

DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA

ISABEL N. KANTOR

Comité de Redacción, Medicina (Buenos Aires)

Resumen Los responsables de la actual pandemia de Chikungunya (alfavirus), dengue y Zika (flavivirus) son virus transmitidos por artrópodos, arbovirus. Su importancia aumentó en las Américas en los últimos 20 años. Los vectores principales son *Aedes aegypti* y *A. albopictus*. La infección por dengue provee inmunidad duradera al serotipo específico y temporaria a otros tres. La posterior infección por otro serotipo determina mayor gravedad. Existe una vacuna contra dengue registrada, *Dengvaxia* (Sanofi Pasteur). Otras dos (Butantan y Takeda) comienzan la Fase III en 2016. La infección por Zika suele ser asintomática, o presentarse con exantema, conjuntivitis y fiebre no muy elevada. No existen vacunas ni tratamiento específico. Se puede transmitir por vía parental, sexual y por transfusión sanguínea. Se la ha asociado con microcefalia. Chikungunya causa artralgias prolongadas, con respuesta inmune persistente. Hay dos vacunas candidatas en Fase II. El diagnóstico directo del dengue se realiza por cultivo, RT-PCR y ELISA para detección del antígeno NS1; los métodos indirectos son ELISA-IgM (reacción cruzada con otros flavivirus), MAC-ELISA, y neutralización en placas, que diferencia los 4 serotipos DENV y otros flavivirus. Zika se diagnostica por RT-PCR y aislamiento del virus. El diagnóstico serológico presenta reacciones cruzadas con otros flavivirus. Para CHIKV se emplean cultivo y RT-PCR, MAC-ELISA y neutralización en placas. Contra *Aedes* se emplean larvicidas organofosforados (temefos), insecticidas organofosforados (malation y fenitrothion) y piretroides (permetrina y deltametrina). Puede haber resistencia. Los derivados vegetales son menos costosos y biodegradables, entre ellos el aceite de citronela, que microencapsulado se preserva de la evaporación.

Palabras clave: arbovirus, chikungunya, zika, dengue, Argentina

Abstract *Dengue, Zika and Chikungunya.* Arboviruses are transmitted by arthropods, including those responsible for the current pandemic: alphavirus (Chikungunya) and flaviviruses (dengue and Zika). Its importance increased in the Americas over the past 20 years. The main vectors are *Aedes aegypti* and *A. albopictus*. Dengue infection provides long lasting immunity against the specific serotype and temporary to the other three. Subsequent infection by another serotype determines more serious disease. There is a registered vaccine for dengue, *Dengvaxia* (Sanofi Pasteur). Other two (Butantan and Takeda) are in Phase III in 2016. Zika infection is usually asymptomatic or occurs with rash, conjunctivitis and not very high fever. There is no vaccine or specific treatment. It can be transmitted by parental, sexual and via blood transfusion. It has been associated with microcephaly. Chikungunya causes prolonged joint pain and persistent immune response. Two candidate vaccines are in Phase II. Dengue direct diagnosis is performed by virus isolation, RT-PCR and ELISA for NS1 antigen detection; indirect methods are ELISA-IgM (cross-reacting with other flavivirus), MAC-ELISA, and plaque neutralization. Zika is diagnosed by RT-PCR and virus isolation. Serological diagnosis cross-reacts with other flavivirus. For CHIKV culture, RT-PCR, MAC-ELISA and plaque neutralization are used. Against *Aedes* organophosphate larvicides (temephos), organophosphorus insecticides (malathion and fenitrothion) and pyrethroids (permethrin and deltamethrin) are usually employed. Resistance has been described to all these products. Vegetable derivatives are less expensive and biodegradable, including citronella oil, which microencapsulated can be preserved from evaporation.

Key words: arbovirus, chikungunya, zika, dengue, Argentina

Vivimos una pandemia debida a arbovirus, virus transmitidos por artrópodos. En la Argentina, los datos del Ministerio de Salud (Boletín integrado de Vigilancia N° 297, SE6, del 18/2/2016) muestran un brote de dengue en curso en 12 provincias, con un total confirmado de más

de 2700 casos autóctonos. Si bien no se han registrado aún áreas con circulación viral autóctona de Chikungunya (CHIKV) se confirmaron ya 14 casos importados. En la mayoría de los países de América se han registrado casos autóctonos de CHIKV, entre ellos Brasil, Perú, Bolivia y Paraguay. Por otra parte, la OMS ha declarado la infección por el virus de Zika una emergencia de salud pública internacional. Dicha declaración se hizo a partir de la posible asociación entre microcefalia y otros trastornos neurológicos, con este virus. Hasta febrero de 2016 se

Recibido: 18-02-2016

Aceptado: 22-02-2016

Dirección postal: Dra. Isabel N. Kantor, Medicina (Buenos Aires), Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina
e-mail: isabel.kantor@gmail.com

confirmaron en la Argentina 8 casos importados de Zika. Países limítrofes, como Bolivia, Brasil y Paraguay, ya presentan circulación autóctona del virus.

Teniendo en cuenta estos hechos se presenta aquí un resumen de información sobre estos arbovirus, sus vectores, las características de cada infección, los métodos diagnósticos de que se dispone, los larvicidas e insecticidas activos, y los avances más recientes en el desarrollo de vacunas.

Arbovirus y enfermedades virales transmitidas por artrópodos

Arbovirus es un acrónimo (*ARthropod-BORne virus*) y el término descriptivo de los virus con genoma de ARN de cadena simple, transmitidos por artrópodos, especialmente mosquitos y garrapatas. Incluye los alfavirus (Chikungunya, CHIKV), y los flavivirus dengue (DENV), virus del Nilo Occidental (*West Nile*), Zika y fiebre amarilla, entre otros. Recordemos que *Flavus* significa amarillo en latín.

El *West Nile*, descubierto en 1937, tiene como vectores los mosquitos *Culex*. Las aves paseriformes (pájaros cantores) son sus reservorios. Se transmite a equinos (encefalomielitis equina) y al hombre. No hay transmisión entre equinos ni tampoco inter humana, por lo que estas especies se consideran huéspedes finales (*dead-end hosts*).

El período de incubación de las virosis por arbovirus varía entre 2 y 15 días. El DENV se replica en el citoplasma celular, infecta células de Langherans y glóbulos blancos. El virus de la fiebre amarilla ataca hepatocitos y glóbulos blancos.

En las Américas la importancia de los arbovirus se incrementó en los últimos 20 años. El DENV aumentó en la década de los 90. El *West Nile* apareció en 1999, el CHIKV en 2013. El Zika fue detectado por primera vez en América Latina en 2014, y continúa propagándose en la región. Se puede hablar ya de una pandemia de arbovirus¹.

Artrópodos vectores

Carlos Finlay afirmó en 1881 que la fiebre amarilla podía ser transmitida por artrópodos, y no por contacto inter humano, lo que fue confirmado en 1901 por Walter Reed. *Aedes aegypti*, el principal vector de fiebre amarilla y dengue, se difundió en las Américas entre los siglos XV y XIX, como resultado de la globalización y del tráfico de esclavos. Existe actualmente una vacuna efectiva contra la fiebre amarilla². No se han detectado casos urbanos de esta virosis en Brasil desde 1942, sin embargo recientemente se diagnosticaron casos en Bolivia, lo que indica riesgo para los países limítrofes³.

Existen unas 3500 especies distintas de mosquitos. Los géneros con más especies son *Aedes* (155 especies), *Culex* (1220 especies) y *Anopheles* (470 especies). Algunas especies desarrollan tareas muy útiles: por ejemplo, el mosquito *Toxorhynchites splendens* consume larvas de otros mosquitos, como *Aedes aegypti*.

Son cinco las especies que actúan como vectores: *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y *Culex pipiens*. Los *Anopheles* son los vectores de los protozoos causantes de la malaria. Los *Culex pipiens* o mosquitos comunes pueden ser vectores de varias infecciones, entre ellas *West Nile*, encefalitis virales y malaria aviar.

Los dos vectores principales de arbovirus en Sud América son *A. aegypti* y *A. albopictus*.

Solo las hembras adultas fecundadas pican para obtener sangre, como suplemento alimenticio para el desarrollo de sus huevos. Al iniciar la picadura, y antes de succionar la sangre, inyectan saliva que lleva sustancias anticoagulantes y lubricantes para facilitar la absorción de sangre. Parte de esas sustancias son las que causan la hinchazón y picazón.

Los mosquitos transmiten los virus por la saliva o las heces, según que el virus se multiplique dentro de las glándulas salivares o en el intestino del mosquito. El virus pasa luego a la sangre, se multiplica dentro de las células y se extiende por todo el cuerpo produciendo la enfermedad^{4, 5}.

Los huevos de *A. aegypti* son depositados individualmente en la parte interna de depósitos artificiales de agua, por ejemplo en los neumáticos usados, que se almacenan en grandes cantidades en muchos países, y en los que, por su forma resulta muy difícil evacuar el agua que acumulan. Cuando se completa el desarrollo embrionario, los huevos resistentes a la desecación pueden quedar en estado quiescente por meses y eclosionar en condiciones favorables, al llegar temperaturas más altas. De ahí la ventaja de limpiar y vaciar recipientes durante el invierno⁵.

Experimentalmente *A. albopictus* puede transmitir 22 diferentes arbovirus. Fue detectado en Misiones ya en 1998. El *A. aegypti* está ampliamente distribuido, en especial en zonas urbanas. Es considerado un mosquito "hogareño". La basura dispersa en áreas urbanas es su principal sitio de cría.

Dengue

Las epidemias de dengue ya se describen en los siglos XVIII y XIX. En 1906 se confirmó la transmisión por el mosquito *Aedes*, así la fiebre amarilla y el dengue fueron las dos primeras enfermedades conocidas causadas por virus a través de un vector común.

En la segunda mitad del siglo XX, el dengue reemergió como enfermedad global, facilitada su difusión por la ur-

banización, el aumento de la población y el calentamiento global. Causa unos 50 millones de casos por año, con 500 000 hospitalizaciones, lo que la hace la mayor y clínicamente más importante enfermedad por arbovirus.

Todos los serotipos de DENV se han aislado de casos autóctonos en las Américas. El serotipo 3 fue aislado en 1977 en Colombia y Puerto Rico. DENV-1 y 4 fueron los serotipos que circularon predominantemente durante la década de 1980. El DENV-4 es ahora endémico en la Región.

La infección provee inmunidad duradera al serotipo específico y temporaria a los otros tres serotipos. Una segunda infección por un serotipo diferente del primero, puede dar lugar a un curso más grave de la enfermedad⁶.

La Argentina se mantuvo libre de dengue por más de 80 años, hasta su reintroducción en 1997-98 con un brote en Salta, debido al DENV-2⁷. Entre diciembre 1999 y abril 2000 fueron diagnosticados 38 casos de DENV-1 en el Hospital Muñiz, de la ciudad de Buenos Aires, todos llegados de Paraguay en período de viremia⁸.

En esa época ya se había confirmado la presencia estable del vector *A. aegypti* en varias zonas de la ciudad, entre los meses de octubre y mayo⁹. En 2007 se diagnostica el primer caso autóctono de DENV-3, también en el Hospital Muñiz¹⁰; y en 2009 se confirman varios casos también autóctonos, en personas residentes en el suburbano Oeste de la ciudad¹¹. De ahí en más la transmisión se ha ido potenciando hasta la situación actual¹².

Zika

La infección, causada por un flavivirus transmitido por mosquitos del género *Aedes*, es asintomática en cerca de un 80% de los casos. La enfermedad se presenta con exantema, conjuntivitis y fiebre no muy elevada. Los síntomas duran entre 2 y 7 días. Por el momento, no existen vacunas ni tratamientos específicos. El virus circula por África (origen), las Américas, Asia y el Pacífico sub oriental. Se identificó por primera vez en Uganda, en 1947, en macacos de la India, y en 1952 en humanos, en Uganda y Tanzania. Se ha observado que la epidemia de Zika en general se produce luego de epizootias o epidemias de CHIKV. En ratones el virus es altamente neurotrópico, causando degeneración neuronal, sin haberse aislado de otros tejidos. Se puede transmitir en humanos por vía parental, sexual y por transfusión sanguínea¹³.

En la Polinesia francesa en 2014 y en el Nordeste de Brasil en 2015 hubo un conglomerado de casos de microcefalia y trastornos neurológicos en recién nacidos^{14, 15}. Se ha informado el hallazgo del virus en tejido cerebral y placentario de dos recién nacidos muertos 20 horas después y dos fetos cuyas madres habían presentado signos de infección por Zika durante su embarazo¹⁶.

Esto constituye una emergencia sanitaria internacional, y ya existen guías para la evaluación de infantes con posible infección congénita¹⁷. Las medidas de protección recomendadas son el control de los mosquitos y la prevención de las picaduras en personas en riesgo, en especial las embarazadas¹⁸.

Chikungunya

Chikungunya (CHIKV) es un alfavirus, del que existen tres genotipos: África Occidental, Asiático y Central Este y Sur de África (ECSA). El virus fue descrito por primera vez en 1952 en Tanzania, por W.H.R. Lumsden. Lo transmiten los mosquitos *A. aegypti* y *A. albopictus*. Originariamente su transmisión era solo enzoótica, con brotes epidémicos aislados en humanos, pero a partir del año 2000 la infección se ha extendido a millones de personas. Los casos diagnosticados en las Américas son del genotipo Asiático. El virus puede mantenerse en tejidos de articulaciones y causar artralgias prolongadas, asociadas a una respuesta inmune persistente. Los biomarcadores de inflamación (IL-1 beta e IL-6) pueden predecir la gravedad de la enfermedad, para la que no hay tratamiento efectivo. La diversidad de este virus es limitada y hay inmunidad protectora prolongada después de una infección. Estas son condiciones favorables para el desarrollo de vacunas. En efecto, existen dos vacunas candidatas en Fase II: una basada en partículas similares al virus, y otra recombinante que tiene como vector al virus vivo atenuado de sarampión^{19, 20}.

El uso de imágenes satelitales y modelos espaciales confirman que la transmisión del virus en nuestro país, y los consiguientes brotes de enfermedad, parecen inevitables^{21, 22}.

El primer caso de CHIKV en Buenos Aires se diagnosticó en un viajero proveniente de R. Dominicana²³.

Diagnóstico de dengue, Zika y Chikungunya

En la Argentina el diagnóstico y la vigilancia epidemiológica de laboratorio están estandarizados por el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, y por el SIVILA (Min Salud/OPS). El Laboratorio de Referencia Nacional (LNR) es el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Julio Maiztegui (INEVH), de Pergamino, Centro Colaborador de OPS/OMS. Existe una red de laboratorios de referencia regionales (LRR).

Los métodos directos permiten un diagnóstico de certeza, los indirectos dependen de la respuesta inmune del huésped y se aplican para confirmación después de los primeros días de la presentación de la enfermedad.

Los métodos de diagnóstico directo empleados para dengue son: cultivo, RT-PCR (PCR en tiempo real), y ELISA para detección del antígeno NS1. Los métodos

indirectos incluyen ELISA-IgM, en el que hay reacción cruzada con otros flavivirus; MAC-ELISA, y neutralización por reducción de placas (PRNT), que diferencia los 4 serotipos DENV y otros flavivirus.

El virus de Zika se diagnostica por RT-PCR y por aislamiento del virus en muestras de sangre. El diagnóstico serológico es inseguro por las reacciones cruzadas con otros flavivirus, dengue, Nilo occidental y fiebre amarilla²⁴.

Los métodos directos de diagnóstico del CHIKV son, al igual que para dengue y Zika, cultivo y RT-PCR, y los indirectos: MAC-ELISA y PRNT²⁵.

El algoritmo recomendado para el diagnóstico diferencial de dengue, CHIKV, Zika y otros arbovirus en la Argentina, así como la situación epidemiológica actualizada semanalmente, se puede consultar en los Boletines Integrados de Vigilancia del Ministerio de Salud²⁶.

Vacunas contra dengue

El objetivo planteado por la OMS es reducir la morbilidad del dengue en –por lo menos– 25% y la mortalidad en 50%, para el año 2020. Existe una vacuna ya registrada, *Dengvaxia* (Sanofi Pasteur), y otras cinco vacunas candidatas, que están en etapa de ensayos clínicos, con dos de ellas (Butantan y Takeda) comenzando la Fase III a inicios de 2016.

Dengvaxia (CYD-TDV) fue registrada en México en 2015. Es una vacuna viva, recombinante tetravalente (para los cuatro tipos de dengue), se administra en tres dosis (0/6/12 meses), los ensayos clínicos se hallan en Fase III. En diciembre 2015 fue aprobada en Brasil, para uso en personas de 9 a 45 años de edad, que vivan en zonas endémicas. Previamente esta vacuna había sido evaluada en tres ensayos clínicos que incluyeron más de 35 000 participantes, de 2 a 16 años, en Asia y en América Latina. La eficacia contra dengue confirmado fue de 59.2%, con un año de seguimiento, y mayor contra serotipos 3 y 4 que para serotipos 1 y 2. En sujetos ya seropositivos por previa exposición al virus, la eficacia fue de 78.2%, mientras en los seronegativos solo del 38.1%. La protección también varió con la edad²⁷.

Otra vacuna, TV003, NIAID, entró en ensayo Fase III en Brasil en enero 2016²⁸. Esta vacuna puede dar una robusta respuesta de anticuerpos e inmunidad celular con una sola dosis. Se enrolaron 17 000 personas en este ensayo clínico (entre 2 y 59 años) en 13 ciudades, la primera fue São Paulo. Dos tercios de los participantes reciben una dosis, el restante tercio un placebo. Habrá un seguimiento de 5 años²⁹.

Recientemente dos vacunas quimeras preparadas por fusión de secuencias proteicas de virus Junín y péptidos de DENV, ensayadas en ratones, han mostrado capacidad inmunogénica y protectora³⁰.

Por otra parte, Orellano y col. han demostrado que una vacuna contra dengue sería altamente costo-efectiva en la Argentina, especialmente si se aplicara en las regiones con mayor riesgo de transmisión de la infección³¹.

Acción de insecticidas sobre *Aedes*

Se emplean larvicidas organofosforados como el temefos (se ha comprobado aparición de resistencia, que se redujo luego de suspender su uso³²) e insecticidas organofosforados como el malation y fenitroton.

Las piretrinas son mezclas de sustancias orgánicas naturales (se hallan en plantas del género *Chrysanthemum*) usadas como repelentes de insectos desde la más remota antigüedad. Los piretroides, como la permetrina y la deltametrina, son sus versiones sintéticas. Su toxicidad es baja en comparación con los organofosforados y organoclorados. Son relativamente biodegradables y ya se han dado casos de resistencia en especies vectoras.

Teniendo en cuenta esta asociación entre aplicación de insecticidas sintéticos y aparición de resistencia, la aplicación de agentes tóxicos derivados de extractos vegetales es una alternativa con antecedentes remotos y de gran interés actual. Resultan en general menos costosos, y son biodegradables³³.

El aceite de citronela tiene acción repelente de mosquitos, pero cuando se aplica tópicamente se evapora con rapidez, lo que reduce la utilidad práctica. Se ha ensayado la microencapsulación para preservarlo³⁴.

En la misma dirección se estudia la unión covalente de ciclodextrina a fibras textiles y la formación de nanocomplejos con repelentes naturales de mosquitos, como el citriodiol, un derivado del aceite de eucalipto. Parece conservarse la actividad con sucesivos lavados, lo que potenciaría su posible aplicación³⁵.

Es interesante recordar que durante la construcción del Canal de Panamá, en 1900, se usaron algunos métodos contra *Aedes*, que resultaron aparentemente exitosos: la aplicación de aceite a los bordes de los estanques y pantanos para matar las larvas, y una mezcla de fenol, resina, y soda cáustica (HONa), que fue el primer larvicida comercial.

El aumento de la población humana y de precarias urbanizaciones superpobladas, sin condiciones mínimas de higiene, la acumulación de residuos, las comunicaciones, el calentamiento global, así como las continuas intervenciones que perturban el balance ecológico, contribuyen a la emergencia de nuevas e inesperadas enfermedades humanas. La mayoría de ellas tienen origen zoonótico y son transmitidas por vectores. Por lo tanto, es necesario reforzar el enfoque epidemiológico integrado y coordinado de la vigilancia de los vectores, de la infección animal y la enfermedad humana. La investigación y las acciones para su prevención y el control deben ser también integrales,

incluyendo a todos los miembros de esta interfase animal-reservorio-vector-humanos^{20, 36}.

Agradecimientos: A los Dres. Isabel Miceli, Basilio Kotsias y Juan Antonio Barcat por la información aportada y la revisión del manuscrito.

Conflictos de interés: Ninguno a declarar.

Bibliografía

1. CDC. Arbovirus Catalog. En: <https://www.cdc.gov/arbo-cat/>; consultado 14/2/2016.
2. CDC: Yellow fever vaccine. En: <http://www.cdc.gov/yellowfever/vaccine/index.html>; consultado 13/2/2016.
3. Brizola Marcondes C, Freire de Melo F. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes. *Rev Soc Bras Med Trop*, Epub Dec 22, 2015. En: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0220-2015>.
4. Parra-Henao G, Suárez L. Mosquitos (Diptera: Culicidae) vectores potenciales de arbovirus en la región de Urabá, noroccidente de Colombia. *Biomédica* 2012; 32: 252-62.
5. Gimenez JO, Fischer S, Zalazar L, Stein M. Cold season mortality under natural conditions and subsequent hatching response of *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Diptera: Culicidae) eggs in a subtropical city of Argentina. *J Med Entomol* 2015; 52: 879-85.
6. OPS/OMS. Dengue en las Americas. En: <http://www.bvsde.paho.org/bvsasvl/e/fulltext/dengue1/dengue1.html>; consultado 12/2/2016.
7. Avilés G, Rangeon G, Baroni P, et al. Epidemia por virus Dengue-2 en Salta, Argentina, 1998. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 875-9.
8. Seijo A, Cernigoi B, Deodorato B. Dengue importado de Paraguay a Buenos Aires. Estudio clínico y epidemiológico de 38 casos. *Medicina (B Aires)* 2001; 61: 137-41.
9. Carbajo A, Gómez SM, Curto SI, Schweigman NJ. Variación espacio temporal del riesgo de transmisión del dengue en la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 231-4.
10. Natiello M, Ritacco V, Morales MA, et al. Indigenous dengue fever, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1498-9.
11. Seijo A, Romer Y, Espinosa M, et al. Brote de dengue autóctono en el área metropolitana Buenos Aires. Experiencia del Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J.Muñiz. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 593-600.
12. OPS/ OMS. Sitio de la OPS sobre Dengue. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=1&Itemid=; consultado 13/2/2016.
13. Fauci A, Morens DM. Zika virus in the Americas-Yet another arbovirus threat. Perspectives. *N Engl J Med* 2016; 374:601-4. [Epub 2016 Jan 13].
14. Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, et al. Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *The Lancet* 387: 719-21, 20 February 2016.
15. Laerte Pinto Jr V, Luz K, Parreira R, Ferrinao P. Zika virus: A review to clinicians. *Acta Med Port* 2015, 28: 760-5.
16. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenital infected newborns and two fetal losses. Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65 (Early Release):1-2 DOI: <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1er>.
17. Erin Staples J, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection, United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 63-7.
18. Min Salud. Dir. Epid. Circulación de virus Zika en la región e incremento de casos de microcefalia. En: alerta-zika-dic-4-12-2015.pdf; consultado 12/2/2016.
19. Schwameis M, Buchtele N, Wadowski PP, Schoergenhofer C, Jilma B. Chikungunya vaccines in development. *Hum Vaccin Immunother* 2015 Nov 10:0.(Abstract). [Epub ahead of print].
20. Rowland Jones SL. Chikungunya: out of the tropical forests and heading our way. *Trans R Soc Med Hyg* 2016; 110:85-6.
21. Ruiz Moreno D. Assessing Chikungunya risk in a Metropolitan área of Argentina through satellite images and mathematical models. *BMC Inf Dis* 2016, 16: 49.
22. Carbajo AE, Vezzani D. Waiting for chikungunya fever in Argentina: spatio-temporal risk maps. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110: 259-62.
23. Seijo A, Luppo V, Morales A, et al. Tenosinovitis por virus chikungunya. *Medicina (B Aires)* 2014; 74:476-8.
24. OMS. Enfermedad por el virus de Zika. Enero 2016. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>; consultado 13/2/2016.
25. Min. Salud. SNVS. Dengue. Vigilancia epidemiológica en Argentina. En: <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/publicaciones%20virtuales/SNVS/SIVILA/tutorialDengue1.html>; consultado 10/2/2016.
26. Min. Salud. Boletín Integrado de Vigilancia No.296-SE5. Febrero de 2016. En: <http://www.msal.gob.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>; consultado 16/2/2016.
27. WHO. Questions and answers on Dengue vaccines. En: http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/en/; consultado 12/2/2016.
28. NIH News Releases. Dengue vaccine enters phase 3 trial in Brazil. Jan.14, 2016. En: <http://www.nih.gov/news-events/news-releases/dengue-vaccine-enters-phase-3-trial-brazil>; consultado 12/2/2016.
29. Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Mondini G, Braga P, Kalil J. Clinical evaluation strategies for a live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* 2015; 33: 7121-5. [Epub 2015 Oct 14].
30. Mareze VA, Borio CS, Bilén MF, et al. Tests in mice of a dengue vaccine candidate made of chimeric Junin virus-like particles and conserved dengue virus envelope sequences. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016; 100: 125-33.
31. Orellano PW, Reynoso JI, Stahl HC, Salomon OD. Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. *Vaccine* 2016; 34: 616-21.
32. Conde M, Orjuela LI, Castellanos CA, et al. Evaluación de la sensibilidad a insecticidas en poblaciones de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) del Departamento de Caldas, Colombia, en 2007 y 2011. *Biomédica* 2015; 35: 43-52.
33. Ghosh A, Chowdhury N, Chandra G. Plant extracts as potential mosquito larvicides. *Indian J Med Res* 2012; 135: 581-98.
34. Solomon B, Sahle FF, Gebre-Mariam T, Asres K, Neubert RH. Microencapsulation of citronella oil for mosquito-repellent application: formulation and in vitro permeation studies. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 80: 61-6.
35. Miró Specos MM, Zannoni V, Topollán DV, et al. Fijación de ciclodextrinas a textiles para la formación de nano-complejos con agentes repelentes a mosquitos. En: <https://www.inti.gob.ar/quimica/pdf>; consultado 12/2/2016.
36. Wardrop NA. Integrated epidemiology for vector-borne zoonoses. *Trans R Soc Trop Md Hyg* 2016; 110: 87-9.