

Primera versión: 20 de septiembre de 2005

Versión definitiva: 28 de marzo de 2006

Aceptado: 30 de marzo de 2006

Joel
Navarrete-Espinosa,¹
Héctor
Gómez-Dantés²

¹Coordinación
de Programas Integrados
de Salud

²División Técnica
de Estadísticas en Salud

Arbovirus causales de fiebre hemorrágica en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social

RESUMEN

Objetivo: conocer los arbovirus causales de fiebre hemorrágica en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y métodos: se realizó estudio de seguimiento en pacientes con diagnóstico probable de dengue hemorrágico. Se tomaron muestras sanguíneas para buscar virus del dengue, fiebre amarilla, encefalitis de San Luis, Tonate y Mayaro. Se analizaron frecuencias y proporciones de las variables de interés.

Resultados: se estudiaron 35 pacientes. Los resultados del aislamiento y PCR de 13 muestras fueron negativos en 12 pacientes y en uno, positivos para denguevirus 3. La determinación de IgM fue positiva para dengue en 25 casos, dos positivos a virus Mayaro y ocho negativos a los agentes buscados. Fueron más frecuentes las hemorragias y plaquetopenia en los pacientes con infección por dengue y Mayaro, la ictericia y encefalopatía en estos últimos, y la disfunción renal en los negativos. En todos los enfermos la evolución fue satisfactoria, excepto en uno (Mayaro) que cursó con sangrado, plaquetopenia, ictericia y encefalopatía que le provocaron la muerte.

Conclusiones: los resultados demuestran el riesgo existente en México para la aparición y diseminación de diversas enfermedades transmitidas por vector, por lo que requieren vigilancia epidemiológica intensiva para identificarlas y conocer su ocurrencia y comportamiento clínico específico.

SUMMARY

Objective: To know the arbovirus causing hemorrhagic fever in patients at the Mexican Institute of Social Security.

Material and methods: a follow-up study was made in patients with probable diagnosis of hemorrhagic dengue. Blood samples were taken to look for dengue fever, yellow fever and San Luis, Tonate and Mayaro encephalitis viruses. Frequencies and proportions of the interest variables were analyzed.

Results: 35 patients were studied. Isolation and PCR results of the 13 samples were negative in 12 of them and positive to denguevirus-3 in one of them. The determination of IgM was positive for dengue fever in 25 cases; 2 were positive to Mayaro virus and 8 were negative to what was looked for. Hemorrhages and thrombocytopenia were more frequent in patients infected with dengue and Mayaro viruses; jaundice and encephalopathy were more frequent in the latter, and renal dysfunction, in patients with a negative result. Evolution was satisfactory in all cases, except for one (Mayaro), which presented hemorrhages, thrombocytopenia, jaundice and encephalopathy that lead to death.

Conclusions: the results show the risk of appearance and dissemination of several vector-borne diseases in Mexico. Thus, they require intensive epidemiological surveillance to identify them and to know their real occurrence and specific clinical profile.

Introducción

Los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) son un grupo taxonómicamente heterogéneo de más de 500 virus que tienen en común el mecanismo por el cual se transmiten. De éstos, se reconoce que aproximadamente 150 causan enfermedad en el hombre. La mayoría son virus RNA, se incluyen en las familias *Togaviridae* (arbo-

virus del grupo A), *Flaviviridae* (arbovirus del grupo B), *Bunyaviridae*, *Reoviridae* y *Rhabdoviridae*, poseen envoltura y son inestables en el medio ambiente.¹ La enfermedad que causan puede ser subclínica y las manifestaciones, variadas. Los síndromes que habitualmente se asocian con estos virus suelen dividirse en cuatro grupos, según sus manifestaciones:

Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:
Joel Navarrete-Espinosa.
Tel.: 5514 7882.
Fax: 5514 7500.
Dirección electrónica:
joel.navarrete@imss.gob.mx
jonavaes@salud.gob.mx

Palabras clave

- ✓ arbovirus
- ✓ fiebre hemorrágica
- ✓ mayarovirus
- ✓ dengue

Key words

- ✓ arbovirus
- ✓ hemorrhagic fever
- ✓ mayarovirus
- ✓ dengue fever

- Fiebre y mialgias (dengue, Oropuche, Punta Toro, otras).
- Artritis y exantema (Mayaro, Chikungunya, Río Ross, otras).
- Encefalitis (La Crosse, San Luis, del Nilo, otras).
- Fiebres hemorrágicas (dengue, fiebre amarilla, Valle del Rift, otras).



Figura 1. Delegaciones con dengue en la República Mexicana

No obstante, con frecuencia estas categorías se sobreponen como sucede en el dengue.^{2,3}

El virus Mayaro de genoma RNA pertenece al género *Alphavirus* y a la familia *Togaviridae*. Ha sido aislado en Bolivia, Brasil, Surinam, Colombia, Trinidad y Panamá; no obstante, también existen evidencias de su presencia en Guyana, Perú y Costa Rica.⁴ Produce una enfermedad febril, benigna, autolimitada y endémica; en algunas de las regiones tropicales mencionadas la prevalencia de anticuerpos puede llegar a 50 %. La fiebre de Mayaro ocurre en áreas selváticas del trópico americano, y el hombre se infecta en forma accidental al penetrar a la selva, donde el virus circula entre los vertebrados con intervención de los mosquitos, generalmente *Haemagogus* spp. (en su forma selvática), aunque también puede ser transmitido por *Culex*, *Aedes*, *Psophora* y *Sabettus*. Puede tener diferentes huéspedes como primates, roedores o aves, lo cual ha propiciado la aparición de una forma urbana de la infección. En este sen-

tido, la reaparición de *Aedes aegypti* en el Continente Americano ha planteado un riesgo importante para la diseminación de infecciones en las que participa como vector principal (dengue), así como para la urbanización y diseminación de otras infecciones en las que puede participar como vector secundario o casual (fiebre amarilla y Mayaro).

La reaparición de *Aedes* en el territorio nacional⁵ y la ocurrencia de casos y brotes importantes de enfermedades en las que éste participa, sobre todo en la región de Centroamérica y el Caribe, así como los flujos migratorios de la población de sur a norte, entre otros, determinaron la reaparición de dengue en México durante 1978; a partir de ese año, paulatinamente se ha convertido en un problema de salud pública en el país y en todo el continente.⁶⁻⁸ Actualmente el número de entidades federativas donde se ha demostrado su presencia llega a cubrir más de las tres cuartas partes del territorio nacional, incluso en sitios considerados no viables para su desarrollo.⁹ Más aún, la circulación de los cuatro denguevirus en el país ha determinado, al coincidir con otros factores, un incremento en la ocurrencia del padecimiento y la presencia cada vez mayor de cuadros hemorrágicos (figura 1).¹⁰⁻¹²

Sin embargo, durante los últimos años —según la experiencia nacional y de otros países, sobre todo en los lugares que reúnen las condiciones ecológicas o que han sido afectados por desastres naturales y grandes inundaciones—, cada vez con mayor frecuencia los estudios serológicos para la confirmación de casos inicialmente clasificados como dengue o dengue hemorrágico, demuestran que una proporción considerable resulta negativa a las pruebas para cultivo e identificación viral, así como para la determinación de anticuerpos específicos; una baja proporción resultó positiva a otros agentes como *Rickettsia* y *Leptospira*.¹³⁻¹⁶ No obstante, algunos otros han sido negativos a estas pruebas, lo que hace pensar en la presencia de otros agentes infecciosos hasta ahora no considerados.

El presente trabajo forma parte de un proyecto de investigación en el área de las enfermedades transmitidas por vector, que la División de Epidemiología de la Coordinación de Programas Integrados de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, instrumentó en coordinación con los Laboratorios Aventis Pasteur de Lyon, Francia, y

el Instituto Pasteur de la Guyana Francesa, con el propósito de determinar los principales agentes causales de fiebre hemorrágica en México, especialmente los transmitidos por *Aedes aegypti* (dengue y fiebre amarilla), así como la presencia de otros arbovirus; a la vez que diferenciar los aspectos clínicos más relevantes de cada padecimiento, de forma tal que nos permitan su identificación temprana. Debido a su relevancia, a continuación se presentan los resultados de la primera fase del proyecto.

Materiales y métodos

Durante el periodo de julio a diciembre de 2001, se realizó la primera fase de un estudio de seguimiento en pacientes con diagnóstico probable de dengue hemorrágico internados en unidades hospitalarias de 11 delegaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social: Quintana Roo, Yucatán, Campeche, Tabasco, Oaxaca, Chiapas, Guerrero, Veracruz (Norte y Sur), Tamaulipas y Nuevo León, elegidas por tener zonas endémicas de la enfermedad, en donde también se han documentado casos negativos a las pruebas para confirmación de infección por denguevirus, y que cuentan con las condiciones geográficas, ecológicas y sociales para la aparición de otras enfermedades nuevas o reemergentes.

Se estudiaron pacientes de cualquier edad y sexo que se ajustaran a la definición operacional de caso probable de infección por dengue^{17,18} (paciente con fiebre acompañada de cefalea, mialgias y artralgias) y que presentaran uno o más de los criterios de inclusión: presencia aguda de fiebre seguida de manifestaciones hemorrágicas, escape de líquidos (ascitis, o derrames a cualquier nivel), ictericia, disfunción renal o encefalopatía, ocurridas durante las dos semanas posteriores al inicio del primer síntoma.

Previo consentimiento informado y firmado, cada paciente fue objeto de vigilancia clínica estrecha de acuerdo con los procedimientos establecidos en el *Manual simplificado para la vigilancia epidemiológica del dengue*¹⁹ y al protocolo de tratamiento utilizado en cada hospital. En todos se recolectaron muestras de sangre (biometría hemática con cuantificación de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de coagulación, bilirrubinas) para conocer la evolución clínica. Así mismo,

cuando fue posible se obtuvo una muestra de sangre al primer contacto con el paciente (inicial, antes de una semana de comenzar el cuadro) y otra entre diez y quince días posteriores a la aparición de la sintomatología (tardía). Las muestras fueron colectadas por personal entrenado, cumpliendo las normas internacionales para la conservación y el transporte. El proceso de las mismas fue realizado por el Laboratorio de Arbovirus del Instituto Pasteur en la Guyana Francesa.

Se buscó la presencia de los virus del dengue, fiebre amarilla, encefalopatía de San Luis, Tonate y Mayaro. En el suero inicial se llevaron a cabo aislamientos sobre células AP61 (células de mosquito) y células Vero E6 (células de riñón de mono); además, se realizó PCR e identificación de anticuerpos por inhibición de la hemaglutinación y Elisa IgM para los mismos agentes. En las muestras tardías se realizaron las mismas pruebas para determinación de anticuerpos.

Se analizaron frecuencias y proporciones de las variables: lugar de residencia, edad, sexo, manifestaciones, parámetros clínicos y evolución.

Joel Navarrete-Espinosa.
Arbovirus causales
de hemorragia
en México



Figura 2. Identificación del virus Mayaro en América

Resultados

En el periodo de septiembre a diciembre de 2001, se incluyeron 35 pacientes de las delegaciones estudiadas (cuadro I). El promedio de edad de los pacientes fue de 22.5 ± 16.9 años (mediana de 14), 19 del sexo masculino y 16 del femenino.

En 11 pacientes se colectaron dos muestras (inicial y tardía) y en 24 solamente una (dos iniciales y 22 tardías).

Cuadro I
Pacientes estudiados por delegación. Resultados de laboratorio IgM Elisa

Delegación	Número de casos	Diagnóstico
Chiapas	1	Dengue
Guerrero	5	Dengue
	2	Negativo
Oaxaca	8	Dengue
	2	Negativo
Tamaulipas	1	Mayaro
Veracruz Norte	2	Dengue
	1	Negativo
Veracruz Sur	5	Dengue
	1	Mayaro
	2	Negativo
Yucatán	4	Dengue
	1	Negativo
Total	35	

En las 13 muestras iniciales se realizaron cultivo y PCR: 12 resultaron negativas en ambas pruebas a los agentes virales considerados y en una, aunque fue negativa por aislamiento, se identificó el denguevirus 3 (Yucatán) mediante PCR. De igual forma, en todas las muestras (13 iniciales y 33 tardías) se realizó determinación de anticuerpos contra arbovirus, inhibición de la hemaglutinación y Elisa IgM; mediante esta última prueba se determinó infección reciente por denguevirus en 25 pacientes (siete negativos a PCR y uno positivo), ocho negativos a infección viral (cinco también negativos por PCR), y en un caso de Coatzacoalcos (Veracruz) y otro de Tampico (Tamaulipas) se determinó infección reciente por virus Mayaro; de-

bido a que de estos últimos solamente se pudo obtener una muestra tardía, no se realizó cultivo ni PCR (cuadros I y II).

De acuerdo con los parámetros clínicos, 34 casos presentaron manifestaciones hemorrágicas y 29 de ellos tuvieron plaquetopenia. Así mismo, en nueve enfermos se presentó ictericia, en dos encefalopatía y en otros dos, disfunción renal (cuadro III). La evolución final de los pacientes fue satisfactoria, excepto uno que murió.

Todos los pacientes positivos a infección reciente por denguevirus presentaron manifestaciones hemorrágicas, 92 % cursaron con plaquetopenia y en 20 % se observó ictericia; ninguno presentó datos de encefalopatía o daño renal. La edad del menor de los pacientes de este grupo fue un año y del mayor, 52 (mediana de 13). En cuanto al sexo, 15 fueron mujeres y 10 hombres.

De los ocho casos con resultado negativo a infección viral, siete fueron hombres y una mujer, con un rango de edad de tres a 54 años. En siete se documentaron manifestaciones hemorrágicas y plaquetopenia en cuatro casos, aunque en uno de éstos no se identificaron manifestaciones hemorrágicas externas. En 25 % de los individuos de este grupo se identificó ictericia, encefalopatía en 13 % y en 25 % de ellos, disfunción renal. Un paciente cursó con manifestaciones hemorrágicas, plaquetopenia, ictericia, encefalopatía y daño renal; otro de ellos, con ictericia, disfunción renal y plaquetopenia, sin manifestaciones hemorrágicas evidentes. Finalmente, en un caso solamente se refirieron manifestaciones hemorrágicas, sin plaquetopenia, ictericia, encefalopatía o daño renal.

Por otro lado, los dos pacientes en quienes se demostró infección por virus Mayaro fueron del sexo masculino, ambos presentaron datos de sangrado con plaquetopenia e ictericia, y uno, además, datos de encefalopatía que finalmente lo llevó a la muerte después de 30 días de estancia hospitalaria.

Discusión

Actualmente se reconoce que existen las condiciones ideales para el repunte de muchas enfermedades infecciosas en el mundo, y se infiere también un riesgo importante para la ocurrencia de algunas enfermedades que se suponían bajo control, así como la presencia de brotes

importantes de otras consideradas como emergentes.^{20,21}

Estos fenómenos han sido determinados en gran medida por factores sociales y económicos, así como por los cambios ambientales que inciden directamente en la evolución y los mecanismos de adaptación de los diferentes vectores, reservorios y microorganismos patógenos para el hombre. Los cambios climáticos que están ocurriendo pueden generar serios problemas para la salud humana. Se sabe que el incremento de uno a dos grados en la temperatura global del planeta puede influir en la extensión de las áreas geográficas donde se desarrollan los insectos, y con ello el incremento de algunas enfermedades transmitidas por artrópodos. De igual forma, el crecimiento poblacional, los asentamientos humanos irregulares, la deforestación y la invasión de diferentes hábitats silvestres, exponen al hombre y los animales a nuevos artrópodos y los virus que éstos transmiten.²⁰⁻²³ Esto se pone de manifiesto al observar el patrón de diseminación de enfermedades como el dengue, la fiebre amarilla y, en este caso, la fiebre Mayaro, que paulatinamente se han expandido en dirección de sur a norte hasta alcanzar nuestro país (figura 2).

Los hallazgos del presente estudio permiten confirmar estos hechos y alertan del peligro de diseminación de agentes infecciosos que comparten características de transmisión, que coinciden en el nicho ecológico en que se reproducen y que potencialmente pueden aparecer en una región, afectando a grandes grupos de población.²⁴ Permiten, además, constatar la coexistencia de dos o más agentes infecciosos en un mismo territorio, compartiendo el mismo vector y condicionando potencialmente la ocurrencia de brotes sobrepuertos en los que participarían

dos o más de ellos. El problema es grave cuando el agente infeccioso tiene la capacidad de ser transmitido por más de un vector, y puede ser más grave aún cuando dichos vectores están presentes en una misma región.

La similitud con que se manifiestan estas infecciones virales genera confusión en el médico al tratar de establecer un diagnóstico oportuno y estimar el pronóstico de los casos, con importantes repercusiones para la elección del tratamiento. Si a esto sumamos condiciones de hiperendemicidad y la ocurrencia de casos en todos los grupos de edad con un comportamiento clínico potencialmente diferente, así como la aparición de formas atípicas o complicadas, el entorno se enrarece y dificulta el establecimiento de definiciones operacionales adecuadas que apoyen la identificación y manejo de los enfermos en forma satisfactoria. Estos hechos son relevantes desde el punto de vista epidemiológico y repercuten directamente en el subregistro o sobreregistro de casos. Por tal motivo, estamos obligados a considerar otras probables causas de los cuadros febriles y hemorrágicos que se presentan,^{13-16,25} y para los cuales aún no se tiene una causa específica definida.

La identificación del virus Mayaro en México nos compromete a reforzar la vigilancia epidemiológica de este grupo de enfermedades, para conocer la distribución, incidencia real y comportamiento clínico de cada una, a fin de lograr un diagnóstico preciso del problema y mediciones de los daños más cercanas a la realidad. Llama la atención que la identificación de este arbovirus se realizó en dos grandes puertos del Golfo de México (Tampico y Coatzacoalcos), donde hay un importante tráfico de personas y mercancías diversas, provenientes y hacia dife-

Joel Navarrete-Espinosa.
Arbovirus causales
de hemorragia
en México

Cuadro II
Resultados de laboratorio en pacientes con infección por virus Mayaro

Delegación	Caso	Tipo de muestra	Dengue	Flavivirus	Alphavirus	Elisa IgM arbovirus		
				Fiebre amarilla	Encefalitis de San Luis	Tonate	Mayaro	
Veracruz Sur	1	Tardía	1/80	1/80	1/320	1/320	0	Positivo Mayaro
Tamaulipas	2	Tardía	1/40	1/40	1/160	0	0	Positivo Mayaro

rentes puntos del planeta, siguiendo prácticamente el mismo patrón de diseminación del dengue. Así mismo, llama también la atención que pese al reporte de estos primeros casos en nuestro país, a la fecha no existan informes de la enfermedad en países de Centroamérica como Nicaragua, Honduras, El Salvador y Guatemala, que también reúnen las condiciones ecológicas para la aparición del agente. Este hecho sin duda tiene relación directa con la vigilancia epidemiológica que se realiza para estas enfermedades e implica un esfuerzo para su estudio en cada uno de los países en riesgo.

En este sentido, es fundamental considerar la implementación institucional de una red de laboratorios que permita ejercer una vigilancia activa y permanente en todos los sitios de alto riesgo, así como la búsqueda y selección de pruebas diagnósticas más específicas para lograrlo. De acuerdo con lo expresado, también es importante reflexionar acerca de su utilidad como criterios para la confirmación de una infección, ya que puede ser relativa, pues depende de su capacidad para detectar a los enfermos. Este problema se manifiesta en el presente estudio, pues pese al control establecido en la obtención, manejo y análisis de las muestras, de los 25 pacientes que resultaron positivos a dengue por determinación de anticuerpos, ocho de los que contaban con una muestra inicial resultaron negativos al aislamiento, siete negativos al PCR y solamente uno fue también positivo a dengue-virus 3 por esta prueba. Así mismo, es importante considerar las limitaciones para lograr una infraestructura suficiente, o cuando se realizan inadecuadamente los procedimientos, aspectos que limitan la estimación real del problema.

La literatura describe la infección por virus Mayaro como una enfermedad febril en forma de brotes, caracterizada por cefalea, mialgias, artralgias y poliartritis de pequeñas articulaciones, y que se autolimita al cabo de una o dos semanas de iniciado el cuadro, dejando secuelas e incapacidad transitoria.⁴ Se refiere que puede presentar diferentes grados de severidad, aunque la mayoría de las veces cursa en forma inaparente y los sintomáticos son muchas veces inespecíficos y confundidos con otras infecciones virales. No se describe como una enfermedad hemorrágica, ni se refieren muertes directas por esta causa. Sin embargo, en los dos casos aquí reportados la forma de presentación de la infección fue atípica y en ambos se documentaron antecedentes de patologías colaterales y factores de riesgo importantes que pudieron comprometer la evolución clínica y ocasionar la muerte de uno de los enfermos. Luego entonces, si bien es cierto que la enfermedad no es una causa directa de defunción, también es cierto que cursa con incapacidad transitoria y puede coadyuvar a desencadenar ciertos eventos fisiopatológicos y eventualmente ocasionar la muerte.

Las limitaciones en el desarrollo de este trabajo no permitieron realizar comparaciones precisas ni diferenciar en forma apropiada los aspectos clínicos más importantes de cada padecimiento; no obstante, desde el punto de vista epidemiológico los hallazgos son de relevancia y comprometen su difusión y estudio. La siguiente etapa de este proyecto de investigación implica confirmar y tipificar la presencia del virus Mayaro en las localidades donde fue identificado y en otras entidades en riesgo, mediante estudios de seroprevalencia y seguimiento clínico, además

Cuadro III
Número de casos con infección por Arbovirus, y manifestaciones clínicas según diagnóstico

Diagnóstico	Casos	Manifestaciones hemorrágicas	Plaquetopenia	Ictericia	Encefalopatía	Disfunción renal
Dengue	25	25	23	5	0	0
Mayaro	2	2	2	2	1	0
Negativos	8	7	4	2	1	2
Total	35	34	29	9	2	2

del fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica hospitalaria para detectar infecciones inaparentes o casos graves de ésta y otras infecciones que potencialmente pudieran presentarse en nuestro país, de forma tal que podamos conocer la ocurrencia y el espectro clínico de cada una, para finalmente aportar elementos que apoyen la instrumentación de estrategias de prevención y control, así como el diagnóstico y tratamiento adecuado de los enfermos.

Agradecimientos

Al doctor Antoine Talarmin, del Instituto Pasteur de la Guyana Francesa, y al ingeniero Michaël Attlan, de los Laboratorios Aventis Pasteur de Lyon, Francia, por su apoyo para la realización de las pruebas para diagnóstico; así como a todo el personal médico y paramédico de las delegaciones que participaron en el desarrollo de esta primera fase del proyecto.

Referencias

1. Tsai FT. Arboviruses. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, editors. *Manual of clinical microbiology*. Seventh edition. Washington, DC: American Society of Microbiology Press; 1999. p. 1107-1124.
2. Peters CJ. Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison. Medicina interna*. Décima cuarta edición. México: Mc Graw-Hill; 1998. p. 1297-1313.
3. Johnson KM. Epidemic hemorrhagic fevers. En: Hoeprich PD, editor. *Infectious diseases*. First edition. New York: Harper and Row Publishers; 1972. p. 881-887.
4. Acha PN, Szyfres B. Fiebre de Mayaro. En: OPS, editor. *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*. Segunda edición. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica 503; 1992 p. 449-451.
5. Ibáñez-Bernal S, Gómez-Dantés H. Los vectores del dengue en México: una revisión crítica. *Salud Pública Mex* 1995;37(Supl):53-63.
6. Narro-Robles J, Gómez-Dantés H. El dengue en México: un problema prioritario de salud pública. *Salud Pública Mex* 1995;37(Supl):12-20.
7. Clark GG. Situación epidemiológica del dengue en América. Desafíos para su vigilancia y control. *Salud Pública Mex* 1995;37(Supl):5-11.
8. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002;324:1563-1566.
9. Herrera-Basto E, Prevots DR, Zárate ML, Silva JL, Sepúlveda-Amor J. First reported outbreak of classical dengue fever at 1700 meters above sea level in Guerrero State, Mexico: June 1988. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46(6):649-653.
10. Gómez DH. *Monografía sobre la epidemiología del dengue*. Segunda edición. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud; 1993. p. 47-49.
11. Secretaría de Salud. *Boletines epidemiológicos anuales 1985-2001*. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud; 2001
12. Navarrete J, Vázquez JL, Vázquez JA, Gómez H. Epidemiología del dengue y dengue hemorrágico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Peruana Epidemiol* 2002;7(1). Disponible en: Biblioteca Virtual de Salud de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos <http://www.unmsm.edu.pe>
13. Zavala-Velásquez JE, Yu XJ, Walker DH. Unrecognized spotted fever group rickettsiosis masquerading as dengue fever in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55(2):157-159.
14. Zavala-Velásquez J, Vado-Solis I, Rodríguez-Félix M. Leptospirosis anictérica en un brote epidémico de dengue en la península de Yucatán. *Rev Biomed* 1998;9:78-83.
15. Sanders EJ, Rigau-Pérez, Smits HL, Deseda CC, Vordam VA, Aye T, et al. Increase of leptospirosis in dengue negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1966. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61(3):399-404.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of acute febrile illness and pulmonary hemorrhage-Nicaragua. *JAMA* 1995;274(21): 1668.
17. WHO. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva: WHO; 1997.
18. Montesano-Castellanos R, Ruiz-Matus C. Vigilancia epidemiológica del dengue en México. *Salud Pública Mex* 1995;37(Supl):64-76.
19. Secretaría de Salud. *Manual simplificado para la vigilancia epidemiológica del dengue*. Segunda edición. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud; 1997.
20. Guzmán MG, Kouri G, Pelegrino JL. Enfermedades virales emergentes. *Rev Cubana Med Trop* 2001;53(1):5-15.
21. Shope R. Global climate change and infectious diseases. *Environmental Health Perspectives* 1991; 96:171-174.
22. Kilbourne ED. New viral diseases. A real and potential problem without boundaries. *JAMA* 1990;264(1):68-70.
23. Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2(1):33-42.
24. Gratz NG. Emerging and resurging vector-borne diseases. *Ann Rev Entomol* 1999;44:51-75.
25. Gubler DJ. Arboviruses as imported disease agents: the need for increased awareness. *Arch Virol Suppl* 1996;11:21-32. **rr**

Joel Navarrete-Espinosa.
Arbovirus causales
de hemorragia
en México