

# Dengue: frente a una eventual epidemia en Uruguay. Puesta al día

DRES. CECILIA ROMERO <sup>1</sup>, MARCOS DELFINO <sup>2</sup>,  
GUSTAVO GIACHETTO <sup>3</sup>, MARÍA CATALINA PÍREZ<sup>4</sup>

## INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral aguda causada por un arbovirus (virus de los artrópodos), perteneciente a la familia Flavivirus. Es un RNA virus, con envoltura lipídica, del cual existen 4 serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Se han descrito diferentes cepas de cada serotipo, vinculadas a variaciones en la virulencia y patogenicidad.

No se produce inmunidad cruzada entre los diferentes serotipos, por lo que una persona puede infectarse hasta cuatro veces; una vez con cada uno de los serotipos <sup>(1-3)</sup>.

Se le ha atribuido a la “dinga” (“golpe súbito causado por un espíritu maligno”) epidemias desde el año 992 dC en China <sup>(4,5)</sup>.

El primer brote de una enfermedad similar a la que hoy conocemos como fiebre de dengue fue descrito por Benjamín Rush en Filadelfia en 1780. En el año 1905 Bancroft, en Australia, identifica al *Aedes aegypti* como el vector de la enfermedad. En 1943 se aísla el virus en Japón <sup>(2)</sup>.

En Uruguay la presencia de dengue se identificó y registró por última vez en Salto en 1916. En 1958 se comunicó oficialmente la erradicación del vector. En febrero de 1997 se reintrodujo el mosquito en nuestro país. Canadá y Uruguay son los únicos países de las Américas que se mantienen libres de casos autóctonos de dengue <sup>(6,7)</sup>.

---

1. Pediatra. Ex-Residente de Pediatría. Diplomada en Profundización en Infectología Pediátrica.

2. Asistente de Clínica Pediátrica. Diplomado en Profundización en Infectología Pediátrica.

3. Prof. Agregado Depto. Farmacología y Terapéutica, Prof. Agregado Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

4. Profesora Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Diplomatura de Profundización en Infectología Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

Correspondencia: Dra. M<sup>a</sup> Cecilia Romero. Dr. A. García Morales 1184 ap. 2. Correo electrónico: romercecilia@gmail.com

## VECTOR

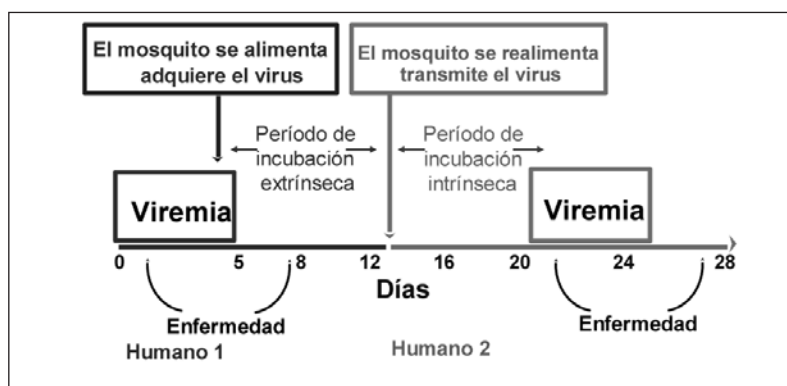
El dengue se transmite a través de la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*. La denominación del género del mosquito deriva del griego “aedés” que significa antipático u odioso<sup>(8)</sup>. La denominación aegypti procede del latín y significa procedente de Egipto. Es un vector de arbovirosis como la fiebre amarilla y el dengue. *Aedes aegypti* no es el único vector conocido de esta enfermedad. *Aedes albopictus*, un mosquito similar al *Aedes aegypti* originario de Asia y Oceanía puede actuar como vector. Este mosquito ya se ha encontrado en algunas regiones de las Américas (Estados Unidos, y al sur de Brasil)<sup>(6)</sup>. *A. scutellaris* y *A. polynesiensis*, vectores también de esta enfermedad, no se han encontrado en las Américas.

Originariamente, el *Aedes aegypti* procede de la región etiópica de África. En esa región, el mosquito aún hoy se mantiene como una especie silvestre. Desde esas áreas, *Aedes aegypti* inició su dispersión mundial vinculada a los viajes del hombre, llegando a constituirse en un mosquito cosmopolita. Su presencia fue y es detectada en la mayor parte de las áreas tropicales o subtropicales del planeta entre los 45° de latitud norte y los 35° de latitud sur, en las zonas isotermales intermedias a los 20°C<sup>(9-11)</sup>.

Desde 1980 hasta nuestros días, se asiste a una constante dispersión y reinfestación de diversas áreas de las Américas con *Aedes aegypti*. Este hecho ha motivado frecuentes e importantes brotes epidémicos de dengue en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela, México, toda Centroamérica, Antillas y Estados Unidos<sup>(12)</sup>.

Este mosquito tiene actividad diurna, con predominio entre dos horas antes de la salida del sol a varias horas luego del atardecer. Es la especie de mosquito mejor adaptada a la convivencia con el hombre: son muy silenciosos en el ataque, prefieren picar en las extremidades inferiores o en la espalda; presentan una gran capacidad de reacción ante la acción de palmoteo de la persona y son muy persistentes en sus intentos de picar. Aunque muestran preferencia por la sangre humana, se pueden alimentar también con la sangre de perros, cabras, ratas, conejos, sapos y tortugas. La hembra inicia su alimentación uno a dos días después de su emergencia y la continúa cada tres días<sup>(12)</sup>.

Durante el transcurso de su vida, una hembra puede llegar a poner entre 300 a 450 huevos, que distribuye en grupos de 25 a 100 en cada ovipostura. Los huevos resisten temperaturas desde -8°C a 40°C. Dos días después se vuelven resistentes a la desecación (diapausa)<sup>(9)</sup> hasta por un año, razón que explica su distribución universal y su difícil eliminación. Bajo condiciones adecuadas de temperatura y humedad, la larva eclosiona en dos o tres días. Requieren completar cuatro fases de desarrollo que, en condiciones óptimas de alimento y temperatura (de 25 a 29°C), se completan en 5 a 7 días<sup>(9,12)</sup>.



**FIGURA 1.** Transmisión del virus del dengue por *Aedes aegypti* (extraído de la página web del CDC)

Al parecer, *A. albopictus* sería capaz de infectar sus huevecillos por dos mecanismos: uno durante la ovogénesis y el otro por contaminación viral de los órganos sexuales de la progenitora, emergiendo así mosquitos ya infectados sin necesidad de haberse alimentado de sangre de huéspedes enfermos. No se ha demostrado que existan estos mecanismos en forma natural para el dengue <sup>(9)</sup>.

En las regiones tropicales, los adultos están presentes durante todo el año, pero en la época seca las poblaciones disminuyen. En las regiones templadas las poblaciones de adultos desaparecen en el invierno <sup>(12)</sup>.

#### REPLICACIÓN Y TRANSMISIÓN DEL VIRUS

El virus se puede transmitir por la picadura de una sola hembra. Cuando un mosquito hembra infectado pica a un huésped susceptible y le inyecta el virus a través de su saliva, comienza el llamado período de incubación intrínseca. El virus infecta los leucocitos y se replica en los ganglios linfáticos. En dos o tres días se disemina por vía hematológica (viremia), circulando en sangre, en los monocitos, células B y células T durante cuatro o cinco días y se replica luego en sitios periféricos. Durante ese lapso, el hombre es capaz de infectar un nuevo mosquito que adquiere el virus por picadura a un enfermo <sup>(1)</sup>.

El virus se multiplica en el mosquito, requiriendo unos diez días para que alcance las glándulas salivales, período que se conoce como de incubación extrínseca. El virus permanece en el vector durante toda su vida (promedio 15 a 30 días). En la figura 1 se esquematiza la transmisión del virus por el vector.

No hay transmisión directa de persona a persona. Los enfermos contagian a los mosquitos durante el período febril (que coincide con la viremia), el cual no es superior a siete días. La viremia comienza

en el período de incubación y continúa durante el período de estado, por cinco a seis días. Un día después de la defervescencia se produce el aclaramiento del virus. Se recomienda el aislamiento del paciente hasta 24 horas luego de entrar en apirexia <sup>(2)</sup>.

El mosquito no pica a temperaturas inferiores a 15°C. La variación de temperatura y humedad, así como la latitud pueden modificar la duración del ciclo vital de las cepas de mosquitos. Dichas condicionantes también influyen en su reposo, suele encontrarse cerca de las habitaciones humanas o en el peridomicilio, posando en lugares oscuros y protegidos, relativamente cerca del suelo <sup>(12)</sup>. Se ha medido la distancia del desplazamiento de vuelo de los mosquitos entre las casas; la hembra de *Aedes aegypti* puede volar en un radio promedio de 40 a 60 metros. En la distancia de vuelo influyen diversos factores: cercanía de criaderos, accesibilidad para alimentarse, lugares adecuados para el reposo. El viento ocasionalmente los desplaza más lejos y también pueden ser trasladados a mayores distancias en vehículos terrestres (ferrocarril, autobuses, automóviles particulares, llantas usadas), marítimos o aéreos <sup>(2,12)</sup>.

Para que ocurra una epidemia de dengue se requiere:

- la presencia del vector;
- la presencia del virus;
- un gran número de personas susceptibles.

Los brotes pueden ser explosivos o progresivos, dependiendo de la densidad y susceptibilidad del vector, la cepa del virus de dengue, el nivel de inmunidad en la población y la intensidad del contacto vector-humano<sup>(3)</sup>.

#### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El período de incubación de la enfermedad es 4 a 7 días. Clásicamente se describen cuatro formas de presentación clínica:

- Fiebre indiferenciada.
- Fiebre de dengue.
- Dengue hemorrágico.
- Síndrome de shock por dengue.

En el 80 % de los lactantes y niños la infección es asintomática; en los adultos la infección suele ser más grave. La fiebre indiferenciada constituye la forma de presentación clínica más frecuente (10%); la fiebre de dengue con o sin manifestaciones hemorrágicas ocurre en el 5% de los casos. El dengue hemorrágico representa menos del 5 % del total de casos clínicos. Esta forma agrega, a los síntomas de dengue clásico, manifestaciones hemorrágicas con aumento de la permeabilidad vascular y alteraciones en la coagulación.

**TABLA 1****Factores relacionados con el virus**

## Serotipos

- DEN-2 > DEN-3 > DEN-4 > DEN-1.

**Factores relacionados con el huésped**

- Existencia de anticuerpos antidengue por infección previa o anticuerpos maternos en caso de menores de 1 año
- Factores genéticos
- Edad: lactantes y ancianos.

**Factores epidemiológicos**

- Áreas con dos o más serotipos virales circulando simultáneamente a altos niveles (transmisión hiperendémica).

El síndrome de shock por dengue representa la forma más grave de dengue hemorrágico. Las formas más graves de dengue no suelen ocurrir durante la primoinfección, por lo que no es esperable observar casos de dengue hemorrágico o de síndrome de shock por dengue en áreas donde el virus se introduce por primera vez. Se describen diversos factores de riesgo para el desarrollo de dengue hemorrágico. Estos factores se resumen en la tabla 1.

Se ha postulado la siguiente hipótesis para el desarrollo de dengue hemorrágico. Los sujetos que han experimentado una infección por virus de dengue desarrollan anticuerpos en el suero que pueden neutralizar el virus del dengue del mismo serotipo (homólogo). En una infección subsiguiente por un nuevo serotipo, los anticuerpos preexistentes (heterólogos) forman complejos con el nuevo serotipo del virus infectante, pero no lo neutralizan. Estos complejos virus – anticuerpos no neutralizantes permiten el ingreso del virus a una mayor proporción de células mononucleares, aumentando de este modo la producción del virus. Los monocitos infectados liberan mediadores vasoactivos produciendo un aumento en la permeabilidad vascular y las manifestaciones hemorrágicas que caracterizan el dengue hemorrágico y el síndrome de shock del dengue. El shock asociado a fiebre hemorrágica dengue sigue a la extravasación del plasma dentro de sitios extravasculares, incluidos la cavidad pleural y abdominal, por lo general aparece con la desaparición de la fiebre<sup>(1-3,9)</sup>.

**FIEBRE DE DENGUE EN NIÑOS**

En función de las consideraciones previas, y debido a que Uruguay se ha mantenido hasta la fecha libre de casos de dengue autóctono, la infección en niños se manifestaría principalmente como una enfermedad febril aguda inespecífica caracterizada por fiebre, malestar general, faringitis congestiva, síntomas respiratorios altos y exantema.

La fiebre característicamente es de comienzo abrupto, elevada (puede llegar a 41°C), frecuentemente acompañada de cefalea frontal intensa, dolor retroorbitario y escalofríos; con rápida progresión a la postración. En algunos casos aparece un eritema generalizado o rubor facial, que palidece a la dígítopresión, en las primeras 24 a 48 horas de la fiebre. Se acompaña de intenso dolor músculo esquelético (fiebre “rompe huesos”); puede ocurrir dolor de espalda, lumbar, abdominal e hiperestesia de piel. Durante el día 2º al 6º de fiebre pueden ocurrir náuseas, vómitos y anorexia. Frecuentemente existe elevación de las transaminasas secundario a hepatitis. En ocasiones, al 2º o 3º día de fiebre pueden ocurrir fenómenos hemorrágicos menores (epístaxis, gingivorragias). Esto no debe ser confundido con la forma hemorrágica.

Con la defervescencia aparece un exantema máculopapular de tipo morbiliforme, en ocasiones escarlatiniforme, que respeta palmas y plantas y puede durar entre 1 y 5 días, pudiendo seguirse de descamación. Puede presentar petequias agrupadas en superficies extensoras de los miembros y edema de palmas y plantas. La viremia se mantiene mientras hay fiebre y el virus se depura luego de 24 horas de producida la defervescencia. Puede ocurrir una segunda etapa febril durante la cual la fiebre es menos elevada, luego de aparecer el exantema (fiebre bifásica).

El malestar y los síntomas generales probablemente reflejen la respuesta de las citoquinas del paciente. Sin embargo la mialgia, una característica de la enfermedad, puede indicar cambios patológicos en el músculo, dado por un infiltrado mononuclear perivascular con acumulaciones lipídicas y a veces con necrosis muscular, elevación de los niveles de creatinfosfoquinasa. Hay supresión medular con citopenias periféricas.

Las complicaciones neurológicas han sido atribuidas principalmente a edema cerebral, alteraciones metabólicas y hemorragia intracraneal, muchas veces generalizadas. En algunos casos se ha visto invasión viral en el SNC y encefalitis.

Se describe una forma neonatal por transmisión vertical, cuando la madre se infectó 0 a 8 días previos al parto, caracterizada por fiebre, cianosis, apnea, erupción macular, hepatomegalia y plaquetopenia severa<sup>(2,9)</sup>.

#### **DEFINICIÓN DE CASO**

Resulta indispensable establecer criterios para la sospecha clínica de un caso de dengue. El Ministerio de Salud Pública ha desarrollado un Plan Nacional de Contingencia para una epidemia de Dengue. En dicho plan se han adoptado definiciones operativas<sup>(13)</sup> (tabla 2). Sin embargo dicha definición no contempla los posibles casos en niños pequeños y lactantes. Es por ello que el Comité de Infectología de la So-

**TABLA 2****Definición de caso sospechoso de dengue clásico**

Toda persona que resida o haya viajado en los últimos 15 días a una zona con circulación del virus del dengue, que presente enfermedad febril aguda con una duración de hasta 7 días y se acompaña de dos o más de los siguientes síntomas:

- Cefalea
- Dolor retroorbitario
- Mialgias
- Artralgias
- Erupción cutánea
- Manifestaciones hemorrágicas leves y leucopenia

**Definición de caso sospechoso de fiebre hemorrágica por dengue**

Todo caso sospechoso o confirmado de dengue clásico, con una o más de las siguientes manifestaciones:

- Prueba del torniquete positiva, petequias, equimosis o púrpura, hemorragia gingival o del tracto gastrointestinal (hematemesis, melenas)
- Trombocitopenia (100.000 elementos/mm<sup>3</sup> o menos)
- Extravasación del plasma por aumento de la permeabilidad capilar manifestada por 20% de aumento del hematocrito sobre los valores normales. Disminución del 20% del hematocrito luego del tratamiento, presencia de signos de pérdida de plasma (derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia)

**Definición de caso sospechoso de síndrome de shock por dengue**

Todo lo anterior más evidencia de insuficiencia circulatoria con manifestaciones de pulso rápido y débil, disminución de la presión del pulso o hipotensión para la edad, piel fría, húmeda y agitación.

ciudad Uruguaya de Pediatría ha ampliado la definición de sospecha de caso de dengue clásico.

En lactantes y niños pequeños se considera caso sospechoso cuando se presenta una enfermedad febril aguda, especialmente si la fiebre es elevada ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$  axilar), acompañada de por lo menos dos de los siguientes criterios: irritabilidad y mal estado general (decaimiento, rechazo del alimento); exantema máculopapular morbiliforme o escarlatiforme que respeta palmas y plantas; leucopenia ( $< 5.000$  elementos/mm<sup>3</sup>); plaquetopenia ( $> 100.000$  elementos/mm<sup>3</sup>).

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Es difícil diferenciar la fiebre dengue de otras enfermedades febriles agudas. Clásicamente se plantea diagnóstico diferencial con influenza, rubéola y sarampión<sup>(1,2)</sup>. Debido a que en Uruguay estas dos últimas enfermedades están controladas por inmunización, el principal diagnóstico diferencial lo constituye la infección por influenza. Este hecho es un motivo más para recomendar la inmunización con vacuna antigripal a todos los niños de 6 a 24 meses. lo que contribuiría a disminuir una causa de enfermedad febril aguda fácilmente confundible con el dengue.

**TABLA 3****Definición de caso confirmado por:**

- **Laboratorio:** por alguna de las siguientes técnicas: detección de IgM específica por ELISA de captura, cuadruplicación de títulos de IgG en sueros pareados, PCR, aislamiento viral, inmunohistoquímica, IHA.
- **Nexo epidemiológico:** con caso confirmado por laboratorio o en el curso de una epidemia.
- **Criterio clínico-epidemiológico.**

**Definición de caso importado**

- Caso confirmado que fue detectado en un país diferente de donde ocurrió la transmisión.

**Definición de caso autóctono**

- Caso confirmado en el mismo país donde ocurrió la transmisión.
- **Antecedente epidemiológico:** toda persona que resida o haya viajado en los últimos 15 días a una zona con circulación viral del dengue.

MSP, Uruguay, 2007.

Ayudan al diagnóstico de dengue los siguientes hallazgos:

- leucopenia  $< 5.000$  elementos/mm<sup>3</sup>;
- neutropenia  $< 3.000$  elementos/mm<sup>3</sup>;
- trombocitopenia con recuentos  $> 100.000$  elementos/mm<sup>3</sup>;
- elevación de transaminasas hepáticas.

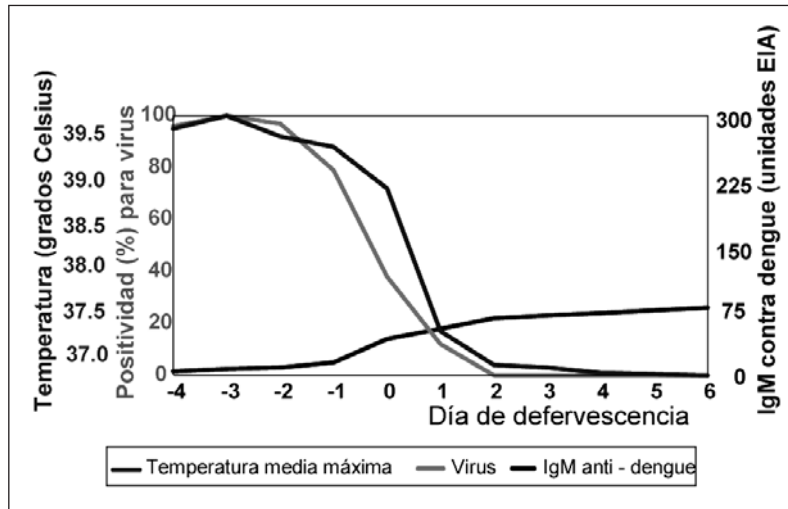
**CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO**

En la tabla 3 se muestran las definiciones de caso confirmado, importado y autóctono del Ministerio de Salud Pública. Es necesario destacar que, si bien hasta la fecha en Uruguay no se han confirmado casos de dengue autóctono, sí se han registrado casos de dengue importado. Este hecho, sumado a la presencia del vector en nuestro país, hace que actualmente para sospechar un caso de dengue clásico no sea necesario el antecedente de haber viajado a una zona con circulación del virus <sup>(13)</sup>.

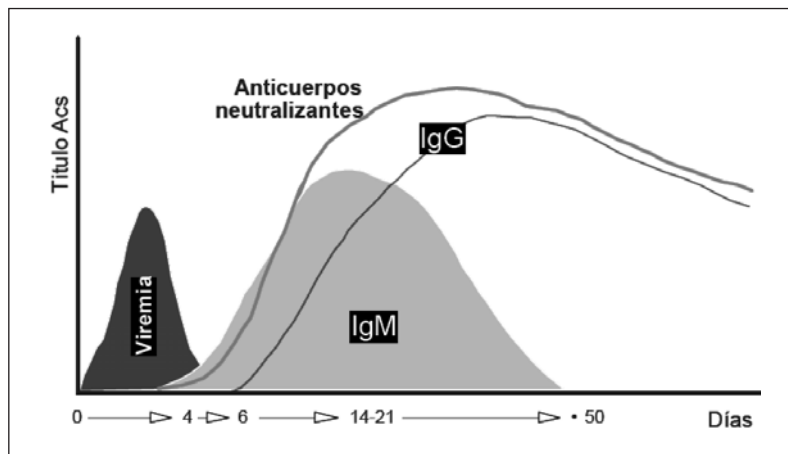
El diagnóstico indiscutible de dengue necesita la confirmación de laboratorio, por la aparición y aumento de anticuerpos específicos y el aislamiento del virus, este último tan pronto como sea posible o dentro de los 5 días luego del inicio de los síntomas.

Los métodos indirectos son mediante el estudio de la respuesta de anticuerpos. En las figuras 2 y 3 se representa la relación entre viremia, fiebre y respuestas IgM e IgG. La IgM comienza a elevarse aproximadamente 24 horas antes de la defervescencia. La muestra para determinar IgM se debe extraer después de cuatro días de iniciada la fiebre. La IgG cuadruplica sus títulos de anticuerpos anti-dengue al parrear el suero del período agudo y el de convalecencia.





**FIGURA 2.** Temperatura y positividad del virus e IgM antidengue por día de fiebre. Adaptado de Vaughn et al, *J Infect Dis* 1997; 176: 322-30. Extraído de la página web del Centers for Disease Control.



**FIGURA 3.** Dinámica de la viremia y la respuesta de anticuerpos en una infección por dengue. Extraído de la página web del Centers for Disease Control.

Se recomienda obtener la segunda muestra del par para determinación de IgG entre los 6 y 21 días posteriores a la aparición de la enfermedad <sup>(3)</sup>.

Los métodos de diagnóstico directo implican el aislamiento del virus por cultivo celular, inoculación de mosquito y/o sondas complementarias o PCR. La detección de anticuerpos por ELISA es aún la técnica más ampliamente usada para el diagnóstico serológico,

pero no identifica serotipos, de manera que las técnicas moleculares son necesarias. Estos tests serológicos tienen reacciones cruzadas con otros flavivirus y otros virus que causan síntomas similares <sup>(14,15)</sup>.

La PCR es definitivamente el test más satisfactorio que puede ser usado en estas infecciones. Los datos son variables en la literatura consultada en cuanto al período en que puede ser positiva. Algunos trabajos señalan que el virus es encontrado en suero, plasma y tejidos, especialmente del sistema inmune, hasta aproximadamente los 7 días, coincidiendo con el período febril <sup>(14)</sup>. En otros se señala que es posible detectar virus de dengue hasta 10 días después del comienzo de los síntomas <sup>(15)</sup>.

#### ESTUDIO VIROLÓGICO Y ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

La extracción de sangre debe realizarse después de cuatro días de inicio de la fiebre para serología y antes de la defervescencia para estudios virológicos (PCR o cultivo). Esta muestra se envía al Laboratorio de Higiene Pública del Ministerio de Salud Pública. Debemos destacar que en la actual situación epidemiológica del Uruguay, donde no hay casos de dengue autóctono, las regulaciones internacionales de vigilancia de esta enfermedad exigen que el diagnóstico sea confirmado por PCR realizada por el CDC regional de referencia (Puerto Rico) <sup>(16)</sup>.

Otros estudios paraclínicos a realizar son el hemograma con lámina para valorar citopenias y el funcional y enzimograma hepático para valorar la presencia de toque de la función hepatocítica.

#### TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se dispone de tratamiento específico. El tratamiento es sintomático, con analgésicos y reposición de volumen. Está contraindicado el uso de ácido acetilsalicílico por el riesgo de hemorragias y síndrome de Reye. Los pacientes deben ser aislados, durante el período febril, con mosquiteros y uso de repelentes para evitar la transmisión de la infección a los vectores <sup>(1,2,9)</sup>.

El MSP ha establecido los siguientes criterios de vulnerabilidad para definir la hospitalización:

- patología crónica descompensada;
- pluripatología relevante;
- pacientes inmunocomprometidos;
- lactantes;
- inaccesibilidad a los servicios de salud;
- situación de calle;
- imposibilidad de realizar aislamiento domiciliario;

- sin posibilidad de realizar tratamiento sintomático domiciliario completo y supervisado (incluye la falta de acceso a agua potable)<sup>(13)</sup>.

No existe hasta el momento vacuna disponible.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Tsai T, Vaughn D, Solomon T.** Flavivirus (fiebre amarilla, dengue, fiebre del dengue hemorrágico, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas). En: Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 6 ed. Madrid: Elsevier, 2006: 1926-50.
2. **Halstead S.** Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5 ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 2200-8.
3. **Gubler DJ.** Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller P, eds Tropical infectious diseases: principals, pathogens and practice [en línea] Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999: 1265-74 <<http://www.cdc.gov>> [consulta: 22 mayo 2007].
4. **Senanayake S.** Dengue fever and dengue haemorrhagic fever. A diagnostic challenge [en línea]. Aust Fam Physician 2006; 35 (8). <<http://www.cdc.gov>> [consulta: 22 may 2007]
5. **Fernández Harp JA.** El dengue [en línea]. A tu Salud 2005; 28. <[http://revistaat-salud.com/articulo\\_old.php](http://revistaat-salud.com/articulo_old.php)> [consulta 15 jun 2007]
6. **Salvatella R.** *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) y su papel como vectores en las Américas. La situación de Uruguay. Rev Méd Uruguay 1996; 12(1): 28-36.
7. **Sosa P.** Informe del Médico del Servicio Público del Departamento de Salto, relativo a una epidemia de dengue desarrollada en la capital de aquel departamento. Bol Cons Nal Hig 1916; 11(115): 222-3.
8. **Avenidaño B, Paradas T.** Ciencia y Tecnología. Genom *Aedes aegypti* [en línea]. Bohemia digital 2007 <<http://www.bohemia.cubasi.cu>> [consulta: 15 jun 2007].
9. **Tapia-Conyer R, Sarti E, Kuri P, Ruiz-Matus C, Velázquez O.** Vectores. En: Tapia Conyer R, ed. El Manual de Salud Pública. 2 ed . México: Intersistemas, 2006: 381-401.
10. **Consoli R, De Oliveira R.** Principais mosquitos de importancia sanitária no Brasil. Río de Janeiro: Fiocruz, 1994.
11. **Nelson M.** *Aedes aegypti*: biología y ecología. Washington: OPS, 1986. (PNSP/86.63).
12. **Organización Panamericana de la Salud.** Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: su prevención y control. Washington: OPS, 1995 (Publicación Científica N° 548.)
13. **Chaverri G.** *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762 (Mosquito del dengue o Zancudo del dengue) [en línea] Especies disponibles 2001 <<http://www.darnis.inbio.ac.cr>> [consulta: 15 jun 2007].
14. **Etchebarne L, Vázquez R, Rodríguez Nigro JC, Lillo D, Velázquez S, Alfonso A, et al.** Plan de contingencia Nacional para una epidemia de Dengue. Montevideo: MSP. 2006.
15. **Shu Pei-Yun, Huang J.** Current advances in Dengue diagnosis. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11: 642-50.

16. **Olivera de Paula S, Lopez da Fonseca B.** Dengue: A review of laboratory test a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(6): 390-8.
17. **Loyd L.** Mejores prácticas para la prevención y el control del dengue en las Américas [en línea]. 7 ed. Washigton DC: Enviromental Health Project OPS, 2003. <<http://www.ehproject.org>> [consulta 15 jun 2007].