Sin embargo, la presencia de esta enorme reserva potencial de infección tiene profundas implicaciones para: (i) estudiar correctamente el impacto económico y la triangulación con las evaluaciones independientes de los años de vida ajustados por discapacidad³³; (ii) la aclaración de la dinámica poblacional de los virus del dengue (Cummins D, 2009); y (iii) formular hipótesis sobre los efectos en la población de los futuros programas de vacunas³⁴, que deberán administrarse para maximizar la protección cruzada y minimizar la susceptibilidad después de la vacunación.

Las incertidumbres absolutas en las estimaciones nacionales de la carga están inevitablemente en función del tamaño de la población, con las mayores incertidumbres como India, Indonesia, Brasil y China.³⁴

Los países con escasos puntos de ocurrencia y baja pruebas de consenso sobre la presencia del dengue son Afganistán y Ruanda; Singapur y Djibouti tienen gran cantidad de riesgo omnipresente.

Sesgos importantes en la estimación de la carga de la enfermedad son introducidos por un mal diagnóstico y el fracaso sistemático de los sistemas de información de gestión de la salud para capturar y presentar informe de los casos de dengue. Esto es más evidente en las regiones de información más fiables, como las Américas. El subregistro sistémico y las bajas tasas de hospitalización tienen implicaciones importantes. La base de la evidencia empírica para el riesgo de dengue global es más limitada que la disponible, que generalmente corresponde a circunscripciones más limitadas. Los registros de ocurrencia de la enfermedad llevan menos información que los de prevalencia y, como bases de datos de este último, se convierten en futuros enfoques más difundidos, deberían centrarse en la evaluación de las relaciones entre la seroprevalencia y la incidencia clínica como medio para evaluar el riesgo.³⁵

También se requieren mejoras cartográficas adicionales para ayudar a diferenciar zonas de endemia de zonas epidémicas, para determinar la diversidad geográfica de los tipos de virus del dengue y para predecir la distribución de los riesgos futuros bajo escenarios de cambio socioeconómico y ambiental; la carga mundial de dengue es formidable y representa un desafío cada vez mayor para los funcionarios y los políticos de salud pública; éxito en la lucha contra esta creciente amenaza global depende, en parte, del fortalecimiento de la base de pruebas en las que se evalúan las decisiones de planificación y su impacto.³⁶⁻³⁸

Conclusiones

El dengue es una enfermedad de los países tropicales y subtropicales con recursos limitados. Aunque la enfermedad no solo afecta a las poblaciones pobres, el dengue es, sin embargo, más común en las zonas urbanas densamente pobladas, y tiene claras relaciones con la pobreza, donde el acceso a la prevención mediante el control de vectores y la atención médica de alta calidad puede ser limitada. Además, las poblaciones con recursos limitados tienden a ser afectados con mayor frecuencia no solo a nivel de las personas, sino también a nivel de la comparación con los países más cercanos.

Por otra parte, el dengue se caracteriza por una alta morbilidad y baja mortalidad. Actualmente se carece de intervenciones comunitarias eficaces, especialmente para la prevención primaria, y se requiere más investigación con urgencia. Es una enfermedad aguda de corta duración y que no causa discapacidad crónica, estigma o discriminación. Tampoco es una enfermedad "oculta" o que pasa desapercibida por el público y la investigación y desarrollo se ha incrementado exponencialmente en las últimas décadas, sobre todo para el desarrollo de vacuna contra el dengue.

A pesar de eso todavía el dengue no forma parte de las 3 epidemias principales mundiales, que acaparan la mayor cantidad de los fondos globales, pese a que comparte la mayoría de las características. Es difícil hacer recomendaciones específicas sobre lo que se debe hacer para combatir el dengue, sin embargo, una tarea impostergable debería ser un nuevo ejercicio de establecimiento de prioridades y determinación del nivel de financiación necesario, o bien, la mejora en la entrega de fondos, ya que está claro que esta última acción es indispensable para desarrollar una vacuna contra el dengue, no detener los esfuerzos actuales de control de vectores, desarrollar herramientas para el diagnóstico y fármacos, aumentar la investigación clínica, mejorarla vigilancia integrada, integrar la prevención del dengue y elevar la participación comunitaria.

Bibliografía

- Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol.* 2013;5:299-309. Published 2013 Aug 20. doi: 10.2147/CLEP.S34440.
- World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control, 2012-2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. Disponible en: who.int.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW et al. (2013). The global distribution and burden of dengue, *Nature* 496: 504-507.
- World Health Organization. World Malaria Report 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. Disponible en: who.int.
- WHO. Report on strategic and technical meeting on intensified control of neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006. Disponible en: who.int.
- Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2012;380(9853):1559-1567. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61428-7.
- Erlanger TE, Keiser J, Utzinger J. Effect of dengue vector control interventions on entomological parameters in developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Med Vet Entomol.* 2008;22(3):203-221. doi: 10.1111/j.1365-2915.2008.00740.x.
- MSP. Indicadores básicos de Salud. Quito, Ecuador: Ministerio de Salud Pública. 2008.
- MSP. Boletín epidemiológico Dengue semana epidemiológica 39. Quito, Ecuador: Ministerio de Salud Pública. 2012.
- MSP. Boletín epidemiológico Dengue semana epidemiológica 39. Quito, Ecuador: Ministerio de Salud Pública. 2013.
- Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(5):e646. doi:10.1371/journal.pntd.0000646.
- OMS. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Lyons AG. The human dengue challenge experience at the Walter Reed Army Institute of Research. *J Infect Dis.* 2014;209 Suppl 2:S49-S55. doi:10.1093/infdis/jiu174.
- Monath TP. Yellow fever and dengue- the interactions of virus, vector and host in the re-emergence of epidemic disease. *Sem Virol.* 1994;5:133-45.
- Ooi EE, Goh KT, Gubler DJ. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(6):887-893. doi: 10.3201/10.3201/eid1206.051210.
- Arias J. El dengue en Cuba. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2002;11(4):221-222.
- Egger JR, Ooi EE, Kelly DW, Woolhouse ME, Davies CR, Coleman PG. Reconstructing historical changes in the force of infection of dengue fever in Singapore: implications for surveillance and control. *Bull World Health Organ.* 2008;86(3):187-196. doi: 10.2471/blt.07.040170.

18. Scott TW, Morrison AC. Vector dynamics and transmission of dengue virus: implications for dengue surveillance and prevention strategies: vector dynamics and dengue prevention. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;338:115-128. doi: 10.1007/978-3-642-02215-9_9.
19. Stoddard ST, Wearing HJ, Reiner RC Jr, et al. Long-term and seasonal dynamics of dengue in Iquitos, Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e3003. doi: 10.1371/journal.pntd.0003003.
20. Gubler DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. *Trop Med Health.* 2011;39(4 Suppl):3-11. doi: 10.2149/tmh.2011-S05.
21. Lai S, Huang Z, Zhou H, et al. The changing epidemiology of dengue in China, 1990-2014: a descriptive analysis of 25 years of nationwide surveillance data. *BMC Med.* 2015;13:100. doi: 10.1186/s12916-015-0336-1.
22. Ooi EE. Surveillance for dengue. In: Gubler DJ, Ooi EE, Vasudevan SG, Farrar J, editors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever.* Oxfordshire: CAB International; 2013: pp. 78-89.
23. Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health.* 2008;13(11):1328-1340. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02151.x.
24. Scott TW, Takken W. Feeding strategies of anthropophilic mosquitoes result in increased risk of pathogen transmission. *Trends Parasitol.* 2012;28(3):114-121. doi: 10.1016/j.pt.2012.01.001.
25. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1423-1432. doi: 10.1056/NEJMra1110265.
26. Halstead SB. Dengue vaccine development: a 75% solution? *Lancet.* 2012;380(9853):1535-1536. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61510-4.
27. Rogers DJ, Wilson AJ, Hay SI, Graham AJ. The global distribution of yellow fever and dengue. *Adv Parasitol.* 2006;62:181-220. doi: 10.1016/S0065-308X(05)62006-4.
28. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science.* 1988;239(4839):476-481. doi: 10.1126/science.3277268.
29. Rodhain, F. La situation de la dengue dans le monde. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1996;89:87-90
30. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):480-496.
31. Chakravarti A, Arora R, Luxemburger C. Fifty years of dengue in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(5):273-282. doi: 10.1016/j.trstmh.2011.12.007.
32. Kakkar M. Dengue fever is massively under-reported in India, hampering our response. *BMJ.* 2012;345:e8574. Published 2012 Dec 19. doi: 10.1136/bmj.e8574.
33. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]]. *Lancet.* 2012;380(9859):2197-2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
34. Johansson MA, Hombach J, Cummings DA. Models of the impact of dengue vaccines: a review of current research and potential approaches. *Vaccine.* 2011;29(35):5860-5868. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.042.
35. Anders KL, Hay SI. Lessons from malaria control to help meet the rising challenge of dengue. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):977-984. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70246-3.
36. Cummings DA, Iamsirithaworn S, Lessler JT, et al. The impact of the demographic transition on dengue in Thailand: insights from a statistical analysis and mathematical modeling. *PLoS Med.* 2009;6(9):e1000139. doi: 10.1371/journal.pmed.1000139.
37. Jaenisch T; IDAMS, Sakuntabhai A; DENFREE, Wilder-Smith A; DengueTools. Dengue research funded by the European Commission-scientific strategies of three European dengue research consortia [published correction appears in *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Apr;8(4):e2883]. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(12):e2320. Published 2013 Dec 12. doi: 10.1371/journal.pntd.0002320.
38. OMS. International travel and health: situation as on 1 January 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.