Enfermedad por virus Dengue

– Enseñanzas aprendidas de casos importados –

Dra. Adriana Rodríguez Canals*, Dr. Marcelo Alvez, Dr. Richard Fornelli***, Dr. Héctor González******

* *Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Jefe del Servicio de Infectología.*
** *Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Subjefe del Servicio de Infectología.*
*** *Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Universidad de la República.*
**** *Postgrado en Enfermedades Infecciosas. Servicio de Infectología - Hospital Central de las FF.AA. Montevideo. Uruguay*

Resumen: *La infección por virus Dengue es una enfermedad endémica en muchos países con brotes epidémicos periódicos. Hasta el presente año no había ningún caso autóctono en nuestro país. Los casos reportados corresponden a Enfermedad por virus Dengue (EVD) importadas sobre todo de usuarios desplegados en misiones operativas de paz en zonas endémicas.*

Gracias a estudios como DENCO se logró aplicar una nueva clasificación para detectar y prevenir la EVD grave y la muerte del paciente.

En este artículo se presenta una revisión del tema y se realiza el análisis de dos situaciones puntuales de chequeos serológicos al retorno de una zona endémica y un brote súbito de EVD.

El conocimiento adecuado llevará a un buen manejo del paciente con EVD y se evitará la entrada en shock refractario y muerte.

Abstract: *Dengue is an endemic disease with epidemic outbreaks in many countries. Until this year there has not been native cases in Uruguay. The reported cases were due to imported cases, mostly from people coming from endemic regions (Peace Corps).*

Due to studies like DENCO it was possible to apply a new classification to detect and prevent dengue virus disease (DV) and the death of the patient.

This article presents a revision of the topic and an analysis of two particular cases of serologic checkings after the patients returned from an endemic region and an outbreak of DV.

Proper knowledge will take to the correct management of the patient with DV, and avoid refractory shock and patient's death.

Palabras clave: Dengue, clasificación, manejo, tratamiento, shock refractario.
Key words: Dengue, classification, management, treatment, refractary shock.

Arriba: *Richard Fornelli, Marcelo Alvez.*
Abajo: *Adriana Rodríguez Canals, Héctor González.*

E-mail: arodricanals@hotmail.com

Introducción

La enfermedad por virus Dengue (EVD) es una enfermedad viral, febril, aguda, autolimitada y de evolución dinámica producida por el virus Dengue (DENV). Es una arbovirosis transmitida entre los seres humanos por los mosquitos del género *Aedes*.[1,2,3] Esta enfermedad ocupa un lugar destacado entre las enfermedades virales transmitidas por artrópodos *(arbovirosis)* remergentes que afectan a los seres humanos. Su rápida expansión global constituye un problema de Salud Pública.[1]

Afecta a gran parte de la población en los países tropicales y subtropicales, provocando numerosas muertes en los casos graves, debido a la creciente incidencia de la fiebre hemorrágica. Este problema se ve agudizado por la falta de comprensión de la fisiopatología exacta de la enfermedad, falta de control eficaz de los vectores, carencia de un tratamiento específico para la enfermedad, además de los obstáculos técnicos en el desarrollo de una vacuna.[1,2,3]

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

•*Actualización médica continua*

•*Todas las especialidades médicas y quirúrgicas*

•*Escrita por destacados profesionales*

Contactenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

Epidemiología

Se ha estimado que se producen más de 50 millones de infecciones en aproximadamente 100 países en todo el mundo.[2] Es de carácter endémico en Asia, Africa y las Américas produciendo brotes epidémicos de gran impacto sanitario, social y económico.[4,5]

En un estudio prospectivo realizado en Nueva Guinea y Papua en 578 pacientes febriles, se diagnosticó malaria en el 52% y dengue en un 8%; sin embargo se detectó inmunoglobulina G (IgG) para dengue en el 83%, confirmando la alta prevalencia del DENV.[6]

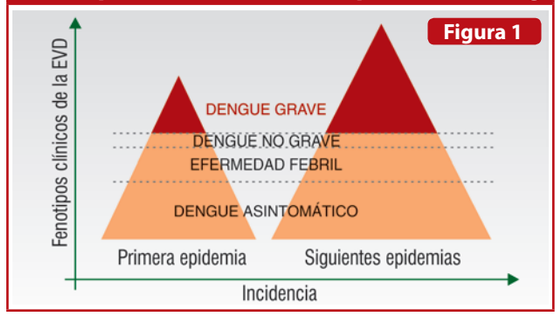
En el continente africano esta enfermedad está infradiagnosticada y poco reportada, dado que desde 1960 a 2010, sólo 22 países africanos reportaron casos esporádicos o brotes y 12 países casos de dengue en viajeros.[7] Además, un estudio descriptivo, de corte transversal en Kenia rural en 2004, mostró positividad serológica para arbovirus en un 46,6% *(14,4% para DENV, 9,5% para el virus del Oeste del Nilo, 9,2% para fiebre amarilla, 34,0% para Chikungunya y 0,7% para la fiebre del Valle del Rift*)[5]. Esta situación es de gran importancia debido al despliegue de efectivos nacionales en esta zona cumpliendo misiones operativas de paz (MOP), y nos obliga a pensar en estas arbovirosis en todo paciente febril procedente de África.

En América Latina se ha asistido a una endemicidad creciente con brotes en los países de la región exceptuando Chile continental y hasta este año Uruguay. Brasil sigue siendo el primer país proveedor de casos de EVD importado seguido por Paraguay [8]. La transmisión del dengue ha sido demostrada únicamente a través de mosquitos *Aedes aegypti*. El *Aedes albopictus* ha sido relacionado con la transmisión de la enfermedad en otros continentes, constituyendo solamente un vector potencial en las Américas[9].

Inmunopatogénesis

La patogenia de la severidad de la EVD está determinada por procesos autoinmunes y la disfunción endotelial que estos generan. Es decir, que la interacción entre la virulencia viral y la inmunidad innata y adaptativa

Fenotipos clínicos - Concepto de iceberg



va a determinar el fenotipo clínico que presentarán los diferentes pacientes. Un rápido aclaramiento viral produce una fuerte estimulación inmunológica con lesiones sistémicas de tipo autoinmune. La conjugación de los diferentes genotipos virales, inmunidad, los polimorfismos genéticos y los factores de riesgos sean biológicos o sociales determinan la gravedad del cuadro clínico inicial. [2,10,11]

Ante una segunda infección por DENV, que ocurra entre los 3 meses y los 5 años de la infección anterior, se producirá un refuerzo inmunológico (ADE) al unirse anticuerpos del DENV anterior con el DENV de la infección actual. Esto llevaría a una formación masiva de citoquinas que llevarán a alterar la permeabilidad vascular y la expresión de fenotipos clínicos graves en una segunda infección. Pero si el ingreso a las células blanco está mediada por la unión viral a la porción Fcγ igualmente se puede producir una infección grave. Esto genera el concepto de *"iceberg"* en la EVD *(Ver Figura 1)*.[10-12]

Clasificación

En base a estos conocimientos y con el fin de lograr un mejor manejo se realizaron estudios clínicos prospectivos que redefinen las categorías clínicas de la EVD en niveles de gravedad y riesgo: [13-16]

- Dengue con o sin factores de riesgo.
- Dengue con o sin síntomas de alarma.
- Dengue grave.

Nueva clasificación de EVD

Se debe tener en cuenta que los pacientes con dengue sin señales de alarma pueden desarrollar fenotipos graves *(Ver Figura 2)*, pero esta nueva clasificación en niveles de gravedad es de gran ayuda para tomar decisiones en cuanto a dónde y cuán riguroso debe ser el seguimiento de un paciente a efectos de instaurar rápidamente el tratamiento. Además ha demostrado ser más efectiva que la clasificación usada anteriormente para un rápido reconocimiento de enfermedad grave.[12,15,16] Sin embargo, se requiere entrenamiento, divulgación de la información y más conocimiento de las señales de alarma sobre todo en ausencia de resultados de laboratorio.[12,16]

El estudio DENCO muestra las características clínicas y paraclínicas a tener en cuenta a la hora de catalogar un paciente como potencialmente grave. Este estudio muestra como factores fuertemente predictivos de evolucionar a la gravedad:

- la presencia de letargo *(OR = 6.49, IC = 2.81 - 15.01)*,
- dolor abdominal *(OR = 5.84, IC = 3.57 - 9.54)* y
- sangrado mucoso *(OR = 3.11, IC = 1.78 - 5.42)*.

Sin embargo tanto el hematocrito como el recuento plaquetario no demostraron ser útiles para predecir riesgo de gravedad *(OR = 1.02, IC = 0.95 - 1.10 y OR = 1.16, IC = 1.07 - 1.25* respectivamente*)*.[15] Estos datos ponen en duda la utilidad del hemograma diario a la hora de realizar planes y guía de manejo de los pacientes con EVD.

Manifestaciones clínicas

Como ya se mencionó la EVD es una enfermedad dinámica y por lo tanto una buena clasificación del paciente nos evitará sorpresas que en general llevan a la muerte.

Esta afirmación se basa en que existe un *"punto sin retorno"* donde la extravasación y shock son irreversibles a pesar del tratamiento enérgico y correcto. Nuestro objetivo, por lo tanto, es reconocer las alarmas que nos permitan instaurar un tratamiento precoz y prevenir el desenlace fatal. [2-5]

Luego de un periodo de incubación de 3 a 7 días, comienza un cuadro de impregnación viral característico de todas las enfermedades virales:

- fiebre,
- cefalea y
- artromialgias.

Esta presentación clínica exhibe un sin número de diagnósticos diferenciales y es por esta razón que es más sencillo saber cuándo *no* plantear una EVD*:*

- ***cuadros sin fiebre,***
- ***cuadros febriles prolongados (> 7 días) y l***
- ***a presencia de síntomas respiratorios (tos, expectoración, rinitis, etc.)***

deben hacernos pensar en otras etiologías y descartar EVD.

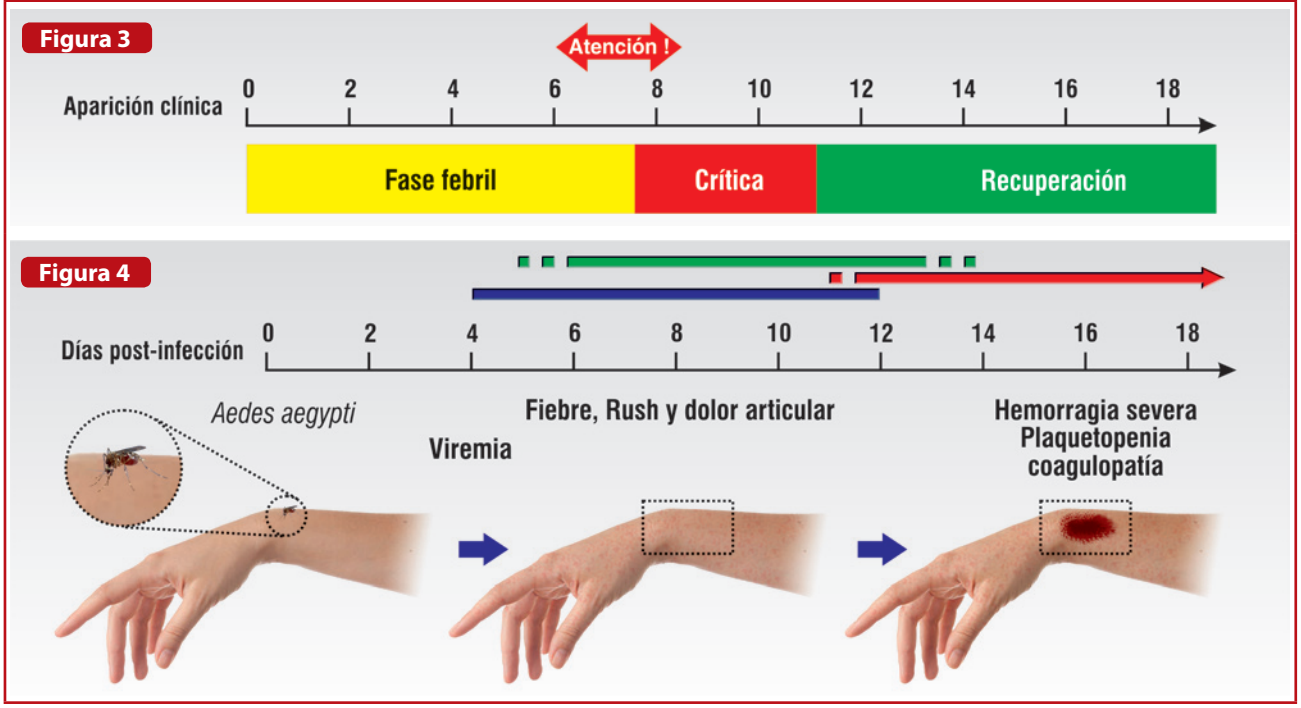
Luego se suceden tres fases con expresión y significado pronóstico diferente. *(Ver Figuras 3 y 4)*. [1-3, 10,12]

Fase febril

Se caracteriza por:

- fiebre alta de 38.0 °C o más,
- cefalea,
- artromialgias y
- puede estar acompañada de náuseas y vómitos.

Fases de EVD



Al examen pueden encontrase manifestaciones hemorrágicas como petequias y equímosis sobre todo en zonas de punción. Estos hallazgos no constituyen un elemento de alarma, sino que son parte del cuadro inicial. Pueden encontrarse odinofagia e hiperemia amigdalina. La hepatomegalia también es frecuente.

En la paraclínica se destacan:

- plaquetopenia y
- leucopenia leve o moderada y
- elevación de las transaminasas hepáticas.

Esta fase puede durar de 7 a 8 días y generalmente se resuelve sin complicaciones.

Fase crítica

Se presenta al descender la temperatura sin el uso de antitérmicos. En un pequeño grupo de pacientes, sobre todo niños y adultos jóvenes, comienza una extravasación sistémica, aguda y persistente en las primeras 24 a 48 horas. Esto se manifiesta con hemoconcentración y derrames serosos acompañados de hipotensión, disminución de la presión arterial media y disfunción multiorgánica.

En este momento aparecen los diferentes signos de alarma a los que debemos estar atentos para evitar el shock refractario que inevitablemente instaurará el paciente si no iniciamos rápidamente el tratamiento adecuado.[14-16]

Las manifestaciones hemorrágicas se hacen evidentes como sangrados mucosos, gastrointestinales *(causa del dolor)* y genitales.

Es importante destacar que los signos clínicos son más precoces y predictivos de gravedad que los paraclínicos. Es necesario recordar la pesquisa sistemática de alteraciones de conciencia *(somnolencia e irritabilidad)*, dolor abdominal *(intenso y persistente)* y sangrado mucoso.[14-16]

Fase de recuperación

Se recupera la alteración de la permeabilidad vascular y los síntomas ceden rápidamente. Puede aparecer un exantema maculopapular eritematoso que deja piel sana *(islas blancas)* y desaparece con la digitopresión *(Ver Figura 5)*. Además pueden aparecer lesiones vasculíticas que se resuelven con descamación en 7 a 14 días.[2]

Alteraciones cutáneas de la EVD
Exantema

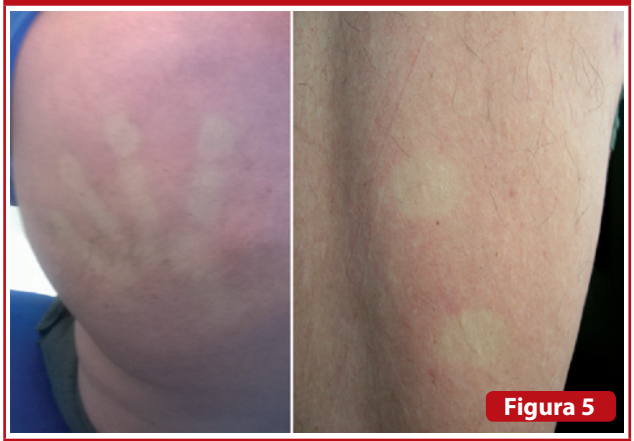
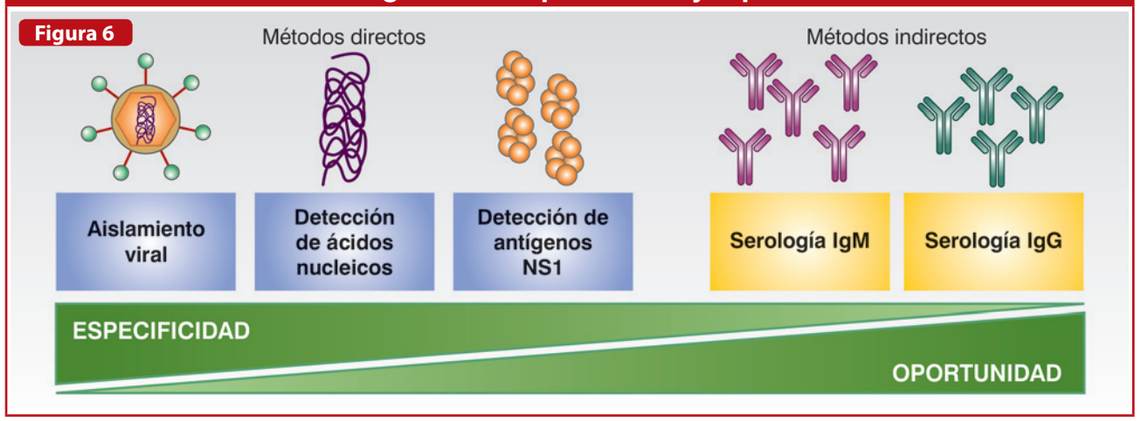


Figura 5

Métodos diagnósticos. Oportunidad y especificidad[19]

Figura 6



Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de la EVD se puede establecer por métodos directos mediante la detección de componentes virales o métodos indirectos con la pesquisa serológica. La sensibilidad de ambos métodos depende de la duración de la enfermedad y la etapa en que se encuentre el paciente *(Ver Figura 6)*.[2, 4,17]

Durante la etapa febril se puede confirmar el diagnóstico mediante el asilamiento viral *(poco práctico)*, la detección de ácidos nucleicos virales mediante técnicas moleculares como la reacción de polimerasa en cadena por trascripción inversa (RT-PCR) o la expresión de la proteína no estructural 1 (NS1) por métodos enzimáticos (ELISA) ya sean convencionales o inmunocromatográficos *(Test rápidos, poco recomendados)*.[2,17-19]

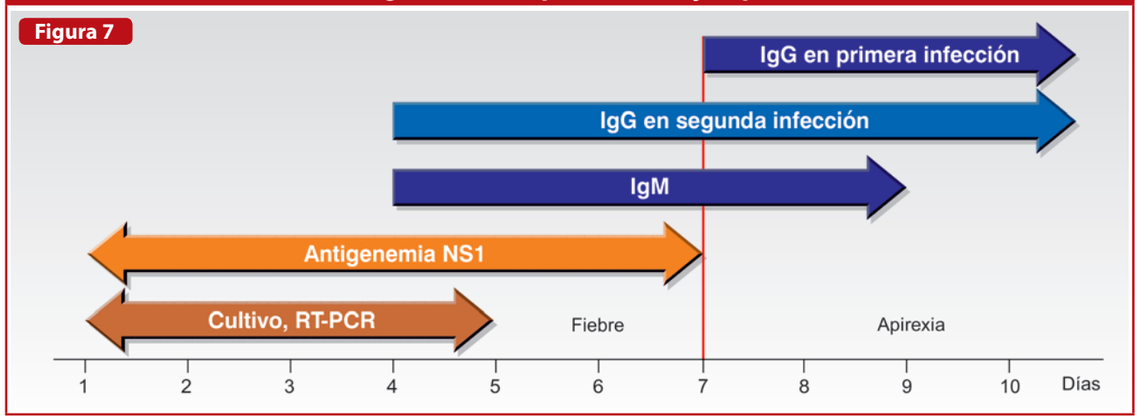
En una primera infección el diagnóstico de EVD mediante métodos serológicos está basado en la detección de los niveles de anticuerpos IgM en suero, que pueden detectarse luego de ***4 a 5 días*** del comienzo de la fiebre. La seroconversión de IgM basta para realizar la confirmación de infección por DENV, mientras que con una muestra positiva para IgM aislada, solo se lograría un diagnóstico presuntivo.[2,19] Las pruebas diagnósticas para detección de IgM anti DENV ofrecidas en el mercado poseen buena sensibilidad y especificidad; además de presentar menor índice de reacciones cruzadas con otros flavivirus o la vacunación contra la fiebre amarilla, encefalitis japonesa, etc.[20] La detección de IgG es más tardía en una primera infección pudiendo aparecer cuando ha desaparecido la fiebre y el paciente entra en la fase crítica *(luego de los 8 días)*. En cambio, en una segunda infección, puede detectarse al cuarto o quinto día de fiebre al igual que la IgM. Por esta razón la detección de IgG en población no inmunizada pierde validez para un diagnóstico temprano y en vistas a prevenir las formas graves *(Ver Figura 7)*.[1,20]

Tratamiento

Afortunadamente la prevalencia de EVD grave es baja. La Organización Mundial de la Salud reportó un total de casos graves de 0.11% y 0.09% para 2014 y 20105 respectivamente. A pesar de esto la mortalidad de esos casos graves es alta con 59.8% y 54.9% para los mismos años.

Métodos diagnósticos. Oportunidad y especificidad[19]

Figura 7



RECORDAR	
CLINICA	La hemoconcentración y piel fría no son signos de alerta. Son signos de gravedad.
	La desaparición de la fiebre augura el inicio de la fase crítica.
PARACLINICA	La ecografía o radiografía de tórax no son necesarias para diagnosticar derrames serosos. Basta con la clínica. Son derrames extensos pero benignos.
	No se debe esperar el hematocrito o el recuento plaquetario para iniciar la reposición enérgica de líquidos.
TERAPEUTICA	En manejo de la EVD no es de resorte del especialista. Todo médico debe estar capacitado para reconocer los elementos de alerta e iniciar la reposición sin demora en traslados o interconsultas.
	La reposición de fluidos endovenosos debe realizarse con cristaloides y no coloides y su velocidad de infusión no depende del hematocrito sino de la taquicardia.
	El uso de inotrópicos no controla la extravasación y no deben usarse.
	No debe utilizarse diurético para forzar la diuresis. La oligoanuria es por hipovolemia.
	No está demostrado que, en los pacientes anticoagulados deba suspenderse sistemáticamente los anticoagulantes. Se deberá valorar el riesgo beneficio en cada caso.

Cuadro 1 — *Experiencia Nacional - Casos importados*

El pasaje de una infección por DENV asintomática o leve a una enfermedad grave es multifactorial y depende de la virulencia viral así como los diferentes alelos y polimorfismos genéticos del huésped *(HLA-DRB1*04 y HLA-DRB1*07 protegen contra la infección y HLA-A*24 HLA-A*31 predisponen a enfermedad grave)*.[21]

Estas características hacen imposible predecir qué paciente se trasformará en grave con alta probabilidad de morir. Pero sí es posible detectar precozmente el inicio de las formas graves de la enfermedad mediante la identificación de los signos de alarma o alerta *(alteración de conciencia, dolor abdominal y sangrados mucosos)* [15], por esta razón se deben instaurar controles clínicos periódicos y frecuentes con el fin de detectar el inicio temprano de la fuga vascular.

Nuestro objetivo no ha de ser salvar lo casos graves, sino identificar rápidamente los signos de alerta y evitar así que estos se trasformen en graves (shock refractario), mediante un tratamiento precoz.

La EVD no tiene tratamiento etiológico sino fisiopatológico. Este es sencillo, efectivo y barato. La mayoría de los pacientes con EVD no necesitarán tratamiento.

Se debe dirigirlo categorizando a los pacientes *(Ver Figura 2)* para adjudicarle el tipo de seguimiento, el lugar y tipo de tratamiento a implementar.[22]

Se basa en la reposición del volumen vascular extravasado y se realiza mediante la administración de fluidos orales o suero Ringer lactato I/V según la gravedad y tolerancia.

Manejo terapéutico

En la fase febril se recomienda la administración de líquidos orales sin restricciones evitando las bebidas carbonatadas e hipertónicas *(>5% de azúcar)*. Se controla la fiebre con paracetamol y no se recomienda el uso de dipirona debido a que puede acentuar la plaquetopenia. Tampoco se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico como en la mayoría de las infecciones virales.[1,2]

Para lograr un tratamiento ambulatorio exitoso se deberá informar de forma clara y concisa al paciente y sus familiares, asegurando el cumplimiento del reposo, reposición de líquidos y la pesquisa de elementos de alarma *(dolor abdominal, cambios de carácter y sangrados)*.[13] Se mantendrán controles clínicos diarios, ya sea en domicilio o concurriendo el paciente a los centros de atención periférica. Este será fundamentalmente clínico, aunque de contar con la posibilidad de realizar hemograma, éste se indicará de forma diaria con el fin de detectar la caída de las plaquetas. Recordar que la hemoconcentración *(aumento del hematocrito)* no es signo de alarma sino de gravedad.

Nunca la espera de un resultado paraclínico deberá retardar el inicio del tratamiento ante la presencia de elementos clínicos de alarma.

En la fase crítica, pero sin shock, la identificación de los elementos de alarma es la clave del éxito. En los pacientes que los presenten, la reposición rápida de fluidos con suero Ringer lactato evita la progresión al shock refractario y la muerte. No existen diferencias entre la velocidad de administración de fluidos aun-

Estudio serológico e interpretación. N = 581				
IgM	IgG	FA	FR	Interpretación
Negativo	Negativo	407	70,1%	*Sin contacto con DENV*
Negativo	Positivo	125	21,5%	*Con contacto alejado con DENV*
Positivo	Negativo	29	5,0%	Con contacto cercano con DENV
Positivo	Positivo	20	3,4%	

Tabla 1

que sí se recomienda el uso de cristaloides en lugar de coloides.[1,13,21]

El shock se tratará con los protocolos habituales de shock hipovolémico recordando que la estimulación con inotrópicos no lo corrige, sino que lo empeora.

El uso de corticoides no es efectivo para el tratamiento de estos pacientes pero se ha usado como terapia de rescate en pacientes muy graves. Asimismo las inmunoglobulinas y la reposición con concentrados plaquetarios tampoco mejoran los recuentos de plaquetas. *Ver Cuadro 1*.

Experiencia nacional - Casos importados

Nuestro país envía anualmente aproximadamente 2000 efectivos en misiones operativas de paz (MOP) a regiones tropicales donde las enfermedades exóticas para nuestro país, son endémicas, como Haití y la República Democrática del Congo (ex Zaire) con alta prevalencia de Dengue y Malaria, respectivamente. Por esa razón el servicio de Infectología del Hospital Central de las FFAA *(H.C.FF.AA)* asiste a pacientes con enfermedades poco vistas en otros centros asistenciales del país: Malaria, Dengue, Esquistosomiasis, Amebiasis por *Entamoeba histolítica*, etc.

Debido al contexto que ha vivido nuestro país con respecto a la EVD queremos compartir la experiencia generada.

Evaluación serológica de DENV al regreso de una zona endémica

Primera misión en Haití contingente 2006

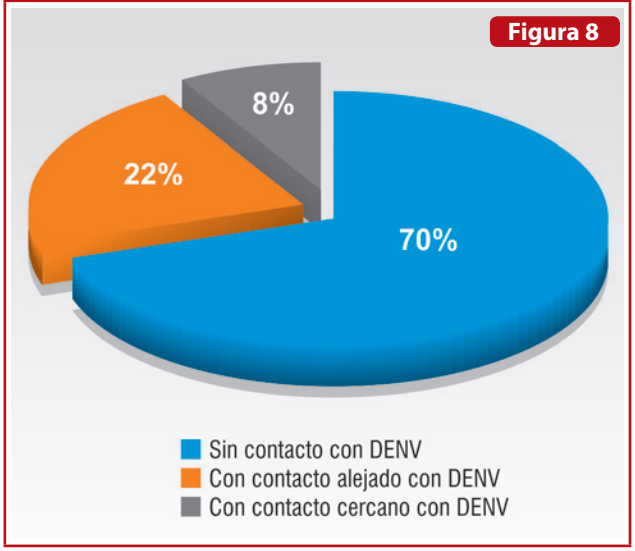
Se evaluaron 582 efectivos al regreso de una estadía de aproximadamente 1 año en una zona endémica para Dengue *(Haití)*. Se realizó determinación de serología IgG e IgM para DENV por método inmunoenzimático PANBIO®.

Los 582 efectivos desplegados eran sanos y sin antecedentes de contacto previo conocido con DENV. La media etaria fue de 35.5 años.

El sexo masculino correspondió 577 (99.1%) y el sexo femenino 5 (0.9%).

Interpretación del estudio serológico para DENV. N = 581

Figura 8



De los 582 efectivos 1 no fue evaluable por no presentar serología completa.

Ningún efectivo presentó sintomatología en suelo uruguayo.

Los resultados serológicos se detallan en la *Tabla 1* y *Figura 8*.

Del grupo de contactos alejados definido por positividad para IgG, (N=125), 48 (38.4%) había recibido vacunación contra la fiebre amarilla. Si se excluyen esos pacientes la prevalencia de contactos alejados constituiría el 14.4% manteniéndose una tendencia elevada.

En este grupo se asistió a una elevada infección por DENV siendo la mayoría de los casos asintomáticos como afirma la literatura.

Aun excluyendo los posibles casos de falsos positivos serológicos por la vacunación antiamarílica, la prevalencia continúa siendo alta.

Ante esta situación se debe enfatizar la educación en cuanto a la prevención de los contactos con el vector y se debe asesorar y recomendar no regresar a una zona endémica de DENV antes de los 5 años por la mayor probabilidad de EVD grave.

Brote de dengue importado (N=8)	
Edad (media)	35,6 años
Sexo	Masculino
ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	
Misiones previa	7
EVD	1
Vacunación antiamarílica	5
CLINICA	
Fiebre	8
Cefaleas	8
Eritema	1
Dolor abdominal	1
Elementos de alarma	1

Tabla 2

Brote súbito de EVD importada. 3 al 10 de setiembre del 2009. N = 8

En el período mencionado de 7 días se asistió a 8 pacientes con diagnóstico clínico serológico de EVD aguda *(Ver Tabla 2)*.

El rango etario fue de 20 a 51 años con una media de 35.6 años. Todos eran hombres.

Siete habían concurrido a misiones operativas de paz previamente incluyendo República Democrática del Congo, Sinaí, Camboya, Angola y Haití. *(Haití 5 de 8)*.

Como antecedente epidemiológico todos fueron vacunados contra la fiebre amarilla y uno presento EVD previa antes de los cinco años.

Todos presentaron fiebre y cefaleas, 2 eritema característico y 1 dolor abdominal.

En la paraclínica todos presentaron plaquetopenia y no se objetivaron alteraciones en el hematocrito.

Un paciente presentó dolor abdominal como signo de alarma. Este paciente se caracterizó por haber estado en Haití en los últimos cinco años y haber padecido EVD. Su presentación fue fiebre y dolor abdominal y evolucionó favorablemente en lo clínico y paraclínico con una reposición temprana de fluidos.

Esta situación pone en evidencia que, debido a las actividades realizadas por los usuarios del H.C.FF.AA. *(MOP en zonas tropicales)* nos vemos obligados a tener conocimiento de este tipo de enfermedades. Asimismo la frecuencia con que se asiste a este tipo de pacientes nos genera cierta experiencia que nos es grato compartir.

De la misma forma el servicio cuenta con una policlínica de medicina tropical y asistencia al viajero accesible para los usuarios y no usuarios del hospital.

Recibido: 26/05/2016
Aprobado: 05/09/2016

Bibliografía

1. Ralapanawa D, Kularatne S. Current Management of Dengue in Adults: a Review. Department of Medicine, University of Peradeniya, Sri Lanka. 2015;14(1):29-42.
2. Simmons, CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Bridget Wills B. N Dengue: current Concept. Engl J Med 2012;366:1423-32.
3. World Health Organization, Dengue: Guidelines for treatment, prevention and control. Geneva: 2010.
4. World Health Organization. Handbook for Clinical Management of Dengue. WHO and Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases Report. Geneva:, 2012.
5. Chena LH, Wilsonc ME. Dengue and chikungunya in travelers: recent updates. CurrOpinInfectDis 2012, 25:523-529.
6. Senn N, Luang-Suarkia D, Manong D, Max Siba P, Hannan McBride WJ. Contribution of dengue fever to the burden of acute febrile illnesses in Papua New Guinea: an age-specific prospective study. Am J TropMedHyg 2011; 85:132-137.
7. Amarasinghe A, Kuritsky JN, Letson GW, Margolis HS. Dengue virus infection in Africa. EmergInfectDis 2011; 17:1349-1354.
8. Reporte OMS-OPS dengue en las Américas 2015.
9. Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación. Cdad. Autónoma de Bs. As., República Argentina. Enfermedades infecciosas. Dengue Guía para el equipo de salud. 2015 4ta Ed.
10. Wan SW, Lin CF, Yeh TM, Liu CC, Liu HS, Wang S, Ling P, Anderson R, Lei HY, LinYS. Autoimmunity in dengue pathogenesis. REVIEW ARTICLE. J Formosan Med Association 2013;112:3-11.
11. Simmons CP, McPherson K, Van Vinh Chau N, Tam H, Young, P, Mackenzie J, Wills B. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. Vaccine. 2015;33:7061-7068.
12. Corrales-Aguilar E, Laya Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. Acta MédCostarric 2012;54(2):75-85.
13. Organización Mundial de la Salud (OMS), Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR). Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control- Nueva Edición 2009, vol. 1, 2009 ed.
14. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, Martínez E et al. Use fullness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18. countries. BMC InfectDis 2011;11:106.
15. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, Janisch T, Kroeger R, Lum LCS, Martínez E, Siqueira JB, Thuy TT, Villalobos I, Villegas E, Wills B. On behalf of the European Union, World Health Organization (WHO-TDR) supported DENCO Study Group. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. Tropical Medicine and International Health 2011;6(8):936-948.
16. Srikiatkhachorn A, Rothman AL, Gibbons RV, Sittisombut N, Malasit P, Ennis FA. Dengue - how best to classify it. Clin Infect Dis. 2011 Sep;53(6):563-567.
17. Chakravarti A, Roy P, Malik S, Siddiqui O, Thakur P. A study on gender related differences in laboratory characteristics of dengue fever. Indian J MedlMicrobiol. 2016;34(1):82-84.
18. Chao DY, Galula JU, Shen WF, Davis WS, Chang GJJ. Nonstructural Protein 1-Specific Immunoglobulin M and G Antibody Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assays in Diagnosis of Flaviviral Infections in Humans. J ClinMicrobiol 2015;53(2):557-566.
19. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardosa MJP, Devi S, Enria DA, Farrar J, Gubler DJ, Guzman MG, Halstead SB, Hunsperger E, Kliks S, Margolis HS, Nathanson CM, Nguyen VC, Rizzo N, Vázquez S, Yoksan S. NatureRevMicrobiol 2010;Dec:s31-s33.
20. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. EmergInfectDis 2009;15:436-40.
21. Herrero LJ, Zakhary A, Gahan ME, Nelson MA, Herring BL, Hapel AJ, Keller PA, Obeysekera M, Chen W, Sheng K. Dengue virus therapeutic intervention strategies based on viral, vector and host factors involved in disease pathogenesis Pharmacology & Therapeutics, 2013;137(2):266-282.
22. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. División de Epidemiologia. Guía clínica de atención de pacientes con Dengue. Uruguay 2011.