

Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico

Rocío
Quiroz-Moreno,¹
Gustavo F. Méndez,²
Karla María
Ovando-Rivera³

¹Maestra en Investigación Clínica, especialista en Radiología
²Jefe de la División de Investigación en Salud
³Médico residente de la especialidad de Radiología e Imagen

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz

Comunicación con:
Rocío Quiroz-Moreno.
Tel.: (01 229) 934 3500, extensiones 379 y 449.
Dirección electrónica:
quimoro@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: evaluar la utilidad de la sonografía abdominal en el diagnóstico de dengue hemorrágico y describir la correlación entre los hallazgos clínicos y sonográficos más frecuentes.

Material y métodos: estudio prospectivo, transversal, descriptivo, de 132 pacientes, 21 con dengue clásico y 111 con hemorrágico. Se efectuó ultrasonido para buscar engrosamiento de la pared vesicular, derrame pleural y ascitis. La sospecha clínica se confirmó con serología IgM positiva. Se utilizó estadística descriptiva, prueba de sensibilidad y especificidad y coeficiente Phi de contingencia para determinar la correlación entre hallazgos sonográficos y clínicos. Se empleó χ^2 para la significancia estadística de los hallazgos sonográficos y de laboratorio.

Resultados: la fiebre, el dolor retroocular y la cefalea, se encontraron en más de 90 % de los casos. La prueba del torniquete positiva y petequias se presentaron en 70 %, y trombocitopenia, leucopenia y elevación de transaminasas séricas en 100 %. El engrosamiento de la pared vesicular se observó en 86 %, el derrame pleural en 66 %, la ascitis en 60 % y la colecistitis alitiásica aguda en 36 %. El engrosamiento > 3 mm tuvo sensibilidad de 87 %, especificidad de 48 %, valor predictivo positivo de 90 %, valor predictivo negativo de 40 %. Se obtuvo cierto grado de correlación ($r \phi = 0.3$, $p < 0.05$) entre engrosamiento de la pared vesicular > 5 mm y colecistitis alitiásica, y una correlación muy escasa ($r \phi = 0.2$, $p < 0.05$) entre engrosamiento > 5 mm y líquido libre en cavidad.

Conclusiones: el engrosamiento de la pared vesicular > 3 mm es un hallazgo sonográfico sugestivo de dengue hemorrágico. El engrosamiento de la pared vesicular > 5 mm sólo se relacionó en un grado muy bajo con colecistitis alitiásica y la presencia de líquido libre en cavidad, sin relación con los datos más frecuentes de laboratorio.

SUMMARY

Objective: To evaluate the diagnostic utility of sonography in cases of dengue hemorrhagic fever (DHF) and to describe the correlation grade existing between the most frequent clinical and sonographic findings in DHF.

Material and methods: Prospective, cross-sectional and descriptive study applied to 132 patients, 21 of them with typical dengue fever and 111 with DHF. They went through ultrasound, searching for thickening of the gallbladder wall, pleural effusion and ascites. Dengue fever diagnosis was confirmed by positive IgM serology in all patients. Descriptive statistics, sensitivity and specificity tests, and *Phi* contingency coefficient were used to obtain the correlation grade between clinical and sonographic findings present in DHF. χ^2 was used to determine the statistics significance.

Results: Fever, retroocular pain and cephalaea were found in more than 90 % of the cases. The positive tourniquet test and petechiae were present in 70 %, and thrombocytopenia, leukopenia and elevation of seric transaminases were found in 100 % of the cases. Gallbladder thickening was present in 86 % of the patients, pleural effusion in 66 %, ascites in 60 % and acute alithiasic cholecystitis in 36%. Thickening > 3 mm had a sensitivity of 87 %, specificity of 48 %, positive predictive value of 90 % and negative predictive value of 40 %. Certain correlation degree was found ($r \phi = 0.3$, $p < 0.05$) between thickening of the gallbladder wall > 5 mm and the presence of alithiasic cholecystitis, and a very slight correlation ($r \phi = 0.2$, $p < 0.05$) between thickening > 5 mm and free fluid in the abdominal cavity.

Conclusions: Thickening of the gallbladder wall > 3 mm is a useful sonographic finding to confirm suspicious cases of DHF. The thickening of the gallbladder > 5 mm was just very slightly related with alithiasic cholecystitis and the presence of free fluid in the abdominal cavity, without any relationship with the most frequent laboratory data.

Palabras clave

- ✓ dengue hemorrágico
- ✓ ultrasonido
- ✓ imagenología

Key words

- ✓ dengue hemorrhagic fever
- ✓ imaging

Introducción

Actualmente el dengue es la arbovirosis humana de mayor importancia, ya que constituye la principal causa de hospitalización y muerte en niños de todo el mundo. Se trata de una enfermedad endemoepidémica producida por los cuatro serotipos del virus del dengue (D1, D2, D3, D4), transmitida por mosquitos vectores del género *Aedes*.¹⁻³

En México, el dengue clásico se informó por primera vez en 1978,^{4,5} y en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en 1979, con un total de 9721 enfermos. De 1979 a 2001 fueron registrados 314 836 casos; en 2001, las mayores tasas y riesgos correspondieron a Veracruz, Campeche, Guerrero, Chiapas y Oaxaca.

El primer caso de dengue hemorrágico en el IMSS fue registrado en Yucatán en 1984; en 1994 hubo nueve, uno en la delegación Veracruz Norte.

Para el diagnóstico de dengue clásico y dengue hemorrágico es necesario tomar en cuenta una serie de signos y síntomas, datos imagenológicos y de laboratorio.⁶

Según *World Health Organization*,⁷⁻¹¹ la gravedad clínica del dengue hemorrágico se clasifica en cuatro grados, tomando en cuenta criterios diagnósticos tales como fiebre alta, manifestaciones hemorrágicas y trombocitopenia (cuantificación de plaquetas < 100 mil/mL), insuficiencia circulatoria con pulso rápido e hipotensión, y presencia de choque.

El cambio fisiopatológico principal que determina la gravedad de la enfermedad en el dengue hemorrágico y lo distingue del clásico es la extravasación del plasma, manifestada por incremento del hematócrito y hemoconcentración ascendente.¹² El ultrasonido es una herramienta esencial en la diferenciación y estadificación de la gravedad del dengue hemorrágico, ya que permite identificar derrame pleural, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia y, en menor frecuencia, agrandamiento del páncreas.^{3,13}

Los estudios clínicos^{10,11,13-16} que han analizado el papel del ultrasonido en el diagnóstico de dengue en sus dos variedades, han encontrado varios hallazgos característicos: presencia de engrosamiento de la pared vesicular, derrame pleural de predominio derecho y ascitis moderada manifestada como líquido libre perihepático. Así mismo, se ha establecido que el ultrasonido permite

mejorar el tratamiento de los casos más graves y orientar al médico sobre la evolución de la enfermedad, y que los hallazgos sirven como factores pronósticos, índices de clasificación del dengue hemorrágico e índices de severidad.

En los casos de dengue hemorrágico confirmados clínicamente, el hallazgo sonográfico de engrosamiento de la pared vesicular > 3 mm se ha reportado como un criterio que indica la necesidad de hospitalización y monitoreo, debido a su sensibilidad de 93.7 %, especificidad de 66.7 %, valor predictivo positivo de 73.8 % y valor predictivo negativo de 91.4 %. El engrosamiento > 5 mm se ha propuesto como criterio para identificar pacientes con dengue hemorrágico con alto riesgo para desarrollar choque hipovolémico, puesto que se ha observado sensibilidad de 64.6 %, especificidad de 91.7 %, valor predictivo positivo de 88.6 % y valor negativo de 72.1 %.

Por lo antes expuesto, el propósito de este estudio fue evaluar la utilidad diagnóstica del ultrasonido en dengue hemorrágico, y describir el grado de correlación entre los hallazgos clínicos y sonográficos más frecuentes en la enfermedad.

Cuadro I
Manifestaciones clínicas no hemorrágicas en dengue en 132 pacientes estudiados

Síntomas	n	%
Fiebre	132	100.0
Mialgias y artralgias	130	98.4
Cefalea	124	94.0
Dolor retroocular	110	83.3
Náusea	70	53.0
Rash y prurito	66	50.0
Vómito	53	40.1
Diarrea	24	18.1

Material y métodos

En el Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines" se efectuó un estudio prospectivo, descriptivo, en 132 pacientes con diagnóstico de dengue confirmado por serología IgM positiva, a los cuales se les efectuó ultrasonido para integrar el

diagnóstico de dengue hemorrágico. El periodo de recolección de casos comprendió las semanas epidemiológicas 27 a 37 (julio a septiembre) de 2004, en las que se informó el inicio de la epidemia de dengue en Veracruz. Para el diagnóstico de los casos se emplearon las siguientes definiciones operacionales:¹⁷

- *Dengue clásico*: todo caso que presentara fiebre y dos o más de las siguientes características: cefalea, mialgia, artralgia y exantema, junto con serología positiva IgM por ELISA para virus del dengue.
- *Dengue hemorrágico*: todo caso de dengue clásico y una o más de las siguientes manifestaciones: fragilidad capilar (petequias, equimosis, hematomas, púrpura), hemorragias espontáneas de las mucosas (epistaxis o gingivorragias), del tracto gastrointestinal o en los lugares de punción; así como datos de extravasación de plasma (ascitis, derrame pleural, hipoalbuminemia), trombocitopenia menor de 100 mil plaquetas por mL o hemoconcentración (incremento del hematocrito en 20 % o más, con relación a un examen previo) o prueba de torniquete positiva.
- *Síndrome de choque por dengue*: todo caso con cuadro de dengue hemorrágico que presente pulso rápido y débil, extremidades frías, alteraciones en el estado de conciencia (confusión mental), hipotensión o reducción en la tensión diferencial sistólica-diafólica menor a 20 mm Hg, o bien, estado de choque profundo.
- *Engrosamiento de pared vesicular*: pared vesicular mayor de 3 mm, medida por ultrasonido en un plano transversal de la vesícula biliar. Esta variable fue valorada mediante escala nominal dicotómica.

Una vez diagnosticados los casos como dengue clásico o dengue hemorrágico en el servicio de urgencias médicas o medicina interna, se realizó ultrasonido abdominal con un equipo Aloka S-250, con transductor convexo de 3.5 MHz, para búsqueda intencionada de derrame pericárdico, derrame pleural, líquido de ascitis, hepatoesplenomegalia y engrosamiento de la pared vesicular con colección perivesicular, ausencia de litos y signo sonográfico Murphy positivo, que en conjunto forman el diagnóstico sonográfico de colecistitis alitiásica aguda.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva y medidas de tendencia central. Se empleó el coeficiente Phi para obtener el grado de correlación entre hallazgos sonográficos y datos clínicos presentes en el dengue hemorrágico. Mediante χ^2 se determinó la significancia estadística de las diferencias observadas entre las variables involucradas para dengue hemorrágico. Se calculó sensibilidad y especificidad para determinar la utilidad del engrosamiento de la pared vesicular, tomando como estándar de oro la serología IgM por ELISA para virus del dengue.

Cuadro II
Manifestaciones hemorrágicas clínicas y de laboratorio en dengue hemorrágico en 111 pacientes estudiados

	n	%
Clínicas		
Prueba de torniquete positiva	71	63.9
Petequias	70	63.0
Miembros pélvicos	67	60.3
Miembros torácicos	32	28.8
Tórax o abdomen	7	6.3
Gingivorragia	27	24.3
Metrorragias	14	12.6
Epistaxis	11	9.9
Hematemesis	4	3.6
Melena	3	2.7
Laboratorio		
Leucopenia	111	100
Trombocitopenia	111	100
Elevación de:		
Transaminasa glutámica oxalacética	111	100
Transaminasa glutámica pirúvica	111	100
Deshidrogenasa láctica	101	90.9
Fosfatasa alcalina	95	85.5
Hematuria	24	21.6
Hemoconcentración	25	22.5

Resultados

Se incluyeron 132 pacientes, 74 mujeres (53 %) y 66 hombres (47 %), con un rango de edad de 16 a 76 años (media de 38); 21 casos fueron diagnosticados con dengue clásico y 111 con hemorrágico, de los cuales tres presentaron síndrome de choque por fiebre del dengue. Los serotipos circulantes encontrados fueron D-2 y D-3.

Las manifestaciones clínicas no hemorrágicas más frecuentes en el dengue fueron fiebre, mialgia, artralgia, cefalea y dolor retroocular (cuadro I). El dolor abdominal estuvo presente en 54.2 % de los pacientes, la forma difusa fue la más frecuente y la localizada en epigastrio y cuadrante superior derecho se observó en menor proporción; tres pacientes tuvieron datos de irritación peritoneal. Poco más de la tercera parte de los pacientes (37.1 %) tenía antecedentes de diagnóstico previo de dengue.

Cuadro III
Hallazgos ultrasonográficos en dengue hemorrágico en 111 pacientes estudiados

	n	%
Hallazgos		
Engrosamiento pared vesicular	96	86.4
3 a 5 mm	32	28.8
> 5 mm	64	57.6
Derrame pleural	73	65.7
Líquido libre en cavidad	67	60.3
Colecistitis alitiásica aguda	40	36.0
Esplenomegalia	14	12.6
Hepatomegalia	10	9.0
Derrame pericárdico	1	0.9

Como manifestaciones hemorrágicas más frecuentes del dengue hemorrágico se encontró prueba del torniquete (63.9 %) y petequias (63 %); los miembros pélvicos fueron los más afectados (60 %). En nueve pacientes se presentaron sangrados en otros sitios: conjuntivas en seis casos, amígdalas en uno y gran hematoma en brazo en uno. Los datos de laboratorio más relevantes fueron trombocitopenia y leucopenia en todos los casos de dengue hemorrágico y en 62 % de dengue clásico; la elevación de transaminasas séricas también fue frecuente (cuadro II).

Los principales hallazgos sonográficos se relacionan en el cuadro III. La colección perivesicular estuvo presente en 58 casos (52.2 %) de colecistitis alitiásica y el signo sonográfico de Murphy positivo en 46 (41.4 %). De los casos con derrame pleural, 35 % fue en lado derecho, 14 % en izquierdo y 16 % bilateral. Sólo un paciente presentó derrame pericárdico leve.

El líquido de ascitis tuvo la siguiente distribución: espacio de Morison, 21 pacientes (77 %); subhepático, 20 (74 %); pélvico, 20 (74 %); corredera paracólica derecha, 11 (40.7 %); corredera paracólica izquierda, seis (22 %); fosa iliaca derecha, ocho (29 %); fosa iliaca izquierda, ocho (29 %); subdiafragmático, dos (7 %). Solamente en pacientes con dengue hemorrágico o con síndrome de choque por dengue fueron encontrados todos los hallazgos sonográficos, pues los pacientes con dengue clásico no presentaron las alteraciones sonográficas investigadas.

En los distintos casos el estudio sonográfico se realizó en diferentes días de iniciado el cuadro clínico: el día 2 fue el más cercano y el 11, el más lejano (promedio de 5 días). En el día 5 se encontró mayor número de pacientes con engrosamiento de la pared vesicular > 5 mm; este hallazgo sonográfico fue haciéndose menos frecuente a partir del día 6 hasta ser casi nulo a partir del día 9.

Existió antecedente de un cuadro de dengue previo en 37.1 % de los pacientes, con periodos que variaban de meses a varios años atrás.

El engrosamiento de la pared vesicular > 3 mm tuvo sensibilidad de 87 %, especificidad de 48 %, valor predictivo positivo de 90 %, valor predictivo negativo de 40 %, para confirmar el diagnóstico de dengue hemorrágico. El engrosamiento de la pared vesicular > 5 mm tuvo sensibilidad de 58 %, especificidad de 71 %, valor predictivo positivo de 91 % y valor predictivo negativo de 24 %.

Encontramos que fue escasa la relación entre el grosor de la pared de la vesícula y algunos aspectos clínicos presentes en nuestra serie (cuadro IV). Sólo hubo cierto grado de correlación ($r \phi = 0.3$, $p < 0.05$) entre el grosor > 5 mm y la colecistitis alitiásica aguda, y correlación muy escasa ($r \phi = 0.2$, $p < 0.05$) entre el engrosamiento de la pared > 5 mm y el líquido libre en cavidad, no observándose ninguna relación entre este dato sonográfico y la leucopenia y trombocitopenia.

Discusión

En América, el dengue cobra cada vez mayor importancia debido a que se han detectado cuadros de dengue hemorrágico en diferentes países del continente; en México constituye un importante problema de salud pública.^{18,19}

En nuestro estudio la distribución de casos de dengue por grupo de edad fue similar a lo referido por otros autores,¹² quienes señalan como grupos de mayor riesgo el de 21 a 39 años y el de 40 a 59 años, con mayor afectación del sexo femenino.

La fiebre, mialgia y artralgia, cefalea y dolor retroocular han sido considerados los síntomas clínicos más frecuentes en el dengue, y como datos de laboratorio la presencia de leucopenia y la elevación de transaminasas séricas. Como manifestaciones hemorrágicas muy comunes se encuentra la prueba de torniquete positiva, la erupción petequiral, principalmente en los miembros pélvicos, y la gingivorragia; dentro de los datos de laboratorio, la trombocitopenia.^{4,7,12,15}

Existen pocas series realizadas donde se hayan descrito los hallazgos sonográficos en pacientes con dengue clásico, dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue, cuya difusión se considera de suma importancia pues se ha establecido que tales hallazgos dan la pauta a la pronta instalación del tratamiento y al manejo adecuado de los casos más graves. El ultrasonido ha sido utilizado para evaluar niños y adultos con dengue hemorrágico. Se ha hecho énfasis en la detección y medición del engrosamiento de la pared vesicular, derrame pleural y líquido libre en la cavidad abdominal, y han sido tomados como factores pronóstico y como índices de severidad del dengue hemorrágico.^{10,11}

La poliserositis ha sido señalada como un hallazgo sonográfico muy frecuente en el ultrasonido diagnóstico. En nuestra serie el líquido de ascitis y el derrame pleural se presentaron en mayor porcentaje que en otros estudios,^{10-12,15,16} sin embargo, el porcentaje de derrame pleural y líquido perivesicular fue similar a lo ya informado. Existen estudios¹² donde el derrame pericárdico y la hepatomegalia constituyen un porcentaje considerable, sin embargo, en nuestra serie solamente un caso presentó derrame pericárdico y 10, hepatomegalia.

Setiawan y colaboradores¹¹ encontraron que el engrosamiento de la pared vesicular > 3 mm no es específico de una enfermedad primaria de la vesícula biliar, ya que se puede encontrar en ascitis, hipoalbuminemia, hipertensión venosa portal, hepatitis aguda, falla cardíaca crónica e insuficiencia renal, sin embargo, en nuestro estudio y en otros^{6,16} es el hallazgo sonográfico que más se presenta en dengue hemorrágico.

Dada la sensibilidad de 87 % para el engrosamiento de la pared vesicular > 3 mm en dengue hemorrágico, este dato puede ser usado como criterio para confirmar la enfermedad. Un valor predictivo positivo de 90 % puede servir como criterio indicativo de hospitalización inmediata y monitoreo.¹¹ En nuestra serie, el engrosamiento de la pared vesicular > 5 mm tuvo un valor predictivo positivo de 91 %, por lo que este criterio puede ser usado para confirmar el diagnóstico de dengue hemorrágico.¹⁰

Cuadro IV
Relación entre el engrosamiento de la pared vesicular y algunos de los hallazgos clínicos y de laboratorio en dengue hemorrágico

	3 a 5 mm		> 5 mm	
	r φ	p	r φ	p
Ascitis	0.09	> 0.05	0.2	< 0.05
Derrame pleural	0.017	> 0.05	0.08	> 0.05
Colecistitis alitiásica aguda	0.02	> 0.05	0.30	< 0.05
Trombocitopenia	0.088	> 0.05	0.02	> 0.05
Leucopenia	0.088	> 0.05	0.02	> 0.05
Serología IgM para dengue	0.088	> 0.05	0.02	> 0.05

Encontramos correlación negativa entre el engrosamiento de la pared vesicular en sus dos grados y derrame pleural, leucopenia y plaquetopenia, lo que indica que tal hallazgo sonográfico es independiente de estos datos de laboratorio. Hubo correlación escasa (r φ = 0.2 p < 0.05) entre el engrosamiento de la pared > 5 mm y la presencia de ascitis, lo que se ha relacionado con las afirmaciones de Bonmati y colaboradores,¹⁴ quienes no identificaron asociación de ascitis con hipoalbuminemia, dato ampliamente demostrado como causa de engrosamiento vesicular. Una correlación baja (r φ = 0.3, p < 0.05) entre los casos de colecistitis alitiásica y engrosamiento > 5 mm es indicativa de que debe sospecharse también colecistitis alitiásica en casos con engrosamiento menor a 5 mm.

En conclusión, podemos decir que el ultrasonido es una herramienta altamente útil ante la sospecha de dengue hemorrágico, empleado como

un estudio adicional para la confirmación del diagnóstico. El engrosamiento de la pared vesicular y la ascitis no se asocian de manera importante. En dengue hemorrágico no se encontró relación entre el engrosamiento de la pared vesicular y los datos clínicos de laboratorio más frecuentes (trombocitopenia y leucopenia).

Referencias

1. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(3):480-496.
2. Guzmán-Tirado MG, Kourí-Flores G, Bravo-González R. La emergencia de la fiebre hemorrágica del dengue en las Américas. Reemergencia del dengue. *Rev Cubana Med Trop* 1999;51(1):5-13.
3. Beneson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Publicación Científica 564. Washington: OPS; 1997. p. 541.
4. Clark GG. La situación epidemiológica del dengue en América. Los retos para su vigilancia y control. *Salud Publica Mex* 1995;(Suppl):5-11.
5. Hayes JM, García-Rivera E, Flores-Reyna R, Suárez-Rancel G, Rodríguez Mata T, et al. Risk factors for infection during a severe dengue outbreak in El Salvador in 2000. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69(6):629-633.
6. Sood Ajit, Midha V, Neena S, Kaushal V. Acalculous cholecystitis as an atypical presentation of dengue fever. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):345-346.
7. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352:971-977.
8. Martínez y Martínez R. La salud del niño y del adolescente. Cuarta edición. Sección 17 Unidad de Infectología. México: El Manual Moderno; 2001. p. 701-702.
9. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: Diagnosis, treatment and control. Geneva: WHO; 1986. p. 76.
10. Sanjay T, Srikanta S, Deep NS, Surender KS, Manorama B. Sonographic findings in grade III dengue hemorrhagic fever in adults. *J Clin Ultrasound* 2000;28(81):34-36.
11. Setiawan MW, Samsi TK, Pool TM, Sugianto D, Wulur H. Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: An ultrasonographic study. *J Clin Ultrasound* 1995;23(6):357-362.
12. González-Cortiñas M, Vidal-González D, Cerero-Cordero J, Lashley-Oliveras ML. Dengue hemorrágico. Estudio clínico de 200 pacientes. *Rev Cubana Med Trop* 1999;38(1):13-18.
13. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue hemorrhagic fever: ultrasound as an aid predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol* 1998;28(1):1-4.
14. Bonmati LM, Andres JC, Aguado C. Sonography relationship between gallbladder wall thickness and the etiology of ascites. *J Clin Ultrasound* 1989;17:497-501.
15. Chiu C, Chen S, Chuang W, Lin Z, Hsieh M. The preliminary report of characteristics of abdominal ultrasound in dengue fever patients. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(Suppl 1):S194.
16. Lian WK, Chi-sin C, Muo-Kuo C, Semg KC. Dengue fever with acalculous cholecystitis. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(6):657-660.
17. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-2-001-1999, para la vigilancia, prevención y control de las enfermedades transmisibles por vector. México: SSA; 1999.
18. Clark GG. La situación epidemiológica del dengue en América. Los retos para su vigilancia y control. *Salud Publica Mex* 1995;(Suppl):55-11.
19. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual simplificado para la vigilancia epidemiológica del dengue. México: SSA; 1995. 

