

---

# DENGUE EN PEDIATRIA: Revisión

---

Clara Beatriz Córdoba, Adolfo Ramón Blanco, Juan Sebastián Malawka Henain  
Dra. Verónica Vanessa del Carmen Ojeda.

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos que más morbimortalidad ocasiona mundialmente. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, por lo que es considerada hoy en día como una enfermedad infecciosa emergente y un problema de salud pública global. Es la arbovirosis humana más importante en el mundo.

**OBJETIVO:** Realizar una revisión actualizada sobre el tema: "Dengue en pediatría" teniendo en cuenta el estado de alerta epidemiológica de la región.

**MATERIALES Y METODOS:** Para la realización del presente trabajo nos basamos en la búsqueda de artículos científicos en revistas médicas a través de la base de datos: Medline, Cochrane. También utilizamos Tratados de Pediatría: Nelson, Meneghello.

**CONCLUSIONES:** Algunas manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio simples podrían ayudar a detectar tempranamente el dengue en los niños. El gran flujo de personas de países vecinos con dengue, la rapidez del transporte, y la multiplicación no controlada del *Aedes aegypti* en los grandes centros urbanos, colocan a la Argentina en riesgo de una de las enfermedades que causan mayor preocupación para la salud pública de vastas regiones del mundo. Los ensayos con vacunas aún están en fase II, por lo que es vital la erradicación del vector para lograr el control de esta pandemia. Para diseñar las estrategias de prevención y control es preciso disponer de adecuados registros epidemiológicos.

**PALABRAS CLAVES:** Dengue, Niños, Fiebre bifásica, Arbovirosis, *Aedes aegypti*.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** The Dengue is the viral disease transmitted by arthropods that more morbimortality causes throughout the world. His effect has increased in the last decades, by what it are considered to be nowadays an infectious emergent disease and a problem of public global health. It is the most important human arbovirosis in the world.

**AIM:** To realize a review updated on the topic: "Dengue in pediatrics" bearing the state of alert in mind epidemiological of the region.

**MATERIALS AND METHODS:** For the accomplishment of the present work we base on the search of scientific articles on medical magazines across the base of information: Medline, Cochrane. Also we use books of Pediatrics: Nelson, Meneghello.

**CONCLUSIONS:** Some clinical manifestations and simple tests of laboratory might help to detect early the fastidiousness in the children. The persons' great flow of neighboring countries with dengue, the rapidity of the transport, and the multiplication not controlled of the *Aedes aegypti* in the big urban centers, they place the Argentina in risk of one of the diseases that cause major worry for the public health of vast regions of the world. The tests with vaccines still are in phase the II, for what the eradication of the vector is vital to achieve the control of this pandemic. To design the strategies of prevention and control is precise to have suitable epidemiological records.

**KEY WORDS:** Dengue, Children, Two-phase fever, Arbovirosis, *Aedes aegypti*.

## INTRODUCCION

El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos que más morbimortalidad ocasiona mundialmente<sup>(1-3)</sup>. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, por lo que es considerada hoy en día como una enfermedad infecciosa emergente y un problema de salud pública global<sup>(1)</sup>.

Es la arbovirosis humana más importante en el mundo<sup>(4-6)</sup>. Se considera que la población mundial en riesgo de contraer dengue supera los 2.000 millones de personas; y es la décima causa de muerte debida a enfermedades infecciosas<sup>(7)</sup>.

Durante las últimas décadas, en América se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue, especialmente en Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela<sup>(4)</sup>,

y Paraguay<sup>(6,8)</sup>. La población más afectada es la pediátrica; pero en los últimos años, en América se ha revertido en parte esta situación<sup>(7)</sup>.

Uno de los principales problemas en el tratamiento del dengue es la dificultad para distinguir tempranamente esta arbovirosis de otras causas de síndrome febril agudo (SFA). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades como *influenza*, gastroenteritis, rubéola, fiebre tifoidea y leptospirosis, entre otras entidades infecciosas, cuya presentación clínica es muy similar a la generada por el dengue<sup>(4)</sup>. Los niños mayores sufren una sintomatología más específica, mientras que en los pequeños predominan los síntomas inespecíficos, como en la mayoría de infecciones virales propias de la infancia; por ello, la infección por el virus dengue (VDEN) puede pasar desapercibida<sup>(1)</sup>.

Debido a la baja especificidad de sus síntomas, para la vigilancia epidemiológica del dengue se ha hecho énfasis en la identificación de anticuerpos específicos y el aislamiento del virus. Sin embargo, dado que los resultados de estas pruebas no están disponibles en los primeros días de la enfermedad, cuando se requieren para establecer pautas de tratamiento, es necesario hallar herramientas clínicas que permitan un diagnóstico temprano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una definición de caso presuntivo en la que, para ser considerado un caso de SFA como dengue, el paciente debe presentar fiebre asociada a dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia. La sensibilidad de esta definición es elevada; sin embargo, su especificidad para detectar casos de dengue en una cohorte de SFA puede ser tan baja como del 1 %, lo que podría llevar a una sobreestimación de la enfermedad. Aunque la suma de criterios clínicos de la OMS mejora la especificidad, esto genera una disminución importante de la sensibilidad<sup>(4)</sup>.

Se han realizado algunos estudios prospectivos en adultos, en los cuales se han desarrollado modelos diagnósticos para diferenciar el dengue de otras causas de SFA. Sin embargo, la evidencia disponible en niños es escasa y la mayoría de los trabajos son de carácter retrospectivo<sup>(4)</sup>.

**Objetivo.** Realizar una revisión actualizada sobre el tema: "Dengue en pediatría" teniendo en cuenta el estado de alerta epidemiológico de la región.

## MATERIALES Y METODOS

Para la realización del presente trabajo nos basamos en dos tipos de fuentes: material escrito y material on-line.

➤ **Material Escrito:** se ha utilizado bibliografía clásica de libros de Pediatría como ser: Nelson, Meneghello. Además de diversas revistas científicas nacionales y extranjeras que tengan publicados trabajos y estudios clásicos sobre el tema tales como: New England Journal of Medicine, SAP. También utilizamos artículos de la hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNNE.

➤ **Internet:** para acceder a estudios y publicaciones actualizadas se recurrieron a los buscadores Medline, Cochrane (trabajos y estudios científicos) y Google (para acceder a sitios de organismos oficiales.) Las palabras claves utilizadas fueron: Dengue, Children, Two-phase fever, Arbovirosis, *Aedes aegypti*. Los textos en inglés se leyeron con traductores on-line: [www.reverso.com](http://www.reverso.com), y fueron analizados y corregidos por traductor de inglés técnico. La búsqueda se restringió a artículos

publicados en el período enero de 2001- enero de 2007.

## DESARROLLO

**Definición:** El dengue (del idioma africano swahili: Ki denga pepo: enfermedad súbita causada por malos espíritus)<sup>(7)</sup> es un padecimiento viral, sistémico, agudo, transmitido a las personas por el mosquito *Aedes aegypti*.<sup>(9,10)</sup>

**Epidemiología:** Se estima que anualmente ocurren entre 50 y 100 millones de casos de fiebre por dengue (FD)<sup>(4,6,11)</sup> y 250.000-500.000 de dengue hemorrágico (DH) o síndrome de shock por dengue (SSD) que ocasionan unas 30.000 muertes<sup>(1,3,12)</sup>. El sexo femenino es el más afectado, el grupo etéreo más comprometido está entre los 13-14 años<sup>(13)</sup>. Es además, una de las causas más frecuentes de hospitalización y muerte de niños en zonas endémicas<sup>(12)</sup>.

A pesar de los programas de control de vectores y del amplio conocimiento que se tiene del problema, en los últimos años se han presentado epidemias en múltiples áreas altamente urbanizadas de América Central y del Sur. En Colombia, el dengue es una entidad endemo-epidémica<sup>(6)</sup> y durante el año 2004, fue el país con más casos de dengue hemorrágico (DH) y muertes por esta causa en América<sup>(3)</sup>.

El dengue se presenta en contextos con climas cálidos (de 15 a 40 °C) y con niveles de precipitación pluvial moderados y altos, donde se generan condiciones ambientales favorables para la reproducción del mosquito<sup>(14)</sup>. Son muchos los factores responsables de la actual pandemia por virus dengue (VDEN), entre los que cabe destacar; el crecimiento de la población mundial, el aumento de la migración y la urbanización no planeada que genera viviendas con inadecuados sistemas de almacenamiento de agua<sup>(8,9)</sup>. También el uso de cilindros y tanques destapados, la recolección deficiente de desechos sólidos (como recipientes pequeños y neumáticos)<sup>(9)</sup> y la intensificación del tránsito internacional de personas y de productos, como las más importantes<sup>(14)</sup>. Un factor adicional, quizás el más importante, es la falta de participación comunitaria autogestiva en los programas preventivos oficiales con enfoque vertical<sup>(9)</sup>.

Las difíciles condiciones ambientales y socioeconómicas en Latinoamérica condicionan brotes de dengue que tienen repercusiones negativas también en las economías nacionales. Las epidemias originan grandes costos de hospitalización, asistencia a enfermos y campañas de emergencia para el control de vectores<sup>(8,9)</sup>.

**Etiología:** El virus dengue (VDEN) pertenece al género *Flavivirus* y existen 4 serotipos: VDEN-1, -2, -3 y -4<sup>(1)</sup>. Las especies *A. aegypti* (distribución más urbana) y *A. albopictus* (distribución

ción más rural) son las más extendidas en el mundo, incluida la cuenca mediterránea, y son de hábitos alimentarios diurnos <sup>(15)</sup>.

El ser humano es el principal reservorio de la infección, aunque es posible que haya también un ciclo mono-mosquito en zonas de Asia y África occidental <sup>(15,16)</sup>. El virus se transmite al ser humano por la picadura del mosquito hembra *Aedes*, que se ha adaptado bien a las ciudades, fundamentalmente a los ambientes peridomiciliarios, donde ubica criaderos en depósitos de agua limpia y estancada como neumáticos, latas y otros recipientes donde se acumula agua de lluvia <sup>(1)</sup>.

La infección por un serotipo produce inmunidad permanente contra una reinfección por ese serotipo, aunque débil y transitoria contra los otros serotipos <sup>(15,16)</sup>.

**Cuadro clínico:** Las características clínicas de la fiebre del dengue dependen a menudo de la edad del afectado; así, lactantes y preescolares pueden sufrir un cuadro febril indiferenciado, con erupción maculopapulosa; pero en los adolescentes la duración de la fiebre y el conjunto sintomático son de mayor intensidad <sup>(17)</sup>.

Distinguiremos entre lo que es la fiebre del dengue clásica y el dengue hemorrágico-dengue con síndrome de shock. <sup>(15)</sup>

**Fiebre del dengue clásica:** La forma clásica (DC) es una afección de corta duración y relativamente benigna <sup>(15,18)</sup>. La viremia se produce desde las 48 horas antes de la aparición de los síntomas hasta cinco días después, período crítico para mantener el ciclo de transmisión <sup>(7)</sup>. Su período de incubación varía entre 3 y 14 días (7 días de promedio) <sup>(15,19)</sup>.

En los lactantes y niños pequeños, la enfermedad puede ser inespecífica o caracterizarse por fiebre entre 1 y 5 días, inflamación faríngea, rinitis y tos ligera <sup>(19)</sup>.

En la mayoría de los niños mayores se presenta como un cuadro pseudogripal postrante, caracterizado por comienzo súbito de fiebre, que alcanza con rapidez los 39,4-41,1°C; suele estar acompañada de cefalea (frecuentemente retroorbital pulsátil), dolor retroocular sobre todo cuando se aplica presión sobre los ojos, inyección conjuntival, debilidad, artromiálgias, posibles petequias, eritema faríngeo, náuseas, vómitos, y alteraciones en la percepción del sabor de los alimentos y las bebidas <sup>(15,18)</sup>. La fiebre puede estar precedida por un dolor de espalda intenso (fiebre de espalda rota) <sup>(19)</sup>. En algunas ocasiones, este cuadro clínico también se acompaña de diarrea y síntomas respiratorios <sup>(3)</sup>. La diarrea aparece sobre todo en niños pequeños <sup>(19,20)</sup>. Durante las primeras 24-48 horas del proceso febril, se puede ver un exantema macular, generalizado y transitorio, que se blanquea al aplicar presión. Uno a dos días después de la defervescencia aparece un ex-

antema maculopapular morbiliforme generalizado, que respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies, y desaparece en un plazo de 1 a 5 días; se puede producir desca-mación. Mas o menos cuando aparece el segundo exantema, la temperatura, que ha disminuido previamente hasta el nivel normal, puede aumentar ligeramente y mostrar el característico patrón de fiebre bifásico <sup>(19)</sup>.

Las formas oligosintomáticas de dengue ocurren más a menudo en niños <sup>(21)</sup>.

**Dengue hemorrágico-síndrome de shock:** Ocu-rre mediante un mecanismo denominado refor-zamiento inmunológico (*immune enhance-ment*), propiciado usualmente por infecciones secuenciales por serotipos heterólogos <sup>(18)</sup>. Estas formas complicadas aparecen con mayor frecuencia en los niños que han tenido dengue previamente y en aquellos neonatos a los que la madre les ha transferido anticuerpos frente al dengue. Se ha visto que estos pacientes que presentan anticuerpos frente a virus dengue, tienen mayor riesgo, si se contagian nueva-mente, de presentar la forma hemorrágica, sobre todo en los casos de infección secundaria por VDEN 3 <sup>(16)</sup>. La presencia de anticuerpos de una infección previa pero en cantidades no neutralizantes produciría aumento de la repli-cación vírica conducente a cuadros clínicos graves, caracterizados por aumento de la permeabilidad vascular, hipovolemia y alteraciones de la coagulación <sup>(15,18)</sup>.

Para la definición del **dengue hemorrágico (DH)** la OMS tiene establecidos unos criterios cuyo cumplimiento es indispensable para la aceptación del caso en estadísticas sanitarias internacionales, tienen que estar presentes a la vez los cuatro parámetros siguientes: <sup>(15,16)</sup>

1. Fiebre de varios días de duración, frecuentemente bifásica.
2. Manifestaciones hemorrágicas que pueden ser cualquiera de las siguientes: prueba del lazo o torniquete positiva, petequias, equimosis o púrpura, evidencia de sangrado por las mucosas.
3. Trombocitopenia (< 100.000 plaquetas).
4. Evidencia de permeabilidad vascular por cualquiera de las siguientes manifestaciones: elevación del hematócrito mayor del 20% de la normalidad, caída del hematócrito tras terapia hídrica igual o superior al 20% del valor de base registrado, signos de permeabilidad plasmática (derrame pleural, ascitis, hipoproteïnemia).

**Prueba del lazo o del torniquete:** Esta prueba consiste en mantener inflado el manguito para la toma de la presión sanguínea durante 5 min entre la presión sistólica y la diastólica. Se determina positividad cuando al soltar el manguito se pueda comprobar la presencia de 20 o más petequias en un espacio de 2,5 cm <sup>(22)</sup>. La

prueba de lazo positiva es más frecuente en los niños en comparación a los adultos.<sup>(13)</sup>

Para la definición de **síndrome de shock por dengue (SSD)**, todos los parámetros anteriores deben estar presentes y, además, la evidencia de fallo circulatorio (hipotensión, taquicardia, pulso débil, piel fría y húmeda, agitación)<sup>(15)</sup>. El choque en el niño se observa más que en el adulto, pero éste se presenta con menor gravedad, y puede revertirse inclusive una vez instaurado plenamente, asociándose con una mortalidad relativamente menor<sup>(23)</sup>.

Con relación a las manifestaciones clínicas, se ha documentado que en los comienzos del DH son más pronunciados la náusea y el vómito. Como su posible causa se ha descrito que se producen múltiples hemorragias petequiales en la mucosa gastrointestinal, las cuales generan irritación de la misma y hacen que el paciente experimente tales síntomas<sup>(11)</sup>. Engrosamiento o edema de las paredes de la vesícula biliar, hepatoesplenomegalia, ascitis, efusión pleural y pericárdica han sido descritos por estudios ecográficos entre el segundo a séptimo día de enfermedad en pacientes con diagnóstico positivo para dengue<sup>(23)</sup>.

Algunos autores consideran la hepatomegalia como un signo premonitorio de DH. Entre los mecanismos propuestos se encuentra una hepatitis subictérica, con necrosis de hepatocitos y aparición de células de Kupffer, junto con la formación de cuerpos de Councilman, similares a los observados en la fiebre amarilla. En algunos casos, la percepción de un hígado aumentado de tamaño se debe a un desplazamiento del mismo, secundario a la acumulación de líquidos extravasados por el aumento en la permeabilidad capilar, lo que implica una presentación más grave del DH. La presencia de hepatomegalia puede variar de una epidemia a otra, lo cual puede sugerir que la cepa y/o el serotipo del virus puede influir en ello<sup>(11)</sup>.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son la pérdida de conciencia y las convulsiones. El virus produce encefalitis por acción directa sobre el SNC y un alto porcentaje de los pacientes con encefalitis suelen tener secuelas neurológicas. También se han descrito casos de Síndrome Guillén Barré asociados a una infección aguda de Dengue<sup>(16)</sup>.

Algunas manifestaciones hemorrágicas menores, como las hemorragias gingival y nasal, y la hematuria microscópica, están estadísticamente asociadas al cuadro de DH. Estos hallazgos reflejan, a su vez, una alteración de la hemostasia, resultado de la interacción de múltiples factores. Sumado a la trombocitopenia, en la génesis del DH se liberan sustancias procoagulantes y fibrinolíticas que conducen al agotamiento de los factores de la coagulación; también se ha descrito una disfunción plaqueta-

ria con disminución de su agregación por efecto del difosfato de adenosina. En consecuencia, en el DH existe un deterioro de los mecanismos homeostáticos que genera hemorragias menores, las cuales se muestran como potenciales indicadores tempranos de gravedad<sup>(11)</sup>.

Existen estudios que postulan que son factores predictores de sangrado espontáneo en el Dengue la aparición de un patrón bifásico de fiebre, la hemoconcentración, el recuento plaquetario inferior a 50.000 plaquetas y la elevación de la ALT<sup>(16)</sup>. Por otra parte, se observa que hallazgos detectados en la evaluación inicial, tales como hepatomegalia, vómito y hemorragias menores, están asociados de forma notable a pacientes con DH, lo que parece sugerir un potencial valor de estos signos como indicadores tempranos de gravedad<sup>(11)</sup>. Se han señalado también como factores de riesgo relevantes para desarrollar DH enfermedades tales como el asma, diabetes, hipertensión arterial y anemia de células falciformes<sup>(23)</sup>.

Se han publicado casos de transmisión vertical, aunque se considera poco frecuente la afección de neonatos o niños en la temprana infancia<sup>(16)</sup>. La transmisión perinatal del dengue es bastante rara, sólo se han confirmado casos de recién nacidos (RN) infectados cuyas madres padecieron la enfermedad en los días previos al parto. El diagnóstico confirmatorio de la transmisión vertical del virus del Dengue, amerita la presencia de IgG e IgM específica tanto en la madre como en el RN. La transmisión vertical del virus del dengue puede producir en el RN enfermedad similar a la observada en niños mayores y adultos. La vigilancia estricta, el diagnóstico y el tratamiento temprano son necesarios para reducir la morbilidad y mortalidad perinatal de esta condición potencialmente mortal<sup>(21)</sup>.

**Diagnóstico:** El hemograma es un recurso muy importante en la evaluación inicial y en el seguimiento del dengue porque permite evaluar el recuento plaquetario y el hematocrito, ambos parámetros de severidad de la enfermedad<sup>(3)</sup>. Además los pacientes con dengue hemorrágico presentan descenso en sus valores de neutrófilos, leucocitos y plaquetas dentro del tercero y quinto día de la enfermedad<sup>(24)</sup>.

Como resultado de la pérdida de volumen plasmático, en el DH, un hematocrito elevado suele ser una anomalía detectable, y un viraje del mismo se considera un criterio diagnóstico de esta complicación. No obstante, para la identificación de este cambio se requiere de la cuantificación de un hematocrito previo (o posterior) con el fin de obtener un valor como línea de base; éstos generalmente no se encuentran disponibles, lo cual dificulta la identificación del fenómeno y retarda el diagnóstico de DH. Estudios realizados con pacientes pediátricos han

señalado que un hematocrito elevado aislado podría ser un criterio diagnóstico de DH; sin embargo, la dificultad que introduce la prevalencia de anemia en cada población afecta a la determinación de un punto de corte como valor absoluto.<sup>(11)</sup> Existe una fuerte asociación entre un hematocrito alto tomado en la primera valoración y el desarrollo de DH, con independencia de otros factores clínicos. Esto sugiere que el primer hematocrito puede ser un parámetro importante en la toma de decisiones clínicas tempranas<sup>(2)</sup>.

La trombocitopenia es un rasgo característico del Dengue<sup>(22)</sup>, sin embargo, su patogenia no está totalmente esclarecida. Se ha sugerido que una supresión de la médula ósea inducida por el virus deprime la síntesis de plaquetas. Además, se ha descrito la producción de autoanticuerpos antiplaquetarios del tipo inmunoglobulina M (IgM) en pacientes con Dengue, siendo mayor en los casos de DH y SSD que en quienes tienen DC. La presencia de estos autoanticuerpos genera lisis de las plaquetas por activación de la vía del complemento e inhibe la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato<sup>(5)</sup>. La intensidad de la trombocitopenia ha sido tomada como un parámetro para clasificar la severidad del dengue, que se correlaciona con el grado de viremia y con la magnitud de la respuesta inmune. Se sugiere que, un descenso progresivo de las plaquetas puede anticipar la forma severa del Dengue, sin embargo, la evidencia disponible en la literatura que respalda estas aseveraciones es escasa. La OMS sugiere que para considerar un caso de DH, éste debe presentar al menos un recuento de plaquetas inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ . Por otra parte, se recomienda como criterio de egreso hospitalario, la evolución hacia recuentos de plaquetas superiores a  $50.000/\text{mm}^3$ <sup>(6)</sup>.

La presencia de trombocitopenia profunda se asocia tanto con las complicaciones hemorrágicas, como con la evidencia de extravasación plasmática, independientemente de variables como edad, género o el tiempo de enfermedad al momento de la consulta. Así, los pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a  $50.000/\text{mm}^3$ , presentan con más frecuencia hemorragias mucocutáneas y, con mayor relevancia clínica, efusiones pleurales y hemorragias mayores, complicaciones que se consideran criterios importantes para clasificar la severidad de la enfermedad. Además, se evidenció una mayor frecuencia de síntomas como cefalea, malestar general, artralgias, dolor abdominal, vómito y diarrea, en aquellos pacientes con recuentos de plaquetas más bajos<sup>(6)</sup>.

La bioquímica suele mostrar también aumento de la lactatodeshidrogenasa y ocasionalmente ligera transaminitis<sup>(15)</sup>.

En el diagnóstico del dengue, se consideran pruebas confirmatorias de la infección: el aislamiento del virus, y la detección de antígenos o de secuencias genómicas virales en muestras tales como suero, líquido cefalorraquídeo o tejidos de autopsia. Para estudiar el suero de fase aguda, el aislamiento viral y la detección del genoma amplificado constituyen el *gold standard*, siendo esta última una prueba útil para mejorar la sensibilidad y reducir el tiempo requerido para detectar el virus. Sin embargo, la implementación de esta tecnología es compleja<sup>(2)</sup>.

Una alternativa son las pruebas serológicas cuando se cuenta con muestras séricas pareadas (de fase aguda y convaleciente). El método de determinación serológico: Elisa para dengue es uno de los más sensibles para su diagnóstico dependiendo del día de evolución de la enfermedad febril, siendo del 10 al 20 días de 99% su sensibilidad y su especificidad es 98.5%<sup>(19)</sup>. Un aumento importante de los títulos de anticuerpos IgG o IgM contra uno o varios antígenos del virus del dengue confirma el diagnóstico. La necesidad de una segunda muestra de suero para la confirmación serológica del diagnóstico se basa en que los anticuerpos IgM pueden ser detectables, en promedio, hasta 2 meses después de una infección. Durante este período una enfermedad febril generada por otros patógenos emergentes podría simular al dengue. De esta manera, los anticuerpos IgM detectados en un único suero podrían reflejar una infección pasada, generando falsos positivos. Tampoco un resultado negativo descarta la infección si la muestra es tomada en fases muy tempranas de la enfermedad, cuando la sensibilidad de la prueba es baja<sup>(2)</sup>.

A pesar de lo expuesto, es común observar que la vigilancia epidemiológica del Dengue se sustenta en una sola prueba de IgM por paciente. La dificultad para obtener una segunda muestra en la convalecencia hace deseable conocer la utilidad diagnóstica de las pruebas realizadas en la fase aguda de la enfermedad<sup>(2)</sup>. La sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) de la IgM para dengue, son bajos entre las primeras 48 y 96 h de enfermedad, por lo que una prueba negativa haría necesaria la toma de una segunda muestra en la convalecencia<sup>(2)</sup>. Por otra parte, el valor predictivo positivo (VPP) y la especificidad de la IgM en suero agudo son muy altos, por lo que se considera que un resultado positivo, en los primeros días de un síndrome febril compatible con la descripción clínica de Dengue, podría ser considerado confirmatorio en áreas endémicas, debido a que en estas condiciones la probabilidad de que estos anticuerpos reflejen una infección pasada es baja (3,8%). Esta observación tendría implicaciones para la vigilancia epidemio-

lógica, al validar el diagnóstico del Dengue en escenarios donde sólo se cuenta con una única prueba de IgM por paciente. Así mismo, abre la posibilidad de orientar el manejo clínico del SFA en áreas endémicas con el apoyo de pruebas de diagnóstico rápido, en pacientes que consultan tempranamente <sup>(2)</sup>.

En conclusión, en niños con SFA de etiología no clara, la ausencia de rinorrea, el eritema facial y algún recuento de leucocitos menor o igual a  $4.500/\mu\text{ l}$ , son indicadores tempranos de la infección por dengue; y la presencia de al menos dos de ellos permite acercarse al diagnóstico con la sensibilidad y especificidad suficientes para tomar decisiones iniciales en el tratamiento de estos pacientes. Aunque las pruebas de coagulación podrían ofrecer ayuda adicional para esclarecer el diagnóstico, se requieren estudios adicionales para determinar la rentabilidad de su implementación. <sup>(4)</sup>

**Diagnóstico Diferencial:** El dengue debe ser tomado como una entidad de descarte en todo paciente febril <sup>(13)</sup>. Es muy difícil diferenciar clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles de la niñez, y las conclusiones clínicas no deben ser disociadas de la epidemiología. El apoyo del laboratorio es esencial con esta categoría de edad, en particular durante los períodos de incidencia baja <sup>(25)</sup>.

Se hace difícil diferenciar clínicamente el dengue de otras entidades que se presentan tempranamente como un SFA inespecífico, tales como: influenza, gastroenteritis, fiebre tifoidea, leptospirosis, entre otras <sup>(3)</sup>. Dado que en muchas zonas con endemia por dengue se transmite también el paludismo (que además cursa con trombocitopenia), es obligatorio realizar una prueba para descartarlo ante todo síndrome febril. Otras entidades clínicas que hay que tener en cuenta incluyen, además, un amplio espectro de enfermedades víricas y bacterianas. Estas últimas pueden cursar con shock séptico por endotoxinas y manifestaciones hemorrágicas importantes (como la meningococemia) <sup>(15)</sup>. La ausencia de las manifestaciones catarrales típicas del sarampión y de las adenomegalias y esplenomegalia de la rubéola son distintivas para el diagnóstico diferencial, pero la fiebre exantemática por cosackievirus y echovirus puede ser de difícil diferenciación <sup>(26)</sup>.

**Tratamiento:** En estos momentos, no existe un tratamiento específico contra el virus, siendo éste únicamente sintomático de soporte <sup>(15,19)</sup>. El paciente con dengue requiere reposo, una adecuada ingesta de fluidos para compensar las pérdidas por diarrea o vómito, analgésicos y antipiréticos. Se recomienda el uso de paracetamol (acetaminofeno) <sup>(15)</sup> pero no el de la aspirina (salicilatos) por el peligro hemorrágico añadido que supondrían debido a que puede afectar la función plaquetaria <sup>(5,15,19)</sup>. La admi-

nistración de dipirona en los primeros 4 días de la enfermedad, se asocia a un menor recuento de plaquetas, una mayor incidencia de trombocitopenia profunda y consecuentemente, a un mayor riesgo de DH. Mientras no se disponga de nueva información que contradiga o respalde estos hallazgos, se sugiere evitar el uso de este medicamento en los casos clínicamente indicativos de Dengue <sup>(5)</sup>.

El principio fundamental en el tratamiento del dengue es la hidratación, ya sea por vía oral o intravenosa <sup>(3)</sup>. Sin embargo, las situaciones clínicas del DH o el SSD requerirán unos cuidados intensivistas; ya que las tasas de letalidad del DH asociado a choque no tratado o tratado erróneamente pueden llegar a cifras escalofrantes de 40% a 50% <sup>(24)</sup>, mientras que con la terapia intensivista se reduce al 1-2% <sup>(15)</sup>.

Una vez definido el caso de dengue hemorrágico con los criterios establecidos anteriormente, se decidirá la hospitalización para vigilancia intensiva cuando se juzgue que es necesaria la hidratación rápida y aumentar el volumen circulatorio. Es decir, si se observa: taquicardia, piel pálida y fría, alteración del estado mental, aumento del hematócrito a pesar de suministrar líquidos, hipotensión, pinzamiento de unos 20 mmHg entre las presiones sistólica y diastólica en comparación con la determinación basal. Para obtener una rápida expansión volumétrica circulatoria podemos utilizar preferentemente los siguientes líquidos: Ringer (lactato o acetato), sustitutos del plasma como el dextrano 40 o albúmina (50 g/l). Su administración como un bolo rápido es de 10-20 ml/kg para el Ringer. En caso de persistir el estado de shock, se administra oxígeno y se vuelve a determinar el hematócrito. En caso de que el hematócrito siga aumentando, se adoptará la actitud siguiente: transfundir 10 ml/kg si el hematócrito es igual o mayor del 36% <sup>(15)</sup>.

Finalmente y una vez controlado el estado de shock, se reajusta el ritmo de perfusión del líquido endovenoso de acuerdo con los valores de hematócrito, orina en 24 h y signos vitales obtenidos. No hay duda de que puede ser difícil detectar clínicamente una hemorragia interna en una situación de hemoconcentración; un buen indicador sería la caída del hematócrito en un 10% sin que se observe mejoría clínica y a pesar del adecuado suministro de líquidos <sup>(15)</sup>.

Sin embargo el tratamiento del DH es eficaz cuando este se diagnostica precozmente. En las zonas donde los médicos conocen el riesgo que representa el DH y son capaces de diagnosticarlo tempranamente y tratarlo, las tasas de letalidad son mas bajas, es decir, que el diagnóstico e intervención tempranos modifican el curso severo de la enfermedad <sup>(23)</sup>.

A los enfermos con diagnóstico clínico-epidemiológico (casos probables), se les debe informar sobre las medidas a tomar en el domicilio para evitar la transmisión, independientemente de los resultados de laboratorio <sup>(26)</sup>.

**Prevención:** En los países de transmisión activa el principal problema es el de la higiene medioambiental y del hábitat. Esta situación no mejorará si continúan los problemas socioeconómicos. Debido a una precaria situación económica se facilita la polución por toda suerte de contenedores (latas, neumáticos, cáscaras, etc.) que facilitan la anidación de los mosquitos *Aedes*. En lo que se refiere a los viajeros, los turistas deberán protegerse con repelentes adecuados contra los mosquitos, teniendo en cuenta que la picadura es más frecuente a primeras horas de la mañana <sup>(15)</sup>.

Los profesionales de la salud deben ser informados constantemente del estado epidemiológico de la enfermedad, y permanecer alertas ante los cuadros febriles agudos de etiología indefinida para el temprano diagnóstico y el manejo adecuado <sup>(25)</sup>.

En los últimos años se ha intentado conseguir una vacuna que proteja frente a esta enfermedad. Para el desarrollo de la misma existen dos problemas principales. El primero es que debe ser una vacuna que produzca inmunidad frente a los cuatro serotipos del dengue, siendo difícil la formulación de una vacuna tetravalente eficaz que genere una inmunidad duradera <sup>(27)</sup>. El segundo es que ninguna de las vacunas ha conseguido ser eficaz frente a la aparición de la forma hemorrágica. La perspectiva actual de obtener una vacuna eficaz y que proteja de los cuatro serotipos parece todavía lejana <sup>(15)</sup>. Además, hay numerosas líneas de investigación sobre inhibidores de diversos blancos potenciales antivirales en el ciclo de multiplicación *in vitro* del virus dengue. Se han obtenido resultados positivos, en algunos casos extendidos a modelos experimentales *in vivo*, por lo que cabe alentar buenas perspectivas de contar en un futuro no muy lejano con una quimioterapia específica y efectiva para combatir las distintas formas clínicas de dengue <sup>(27)</sup>.

Los esfuerzos preventivos actuales, se centran en poner en conocimiento de la población el modo de transmisión de la enfermedad para que las personas tomen un papel activo con su protección individual con repelentes y especialmente, con la eliminación o control de los principales criaderos del vector (recipientes de reserva de agua mal protegidos, neumáticos en desuso y a la intemperie, plásticos, maceteros o latas que retengan agua) <sup>(16, 27)</sup>.

## CONCLUSIONES

Algunas manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio simples podrían ayudar a detec-

tar tempranamente el dengue en los niños. Es muy difícil diferenciar clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles de la niñez, y las conclusiones clínicas no deben ser disociadas de la epidemiología.

El gran flujo de personas de países vecinos con dengue, la rapidez del transporte, y la multiplicación no controlada del *Aedes aegypti* en los grandes centros urbanos, colocan a la Argentina en riesgo de una de las enfermedades que causan mayor preocupación para la salud pública de vastas regiones del mundo.

Los ensayos con vacunas aún están en fase II, por lo que es vital la erradicación del vector para lograr el control de esta pandemia. Para diseñar las estrategias de prevención y control es preciso disponer de adecuados registros epidemiológicos.

A pesar de intensos programas de erradicación del mosquito vector del dengue, la infección continúa apareciendo y reapareciendo en muchas partes del mundo. No se dispone en la actualidad de vacunas preventivas ni drogas antivirales específicas para el tratamiento del dengue, que sólo consiste en terapia de apoyo para reducir las consecuencias de la fiebre, deshidratación, hipotensión y hemorragias en el paciente.

En estos momentos, hay diversos proyectos en desarrollo que intentan construir vacunas recombinantes que expresen las proteínas externas de todos los serotipos, pero aún hay un largo camino a recorrer hasta la obtención de un inmunógeno efectivo y seguro.

Porque el Dengue sigue siendo un desafío diagnóstico, en particular en niños y porque aún no tenemos la inmunización eficaz o el tratamiento específico antiviral, la lucha contra la enfermedad es limitado con el control de su vector y el tratamiento de los síntomas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Larrú Martínez B, Quiroz E, Bellón JM, Esquivel R, Nieto Guevara J, Sáez-Llorens X. Dengue pediátrico en Panamá. *Anales de Pediatría* [en línea] 1 de junio de 2006 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]; 64(6):517-522. URL disponible en: [http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed\\_full?inctrl=05Z10103&rev=37&vol=64&num=6&pag=517](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Z10103&rev=37&vol=64&num=6&pag=517)
2. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Ocasiones RE, Villar-Centeno LA. Evaluación de la prueba de IgM en suero agudo para el diagnóstico del dengue en un área endémica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [en línea] 1 de febrero de 2006 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]; 24(2): 90-92. URL disponible en: [http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed\\_full?inctrl=05Z10106&rev=28&vol=24&num=2&pag=90](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Z10106&rev=28&vol=24&num=2&pag=90)
3. Martínez-Vega RA, Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. *Rev Méd Chile* [online] septiembre de 2006 [fecha de acceso 14 de febrero de 2007] 134(9):1153-1160. URL disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S034-98872006000900010&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S034-98872006000900010&lng=es&nrm=iso)

4. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. *Anales de Pediatría* [en línea] 1 de junio de 2006 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]; 64 (6):523-529. URL disponible en: [http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed\\_full?inctrl=05Z10&rev=37&vol=64&num=6&pag=523](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Z10&rev=37&vol=64&num=6&pag=523)
5. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Médica* [en línea] 1 de diciembre de 2005 [fecha de acceso 20 de febrero de 2007] 23 (10): 593-597. URL disponible en: [http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed\\_full?inctrl=05Z10106&rev=28&vol=23&num=10&pag=593](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Z10106&rev=28&vol=23&num=10&pag=593)
6. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. *Rev Méd Chile* [en línea] febrero de 2006 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 134 (2): 167-173. URL disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S034-98872006000200005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S034-98872006000200005&lng=es&nrm=iso)
7. Seijo A. El dengue como problema de salud pública. *Arch argent pediatr* [online] 2001 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]; 99 (6). URL disponible en: [http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2001/arch01\\_6/510.pdf](http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2001/arch01_6/510.pdf)
8. Benítez-Leite S, Machi ML, Gibert E, Rivarola K. Conocimientos, actitudes y prácticas acerca del dengue en un barrio de Asunción. *Arch. argent. pediatr* [online] 2001 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]; 99 (5). URL disponible en: [http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2001/arch01\\_5/437.pdf](http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2001/arch01_5/437.pdf)
9. Caballero Hoyos R, Torres López T, Chong Villarreal F, Pineda Lucatero A, Altuzar González M, López Coutiño B. Concepciones culturales sobre el dengue en contextos urbanos de México. *Revista de Saúde Pública* [en línea] febrero de 2006 [fecha de acceso 14 de febrero de 2007] 40 (1). URL disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S034-89102006000100020&tlng=en&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S034-89102006000100020&tlng=en&lng=en&nrm=iso)
10. Meneghello JR, Fanta EN, Paris EM, Rosselot JV. *Pediatría*. 4ta Ed. Santiago de Chile (Chile): Publicaciones Técnicas Mediterráneo; 1991: 705.
11. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [en línea] 1 de noviembre de 2005 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007] 23(9): 529-532. URL disponible en: [http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed\\_full?inctrl=05Z10106&rev=28&vol=23&num=9&pag=529](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Z10106&rev=28&vol=23&num=9&pag=529)
12. Nogueira SA. The challenge of diagnosing dengue in children. *Jornal de Pediatría* [online] 2005 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 81 (3). URL disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572005000400003&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572005000400003&script=sci_arttext&tlng=en)
13. Leiva Herrada CH, Castro Atarama O, Parra Alejandro JL. Aspectos clínicos del síndrome de fiebre del dengue con manifestaciones hemorrágicas en pediatría. *Revista Diagnóstico* [en línea] 2004 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]. URL disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2004/ene-feb04/23-27.html>
14. Liborio M, Tomisani AM, Moyano CB, Salazar R, Balparta LR. Estrategias de prevención de dengue- Rosario, Argentina. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [en línea] septiembre de 2004 [fecha de acceso 16 de febrero de 2007] 7 (3). URL disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2004000300009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000300009)
15. Corachán M. Dengue. *Jano, Medicina y Humanidades* [en línea] 14 de febrero de 2003 [fecha de acceso 20 de febrero de 2007] 64 (1463): 33-35. URL disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=13043747>
16. Romero Ramírez DS, Marrero García AR, Ramos Prats R, Vaswani Dadlani AH, León González J, González LA. Enfermedad de dengue: descripción de dos casos. *BSCP Can Ped* [online] 2004 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]; 28 (2,3). URL disponible en: [http://www.comf.es/pediatria/Bol-2004-2\\_3/DENGUE\\_RomeroRamirez.pdf](http://www.comf.es/pediatria/Bol-2004-2_3/DENGUE_RomeroRamirez.pdf)
17. Orozco Hechavaria N, Díaz Portuondo IM, Abad Cañete U, Martínez Delgado Y. Incidencia de dengue en niños y adolescentes. *Rev Cubana Med Trop* [online] 2001 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]; 53 (1). URL disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602001000100002&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602001000100002&script=sci_arttext)
18. Sáez-Llorens X. Persistente presencia de dengue en el trópico. *Anales de Pediatría* [en línea] 1 de junio de 2006 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]; 64(6): 515-516. URL disponible en: [http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed\\_full?inctrl=05Z10103&rev=37&vol=64&num=6&pag=515](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Z10103&rev=37&vol=64&num=6&pag=515)
19. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Tra-tado de Pediatría*. 17º Ed. Madrid (España): Elsevier España SA; 2005: 1092-1094.
20. Vargas Caballero ME, Aguirre Portuondo TM, Palacios Serrano H. Características clínicas de la fiebre de dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba. *Rev Cubana Méd Trop* [en línea] 2001 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007] 53 (1): 20-23. URL disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602001000100003&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602001000100003&lng=es&nrm=iso)
21. González G, Guerra A, Malabé L, Pérez P. Dengue neonatal. A propósito de un caso. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* [en línea] diciembre de 2001 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 64 (4). URL disponible en: [http://www.dynabizvenezuela.com/images/dynabiz/ID374\\_9/siteinfo/GonzalezG.pdf](http://www.dynabizvenezuela.com/images/dynabiz/ID374_9/siteinfo/GonzalezG.pdf)
22. Palacios Serrano H, Vargas Caballero ME, Aguirre Portuondo TM. Dengue hemorrágico en dengue primario. *Rev Cubana Méd Trop* [en línea] 2001 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 53 (1). URL disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602001000100011&lng=es&nrm=iso](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602001000100011&lng=es&nrm=iso)
23. Maguñá Vargas C, Osoro Plenge F, Suárez Ognio L, Soto Arquiniño L, Pardo Ruiz K. Dengue clásico y hemorrágico: una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Rev Méd Hered* [en línea] 2005 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 16 (2). URL disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2005000200006](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2005000200006)
24. Carranza-Coello HM, Moncada-Cantarero WO. Caracterización del dengue hemorrágico en niños hospitalizados en el Instituto Hondureño de Seguridad Social y el Hospital Escuela durante el período Enero 2003 a Septiembre 2004. *Revista Médica de los Post Grados de Medicina UNAH* [en línea] 2006 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 9 (2). URL disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/Vol9-2-2006-17.pdf>
25. Rodríguez MBP, Freire HBM, Correa PRL, Mendoca ML, Franca EB. Is it possible to identify dengue in children on de basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? *Jornal de Pediatría* [online] 2005 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 81 (3). URL disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572005000400007&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572005000400007&script=sci_arttext&tlng=en)
26. Seijo A, Cernigoi B, Deodato B. Dengue importado del Paraguay a Buenos Aires. Estudio clínico y epidemiológico de 38 casos. *Medicina (Buenos Aires)* [en línea] 2001 [fecha de acceso 16 de febrero de 2007] 61 (1): 137-141. URL disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/vol61-01/2/dengueimportado.htm>
27. Damonte EB. Dengue: un viejo y un nuevo desafío para la quimioterapia antiviral. *Revista Química Viva* [en línea] agosto de 2006 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 5 (2). URL disponible en: <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v5n2/damonte.pdf>