

# El dengue en Operaciones

Plaza Torres JF.<sup>1</sup>, Arceiz López JL.<sup>2</sup>

*Sanid. mil. 2010; 66 (4): 230-239; ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Introducción:** El dengue es una infección causada por flavivirus, con cuatro serotipos conocidos, transmitido principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*, que ocurre en zonas tropicales y subtropicales del planeta, siendo la arbovirosis más común en humanos, y que en la actualidad se está expandiendo en muchas regiones. La elevada incidencia mundial de dengue, unida al despliegue de nuestras Fuerzas Armadas en zonas de transmisión potencial de la enfermedad, nos ha llevado a realizar este trabajo. **Objetivos:** Conocer los aspectos básicos de la enfermedad: etiopatogenia, epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento; comentar nuestra experiencia en la prevención del dengue durante el despliegue de la Fuerza de Infantería de Marina Expedicionaria en Haití en la Operación de Mantenimiento de la Paz de la MINUSTAH (Misión de Naciones Unidas para Haití) y en la Operación ATALANTA (Somalia). **Conclusiones:** Se aconsejan estrategias de control vectorial que deben iniciarse en territorio nacional. El dengue ha experimentado un aumento progresivo de casos autóctonos e importados, y la expansión de sus vectores lleva la amenaza a latitudes de donde había desaparecido.

**PALABRAS CLAVE:** Dengue, Prevención, Haití, Djibouti, Operación ATALANTA.

## Dengue in military operations

### SUMMARY

**Introduction:** Dengue is an infection caused by a flavivirus, with four known serotypes, transmitted mainly by the mosquito *Aedes aegypti*, in tropical and subtropical areas. It is the most common arbovirosis in human beings and is currently spreading to many regions. The high incidence of dengue worldwide and the deployment of Spanish military units in areas of potential transmission is the reason for this article. **Objectives:** to study the basic aspects of the disease: etiology, epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment; to present our experience in dengue prevention during the deployment of the Expeditionary Naval Infantry Force in Haiti in MINUSTAH Peacekeeping Operation (United Nations Mission in Haiti) and Operation ATALANTA (Somalia). **Conclusions:** vector control strategies that should be initiated in National Territory are recommended. The number of cases of dengue, autochthonous and imported, has progressively increased and the expansion of its vectors carries the threat to latitudes where it had disappeared.

**KEYWORDS:** Dengue, Prevention, Haiti, Djibouti, Operation ATALANTA.

## INTRODUCCIÓN

El dengue es una infección aguda causada por un virus de la Familia *Flaviviridae*, que presenta 4 serotipos (DEN-1 a 4). Estos virus son transmitidos por mosquitos del género *Aedes*, fundamentalmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. El virus se multiplica en el mosquito y la transmisión ocurre mediante la inyección de saliva infectada en una picadura. Los cuatro serotipos del virus dengue son capaces de causar infección en el hombre. Antigénicamente existe estrecha relación entre los serotipos, y este hecho ocasiona frecuentes reacciones cruzadas en los tests serológicos. La infección por un serotipo produce, en general, inmunidad de larga duración frente a dicho serotipo, pero no protege frente a los demás, y a veces puede cooperar en exacerbar el cuadro clínico, produciendo dengue complicado. Puede ocurrir en personas de todas las edades que estén expuestas a mosquitos infectados. La enfermedad ocurre principalmente en Asia Tropical y determinadas zonas de América y África, generalmente durante la temporada de lluvia.

En los últimos 25 años la transmisión del dengue y la frecuencia de las epidemias han aumentado en la mayoría de los países tropicales. A su vez, una de las formas de dengue complicado, el dengue hemorrágico, ha resurgido, produciendo epidemias en muchos países de estas regiones.

El dengue es considerado hoy en día la más importante enfermedad vírica transmitida por mosquitos en el mundo, calculándose que más de 2.500 millones de personas viven en zonas endémicas, en áreas tropicales y subtropicales<sup>1</sup>. Cada año se estima que entre 50 y 70 millones de personas padecen la enfermedad, y entre 250.000 y 400.000 padecen dengue hemorrágico<sup>2-4</sup>.

No hay tratamiento específico, solamente medidas de sostén, por lo que su prevención se basa en un diagnóstico precoz, y en la lucha y protección frente al vector.

## ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD

### Etiopatogenia

#### *Clasificación y descripción del agente*

El virus del dengue (DENV) es un virus con envoltura de la familia *Flaviviridae*, con cuatro serotipos distintos denominados DENV 1 a 4 y que se transmite entre hospedadores vertebrados mediante

<sup>1</sup> Cte. Médico. Jefatura de la Bahía de Cádiz de San Fernando (Cádiz). España.

<sup>2</sup> Cte. Veterinario. Hospital de la Defensa San Carlos de San Fernando (Cádiz). España.

**Dirección para correspondencia:** Cte. Médico Juan Fco. Plaza Torres, Escuela de Suboficiales de la Armada de San Fernando (Cádiz). [jplator@fn.mde.es](mailto:jplator@fn.mde.es)

Recibido: 2 de marzo de 2009

Aceptado: 21 de julio de 2010

mosquitos vectores. Es por lo tanto un arbovirus. El virus dengue se replica en el citoplasma y madura en membranas intracelulares. Estos eventos activan la respuesta al estrés del retículo endoplásmico, modulando vías de señalización que influyen en decisiones de supervivencia o muerte celular, produciendo así su efecto<sup>5-7</sup>.

### Replicación y patogenia

La difusión del virus desde el primer contacto en el organismo con las células de Langerhans se realiza por el sistema linfático a otros órganos y tejidos (hígado, bazo, riñón y sangre), replicándose inicialmente en los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales<sup>8</sup>. La primoinfección proporciona inmunidad homóloga duradera frente al serotipo infectante, pero puede predisponer a infecciones heterotípicas subsecuentes más severas (dengue complicado), al parecer debido a la facilitación de la infección dependiente de anticuerpos y a la alteración de las funciones normales de linfocitos T CD4+ y CD8+ cuando ya han tenido contacto con el virus y les es presentado un antígeno heterólogo<sup>9</sup>.

### Epidemiología

#### Historia natural de la enfermedad

Las primeras epidemias documentadas de dengue ocurrieron en 1779-1780 en Asia, África y América. Esa simultaneidad indica que el virus y sus vectores tenían ya distribución en los trópicos desde hace más de 200 años. Clásicamente se consideró el dengue como una enfermedad no fatal tropical que podía producir epidemias cada 10-40 años. Sin embargo, las grandes epidemias de dengue habían sido relativamente infrecuentes hasta el siglo XX, siendo después de la Segunda Guerra Mundial cuando este patrón se vio interrumpido por la emergencia de brotes de dengue complicado, en el Sudeste Asiático primero y en América Central, Caribe y América del Sur después<sup>4,10</sup>.

En la actualidad el dengue ocurre en extensas zonas tropicales y subtropicales del mundo, siendo el dengue complicado causa de numerosas muertes cada año. Por áreas geográficas, la evolución ha sido la siguiente (Fig. 1):

– En Asia, tras la Segunda Guerra Mundial, una pandemia asoló el Sudeste Asiático. Después se ausentó, reapareciendo hace 40 años. También tras una prolongada ausencia, se reintrodujo en el Pacífico en los años 70 y en China en la década de los 80. En la actualidad, son zonas endémicas China meridional, Vietnam, Laos, Camboya, Tailandia, Myanmar, India, Sri Lanka, Indonesia, Filipinas, Malasia y Singapur. La endemicidad es menor en Nueva Guinea, Nepal<sup>11</sup>, Bangladesh, Taiwán, gran parte de la Polinesia y norte de Australia. Diversos estudios refieren que en el Sudeste Asiático existe mayor riesgo de adquirir la enfermedad por parte de viajeros<sup>12,13</sup>.

– En África la enfermedad era rara hasta hace poco tiempo, excepto en la costa oriental y parte del Sahel. Desde los años 80, sin embargo, se produjo un importante incremento de la enfermedad, y actualmente son endémicas grandes áreas de África Occidental. Recientemente se han observado brotes en la costa oriental africana: Mozambique (1985, DEN-3), Djibouti (1992, DEN-2), Somalia (1982 y 1993, DEN-2)<sup>14</sup> y Etiopía. En Mozambique y Djibouti también han sido notificados casos de dengue hemorrágico.

– En América, al objeto de combatir la fiebre amarilla urbana, también transmitida por *Aedes aegypti*, la OPS estableció una campaña para erradicar el vector en las décadas de los 50 y 60. Como resultado de este plan las epidemias de dengue surgieron de forma ocasional. En los años 70 sólo el serotipo 2 estaba presente en la región. Sin embargo, este programa de erradicación fue abandonado paulatinamente, produciéndose la reintroducción sucesiva de los cuatro tipos de virus en el Caribe y América Central<sup>15</sup>. En la actualidad se considera uno de los mayores problemas de salud pública en la región. Están afectadas grandes áreas de América Central, Caribe, América del Sur y EE.UU. En 1981 hubo una epidemia por DEN-2 en Cuba que afectó a más de 400.000 personas. El año 1995 fue en América el peor desde 1981, entre otras razones por la llegada y la transmisión del DEN-3, que no había estado presente desde hacía 20 años. El DEN-3 apareció inicialmente en Panamá, Nicaragua y Costa Rica; en 1995, fue detectado en la zona septentrional de México, cerca de la frontera con Texas, Guatemala, El Salvador y Honduras. En 1997, se detectó en Belice y Guyana; en 1998 en Puerto Rico, Jamaica, la República Dominicana, Barbados y St. Christopher/Nevis. En 1999 se detectó en la Guayana Francesa y en 2000 en Cuba<sup>16</sup>, Antillas Francesas<sup>17</sup> y Brasil. En este último país, además, el DEN-4 fue reintroducido en 1981<sup>18</sup>, asociado inicialmente a fiebre por dengue y solo esporádicamente a dengue complicado<sup>19</sup>. El 70-80% de los casos ocurridos en América en los últimos 5 años se han producido en Brasil, con tendencia continua al aumento en la incidencia: en 2002 se produjeron en Brasil 1 millón de casos de dengue (17.000 de dengue hemorrágico incluyendo 225 muertes)<sup>20-22</sup> y en el año 2003, 24 países habían notificado casos de dengue hemorrágico. La incidencia en América es menor que en el Sudeste Asiático, pero se está observando el mismo patrón de aumento en América que el anteriormente observado en Asia. El patrón de expansión reciente hacia el cono Sur, con Argentina como principal afectada, es un buen ejemplo de ello.

Numerosos estudios han intentado explicar esta historia natural de la enfermedad, habiéndose propuesto que existen dos ciclos de transmisión de dengue<sup>4</sup>: un ciclo endémico/epidémico, que circula entre humanos y es transmitido fundamentalmente mediante *A. aegypti*, y otro ciclo selvático, que circula entre primates y es transmitido por especies diversas de *Aedes*, la mayoría de ellas diferentes a las del ciclo anterior, que por contraste recibe la denominación de urbano. Mediante estudios filogenéticos de flavivirus se ha establecido un posible origen remoto africano tras la última glaciación y

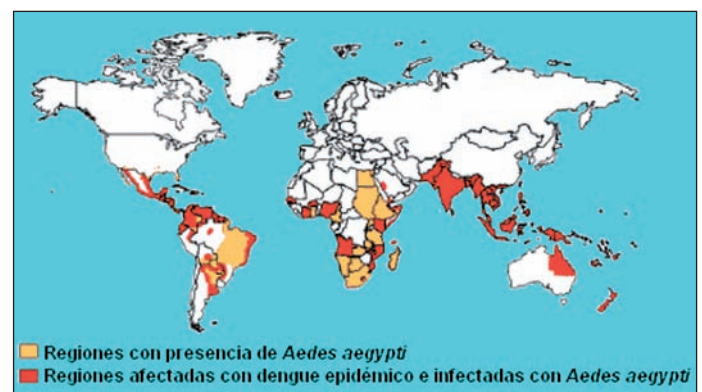


Figura 1. Distribución mundial del Dengue y de las áreas infectadas por *Aedes aegypti*.

una posterior evolución en Asia hacia los genotipos causantes del dengue endémico<sup>23-26</sup>.

Los virus son perpetuados en un ciclo que incluye al hombre y al mosquito *Aedes* en centros urbanos de clima tropical, mientras un ciclo mono-mosquito pudiera seguir constituyendo un reservorio en Asia Suroriental y en África Occidental. Actualmente, la transmisión más importante es la que ocurre en el hombre, a través de la picadura de la hembra de *A. aegypti* y en menor medida de *A. albopictus*.

### **Vectores principales de la enfermedad**

*Aedes aegypti* es el vector más importante. Su presencia es detectada en la mayor parte de las áreas ubicadas entre los 35° de latitud norte y los 25° de latitud sur. Presenta hábitos antropofílicos, diurnos y peridomésticos, y busca sus lugares de cría cerca de las viviendas, en depósitos de agua limpia tales como neumáticos, latas, baterías viejas o botellas. Los cementerios y los locales de neumáticos son considerados lugares estratégicos para el control del mosquito. El ciclo de *Aedes aegypti*, de huevo a adulto, se completa en unas dos semanas. La longevidad de los mosquitos adultos alcanza un máximo teórico de 2 meses. El vuelo de las hembras alcanza hasta los 100 metros. Su zumbido es leve, de manera que no suele despertar a los individuos, a diferencia de *Culex*.

*Aedes albopictus* es originario del sudeste asiático, donde protagoniza un activo ciclo de transmisión del virus dengue. En los últimos treinta años se ha ido describiendo en otros continentes (diferentes países de América, África, Australia y Europa, entre ellos España<sup>27</sup>), ya que se ha difundido mediante el transporte pasivo de larvas y huevos. En América este culicido se ha distribuido en Estados Unidos, Brasil, México, Guatemala, El Salvador, República Dominicana y otros territorios. Esta especie tolera mejor las bajas temperaturas que *Aedes aegypti* y aprovecha una amplia variedad de lugares de cría (agujeros de árboles, bambúes, cascotes de cocos, así como recipientes artificiales generados por el hombre). Estas características lo convierten en un vector de difícil control. Posee hábitos silvestres y a diferencia de *Aedes aegypti* pone sus huevos en toda clase de aguas, incluso en pozos sépticos<sup>24,28</sup>.

### **Ciclo de transmisión y factores de riesgo**

Los enfermos suelen ser infectantes para los mosquitos desde el día anterior hasta el final del periodo febril que dura, en promedio, unos cinco días. Durante el periodo virémico, los títulos virales en la sangre del hospedador pueden oscilar de 10<sup>2</sup> a 10<sup>7</sup> UFP/ml. Tras 7-14 días desde la picadura, o incluso antes, el mosquito resulta infectante (período de incubación extrínseca), y permanece siéndolo el resto de su vida<sup>29-31</sup>.

Al picar a una persona susceptible, el mosquito transmite el virus inoculándolo con la saliva. El agente se replica en los órganos diana, ya citados, y produce la viremia y el cuadro clínico. Los síntomas comienzan a aparecer de cuatro a siete días después de la picadura (período de incubación intrínseca), y pueden durar de tres a diez días, con un promedio de cinco.

Existen muchas razones para explicar la expansión de la enfermedad, pero las más importantes son las siguientes<sup>32</sup>:

- Deterioro en el control del vector.
  - Inadecuada gestión del agua (con sistemas de abastecimiento poco fiables), que ocasiona la necesidad de almacenarla en recipientes, aumentando los sitios potenciales de reproducción del mosquito.
  - El aumento del uso de envases no biodegradables y mala gestión de residuos sólidos (gran número de recipientes que pueden recoger agua y crean sitios ideales para la reproducción de mosquitos).
  - El crecimiento de población en áreas urbanas, con una urbanización incontrolada, insuficiencia de servicios sanitarios básicos, deterioro de los sistemas de salud pública, etc.
  - Las migraciones del campo a la ciudad y entre países, y en particular el aumento de los viajes aéreos, ha permitido que las personas propaguen el virus rápidamente de un país a otro, y particularmente a áreas donde abunda el vector. También el tránsito de mercancías y con ellas, los vectores, capaces ahora de encontrar nuevos territorios.
  - Factores ambientales debidos al cambio climático, que alteran los ecosistemas y la distribución geográfica de patógenos y vectores.
- Los factores de riesgo en la transmisión del dengue pueden agruparse en dos componentes:

### **Macrodeterminantes**

El área geográfica donde el vector se desenvuelve y tiene contacto con la población es uno de los principales factores que influyen en la transmisión. En general, es transmitido en regiones tropicales y subtropicales, entre los paralelos 35° N y 25° S, con algunas variaciones regionales. Las áreas por encima de 1.500 metros limitan la reproducción de vectores, y a una temperatura inferior a 4° C o superior a los 40° C generalmente no sobreviven. Los principales factores que favorecen la reproducción del vector son la humedad relativa de moderada a alta, la temperatura suave a lo largo de todo el año y la presencia de lluvias.

Los factores sociales son igualmente determinantes en la transmisión, especialmente por su influencia en la ecología del vector.

### **Microdeterminantes**

Todos los seres humanos son susceptibles a la infección. En las primeras epidemias de dengue de una región determinada se observa una distribución de casos semejantes en todos los grupos de edad y, a medida que las epidemias se suceden, hay una tendencia a producirse más casos en niños. Las enfermedades de base y un pobre estado inmunitario en el hospedador condicionan una mayor gravedad de la enfermedad.

Hay variaciones en la susceptibilidad en los genotipos de los mosquitos, así como una relación entre el genotipo viral y la capacidad vectorial asociada a un mosquito determinado, con obvias implicaciones en la transmisión de la enfermedad. Por ello, a veces se observa la presencia de bajos niveles de transmisión en presencia de altos índices de infestación del vector, así como que determinadas cepas más virulentas están reemplazando a las cepas autóctonas en algunas áreas<sup>33,34</sup>.

**Evolución clínica**

La enfermedad se suele manifestar entre 3 y 14 días después de la exposición al mosquito infectado, aunque lo más común es entre 4 y 7 días.

Las formas clínicas de presentación son: asintomáticas, febriles no diferenciadas, dengue clásico con o sin manifestaciones hemorrágicas (DF), dengue hemorrágico con o sin choque (DHF/DSS) y formas poco frecuentes.

Formas asintomáticas. Son muy importantes en la transmisión del virus, sirviendo con ello a la cadena epidemiológica aunque sin causar enfermedad clínica.

Formas febriles no diferenciadas. La fiebre indiferenciada suele ser la manifestación más común del dengue. Puede presentarse con o sin exantema, limitándose a cuadros sin gravedad. Son de difícil diagnóstico y sólo durante las epidemias son investigadas.

Dengue clásico (DC). Tras un periodo de incubación de 4-7 días (o, ampliado, de 3 a 14) aparecen los síntomas, que incluyen cefalea, dolores articulares intensos, gran prostración, vómitos, diarrea, mialgia marcada (muy característica en la espalda y en los músculos oculares, con dolor retroocular al mirar de lado) y fiebre de inicio súbito que puede evolucionar en dos episodios (presentación bifásica), durando de 2 a 7 días.

En la fase febril pueden ocurrir manifestaciones hemorrágicas que son de poca intensidad en un 5-30% de los casos (Fig. 2). Las más comunes son petequias, púrpuras, hemorragia subconjuntival, epistaxis, hemorragia gingival y menorragia. No suele aparecer esplenomegalia, pero sí hepatomegalia (10-30%), y ocasionalmente linfadenopatías. La piel se afecta en un 30-50% de los casos, al inicio de la fiebre, y puede aparecer un eritema en la cara, cuello y tronco que evoluciona hacia un exantema maculo-papular que se inicia en tronco y se expande a la cara y extremidades durante un período de 2 a 6 días<sup>4,22,25,28</sup>.

A veces los pacientes refieren síntomas y signos como prurito, alteraciones en el sentido del gusto (sabor metálico), depresión, bradicardia<sup>35,36</sup> y alteraciones oculares (edema retiniano, hemorragias retinianas, vasculitis y uveítis anterior)<sup>37,38</sup>. Se han descrito casos con clínica neurológica asociada: alteración del nivel de conciencia, meningismo y manifestaciones tardías, del tipo de parálisis de extremidades, epilepsia o síndrome de Guillen Barré.

Después de la desaparición de la fiebre la convalecencia puede ser larga e insidiosa.

La presentación clínica del dengue clásico puede variar con la región geográfica, con la edad del paciente y con la muestra viral involucrada, lo que dificulta el diagnóstico basado sólo en la clínica.

**Dengue complicado (DHF/DSS)**

Es una forma severa, poco común y a veces fatal de la enfermedad. La infección puede evolucionar con hemorragias en el denominado dengue hemorrágico (DHF), y/o con presión arterial muy baja en el denominado síndrome del shock por dengue (SSD) (Fig. 3).

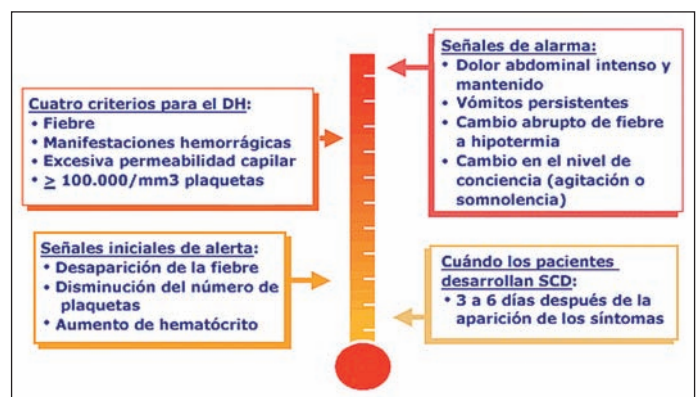
La causa del dengue complicado hay que buscarla en el hecho, ya citado, de que la infección da lugar al desarrollo de anticuerpos circulantes que normalmente protegen contra el serotipo implicado, pero que a veces hacen que se agrave una segunda infección,



**Figura 2.** Clínica hemorrágica del dengue, Petequias.

aun cuando ésta se produzca con otro serotipo. De hecho las formas más graves se asocian a la reinfección por un serotipo diferente al que causa la primoinfección<sup>33</sup>. El inicio clínico de esta forma puede parecerse al dengue clásico o a otros síndromes virales, con fiebre que dura de 2 a 7 días junto una variedad de síntomas no específicos. Posteriormente presenta un cuadro con las siguientes características:

1. Clínicas: Fiebre alta, continua y con una duración de 2 a 7 días y manifestaciones hemorrágicas: petequias, púrpuras, equimosis, epistaxis, hemorragias gingivales, hematemesis y/o meLENAS incluyendo por lo menos una prueba del torniquete positiva (Fig. 4). Las manifestaciones hemorrágicas por lo general son leves. Sin embargo, en algunos casos, la hemorragia puede ser franca y lo suficientemente grave como para producir shock debido a la pérdida de sangre. Puede haber, además hepatomegalia y disturbios circulatorios. En los casos más severos de shock aparece un pulso rápido y débil, hipotensión, piel fría y alteración del nivel de conciencia.
2. Laboratoriales: Trombocitopenia, hemoconcentración (aumento del hematocrito en 20% o más) e hipoalbuminemia que entre otros síntomas pueden dar lugar a un derrame pleural como resultado de la extravasación de plasma. Este cuadro puede dar lugar a una



**Figura 3.** Señales de Alerta para el shock por Dengue.



**Figura 4.** Prueba del torniquete positiva.

mortalidad elevada (sin tratamiento hasta un 50%), presentándose a cualquier edad, pero más frecuentemente en niños. Si no se corrige inmediatamente este cuadro, puede evolucionar rápidamente a un shock profundo y a la muerte del paciente.

Es importante conocer, por lo anteriormente mencionado, los signos de alerta precoz del SSD (Fig. 3):

- La mayoría de los pacientes que desarrollan el SSD lo hacen de 3 a 6 días después. Por lo tanto, si un paciente ha pasado los siete días de enfermedad, es probable que ya haya pasado lo peor.

- Si la fiebre continúa entre tres y seis días después de haber comenzado los síntomas, es una señal de alerta que se debe observar cuidadosamente, ya que frecuentemente el shock se presenta al desaparecer la fiebre, o cerca de ese momento.

- Otras señales de alerta precoz incluyen: plaquetopenia, aumento del hematocrito y/o otras señales de extravasación de plasma.

- El objetivo del tratamiento es evitar el shock. El síndrome de extravasación del plasma es autolimitado. Se debe durante esta fase proporcionar fluidos para evitar el shock.

- Observar la presentación de signos de alarma de shock. Con frecuencia, estos indican la aparición del SSD. Estos signos son: Dolor abdominal (intenso y mantenido), vómitos persistentes, cambio abrupto de fiebre a hipotermia, con sudoración y postración, variación del estado mental del paciente (agitación o somnolencia) y otros signos (hepatomegalia dolorosa, derrames cavitarios, sangrados importantes, hipotensión arterial, disminución de la presión diferencial, hipotensión postural, disminución de la diuresis, pulso rápido y débil, piel fría y húmeda, taquicardia, taquipnea, palidez o aumento rápido del hematocrito).

Desde el punto de vista de la gravedad, el dengue complicado puede valorarse mediante una gradación clínica:

- Grado 1: Fiebre, síntomas constitucionales no específicos y la única manifestación hemorrágica es provocada, es decir, una prueba de torniquete positiva.

- Grado 2: Además de las manifestaciones del grado 1, existe un sangrado espontáneo.

- Grado 3: Shock incipiente, con señales de insuficiencia circulatoria (hipotensión).

- Grado 4: Shock profundo, con pulso y presión arterial no detectables.

La presencia de trombocitopenia y de hemoconcentración (hematocrito aumentado >20% del valor inicial), diferencia los grados I y II de DHF, de los casos de DC.

Presentaciones poco frecuentes: Encefalopatía, insuficiencia hepática o hepatitis fulminante (hipertransaminemia, hiperbilirrubinemia, y un tiempo de protrombina alargado), cardiomiopatía y hemorragia gastrointestinal severa.

### Diagnóstico

No se debe condicionar el inicio de las medidas terapéuticas a la confirmación de laboratorio del dengue, ya que caso en contrario se puede poner en riesgo la vida del paciente. La clave para sobrevivir es el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado. Para el diagnóstico de la enfermedad nos basaremos en datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio.

### Datos epidemiológicos<sup>1</sup>

Muchas regiones del mundo muestran patrones de incidencia estacional, con picos en ciertas épocas del año, por lo general asociados con la temporada de lluvias.

En regiones no endémicas, es importante saber si se ha viajado a una región de dengue endémico y cuándo ha tenido lugar dicho viaje. El período de incubación intrínseca para el dengue varía de 3 a 14 días. Por lo tanto, si el paciente desarrolló una fiebre 2 semanas después de dejar una localidad endémica, se puede eliminar el dengue del diagnóstico diferencial.

### Diagnóstico clínico

Síndrome gripal bifásico severo, con mialgias y a veces erupción cutánea. El examen físico ante la sospecha de dengue deberá incluir la siguiente evaluación: Presión sanguínea y pulso, evidencia de sangrado en la piel u otros sitios, hidratación del paciente, evidencia de un incremento de la permeabilidad vascular (aparición de derrame pleural y/o ascitis) y prueba de torniquete.

### Diagnóstico de Laboratorio

1. Hemograma: Leucopenia con neutropenia ocasional, trombocitopenia (es el indicador más precoz de la enfermedad grave) y hematocrito aumentado.

2. Bioquímica: hipoalbuminemia, elevación de AST y ALT en el DH, y, con menos frecuencia, puede existir un aumento de la bilirrubina.

3. Análisis de orina, para verificar la existencia de hematuria microscópica.

Existen otras pruebas para confirmar el diagnóstico de infección por virus dengue<sup>13,17,39-41</sup>:

- Aislamiento del virus y determinación de su serotipo.

- Determinación de la IgM por ELISA: la positividad a partir del 5º día indica infección reciente (también se pueden utilizar la

inmunocromatografía, la fijación del complemento y la inhibición de la hemoaglutinación).

– Determinación de IgG: En el caso de reinfecciones, en la fases agudas (1-7 días tras la aparición de los síntomas), se presentan valores anormalmente elevados de IgG, mientras que en una primoinfección los valores serían normales o muy discretamente elevados<sup>40</sup>.

– Detección de ácido nucleico del virus por la técnica de la PCR.

Los tests comerciales de diagnóstico rápido varían en especificidad y sensibilidad, por lo que sus resultados deben ser confirmados por un laboratorio de referencia.

El diagnóstico serológico requiere una muestra de suero al comienzo de la enfermedad y una segunda muestra en la etapa de convaleciente.

### Diagnóstico diferencial

El dengue debe considerarse como posible etiología cuando se sospeche influenza, rubéola o sarampión en áreas con posibilidad de transmisión de dengue, es decir en tiempo y lugar donde la población del mosquito sea abundante. También se debe hacer el diagnóstico diferencial<sup>1</sup> con malaria, fiebre tifoidea, leptospirosis, meningococemia, rickettsiosis, sepsis bacteriana y otras fiebres hemorrágicas virales. No obstante, debe tenerse en cuenta que los viajeros ocasionales a zonas endémicas tienen bajo riesgo de contraer DH, incluso en una segunda infección<sup>13,42-44</sup>.

### Clasificación epidemiológica

#### 1. Caso probable<sup>1</sup>

Enfermedad febril aguda, con dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias y exantema.
- Que tenga lugar en la misma localidad y época de otros casos confirmados de la enfermedad.

También deben ser investigados, cuando existe sospecha clínica de dengue, los siguientes datos:

- Fiebre o historia reciente de fiebre aguda.
- Tendencia a las hemorragias, con evidencia de por lo menos uno de los siguientes datos:
  - Prueba del torniquete positivo, petequias, equimosis o púrpuras, hemorragias del tracto gastrointestinal y/o en lugares de aplicación de inyecciones.
  - Trombocitopenia (menos de 100.000 por mm<sup>3</sup>).
  - Pérdidas plasmáticas manifestadas por el aumento del hematocrito > 20%.
  - Presencia de casos semejantes en la comunidad.
  - Presencia de vectores, en particular *Aedes aegypti* o *albopictus* en la región.

#### 2. Caso confirmado<sup>1</sup>

Es aquel en que el laboratorio confirma el diagnóstico a través de las pruebas específicas para el dengue.

### Tratamiento del dengue

No se cuenta todavía con antivirales para el tratamiento del dengue ni con vacunas para su profilaxis y por lo tanto el tratamiento sólo es sintomático.

– Líquidos. Si no se puede rehidratar al paciente PO, se deberán administrar fluidos IV.

– Reposo.

– Para aliviar el dolor y la fiebre: paracetamol (evitar la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos por sus efectos anticoagulantes).

– Vigilar la presión sanguínea, el volumen de orina excretada, el hematocrito, las plaquetas y el nivel de consciencia. Continuar la vigilancia después de la defervescencia.

– Evitar los procedimientos invasivos.

– Utilizar medidas de barrera mientras persista la fiebre, para así evitar que los mosquitos piquen a pacientes virémicos y queden infectados.

El alta hospitalaria del paciente estará condicionada a:

– Ausencia de fiebre durante 24 horas (sin tratamiento antipirético) y retorno del apetito.

– Mejora visible del cuadro clínico.

– Hematocrito normal y estable durante 24 horas.

– Recuperación del shock.

– Recuento plaquetar superior a 50.000 por mm<sup>3</sup>.

– Ausencia de trastorno respiratorio.

Con los pacientes que siguen régimen ambulatorio se deberán tener presentes las siguientes recomendaciones:

– Si no hay manifestaciones hemorrágicas y la hidratación es correcta, puede realizar el tratamiento en su lugar habitual con instrucciones de realizar visitas de seguimiento.

– Deben recibir instrucciones con respecto a la aparición de señales de alarma para que acudan al hospital en caso de que aparezcan.

– Si aparecen manifestaciones hemorrágicas o el estado de hidratación es dudoso, el paciente debe permanecer bajo observación médica.

– Si hay señales de alerta, incluso sin evidencia de shock, o si está presente el SSD, se debe hospitalizar al paciente.

### Actitud ante un caso sospechoso de dengue<sup>45</sup>

1. Atención clínica del paciente y toma de muestras para su envío al laboratorio.
2. Notificación a las Autoridades Sanitarias.
3. Aislamiento con mosquitero en la habitación del paciente y rociado la habitación con insecticidas.
4. Desinfección concurrente e Inmunización de contactos: ninguna.
5. Cuarentena: ninguna.
6. Investigación de contactos y de la fuente de infección.
8. Tratamiento específico: en principio ninguno, solo sintomático.

### PREVENCIÓN DEL DENGUE EN OPERACIONES: NUESTRA EXPERIENCIA

#### Antecedentes

Desde octubre del 2004 hasta abril de 2006 un contingente militar compuesto de 200 efectivos se desplegó en el Nordeste de Haití



**Figura 5:** Basuras en Fort Liberté y calles de Djibouti con basura sin recoger.

(con bases en las ciudades de Fort Liberté y de Ouanaminthe) en el transcurso de una Operación Mantenimiento de la Paz respaldada por la ONU (MINUSTAH).

Posteriormente, en enero del 2009, comienza el despliegue de un contingente naval de 220 efectivos en el Golfo de Adén y Costas de Somalia en el transcurso de la primera operación naval de la Unión Europea (Operación Atalanta) en la lucha contra la piratería, siendo el puerto de referencia de la misión Djibouti.

En ambos países existe una gran variedad de enfermedades infectocontagiosas que amenazan la salud de las tropas desplazadas. Según la Jefatura del Servicio de Sanidad de MINUSTAH y el Hospital Militar Francés Bouffard (Djibouti), las principales causas de consulta médica en el contingente militar de la misión son las enfermedades diarreicas, seguidas de la malaria y el dengue.

Desde el punto de vista higiénico-sanitario, la situación general de ambos países, es similar, considerándose como precaria. El alcantarillado es deficiente o inexistente, casi todos los barrios carecen de servicios higiénicos y de agua corriente y las basuras se acumulan en las calles sin ser recogidas (Fig. 5), lo que facilita la proliferación de artrópodos y roedores.

### Situación del dengue en Haití y Djibouti

El dengue es endémico en Haití. Su vector se encuentra distribuido por todo el país con tasas de infestación muy altas y que se elevan cada año. El riesgo existe todo el año, (elevándose en los meses lluviosos de abril y mayo a agosto y octubre) y en todo el país, siendo más elevado en las áreas costeras urbanas.

Entre 1969 y 1971 se aísla en Haití serotipo 2 y en 1972 el 3. Entre 1994 y 1999 hubo brotes en personal de EE.UU. y de la ONU desplegados en Haití, aislándose en ellos los serotipos 1, 2 y 4<sup>13,46-48</sup>. En 1999 se detectan los cuatro serotipos en un muestreo sobre población infantil de Puerto Príncipe (el 85% tienen anticuerpos a dos o más serotipos). En el verano del 2002 se diagnostican al menos 4 primeros casos de dengue hemorrágico<sup>49</sup>.

En Djibouti, el riesgo de infección existe todo el año y en todo el país. En la capital se produjo una epidemia por el serotipo 2 con 12.000 casos entre octubre de 1991 y febrero de 1992 y otra en 1994. Durante 1993 se produjeron casos en militares norteamericanos desplegados y en el 2002 y en el periodo 2005-06 se notificaron casos entre los militares franceses<sup>50</sup>. Existe también por lo tanto riesgo

significativo en Djibouti; no obstante, al ser las estancias puntuales y de una media de 3-5 días cada 21 este riesgo decrece respecto a misiones con larga permanencia en zona.

### Lecciones aprendidas

Actualmente no se cuenta todavía con vacunas para la profilaxis del dengue, principalmente debido a que la presencia de anticuerpos circulantes subneutralizantes frente a uno o varios serotipos de virus dengue es un factor de riesgo respecto a la presentación de dengue complicado, y ello introduce importantes problemas de diseño<sup>51</sup>. Están siendo ensayadas tanto vacunas «clásicas» (vivas y de subunidades) como vacunas «quiméricas»<sup>52-55</sup>. Estos esfuerzos y los avances en investigación básica llevarán probablemente al desarrollo de una vacuna eficaz en unos pocos años<sup>56,57</sup>, pero hasta entonces habrá que basar toda la profilaxis en estrategias más generales.

De entre las medidas que fueron encaminadas a la protección de nuestro contingente, y las lecciones aprendidas en el transcurso del despliegue y su análisis posterior, hemos considerado interesante destacar, como aconsejables en despliegues futuros, las que se citan a continuación.

#### 1. Formación e información

Se debe insistir en el conocimiento de la enfermedad por parte del personal sanitario desplegable y la educación sanitaria al contingente acerca del dengue y su vector. Esta información debe incluir características básicas de la enfermedad (síntomas clínicos) y del vector (horario diurno de picaduras, hábitos domiciliarios y lugares preferidos de la oviposición), así como las acciones de control del vector, (destrucción de los criaderos, uso de telas mosquiteras impregnadas en repelentes (Fig. 6), uso de insecticidas ambientales, uso de repelentes corporales, etc.). La educación para la salud debe comenzar antes del despliegue, y debe ser canalizada a través de los servicios sanitarios. Una vez en zona, son importantes en el programa de educación para la salud los recordatorios, es decir, alguna indicación o señal que recuerde al contingente la existencia de un problema de salud y/o las acciones necesarias para combatirlo. En nuestro caso, hemos comprobado la utilidad de la comunicación colectiva por medio de anuncios públicos distribuidos en distintos



Figura 6. Mosquiteras e impregnación de uniformes.

lugares de la Base o del Buque generalmente concurridos, recordando la existencia del mosquito y cómo protegerse, así como charlas informativas periódicas recordando las principales enfermedades infecciosas de la zona (Fig. 7). Otra herramienta muy indicada para la difusión de conceptos importantes en prevención es utilizar el periódico de la Base (cuya existencia es frecuente en todas nuestras operaciones) para insertar pequeñas cuñas sobre los mosquitos y la enfermedad.

2. Control ambiental

La eliminación de criaderos debe ser una labor continua. Todos aquellos objetos que acumulan agua de lluvia o son usados para almacenar agua deben ser cubiertos o desechados. También es recomendable controlar que en las inmediaciones sean vaciados los bebederos de animales y que los tejados de los edificios sean capaces de evacuar bien el agua de lluvia.

Debe abordarse una estrategia de saneamiento ambiental, con medidas destinadas a mejorar el sistema de abastecimiento de agua y mantener los aljibes completamente cerrados y sin grietas. De igual forma, debe optimizarse el sistema de recogida, transporte y destino final de los residuos sólidos, especialmente aquellos que puedan acumular agua, como latas, neumáticos y recipientes de plástico. También es importante mantener la basura tapada y seca.

La formación de personal y su adiestramiento para la determinación de índices entomológicos más precisos ya se ha iniciado en el ámbito de la Veterinaria Militar.

3. Protección frente a los mosquitos

3.1. Medidas de barrera

La medida más eficaz para prevenir la enfermedad es reducir el riesgo de picaduras de mosquitos. Para ello se seguirán las siguientes recomendaciones, deducidas de los factores que atraen a los artrópodos hematófagos hacia el hospedador<sup>58</sup>:

- Durante los periodos en que pican los mosquitos se debe permanecer en interiores y, si es posible, en un edificio bien construido y bien conservado, con aire acondicionado y tela mosquitera en puertas y ventanas.

do y bien conservado, con aire acondicionado y tela mosquitera en puertas y ventanas.

- Evitar perfumes o colonias fuertes ya que pueden atraer a los mosquitos.
- Utilizar uniformes de pantalón largo y mantener siempre las mangas bajadas<sup>59</sup>.
- Utilizar mosquiteras en la cama correctamente colocadas, vigilando que no tenga agujeros. Las telas mosquiteras pueden adquirirse impregnadas con insecticida (generalmente un piretroide)



Figura 7. Mosquito Express (Periódico de la Base en Fort Liberté, Haití, 2006).



o impregnarse posteriormente, lo que favorece el efecto repelente hacia el artrópodo incluso en ausencia de aire acondicionado o mosquitera de ventana.

– La higiene personal ayuda a evitar la producción o la eliminación por la piel sustancias atrayentes para los mosquitos.

### 3.2. Utilización de repelentes<sup>60</sup>

Los repelentes son sustancias que se aplican sobre la piel para ahuyentar a los insectos y así evitar sus picaduras. Los repelentes no matan al insecto pero lo alejan, y son una de las mejores prevenciones de enfermedades transmitidas por vectores. La protección y duración del repelente varían en función de la temperatura ambiente, la sudoración y la exposición al agua. Como normas generales de utilización de un repelente cualquiera pueden citarse las siguientes, que reúnen las precauciones suficientes para todos ellos:

- Impregnar solo las partes de piel expuestas, respetando mucosas y piel dañada.
- No esparcir en áreas cerradas sin ventilación.
- No rociar directamente en la cara sino en las manos, para después aplicarlo en la cara evitando el área de los ojos y la boca.
- Después de regresar a la habitación protegida, lavar la piel expuesta al repelente con agua y jabón.

### 3.3. Otras medidas

Pueden impregnarse los tejidos (ropa y telas mosquiteras) con piretroides (permetrina, alfacipermetrina, deltametrina y lambda-cialotrina). Esta medida es de gran importancia en operaciones. El efecto repelente puede durar más de 40 lavados, pudiendo repetirse posteriormente el proceso, ya que no altera los tejidos ni deja mal olor (Fig. 6).

El personal puede rociar las habitaciones con insecticidas a base de piretrinas antes de acostarse, o bien utilizar difusores de estas sustancias, bien sean eléctricos o a pilas. En caso de ausencia de electricidad se pueden usar las espirales fumígenas. Los aparatos de ultrasonidos no son efectivos.

En nuestras manos, se reveló eficaz el empleo de alfacipermetrina como adulticida. Los piretroides sintéticos, familia a la que pertenece esta sustancia, tienen una acción repelente, pero también, y sobre todo, tienen una acción tóxica una vez que atraviesan el exoesqueleto quitinoso. El tratamiento adulticida debe ser complementado con los tratamientos larvicidas. En nuestra experiencia se reveló útil el tratamiento conjunto de los criaderos potenciales de culícidos que no pudieron eliminarse por otros medios con larvicidas inhibidores de la síntesis de quitina de la familia de las benzoilureas: diflubenzurón y flufenoxurón.

Las tendencias actuales incluyen el empleo de insecticidas adulticidas y larvicidas combinados (mezclas de organofosforados o piretroides sintéticos con sustancias miméticas de la hormona juvenil como el piriproxifén), en presentaciones microencapsuladas, aumentando así la persistencia y reduciendo la toxicidad; de este tipo de productos existen versiones vehiculadas tanto en pintura para aplicación en paramentos como en concentrado pulverizable para superficies y tejidos diversos.

## CONCLUSIONES

– La alta incidencia mundial de dengue, unida a la cada vez más frecuente presencia de nuestras tropas en zonas de transmisión real o potencial de la enfermedad, aconsejan un conocimiento profundo de su epidemiología, manifestaciones clínicas y opciones de tratamiento y control vectorial.

– La posibilidad de aparición de dengue complicado, especialmente en pacientes que tuvieron contactos previos con alguno de los serotipos del virus, aconseja un adecuado conocimiento del diagnóstico precoz y el manejo clínico de los casos con el objeto de evitar complicaciones que en ocasiones pueden ser fatales.

– La epidemiología del dengue, caracterizada por su transmisión a través del artrópodo, aconseja estrategias de control vectorial bien planeadas y ejecutadas, sin dejar fisuras permeables a la improvisación. Solamente aquellas acciones que incidan sobre todas las fases del ciclo del vector obtendrán el éxito buscado.

– La adopción de medidas de prevención del dengue debe iniciarse, en territorio nacional, y preferiblemente integrada en la fase de planeamiento de la operación. Solamente así puede garantizarse una auténtica coherencia y continuidad del esfuerzo preventivo.

– Como otras enfermedades propias de los trópicos, el dengue ha experimentado un aumento progresivo de casos autóctonos e importados, mientras la expansión de sus vectores lleva de nuevo la amenaza a latitudes de donde había desaparecido. Todo ello refuerza sin duda lo expresado en los puntos anteriores.

– El dengue representa de alguna manera un paradigma digno de análisis en el terreno de la patología «tropical» transmitida por artrópodos, ya que su control se beneficia de un enfoque multidisciplinar basado en dos pilares fundamentales, que podemos identificar como la Medicina Tropical y la Entomología Sanitaria. Sin duda la adquisición de capacidades avanzadas en estos dos campos dotaría a la Sanidad Militar desplegada de una potente herramienta que, aplicada con carácter transversal, permitiría una mejor gestión de estos riesgos. Por ello, las recientes iniciativas de formación en estas áreas han de ser recibidas con satisfacción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schtzmayr, H et Nogueira, R. Dengue. Curso de Enfermedades Tropicales Univ. de Salta, Argentina 2004.
2. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000;181:2-9.
3. Fink J, Gu F, Ling L, Tolfvenstam T, Olfat F, Chin KC, et al. Host gene expression profiling of dengue virus infection in cell lines and patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;1(2):1-11. e86.doi:10.1371/journal.pntd.0000086.
4. Calisher CH. Persistent emergence of dengue. *Emerg Infect Dis* 2005;11:738-739.
5. Lindenbach B, Thiel H, Rice C. Fields' Virology. In Fields, BN; Knipe, DM; Howley, PM, ed. Vol. 5th edition. Edited by Philadelphia: Lippincott W&W; 2007:1101-1152.
6. Mackenzie JM, Westaway EG. Assembly and maturation of the flavivirus Kunjin virus appear to occur in the rough endoplasmic reticulum and along the secretory pathway, respectively. *J Virol* 2001;75:10787-10799.
7. Umareddy I, Pluquet O, Wang QY, Vasudevan SG, Chevet E, Gu F. Dengue virus serotype infection specifies the activation of the unfolded protein response. *Virol J* 2007;4:91. doi:10.1186/1743-422X-4-91. (consultado el 01/09/2010) Disponible en URL: <http://www.virologyj.com/content/4/1/91>.

8. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis* 2004;189:1411-1418.
9. Mongkolsapaya J, Duangchinda T, Dejnirattisai W, Vasanawathana S, Avirutnan P, Jairungsri A, et al. T cell responses in dengue hemorrhagic fever: are cross-reactive T cells suboptimal?. *J Immunol* 2006;176:3821-3829.
10. Effler PV, Pang L, Kitsutani P, Vorndam V, Nakata M, Ayers T, Elm J, et al. Dengue fever, Hawaii, 2001-2002. *Emerg Infect Dis* 2005;11:742-749.
11. Pandey BD, Morita K, Khanal SR, Takasaki T, Miyazaki I, Ogawa T, et al. Dengue virus, Nepal. *Emerg Infect Dis* 2008;14:514-515.
12. Wichmann O, Lauschke A, Frank C, Shu P, Niedrig M, Huang J, et al. Dengue antibody prevalence in German travelers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:762-765.
13. Lindbäck H, Lindbäck J, Tegnell A, Janzon R, Vene S, Ekdahl K. Dengue fever in travelers to the tropics, 1998 and 1999. *Emerg Infect Dis* 2003;9:438-442.
14. Kanesa-athan N, Iacono-Connors L, Magill A, Smoak B, Vaughn D, Dubois D, et al. Dengue serotypes 2 and 3 in US forces in Somalia. *Lancet* 1994;343:678.
15. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q* 1997;50:161-169.
16. Rodriguez-Roche R, Alvarez M, Holmes EC, Bernardo L, Kouri G, Gould EA, et al. Dengue virus type 3, Cuba, 2000-2002. *Emerg Infect Dis* 2005;11:773-774.
17. Peyrefitte CN, Pastorino BAM, Bessaud M, Gravier P, Tock F, Couissinier-Paris P, et al. Dengue type 3 virus, Saint Martin, 2003-2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:757-761.
18. Barcelos Figueiredo L, Batista Cecílio A, Portela Ferreira G, Paiva Drumond B, Germano de Oliveira J, et al. Dengue virus 3 genotype 1 associated with dengue fever and dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2008;14:314-316.
19. Pinto de Figueiredo RM, Gomes Naveca F, de Souza Bastos M, do Nascimento Melo M, de Souza Viana S, Gomes Mourão MP, et al.: Dengue virus type 4, Manaus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2008;14:667-669.
20. 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;230:244-251.
21. Siqueira JBJ, Martelli CMT, Coelho GE, Simplicio ACDR, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 2005;11:48-53.
22. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, de Filippis AMB, dos Santos FB, da Cunha RV, Coelho JO, et al. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1376-1381.
23. Gaunt MW, Sall AA, de Lamballerie X, Falconar AK, Dzhanian TI, Gould EA. Phylogenetic relationships of flaviviruses correlate with their epidemiology, disease association and biogeography. *J Gen Virol* 2001;82:1867-1876.
24. Estrada-Franco J, Craig G. Biología, relaciones con enfermedades y control de Aedes. (Cuaderno técnico No. 42). Washington D. C. Organización Panamericana de la Salud; 1995.
25. Zannotto PM, Gould EA, Gao GF, Harvey PH, Holmes EC: Population dynamics of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:548-553.
26. Wang E, Ni H, Xu R, Barrett AD, Watowich SJ, Gubler DJ, Weaver SC. Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses. *J Virol* 2000;74:3227-3234.
27. Aranda C, Eritja R, Roiz D: First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet Entomol* 2006;20:150-152.
28. CDC - case definition - dengue [página en Internet] (consultada el 02/05/2008). Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/clinical.html>.
29. Moncayo AC, Fernandez Z, Ortiz D, Diallo M, Sall A, Hartman S, et al: Dengue emergence and adaptation to peridomestic mosquitoes. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1790-1796.
30. Salazar MI, Richardson JH, Sánchez-Vargas I, Olson KE, Beaty BJ: Dengue virus type 2: replication and tropisms in orally infected *Aedes aegypti* mosquitoes. *BMC Microbiol* 2007;7:9. doi:10.1186/1471-2180-7-9 (consultado el 02/09/2010). Disponible en URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/7/9>.
31. Joshi V, Mourya DT, Sharma RC: Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:158-161.
32. Brunkard JM, Robles López JL, Ramirez J, Cifuentes E, Rothenberg SJ, Hunsperger EA, et al. Dengue Fever seroprevalence and risk factors, Texas-Mexico border, 2004. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1477-1483.
33. Halstead SB. More dengue, more questions. *Emerg Infect Dis* 2005;11:740-741.
34. Anderson JR, Rico-Hesse R. *Aedes aegypti* vectorial capacity is determined by the infecting genotype of dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:886-892.
35. Senanayake SN. Dengue and relative bradycardia. *Emerg Infect Dis* 2008;14:350-351.
36. Lateef A, Fisher DA, Tambyah PA. Dengue and relative bradycardia. *Emerg Infect Dis* 2007;13:650-651.
37. Chlebicki MP, Ang B, Barkham T, Laude A. Retinal hemorrhages in 4 patients with dengue fever. *Emerg Infect Dis* 2005;11:770-772.
38. Chan DPL, Teoh SCB, Tan CSH, Nah GKM, Rajagopalan R, Prabhakaragupta MK, et al. Ophthalmic complications of dengue. *Emerg Infect Dis* 2006;12:285-289.
39. Balmaseda A. Manual de procedimientos de técnicas para el diagnóstico del dengue. Organización Panamericana de la Salud; 2002.
40. Domingo C, et al. Diagnóstico de infecciones secundarias por dengue en viajeros. *Enf Emerg* 2004;6:143-144.
41. Domingo C, et al. Dengue importando en Europa: caracterización microbiológica. *Enf Emerg* 2006;8:97-98.
42. Shu P, Chien L, Chang S, Su C, Kuo Y, Liao T, et al. Fever screening at airports and imported dengue. *Emerg Infect Dis* 2005;11:460-462.
43. Huhtamo E, Uzcátegui NY, Siikamäki H, Saarinen A, Piiparinen H, Vaheeri A, et al. Molecular epidemiology of dengue virus strains from Finnish travelers. *Emerg Infect Dis* 2008;14:80-83.
44. Smith CE, Tom T, Sasaki J, Ayers T, Effler PV. Dengue risk among visitors to Hawaii during an outbreak. *Emerg Infect Dis* 2005;11:750-756.
45. Benenson, Abram S, ed. Manual para el control de las enfermedades transmisibles, decimosexta edición. Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica 564;1997.
46. Armed Forces Medical Intelligence Center (AFMIC), Fort Detrick, MD. Medical Environmental Disease Intelligence & Countermeasures (MEDIC). 2001.
47. Gabel JM, Drabick JJ, Swalko MA, Henchal EA, Rossi CA, Martinez-Lopez L. Dengue among United Nations mission in Haiti personnel, 1995: implications for preventive medicine. *Mil Med* 1999;164:300-302.
48. Trofa AF, DeFraités RF, Smoak BL, Kanesa-athan N, King AD, Burrous JM, et al. Dengue fever in US military personnel in Haiti. *JAMA* 1997;277:1546-1548.
49. Castro A. Condiciones sociales que influyen en el incremento del *Aedes aegypti* y la transmisión del dengue: El caso de Haití. In 8º Curso Internacional de Dengue, Instituto «Pedro Kouri» 2003; Ed. Instituto «Pedro Kouri»; 2003.
50. ViajarSano.com - país por país [página en Internet] (consultada el 02/05/2010). Disponible en URL: <http://www.viajarsano.com/flash/popup.html>.
51. Monath TP: Dengue and Yellow Fever — Challenges for the Development and Use of Vaccines. *N Engl J Med* 2007;357(22):2222-2225.
52. Halstead SB, Deen J. The future of dengue vaccines. *Lancet* 2002;360:1243-1245.
53. Halstead SB, Heinz FX, Barrett ADT, Roehrig JT. Dengue virus: Molecular basis of cell entry and pathogenesis, 25-27 June 2003, Vienna, Austria. *Vaccine* 2005;23(7):849-856.
54. Brandler S, Lucas-Hourani M, Moris A, Frenkiel M, Combredet C, Février M, et al. Pediatric Measles Vaccine Expressing a Dengue Antigen Induces Durable Serotype-specific Neutralizing Antibodies to Dengue Virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2007; 1:e96.
55. Brandler S, Tangy F. Recombinant vector derived from live attenuated measles virus: potential for flavivirus vaccines. *Comp Immunol Microbiol Infect. Dis*. 2008;31:271-291.
56. Dejnirattisai W, Jumnainsong A, Onsirakul N, Fitton P, Vasanawathana S, Limpitikul W, et al. Cross-Reacting Antibodies Enhance Dengue Virus Infection in Humans. *Science* 2010;328(5979):745. DOI: 10.1126/science.1185181.
57. Hombach J. Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. *Rev Panam Salud Publica* 2007;21:254-260.
58. Torres-Estrada JL, Rodríguez MH. Physico-chemical signals involved in host localization and in the induction of mosquito bites. *Salud Publica Mex*. 2003;45:497-505.
59. Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa. Subsecretaría de Defensa. Inspección General de Sanidad de la Defensa, Ministerio de Defensa de España. Guía práctica del paludismo, 2005.
60. Valladares B. Repelentes de insectos. Boletín Informativo del Medicamento 2004;04:9-10.