



# Enfermedad por virus Dengue: su prevención

## *Dengue disease: its prevention*

Norberto Giglio<sup>a</sup>, Verónica Umido<sup>a</sup>, Paula Della Lata<sup>a</sup>, Angela Gentile<sup>a</sup>

### RESUMEN

El Dengue al igual que el Zika y el chikungunya son enfermedades transmitidas por vectores. Más del 80% de la población mundial vive en zonas de riesgo de contraer al menos una de estas enfermedades. El dengue es transmitido por la picadura del mosquito hembra vector del género *Aedes*, especie *A. aegypti* que circula con mayor frecuencia en las Américas. La carga de enfermedad por dengue es sin duda un problema global que afecta a gran parte de la población mundial y el número de casos se ha incrementado considerablemente en los últimos 50 años. El período de incubación de la enfermedad varía de 3 a 15 días con una media de 4 a 6 días pero existe una gran proporción de casos asintomáticos estimada en alrededor del 75%.<sup>1</sup>

Las intervenciones de control de vectores ofrecen uno de los mejores rendimientos de inversiones en el ámbito de la salud pública. Los programas eficaces de control de vectores que reducen enfermedades pueden impulsar el desarrollo humano y económico.

Actualmente se encuentran en desarrollo 4 vacunas para controlar esta enfermedad y una vacuna ya se encuentra aprobada en algunos países del mundo, fundamentalmente indicada para sujetos con infección previa por Dengue.

**Palabras clave:** *Dengue, Virus del Dengue, Flavivirus, Vacunas contra el Dengue.*

### ABSTRACT

Dengue as well as Zika and Chikungunya are diseases transmitted by vectors. More than 80% of the world population lives in areas at risk of contracting at least one of these diseases. Dengue is transmitted by the female vector mosquito of the genus *Aedes* species *A. Aegypti*, which circulates most frequently in the Americas. The burden of Dengue disease is undoubtedly a global problem that affects a large part of the world population and the number of cases has increased considerably in the last 50 years. The incubation period of the disease varies from 3 to 15 days with an average of 4-6 days, but there is a large proportion of asymptomatic cases, estimated to be around 75%. Vector control interventions offer one of the best investment returns in the field of public health. Effective vector control programs that reduce diseases can boost human and economic development.

At present, 4 vaccines are being developed to control this disease and one vaccine has been approved in some countries, mainly indicated for subjects previously infected with Dengue.

**Key words:** *Dengue, Dengue Virus, Flavivirus, Dengue Vaccines*

a. División Promoción y Protección de la Salud. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Norberto Giglio: norbergiglio@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

## INTRODUCCIÓN

El dengue al igual que el zika y el chikungunya son enfermedades transmitidas por vectores (agente que transporta algo de un lugar a otro). Los mosquitos son hospederos del virus dengue y pueden ser vectores del mismo e infectar al ser humano.

Más del 80% de la población mundial vive en zonas de riesgo de contraer al menos una de las principales enfermedades transmitidas por vectores -y más del 50% de la población- en zonas con riesgo de contraer dos o más enfermedades de este tipo.<sup>2,3</sup>

El riesgo de infección por dengue es particularmente elevado en poblaciones donde los mosquitos *Aedes* y *Culex* proliferan gracias a un hábitat favorable, condición a la que se suma el alto contacto interhumano.

Los factores sociales, demográficos y medioambientales de zonas tropicales y subtropicales son determinantes para la propagación de los patógenos de transmisión vectorial, siendo las tasas de morbilidad y mortalidad desproporcionadamente altas en las poblaciones más pobres.<sup>2,4-6</sup>

La rápida urbanización no planificada, el enorme aumento de las migraciones, los viajes alrededor del mundo, la modificación de las prácticas agrícolas, el aumento de la temperatura en el planeta y otros cambios con repercusiones ambientales, están impulsando la propagación de vectores en el mundo entero, poniendo a cada vez más personas en situación de riesgo, contribuyendo a la carga de enfermedad actual.<sup>7</sup>

El virus del dengue, del idioma africano swahili: *Ki denga pepo* (enfermedad súbita causada por malos espíritus), es un arbovirus, perteneciente al

género de los Flavivirus, familia Flaviviridae compuesto de RNA simple cadena positiva, y posee 4 serotipos identificados hasta el momento (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4).

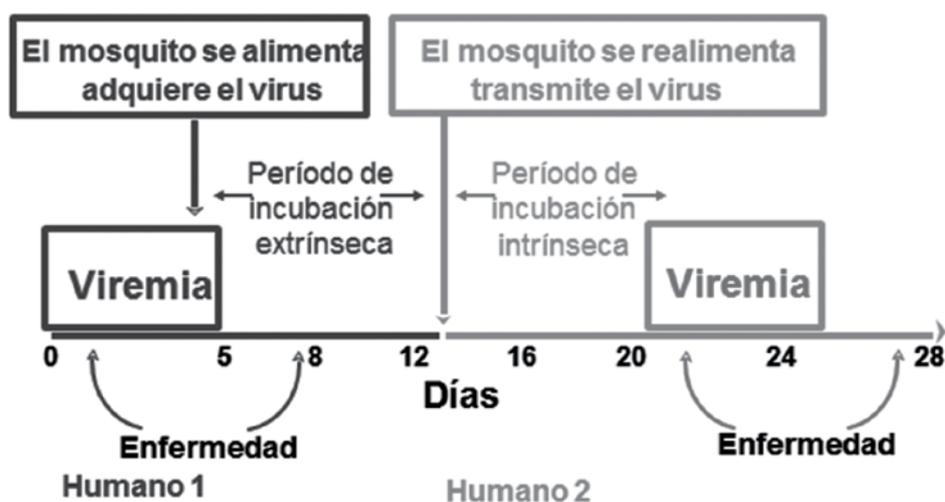
## Características del Vector

El dengue es transmitido por la picadura del mosquito hembra, vector del género *Aedes* especie *A. aegypti* que circula con mayor frecuencia en las Américas. Este vector tiene hábitos domiciliarios, por lo que la enfermedad es predominantemente urbana. Vive y deposita sus huevos en los alrededores e interior de las casas, en recipientes utilizados para el almacenamiento de agua limpia y estancada como jarrones, tarros, neumáticos viejos y otros recipientes. *A. aegypti* posee hábitos diurnos y suele picar con mayor frecuencia en las primeras horas del día.

El ciclo comienza con la picadura de un mosquito infectado con el virus que trasmite la infección al humano a través de la saliva. La persona infectada presenta viremia de 3 a 15 días posteriores a la picadura (desde un día antes y hasta cinco o seis días posteriores a la aparición de la fiebre), esto se denomina período de incubación intrínseca. Si durante la viremia otro mosquito pica a esta persona, adquiere la infección. El virus replica en el tubo digestivo del mosquito e infecta las glándulas salivales (período de incubación extrínseco, dura de 7 a 14 días). El mosquito permanecerá infectante el resto de su vida y con capacidad de infectar a individuos susceptibles.<sup>8,9</sup> (ver Gráfico 1)

La enfermedad no se transmite de persona a persona, ni a través de objetos, ni por vía oral, respiratoria o sexual. Sin embargo, aunque es in-

Gráfico 1. Períodos de incubación, intrínseca y extrínseca





frecuente, también están descriptas la transmisión durante el embarazo y la vía transfusional.<sup>8,10</sup>

La transmisión vertical del virus y el dengue congénito son infrecuentes, la forma congénita está limitada a la adquisición de la enfermedad en el periparto. Se estima una transmisión madre-niño de alrededor del 1,6%.<sup>11</sup>

### **Carga de Enfermedad y Epidemiología**

La carga de enfermedad por dengue es sin duda un problema global que afecta a gran parte de la población mundial y el número de casos se ha incrementado considerablemente. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y áreas tanto urbanas como rurales.<sup>7</sup>

Para que exista transmisión del virus del dengue es necesaria la presencia simultánea de tres factores: hembras del mosquito en número considerable, circulación de personas infectadas y virémicas además de la presencia de personas susceptibles de infectarse y enfermar. La inmunidad es serotipo-específica, es decir que la infección con un serotipo confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga) y sólo por unos meses confiere inmunidad contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga). Todos los serotipos pueden causar enfermedad grave y mortal (los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor tasa de morbilidad y mortalidad).<sup>12</sup> Es posible que la infección secuencial con diferentes serotipos incremente el riesgo de dengue hemorrágico, si bien esto no ha sido demostrado.

La Organización Mundial de la Salud estima alrededor de 3,2 millones de casos de dengue grave anuales que generan entre 13.000 a 20.000 muertes, de los cuales al menos 6 000 son niños.<sup>13</sup>

En la Argentina la mayor parte de la población nunca ha tenido contacto con el virus del dengue y se encuentra en estado de susceptibilidad.

### **Situación epidemiológica en Argentina**

En Argentina el dengue se presenta como brotes epidémicos de noviembre a mayo y en estrecha relación con brotes en países limítrofes. En 2008 y 2009, como consecuencia de la epidemia de dengue que afectó a la República de Bolivia y provincias del norte argentino, se produjo por primera vez un brote de dengue autóctono en el Área Metropolitana de la ciudad de Buenos Aires. La enfermedad incidió de manera preocupante, extendiéndose a numerosas provincias del NOA y

NEA, además de afectar a centros urbanos como Córdoba y Buenos Aires, y se reportaron alrededor de 26.000 casos en todo el país.<sup>14</sup>

Durante el 2016 se produjo en Argentina uno de los brotes más importantes de dengue, se notificaron 76.734 casos sospechosos, 41.207 de ellos fueron casos confirmados o probables autóctonos, más del 98% pertenecían al serotipo DEN1. El serotipo DEN4 tuvo una circulación de baja intensidad, habiéndose identificado en Buenos Aires, Salta y Santa Fe.<sup>15</sup> Los casos en 2016 superaron en un 53% a los registrados en el 2009, se reportaron 10 fallecidos con dengue cuya clasificación se encuentra aún pendiente.

A Octubre de 2017 el número de casos confirmados por laboratorio que incluye dengue severo y hemorrágico asciende solo a 253 y los serotipos predominantes son el 1 y 3.<sup>16</sup>

### **Clínica de la Enfermedad:**

El dengue es denominado también "fiebre quebranta huesos" debido a las intensas mialgias que acompañan los cuadros sintomáticos, sobre todo en adultos. El período de incubación de la enfermedad varía de 3 a 15 días con una media de 4 a 6 días, pero de todos modos cabe aclarar que existe una gran proporción de casos asintomáticos, alrededor del 75%.

Las infecciones sintomáticas pueden variar desde formas leves, que solo se manifiestan con un cuadro febril agudo, de duración limitada (2 a 7 días) a otros cuya fiebre se asocia a intenso malestar general, cefalea, dolor retro ocular, dolor muscular y dolores articulares. En menos del 50% de los casos estos síntomas pueden acompañarse de un exantema tardío en la mayoría de los casos pruriginoso, no patognomónico.

Algunos casos de dengue pueden evolucionar a formas graves (dengue grave) con manifestaciones hemorrágicas, pérdida de plasma debida al aumento de la permeabilidad vascular (lo que ocasiona un incremento del hematocrito) y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico), lo que puede llevar a un cuadro de shock. Los casos de dengue grave han sido más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo previo (infección primaria) y se infectaron nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente al que le ocasionó el primer cuadro.

Este fenómeno puede ocurrir hasta muchos años después de la infección primaria, pero no

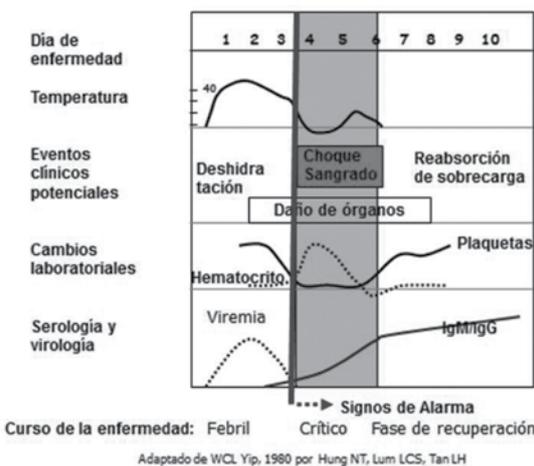
implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave. Por otra parte, también la infección primaria puede conducir a un cuadro de dengue grave, en relación a la virulencia de la cepa o a otros factores del huésped.

Existen otras formas clínicas de dengue menos frecuentes (encefalitis, miocarditis, hepatopatía y afectación renal con insuficiencia renal aguda).

**Etapas clínicas del dengue grave**

Como ya se comentó en el párrafo anterior hay un alto porcentaje de infecciones (alrededor del 75% para el dengue) que son asintomáticas o cursan con cuadros leves de fiebre y escasos síntomas agregados. Cuando el cuadro clínico evoluciona hacia una forma grave se pueden reconocer 3 etapas: fase inicial, etapa crítica y fase de recuperación. La fase inicial se acompaña de viremia concomitante, durante la cual existe una alta posibilidad de transmisión de la enfermedad si la persona es picada. Las etapas se describen en la *Tabla 1* y *Gráfico 2*.

**Gráfico 2.** Etapas Clínicas del Dengue Grave



**Tabla 1.** Etapas Clínicas del Dengue Grave

<b>Fase inicial o febril</b>	3 a 5 primeros días	Fiebre, cefaleas, fotofobia, artromialgias, exantema, diarrea. Puede mejorar o evolucionar al shock
<b>Etapa crítica</b>	4°- 6° día	Extravasación de plasma con posibilidad de shock, posibilidad de sangrados (melena, hematemesis etc.), hemoconcentración, dolor abdominal, vómitos, derrames serosos, hepatomegalia, trombocitopenia. Los pacientes que llegan a la etapa crítica sin un diagnóstico y tratamiento adecuado, pueden tener una mortalidad de entre el 30 al 50%.
<b>Etapa de recuperación</b>	6°-9° o 10° día	Exantema que puede afectar palmas y plantas, prurito intenso (mar rojo con islas blancas)

**Prevención de la enfermedad a través del control de vectores:**

Las intervenciones de control de vectores ofrecen uno de los mejores rendimientos de inversiones en el ámbito de la salud pública.<sup>2</sup> Los programas eficaces de control de vectores que reducen enfermedades pueden impulsar el desarrollo humano y económico.

La interrupción de la transmisión en la Región de las Américas, fue el resultado de la campaña de erradicación del *Aedes aegypti* durante la década del 60. Sin embargo, la falta de mantenimiento de las medidas de control del vector condujo a las reinfestaciones, seguidas de brotes en el Caribe, en América Central y América del Sur. Entre los años 2001 a 2007, más de 30 países de las Américas notificaron un total de 4.332.731 casos de dengue y 106.037 de FHD (fiebre hemorrágica por dengue).<sup>17</sup>

El *Aedes aegypti* fue detectado nuevamente en Argentina a partir del año 1984, y se distribuye actualmente desde el norte del país hasta las provincias de Buenos Aires, La Pampa y Mendoza.

Las estrategias de prevención desde la Salud Pública tienen como objetivo evitar que los mosquitos encuentren lugares donde depositar sus huevos, empleando medidas de control ambiental como la eliminación adecuada de los residuos sólidos; la destrucción de los hábitats de los mosquitos construidos por el hombre; el cubrimiento, vaciado y limpieza semanales de los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico, y la aplicación de insecticidas en los depósitos de almacenamiento de agua a la intemperie. Se suma a estas acciones la necesidad de medidas de protección personal y del hogar como por ejemplo instalar mallas en las ventanas, usar ropa de mangas largas y materiales tratados con insecticidas o repelentes, colocar espirales antimosquitos, mejorar la participación y la movilización comunitarias



para mantener la lucha antivectorial y rociar con insecticidas como medida de emergencia durante los brotes.<sup>13</sup>

Desde la perspectiva individual, los repelentes de mosquitos son una forma eficaz de reducir los contactos vector/huésped. A pesar de que nunca pueden garantizar una protección completa, pueden reducir significativamente la probabilidad de contraer dichas enfermedades.

Los repelentes, son especialmente útiles al ser utilizados cuando la actividad humana coincide con los patrones de actividad diurna de los mosquitos, que en general son las actividades al aire libre que tienen lugar al anochecer y al amanecer.

El repelente de insectos más utilizado, DEET (N, N-diethyl-m-toluamida), ha estado en uso durante aproximadamente 70 años. El DEET se considera un repelente muy seguro y puede usarse a partir de los dos meses de vida. No se recomienda el uso de repelentes con concentraciones de DEET mayores al 30% en niños.<sup>18,19</sup> (Ver Tabla 2)

Los repelentes a base de plantas generalmente contienen aceites esenciales vegetales como ingredientes activos, pero diferentes estudios científicos confirman que los repelentes de DEET son los repelentes de mosquitos más eficaces para mitigar esta enfermedad.<sup>20-22</sup>

### Prevención de la enfermedad a través de vacunas

Nuevas técnicas moleculares de vacunas contra el dengue como son la adaptación en cultivos celulares, la quimerización, mutagenesis, recombinación de subunidades, e inactivación han mejorado las perspectivas de controlar esta enfermedad.

Existen 4 vacunas actualmente en desarrollo: t quimérica (*Live attenuated – chimera DENV-2 + DENV 1,3,4*), Quimérica+mutagenética Instituto Butantan-NIH (*DENV attenuated -mutations + DENV/DENV chimera*), vacuna de cultivo celulares (*Cell culture derived, inactivated*) y una vacuna: tetravalente quimérica (*Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV*).

La vacuna de cultivo celulares (*Cell culture derived, inactivated*) actualmente se encuentra cumpliendo la fase II del desarrollo clínico, las vacunas t quiméricas (*Live attenuated – chimera DENV-2 + DENV 1,3, 4*) y Quimérica+mutagenética Instituto Butantan-NIH (*DENV attenuated -mutations + DENV/DENV chimera*) están en fase III de desarrollo y la vacuna tetravalente quimérica (*Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV*), ha finalizado las fases de investigación. Esta última vacuna, se ha aprobado para su comercialización en México, Brasil, El Salvador, Filipinas, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Perú, Indonesia, Tailandia y Singapur, para su uso en personas de 9 a 45 años, y recientemente ha sido aprobada por la ANMAT (disposición 3135 del 31/03/17) bajo condiciones especiales y en este momento se están revalorando las indicaciones que figurarán en el prospecto atendiendo a los últimos datos de seguridad. Ver más adelante Seguridad de la vacuna Dengue tetravalente quimérica 17D Fiebre amarilla.

La información sobre la eficacia y seguridad de esta vacuna se sostiene en base a 3 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III en más de 31.000 niños; dos ensayos desarrollados en niños entre 2 y 14 años de edad en Asia; (CYD23)<sup>23</sup> y (CYD14)<sup>24</sup> y un tercer estudio para niños entre 9 y 16 años de edad en América Latina (CYD15).<sup>25</sup>

En todos los estudios, se administraron 3 dosis a los 0 - 6 y 12 meses por vía subcutánea. La eficacia y la seguridad fueron evaluadas a los 28 días de la tercera dosis y actualmente se encuentra completando los 6 años de seguimiento previstos por el diseño de los estudios. En la Tabla 3 se describen los resultados de eficacia más importantes de estos estudios conocidos como pivotaes.

El Grupo Asesor de Expertos de la OMS (SAGE) en abril de 2016 en función de estos resultados, concluyó que la eficacia de la vacuna fue superior entre los 9-16 años de edad con mejores valores para serotipos 3 y 4 y mejores resultados para sujetos con seropositividad para virus dengue previo a la vacunación.<sup>26</sup>

Tabla 2. Repelentes con DEET

Spray líquido	DEET	7%	Duración 1-2hs
Crema	DEET	7,5%	Duración 1-2hs
Aerosol (naranja)	DEET	15%	Duración 3hs
Protección intensa (Aerosol verde)	DEET	25%	Duración 5-6hs

### Seguridad de la vacuna Dengue tetravalente quimérica 17D Fiebre amarilla

Si bien la mayoría de los eventos adversos graves fueron en cantidad, similares entre el grupo tratado y el grupo placebo, en aquellos niños vacunados por primera vez en las edades de 2-5 años en Asia, se observó un aumento del riesgo estadísticamente significativo de hospitalización por dengue, en el tercer año después de la vacunación con tres dosis aunque este efecto no se observó entre los años 4 y 5 de seguimiento y la tendencia se revirtió. El mecanismo biológico de este aumento del riesgo resultó difícil de interpretar pero se describió como debido a un fenómeno de títulos de anticuerpos neutralizantes heterólogos, que se correlacionan ya sea pro primoinfección o vacuna, inversamente con la gravedad de la segunda infección y se lo relacionó con sujetos seronegativos para dengue previo a la vacunación.<sup>27</sup>

Con el incremento del número de sujetos enrolados en el estudio que alcanzaron los 5 años de seguimiento se observó nuevamente un aumento del riesgo de enfermedad grave por dengue, en personas que nunca habían sido infectadas por el virus salvaje previamente (seronegativos) de diferentes edades. La magnitud del riesgo fue del orden de aproximadamente 4 de cada 1000 pacientes seronegativos vacunados que desarrollaron enfermedad grave por dengue durante el periodo completo de observación (5 años).

Este valor ha superado el riesgo de desarrollar enfermedad grave por dengue en individuos no vacunados que se ha observado en el grupo placebo del estudio en 1.7 por 1000.

Por el contrario, para el 85% de los que han tenido la enfermedad del dengue antes de la inmunización (seropositivos), se ha observado una reducción de 4 casos de dengue grave por cada 1000 que se vacunan.<sup>26</sup>

La OMS había planteado la posibilidad de riesgo para las personas seronegativas en su documento de posición en mayo de 2016 pero como este riesgo en ese momento no se había observado en los grupos de edad para los que se autorizaba la vacuna, la OMS emitió una recomendación condicional, enfatizando el uso de la vacuna en poblaciones previamente infectadas con virus del dengue.<sup>26</sup>

A la fecha y de acuerdo a los nuevos resultados con aumento de hospitalizaciones en pacientes seronegativos vacunados, la OMS ha recomendado que hasta que se interpreten los últimos resultados del aumento de hospitalizaciones se optimicen las medidas que reducen la exposición a la infección por dengue en las poblaciones donde ya se administró la vacuna. Para aquellos que han sido vacunados, y que presentan síntomas clínicos compatibles con la infección por el virus del dengue, se debe agilizar el acceso a la atención médica para permitir una evaluación, identificación y tratamiento adecuados de las formas graves de la enfermedad.<sup>28</sup>

### Por el momento esta vacuna no se encuentra en etapa de comercialización en Argentina.

La dinámica y la compleja naturaleza de los patógenos transmitidos por vectores complican las predicciones sobre las repercusiones en la salud humana de las enfermedades existentes, reemergentes o nuevas. Las vacunas para el control de virus de Dengue así como para otros flavivirus constituyen un importante desafío para la comunidad científica. El abordaje para el control de esta enfermedad requiere un enfoque integral donde además es necesario centrarse en los vectores que transmiten los patógenos como enfoque preventivo eficaz contra la mayoría de las enfermedades de transmisión vectorial. Las intervenciones que reducen el contacto entre el ser humano y

**Tabla 3.** Eficacia de la vacuna contra dengue virológicamente confirmado que ocurre en los 28 días posteriores la tercera dosis

Estudio Serotipo	CYD 23		CYD 14		CYD 15	
	Eficacia (%)*	IC 95%	Eficacia (%)*	IC 95%	Eficacia (%)*	IC 95%
General	30,2	(-13,4 a 56,6)	56,5	(43,8 a 66,4)	60,8	(52,0 a 68,0)
1	55,6	(-21,6 a 84,0)	50,0	(24,6 a 66,8)	50,3	(29,1 a 65,2)
2	9,2	(-75,0 a 51,3)	35,0	(-9,2 a 61,0)	42,3	(14,0 a 61,1)
3	75,3	(-375,0 a 99,6)	78,4	(52,9 a 90,8)	74,0	(61,9 a 82,4)
4	100	(24,8 a 100)	75,3	(54,5 a 87,0)	77,7	(60,2 a 88,0)

\* >28 días después de tres dosis (análisis por protocolo)



los vectores y que disminuyen la supervivencia de los mismos pueden suprimir e incluso detener la transmisión. Se sabe por experiencia que un control riguroso de los vectores permite reducir considerablemente la carga de las enfermedades.

## BIBLIOGRAFIA

- Sharp T., Perez-Padilla J., Waterman S., et al. Dengue. In: Chapter 3, Infectious Diseases Related to Travel, Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2018: Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2017.
- GLOBAL VECTOR CONTROL RESPONSE 2017–2030 (Version 5.4) Background document to inform deliberations during the 70th session of the World Health Assembly.
- Organización mundial de la salud: Nueva respuesta para el control de vectores. Junio 2017 <http://www.who.int/features/2017/new-vector-control/es/>
- Walker KR., Williamson D., Carrière Y. et al. Socio-economic and Human Behavioral Factors Associated With *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 2018 Feb 19. doi: 10.1093/jme/tjy011.
- Fuller TL, Calvet G, Genaro Estevam C, et al. Behavioral, climatic, and environmental risk factors for Zika and Chikungunya virus infections in Rio de Janeiro, Brazil, 2015–16. *PLoS ONE* 2017; 12 (11): e0188002.
- Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA. et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (6):712-723. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00026-8.
- Dengue: guías para el diagnóstico, prevención y control, ed 2009. Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR)- OMS.
- Chan M, Johansson MA. The Incubation Periods of Dengue Viruses. *PLoS ONE* 2012 7(11): e50972.
- Gubler, D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(3):480-96.
- Sabino E, Loureiro P, Lopes M, et al. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. *The Journal of Infectious Diseases* 2016; 213:694-702.
- Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, et al. Dengue en el embarazo. *Biomédica* 2003; 23:416-23.
- Guzman MG, Kouri G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008 Jun; 102(6):522-3.
- Dengue vaccine: WHO position paper. No 30, 2016; 91:349-64.
- Seijo A, Romer Y, Espinosa M, et al. Brote De Dengue Autoctono en el Area Metropolitana Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69:593-600.
- Boletín Integrado de Vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación, N° 344 - SE 03 -Enero de 2017.
- Reporte de Casos de Dengue Febril en Las Américas por país o territorio 2017. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=rdmore&cid=6290&Itemid=40734](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=6290&Itemid=40734)
- Organización Panamericana de la Salud, Dengue: Guías de atención para enfermos en la región de las Américas, La Paz-Bolivia 2010.
- Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) <http://www.epa.gov/insect-repellents/using-insect-repellents-safely-andeffectively>
- Recomendaciones para el uso de repelentes. Sociedad Argentina de Pediatría. [www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/recomendaciones\\_sap\\_repelentes.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/recomendaciones_sap_repelentes.pdf)
- Rodríguez S, Drake L, Price D, et al. The Efficacy of Some Commercially Available Insect Repellents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Journal of Insect Science*, 2015; (15):140, <https://doi.org/10.1093/jisesa/iev125>
- Osimitz TG, Grothaus RH. The present safety assessment of DEET. *J Am Mosq Control Assoc.* 1995 Jun;11(2 Pt 2):274-8.
- Koren G, Matusi D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ.* 2003 Aug 5; 169(3):209-12.
- 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):1559-67.
- Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9951):1358-65.
- Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372(2):113-23.
- Dengue vaccine-WHO-Weekly epidemiological record 27 MAY 2016, 91th YEAR 282-4.
- Guzman MG, Alvarez M, Rodriguez-Roche R, et al. Neutralizing antibodies after infection with dengue 1 virus. *Emerg Infect Dis.* 2007 Feb;13(2):282-6.
- <http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/qandadenguevaccineuse/> Acceso Diciembre 2017.

*Texto recibido:* 9 de enero de 2018.

*Aprobado:* 29 de marzo de 2018.

*No existen conflictos de interés a declarar.*

*Forma de citar:* Giglio, N., Umido, V, Della Lata, P. y Gentile A. Enfermedad por virus Dengue: su prevención *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (268):111-117.