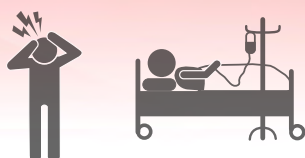
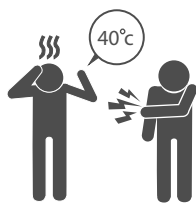


# INSTRUMENTO PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA ATENCIÓN A PACIENTES CON SOSPECHA DE ARBOVIROSIS



**DENV**



**CHIKV**



**ZIKV**



Organización  
Panamericana  
de la Salud

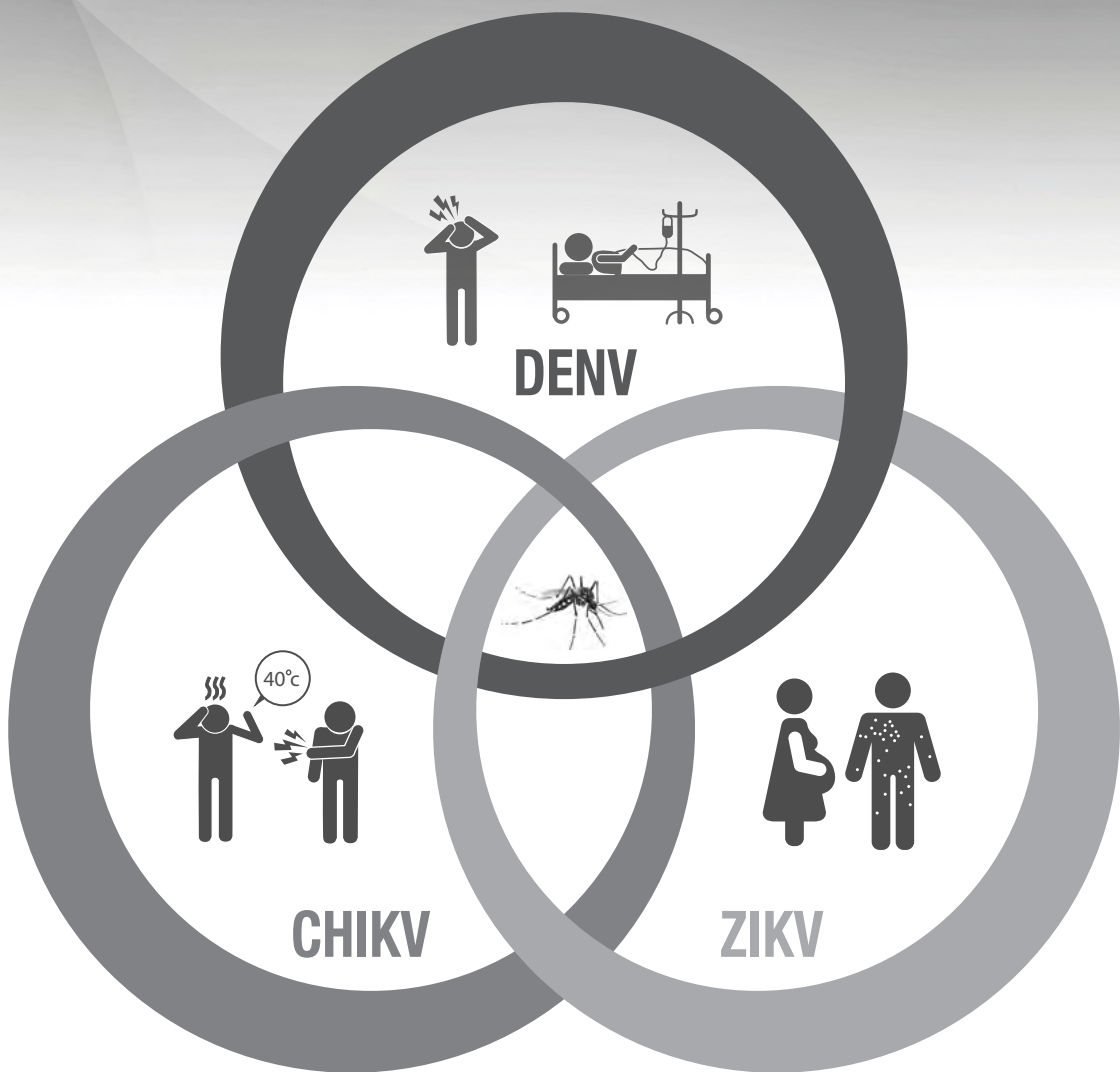


Organización  
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



# INSTRUMENTO PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA ATENCIÓN A PACIENTES CON SOSPECHA DE ARBOVIROSIS



Organización Panamericana de la Salud  
Oficina Sanitaria Panamericana · Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud  
Washington, D.C., 2016

## **Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS**

---

Organización Panamericana de la Salud

Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis.  
Washington, D.C. : OPS; 2016.

1. Infecciones por Arbovirus – prevención & control. 2. Virus del Dengue.  
3. Fiebre Chikungunya. 4. Infección por el Virus Zika. I. Título.

ISBN: 978-92-75-31936-9

(Clasificación NLM: WC524)

© Organización Panamericana de la Salud 2016.

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) están disponibles en su sitio web en ([www.paho.org](http://www.paho.org)). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones, deberán dirigirse al Programa de Publicaciones a través de su sitio web ([www.paho.org/permissions](http://www.paho.org/permissions)).

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

## ÍNDICE

Presentación.....	v
Metodología.....	vii
Agradecimientos.....	ix
Abreviaturas y siglas .....	xi
Introducción.....	1
1. Descripción clínica de las infecciones por virus del dengue, chikungunya y Zika .....	3
1.1 Dengue .....	3
1.2 Chikungunya.....	7
1.3 Zika .....	11
2. Signos y síntomas de las infecciones por DENV, CHIKV o ZIKV ....	15
3. Sospecha de infección por DENV, CHIKV o ZIKV .....	17
4. Diagnóstico diferencial de las arbovirosis .....	19
5. Algoritmo de diagnóstico clínico para pacientes con sospecha de arbovirosis .....	21
6. Conducta clínica frente al paciente .....	23
6.1 Conducta clínica ante la sospecha de infección por DENV .....	24
6.2 Conducta clínica ante la sospecha de infección por CHKV .....	34
6.3 Conducta clínica ante la sospecha de infección por ZIKV .....	40
7. Recomendaciones para el diagnóstico por laboratorio .....	43
7.1 Algoritmo para la detección de DENV, CHIKV o ZIKV .....	44
7.2 Recolección y envío de muestras .....	45
7.3 Observaciones y recomendaciones adicionales .....	48

8. Otras Arbovirosis con potencial epidémico .....	51
8.1 Virus del Nilo Occidental .....	51
8.2 Fiebre amarilla .....	55
8.3 Fiebre de Oropouche .....	58
8.4 Fiebre de Mayaro .....	61
8.5 Encefalitis equinas .....	63
9. Referencias.....	67
10. Anexos .....	77
Anexo 1. Analgésicos: dosis en niños y adultos; administración a mujeres embarazadas .....	77
Anexo 2. Escala analgésica de la OMS.....	82
Anexo 3. Estrategia de búsqueda de literatura científica .....	83

## PRESENTACIÓN

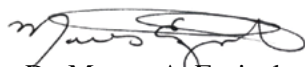
---

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos con mayor presencia en las Américas y la más sospechada en pacientes febriles. Sin embargo, la reciente introducción de dos nuevas arbovirosis (virus de chikungunya a finales del 2013 y del virus del Zika en el 2014) ha creado un nuevo desafío para la salud pública en las Américas. Las tres arbovirosis (dengue, chikungunya y zika) pueden producir un cuadro clínico muy similar, principalmente durante la fase aguda (los primeros días de la enfermedad), dificultando así el diagnóstico clínico por parte del personal de salud y por consiguiente, creando problemas para su manejo apropiado y desencadenando en ocasiones eventos fatales. Otra dificultad planteada ha sido a nivel del diagnóstico serológico, debido a la reacción cruzada entre los anticuerpos IgM/IgG del virus dengue y el virus Zika, complicando la confirmación por laboratorio y comprometiendo de esta manera la vigilancia epidemiológica.

Ante este nuevo y complejo panorama, se hace necesario y fundamental poner a disposición del personal de salud métodos para el diagnóstico clínico de pacientes sospechosos de dengue, chikungunya o zika, principalmente en el nivel de atención primaria. Con este fin, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) organizó en el mes de enero del 2016 una reunión con un grupo de expertos clínicos de las Américas a cargo del diagnóstico y manejo de estas enfermedades. Tras la reunión se preparó un documento basado en la experiencia de las Américas y reforzado con la mejor evidencia científica disponible hasta el momento cuyo objetivo es servir como herramienta de apoyo al personal de salud en el diagnóstico clínico de los casos de dengue, chikungunya y zika. Como resultado final se elaboró este instrumento para el diagnóstico

y la atención a pacientes con sospecha de las principales arbovirosis en las Américas (dengue, chikungunya y zika), el cual ofrece valiosa información sobre las manifestaciones clínicas de las tres enfermedades y facilita el diagnóstico diferencial entre las mismas. Además, el presente instrumento contiene las recomendaciones para el manejo adecuado de cada una de estas, así como los elementos necesarios para la confirmación diagnóstica por laboratorio que serán un valioso aporte a la vigilancia epidemiológica. Finalmente, se incluye información adicional sobre otras arbovirosis con potencial epidémico en las Américas.

Como parte de los esfuerzos actuales destinados al abordaje apropiado e integral de las infecciones causadas por los virus del dengue, chikungunya y Zika, la OPS/OMS se complace en ofrecer a los países y territorios de las Américas esta primera edición del *Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis*. Este instrumento pretende brindar al personal de salud la información clínica necesaria para la identificación y manejo oportuno de las tres enfermedades, con el principal propósito de salvar la vida de los pacientes que sufren de ellas, contribuyendo de esta manera al mejoramiento de la salud pública en las Américas.



Dr. Marcos A. Espinal

Director Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud



## METODOLOGÍA

La elaboración de este *“Instrumento para el diagnóstico clínico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis”* estuvo a cargo de médicos clínicos de las Américas, especialistas en la atención de casos de chikungunya y zika, del Grupo Técnico Internacional en dengue (GT-Dengue) y del personal técnico de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS).

Para tal fin, se realizó una sesión de trabajo en las oficinas de la sede de la OPS/OMS en Washington D.C., Estados Unidos de América, del 23 al 25 de enero de 2016, en la que los participantes analizaron las descripciones y hallazgos clínicos de dengue, chikungunya y zika, la documentación, las guías clínicas y las pruebas científicas disponibles hasta esa fecha para cada una de las tres enfermedades. En esa reunión se abordaron aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio relacionados con aquellas patologías que fueran pertinentes para la vigilancia clínica, epidemiológica y de laboratorio. Además, se incorporaron los aportes y conclusiones de la discusión al presente documento. En el caso del dengue, se tomó como referencia la segunda edición de las *“Guías para la atención de enfermos de dengue en la Región de las Américas”* (11). Se ajustó y adaptó la definición de caso de dengue, la conducta clínica y el tratamiento según el grupo de riesgo; también se afinaron aspectos relacionados al diagnóstico diferencial. En el caso de la infección por chikungunya, se tomó como base el documento de *“Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus de chikungunya en las Américas”* (12) y la información publicada en las *“Guías Francesas para el manejo de la chikungunya (formas agudas y crónicas)”* (13), a partir de las cuales se adaptaron y ajustaron las definiciones de caso clínico, las manifestaciones clínicas y se describió el tratamiento según la fase de la enfermedad.

En cuanto a la enfermedad por zika, se usó como base la definición para la vigilancia epidemiológica propuesta por la OPS/OMS, publicada en la alerta epidemiológica del 16 de octubre de 2015 (14). Posteriormente, se ajustó dicha definición teniendo en cuenta los datos probatorios citados en publicaciones científicas (15-19) y en estudios realizados (aún no publicados) en Brasil y Colombia de casos positivos de zika, así como la experiencia de médicos que han estado a cargo de la atención de pacientes afectados por la infección. La sección sobre la descripción clínica de las infecciones por los virus de chikungunya y Zika se elaboró con base en la experiencia adquirida en las Américas por los médicos que día a día atienden a los pacientes diagnosticados con esas enfermedades arbovirales.

Además, se consideró oportuno incluir un capítulo que tratase otras arbovirosis con potencial epidémico en las Américas. Para la elaboración de este capítulo, se siguió una estructura similar a la de los capítulos anteriores (cuadro clínico, diagnóstico clínico, diferencial y de laboratorio). En él se incluye un breve resumen de cada enfermedad, así como bibliografía adicional para ampliar la información. Los contenidos de este capítulo tienen base en publicaciones y revisiones científicas sobre las enfermedades tratadas.

Una vez consensuado y adaptado el contenido de este instrumento para el diagnóstico clínico y atención al paciente, el personal técnico de la OPS/OMS tuvo a su cargo consolidar la información y editar el documento, que luego se hizo llegar a cada uno de los participantes en la reunión mencionada para su revisión.

El presente documento no es una guía informada elaborada exclusivamente a partir de evidencias científicas, sino una herramienta informativa que comunica hechos, describe pruebas y documenta las prácticas e intervenciones existentes. Se considera necesario que en un futuro se desarrollen guías de tratamiento informadas por la evidencia, en particular para el manejo de artritis y artralgias crónicas asociadas a chikungunya y la conducta clínica ante la infección por virus Zika.

## AGRADECIMIENTOS

---

La OPS/OMS agradece a los siguientes profesionales su colaboración en la elaboración y revisión de este instrumento: Dra. Anabelle Alfaro (GT-Dengue, Caja Costarricense del Seguro Social); Dr. Kleber Luz (Universidad Federal de Rio Grande do Norte, Brasil); Dr. Eric Martínez (GT-Dengue, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri); Dra. Sandra Ortegón (Hospital Universitario de La Samaritana, Colombia); Dr. Ernesto Pleités (GT-Dengue, Instituto Nacional de Salud-Ministerio de Salud de El Salvador); Dra. J. Erin Staples (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC] Fort Collins); los doctores Sylvain Aldighieri, Liliana Benitez Owen, Luis Gerardo Castellanos, Leticia Franco, Gamaliel Gutiérrez, Haroldo Bezerra, Mariana Leone, Jairo Méndez-Rico, Roy Mendoza, Pilar Ramón-Pardo, José Luis San Martín, y el licenciado Ignacio Postigo, todos de la OPS/OMS.

La edición y revisión final del documento estuvo a cargo de los doctores Gamaliel Gutiérrez y Pilar Ramón-Pardo, ambos de la OPS/OMS.



## ABREVIATURAS Y SIGLAS

<b>AINE</b>	antiinflamatorio no esteroideo
<b>ALT</b>	alanino amino transferasa
<b>AST</b>	aspartato amino transferasa
<b>CHIKV</b>	virus chikungunya
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
<b>DEET</b>	N,N-dietil-m-toluamida
<b>DENV</b>	virus dengue
<b>EEE</b>	encefalitis equina del Este
<b>EEO</b>	encefalitis equina del Oeste
<b>EEV</b>	encefalitis equina venezolana
<b>ELISA</b>	ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
<b>EPOC</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>FA</b>	fiebre amarilla
<b>FNO</b>	fiebre del Nilo Occidental
<b>GT-Dengue</b>	Grupo Técnico Internacional de Expertos en Dengue
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>RT-PCR</b>	reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
<b>SGB</b>	síndrome de Guillain-Barré
<b>SNC</b>	sistema nervioso central
<b>vo</b>	vía oral
<b>VNO</b>	virus del Nilo Occidental
<b>ZIKV</b>	virus Zika



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades causadas por arbovirus suelen presentarse en forma epidémica y son similares entre sí en su expresión clínica; constituyen un síndrome que puede ser febril (tal es el caso del dengue y el chikungunya) o exantemático (zika). Otros síntomas frecuentes son cefalea y dolores corporales, entre ellos, mialgia y manifestaciones articulares. Estas últimas pueden ser solo artralgias (como en el caso del dengue), artritis (chikungunya) o ambas (zika). También puede presentarse edema en las extremidades (chikungunya y zika) y conjuntivitis no purulenta (zika). Es importante tener en cuenta que la infección por cualquiera de estos arbovirus puede ser asintomática u oligosintomática (60% a 80%, respectivamente) (1, 2) y pueden cursar en forma simultánea con otras infecciones, lo que dificulta aún más el diagnóstico diferencial (3-6).

En la infección por virus del dengue (DENV), la identificación de signos de alarma, casi siempre durante o después de que baje la fiebre, ayuda en el diagnóstico clínico y la atención del paciente. La mayoría de las veces, las arbovirosis son de curso autolimitado, pero en ocasiones pueden manifestar formas graves como choque, hemorragia o afectación grave de órganos (en el caso del dengue) o complicaciones neurológicas en infecciones por zika, que pueden provocar la muerte. La infección por virus chikungunya (CHIKV) también puede ser clínicamente grave, sobre todo en las edades extremas de la vida. No obstante, los enfermos por chikungunya pueden desarrollar artropatía posaguda o crónica, de 21 a 90 días de duración en la enfermedad aguda o más de tres meses y hasta más de dos años en la forma crónica. Estas manifestaciones clínicas pueden ser invalidantes. Estas tres arbovirosis pueden causar enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central (síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía u otras) y daño

visual por neuritis óptica. El virus Zika (ZIKV) causa estas afecciones neurológicas con mayor frecuencia y parece ser el único capaz de provocar malformaciones congénitas tales como microcefalia. En cualquier caso, es necesario obtener más pruebas científicas sobre la asociación causal entre el virus y esta malformación (7-10).

El presente documento constituye una herramienta práctica de apoyo al personal de salud para mejorar el diagnóstico clínico y dar atención oportuna a los pacientes infectados con dengue, chikungunya o zika. Este instrumento está dirigido principalmente al personal de salud que trabaja en el nivel de atención primaria, donde no siempre se cuenta con el respaldo del laboratorio para el diagnóstico de las enfermedades arbovirales. No obstante, esta guía también puede ser de gran utilidad en hospitales de segundo y tercer nivel de complejidad. Se describen aquí las manifestaciones clínicas de cada una de las tres enfermedades arbovirales más importantes en estos momentos en la región (dengue, chikungunya y zika), los elementos para el diagnóstico diferencial y la conducta clínica pertinente en cada caso.

Por último, se incluye información clínica útil sobre otras arbovirosis con potencial epidémico en las Américas tales como la fiebre amarilla, la fiebre de Mayaro y las encefalitis equinas, entre otras. Se espera que los principales beneficiarios sean las personas que sufren esas enfermedades, quienes recibirán una mejor atención por parte del personal de salud.



## 1.1 Dengue

### *Evolución natural de la enfermedad y signos de alarma*

El dengue es una sola enfermedad con presentaciones clínicas diferentes y a menudo, con evolución y resultados impredecibles (11, 20). Se caracteriza por ser una enfermedad febril aguda en la que se observan dos o más de las siguientes manifestaciones: náuseas, vómitos, exantema, cefalea, dolor retroorbital, mialgia, artralgia, petequias o prueba del torniquete positiva y leucopenia (11). Este cuadro puede evolucionar y presentarse con signos de alarma tales como: dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural o pericárdico), sangrado de mucosas, letargo o irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia mayor de dos centímetros por debajo del reborde costal, y aumento progresivo del hematocrito (11, 21). La enfermedad puede también evolucionar hacia las formas más graves, con fuga plasmática (22), hemorragias graves o compromiso grave de órganos, pudiendo llegar a causar la muerte (11).

Cuando baja bruscamente la fiebre, el paciente con dengue puede mejorar y recuperarse de la enfermedad o presentar deterioro clínico y signos de alarma (21). Si en ese momento el paciente no se siente mejor o no se observa mejoría, debe sospecharse que la enfermedad no ha terminado de evolucionar y que puede sobrevenir una etapa de mayor gravedad. En Puerto Rico (23) se estudió un grupo de defunciones por dengue con diagnóstico confirmado. Esos casos presentaron un conjunto de signos clínicos considerados de alarma, entre ellos: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, caída brusca de la temperatura y alteración del estado de conciencia; esos signos debieron poner sobre alerta a los médicos respecto de la gravedad de los pacientes. Según el estudio *Dengue and control study-multicountry study* o DENCO [Dengue y estudio de control-estudio en múltiples países], el dolor abdominal intenso, el sangrado de mucosas y el letargo fueron las manifestaciones clínicas de mayor significación estadística y se presentaron 24 horas antes de que la gravedad del dengue se estableciera (21).

La mayoría de los signos de alarma, descritos en los párrafos siguientes, son consecuencia de un incremento de la permeabilidad capilar, por lo que marcan el inicio de la fase crítica.

- *Dolor abdominal intenso y continuo o dolor a la palpación del abdomen.*  
El dolor abdominal intenso y continuo indica que la condición del paciente puede evolucionar o ya está evolucionando al estado de choque por dengue y sus graves complicaciones.

El dolor abdominal con las características descritas no se debe a hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, como se demostró en una investigación realizada durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la Región de las Américas en Cuba en 1981 (24). La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo determinado por la presencia súbita de una gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos de la región retroperitoneal (25). Los estudios de ultrasonido abdominal realizados con niños indonesios (26) con choque por dengue mostraron que 77% de ellos presentaban “masas” líquidas perirrenales y pararenales, las cuales no aparecían en los niños sin choque. Lo anterior constituye una asociación clara entre la acumulación de líquidos en la región retroperitoneal y el choque por dengue, a la vez que indica la velocidad con que grandes volúmenes de líquidos pueden acumularse en esa región. Además, ese dolor, aunque intenso, es transitorio. En casos aislados, el dolor abdominal puede coincidir con hepatitis, enteritis o pancreatitis, alteraciones que sufren algunos pacientes con dengue y que han generado propuestas para explicar el síntoma (27). Sin embargo, en esos casos, el dolor abdominal no está asociado a la extravasación de plasma, por lo cual no debe aceptarse como explicación de signo de alarma.

Por otra parte, está demostrado que el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar se produce por extravasación súbita de plasma en volumen suficiente para producir dolor en el hipocondrio derecho, sin otros signos de inflamación, y constituir un signo de alarma. Algunos lo han interpretado erróneamente como colecistitis sin cálculos (27), pues cuando se ha extirpado la vesícula en esas circunstancias, no se ha encontrado infiltrado de células inflamatorias en su pared, sino puro líquido en forma de edema (22, 27). La

extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que forman edemas y aumentan bruscamente su volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, como frecuentemente se observa en la autopsia de los fallecidos por dengue, y que provoca dolor abdominal de cualquier localización. Ese dolor llega a ser tan intenso que puede asemejarse a cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, embarazo ectópico o infarto intestinal) (28, 29).

- Vómito persistente. Se define como tres o más episodios en 1 hora o cuatro episodios en 6 horas. Impiden la hidratación oral adecuada y contribuyen a la hipovolemia. El vómito persistente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad (11, 30).
- Acumulación de líquidos. Suele manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta por métodos clínicos, radiología o ultrasonido, sin que se asocie necesariamente a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, pues de presentarse el último, se clasificaría el paciente como caso de dengue grave (11, 31).
- Sangrado activo de mucosas. Suele presentarse en las encías y la nariz, pero también puede ser transvaginal (metrorragia e hipermenorrea), del aparato digestivo (vómito con estrías sanguinolentas) o del riñón (hematuria macroscópica). El sangrado de mucosas acompañado de alteración hemodinámica del paciente se considera signo de alarma para dengue grave (11, 32).
- Alteración del estado de conciencia. Puede presentarse irritabilidad (inquietud) o somnolencia (letargo), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15. Se acepta que ambas manifestaciones son expresión de la hipoxia cerebral provocada por la hipovolemia determinada por la extravasación de plasma (11).
- Hepatomegalia. El borde hepático se palpa a más de 2 cm por debajo del reborde costal. Puede deberse al aumento del órgano propiamente tal (por una combinación de congestión, hemorragia intrahepática y metamorfosis grasa) o por desplazamiento del hígado debido al derrame pleural y otras acumulaciones de líquido de localización intraperitoneal (ascitis) o retroperitoneal (24). Ha sido factor de riesgo significativo de choque en niños con dengue (11, 31).

- Aumento progresivo del hematocrito. Si el hematocrito aumenta en al menos dos mediciones consecutivas durante el seguimiento del paciente se trata de un signo de alarma para dengue grave (11).

La clasificación según la gravedad tiene un gran potencial práctico para el médico tratante para decidir dónde y con qué intensidad se debe observar y tratar al paciente (es decir, el triaje, especialmente útil en los brotes). La OPS recientemente publicó la segunda edición de *Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas* donde se puede encontrar toda la información pertinente a esta enfermedad (11).

**Figura 1. Clasificación de gravedad del dengue (10)**

Dengue sin signos de alarma - DSSA	Dengue con signos de alarma - DCSA	Dengue grave - DG
<p>Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náuseas / vómitos</li> <li>2. Exantema</li> <li>3. Cefalea / dolor retroorbitario</li> <li>4. Mialgia / artralgia</li> <li>5. Petequias o prueba del torniquete (+)</li> <li>6. Leucopenia</li> </ol> <p>También puede considerarse caso todo niño proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, usualmente entre 2 a 7 días y sin foco aparente.</p>	<p>Todo caso de dengue que cerca de y preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen</li> <li>2. Vómitos persistentes</li> <li>3. Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico)</li> <li>4. Sangrado de mucosas</li> <li>5. Letargo / irritabilidad</li> <li>6. Hipotensión postural (lipotimia)</li> <li>7. Hepatomegalia &gt;2 cm</li> <li>8. Aumento progresivo del hematocrito</li> </ol>	<p>Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidenciado por: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar &gt;2 segundos, presión de pulso <math>\leq 20</math> mmHg: hipotensión en fase tardía.</li> <li>2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central [SNC])</li> <li>3. Compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT <math>\geq 1000</math> UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos</li> </ol>

Requieren observación estricta e intervención médica inmediata

## 1.2 Chikungunya

### **Manifestaciones en la fase aguda, posaguda y crónica**

A continuación se describen las manifestaciones clínicas, además de las osteoarticulares, que se pueden observar en *casos de chikungunya agudo*. Tras una incubación silenciosa que dura, en promedio, de 4 a 7 días (mínimo de 1 día y máximo de 12 días), la fase aguda dura generalmente de 5 a 10 días (12, 13).

- Manifestaciones articulares: pueden presentarse artritis y artralgias inflamatorias que pueden llegar a ser intensas y producir discapacidad funcional; afectan principalmente las extremidades (muñecas, tobillos y falanges), cuadro que puede prolongarse entre dos y tres semanas. Las manifestaciones articulares son los síntomas y signos cardinales de la enfermedad.
- Manifestaciones cutáneas: la erupción aparece entre el segundo y el quinto día después de haberse iniciado la fiebre y puede comprometer la cara, el tórax, el abdomen, las extremidades, la palma de las manos y la planta de los pies (33). Se puede presentar como erupción tipo eritema, exantema maculopapular morbiliforme o exantema bulloso, que luego de algunos días evoluciona a máculas hiperpigmentadas, eritema nodoso, eritema multiforme, lesiones de urticaria generalizada, reactivación de liquen plano y activación de psoriasis preexistente, prurito generalizado, descamación de la piel (síndrome de Ritter en el neonato o de Lyell en los niños mayores), necrosis nasal o de las falanges (34).
- Manifestaciones cardiovasculares: insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis o pericarditis, angina de pecho, infarto agudo del miocardio y muerte súbita (35-37).
- Manifestaciones neurológicas: encefalitis, accidente cerebrovascular, convulsiones, meningoencefalitis, SGB (tras la fase aguda de la infección), neuropatía, mielitis, alteración mental, déficit neurológico, mieloneuropatía y parálisis flácida aguda (34).
- Manifestaciones oculares: visión defectuosa vinculada a neuroretinitis, coriorretinitis, neuritis óptica o uveítis.
- Manifestaciones renales: insuficiencia renal aguda prerrenal o exacerbación de un trastorno renal preexistente.

- Manifestaciones pulmonares: neumonía y neumonitis (34, 37).
- Manifestaciones metabólicas: hiperglicemia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.
- Manifestaciones hepáticas: elevación de las transaminasas y hepatitis (37).
- Manifestaciones hemorrágicas: estas no son tan comunes como en la fiebre del dengue; pueden presentarse como epistaxis, sangrado de las encías, prueba de torniquete positiva, sangrado subconjuntival y erupción (37).
- Trastornos vasculares transitorios (por ejemplo, síndrome de Raynaud); se han informado en relación con la aparición de crioglobulinemia mixta.

**En la fase posaguda** (desde la cuarta semana hasta el final del tercer mes) se observan la presencia de lesiones multiformes y otras lesiones asociadas, que se caracterizan por la persistencia de manifestaciones inflamatorias iniciales que remiten lentamente, en especial: artralgia inflamatoria, artritis, sinovitis con o sin derrame, tenosinovitis o bursitis. La evolución se produce de forma continuada por brotes inflamatorios provocados con frecuencia por el frío o pueden presentarse periodos intermitentes sin síntomas. La fase posaguda puede también presentar una astenia intensa, así como el desarrollo de alteraciones neuropsicológicas, sobre todo en los casos en los que el dolor es intenso (13).

**La fase crónica** (a partir del cuarto mes) puede durar desde algunos meses hasta varios años. Se han observado las mismas manifestaciones descritas en la fase posaguda y con frecuencia la presencia de recaídas dolorosas en las articulaciones más utilizadas, dado su estado inflamatorio posterior a la infección. En síntesis, puede darse una evolución hacia la curación sin secuelas, ya sea espontánea o tras recibir tratamiento, una perseverancia prolongada de los síntomas articulares o generales o un agravamiento conducente a un proceso inflamatorio o degenerativo. En la mayoría de los pacientes crónicos se aprecia un empeoramiento de su calidad de vida durante los primeros años posteriores a la infección por chikungunya (13).

### **Consideraciones especiales: casos de menores de 1 año y mayores de 65 años de edad y pacientes con enfermedades crónicas**

Las manifestaciones clínicas asociadas son más frecuentes en pacientes con alguna enfermedad de base, por ejemplo, diabetes mellitus, cardiomiopatía, enfermedad coronaria, arritmias cardíacas, valvulopatía, accidente cerebrovascular, epilepsia, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial.

Los menores de 1 año y mayores de 65 años de edad, personas con enfermedades de base y las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de complicaciones y requieren seguimiento por parte del clínico y, de considerarse necesario, hospitalización. En algunos casos menos frecuentes se puede encontrar disfunción de órgano que puede causar la muerte (37).

El diagnóstico clínico de los menores de 1 año de edad es más problemático. No obstante, aunando los signos al nexo epidemiológico, puede lograrse una aproximación al diagnóstico con base en ciertas manifestaciones. Los niños afectados son irritables y no presentan gran movilidad; por el contrario, cuando se les mueve se tornan más irritables y vuelven a su posición original. Este signo se ha descrito como “niño en muñeco de goma”. Los pacientes de esta edad también presentan edema periarticular y, con menor frecuencia, lesiones cutáneas tipo exantema, eritema maculopapular o morbiliforme, eritema bulloso o dermatitis bullosa (38).

En la bibliografía científica se encuentran informes sobre abortos espontáneos y muertes fetales in utero (en ausencia de malformaciones) relacionados con casos de mujeres embarazadas infectadas por CHIKV antes de la 22.<sup>a</sup> semana de gestación. Entre las mujeres en fase de viremia durante el parto (madre febril con viremia demostrada durante el parto), se ha observado un incremento del número de cesáreas por sufrimiento fetal agudo, con frecuencia cardíaca fetal anormal; en algunos casos se ha documentado líquido amniótico con meconio (39).

La infección por chikungunya en los lactantes es infrecuente, pero cuando está presente, se observa una clínica franca de infección por chikungunya poco después del nacimiento (hasta la aparición de signos después de 3 a 7 días), lo cual obliga a obtener confirmación virológica, por ejemplo, por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR por sus siglas

en inglés) para todos los niños con síntomas (tasa de transmisión vertical de 48,5%, estudio de isla Reunión (40-42). Esto supone búsqueda activa del virus en la placenta. Los signos más frecuentes de infección por CHIKV entre los neonatos son: fiebre (79%), erupción (82%) y edema periférico (58%). También pueden presentarse complicaciones por la aparición de convulsiones, manifestaciones hemorrágicas e inestabilidad hemodinámica. En la ecocardiografía se observan anormalidades (42% de los casos) que incluyen infarto, hipertrofia, disfunción ventricular, pericarditis y dilatación de la arteria coronaria. Estudios de resonancia magnética han revelado la presencia de hemorragia parenquimatosa y lesiones de la sustancia blanca del cerebro. También se ha visto una mayor incidencia del síndrome de aspiración de líquido amniótico con meconio.



### 1.3 Zika

La descripción que sigue tiene por objeto constituir un instrumento pedagógico sobre la infección por el virus del ZIKV.

Como cualquier enfermedad infecciosa, sus determinantes dependen de elementos epidemiológicos, virales (cepas o genotipos) y factores ligados al huésped, tales como edad, sexo y presencia de afecciones concomitantes. Los signos y síntomas de la infección por ZIKV pueden surgir de forma simultánea o progresiva. Por ejemplo, algunos pacientes podrán presentar varios signos y síntomas que facilitarán el diagnóstico clínico; otros, sin embargo, presentarán signos y síntomas escasos, con la consecuente dificultad para el diagnóstico. Por otra parte, dada la falta de una prueba de laboratorio práctica, rápida y contundente para el diagnóstico definitivo de la infección por ZIKV, a continuación se incluye la descripción clínica que será fundamental para la atención clínica adecuada y el registro posterior de los casos por los equipos de vigilancia epidemiológica.

#### *Incubación e inicio de las manifestaciones clínicas*

Se estima que el periodo de incubación promedio es de 2 a 7 días. La enfermedad tiene un inicio súbito, con exantema de tipo máculo-papular con o sin fiebre de baja intensidad ( $< 38,5$  °C). En un número significativo de los casos, la fiebre puede estar ausente. El exantema tiene una evolución céfalo-caudal (cabeza, tronco y miembros superiores e inferiores). Una característica marcada del exantema es la presencia de prurito, que muchas veces se ha descrito como impedimento a las actividades diarias del paciente e, incluso, el sueño. Con frecuencia, el exantema compromete la palma de las manos y la planta de los pies, donde constituye hiperemia palmar o plantar. En la fase de convalecencia, se podrá percibir una descamación laminar de manos y pies. En los casos de infección por dengue, el exantema pruriginoso habitualmente surge después del quinto o sexto día de la enfermedad, y marca su fin. No obstante, en los casos de ZIKV, junto con el exantema, frecuentemente surge hiperemia conjuntival no purulenta. Casi no se perciben adenopatías ni adenomegalias, sin embargo los ganglios retroauriculares podrían estar afectados (18, 19).

### **Compromiso articular y de otros sistemas**

En más de la mitad de los casos habrá compromiso articular, habitualmente en forma de poliartralgia con edema periarticular, bilateral y simétrico. A diferencia de los casos de infección por CHIKV, el dolor en los casos de ZIKV tiende a ser menor y no incapacitante. En el examen físico se puede observar la presencia de un leve edema a nivel articular, aunque sin hiperemia ni calor local. Alrededor de una semana después del inicio de los síntomas habrá una regresión del cuadro articular. En unos pocos casos el compromiso articular puede durar hasta 30 días y tener carácter recidivante en ese periodo. Las articulaciones de las manos y la muñeca son las afectadas con mayor frecuencia, seguidas de las rodillas y los tobillos. No se observan casos con síntomas crónicos, como puede ocurrir en un número significativo de casos de CHIKV (15, 18).

También pueden presentarse otras manifestaciones, como cefalea, mialgia, náusea y vómitos. En las infecciones por ZIKV, no se han observado casos de alteración hemodinámica, como en las formas graves de los casos de dengue.

### **Compromiso del sistema nervioso**

En la fase aguda podría surgir (aunque poco frecuente) encefalitis, meningoencefalitis, encefalopatía o mielitis. En general, el pronóstico es bueno, pero en algunos casos el cuadro clínico puede ser grave.

El SGB posterior a la infección por ZIKV se observó en la Polinesia Francesa (43, 44), donde también se estableció una relación temporal entre la infección por ZIKV y ese síndrome, con confirmación biológica posterior. En Brasil, en la ciudad de Recife, hubo casos de SGB causados por el ZIKV (en ocho casos con manifestación neurológica se detectó el virus en líquido cefalorraquídeo por RT-PCR). Otras manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por ZIKV son neuritis óptica, síndrome de Miller-Fisher, encefalomielitis aguda diseminada, mielitis transversa, cerebelitis y parálisis del VI par craneano. El tiempo entre las manifestaciones clínicas de la infección por ZIKV y el cuadro neurológico varió entre 4 y 19 días. Por lo tanto, el cuadro neurológico se puede presentar en la fase aguda de la infección o después de ella. En esta última situación, es fundamental contar con un recordatorio de los posibles signos y síntomas relacionados a

la infección por ZIKV. Asimismo, habrá que tener presente que puede haber otros agentes infecciosos que también pueden causar las manifestaciones relacionadas al sistema nervioso y otros aparatos y siempre habrá de investigarse esa posibilidad durante la anamnesis del paciente (por ejemplo, cuadros diarreicos, uso previo de vacunas y otras).

### **Síndrome congénito relacionado a ZIKV**

Todavía no se ha determinado el espectro completo de las manifestaciones fetales consecuencia de la infección intraútero por el ZIKV. Algunas evidencias indican que estas manifestaciones son más graves si la embarazada contrajo la infección en el primer trimestre de gestación (19), pero también podrían aparecer si la infección se contrajo durante el segundo o al principio del tercer trimestre de embarazo. Se han descrito abortos espontáneos, muertes fetales, alteraciones del sistema nervioso central y alteraciones articulares. Las alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central se caracterizaron por una amplia variabilidad en sus manifestaciones. Los casos graves presentaron microcefalia, con microencefalia e hidrocefalia (7-10, 19). En algunos casos se ha descrito agenesia cerebelar, así como la ausencia del cuerpo calloso. Los casos más graves fueron de anencefalia. En un grupo de recién nacidos, en áreas de circulación del ZIKV, sin malformaciones macroscópicas, se observaron calcificaciones diagnosticadas por estudios de imagen.

No se conoce la etiopatogenia del compromiso articular en los recién nacidos. Puede ser secundario al compromiso grave del sistema nervioso central o bien a una acción directa del ZIKV sobre los tejidos articulares y óseos. Tal daño puede ocasionar malformaciones graves de manos y pies (artrogriposis). Otras alteraciones asociadas a la infección por ZIKV que aún no se han descrito de manera sistemática son los trastornos en el sistema génito-urinario, hipoplasia pulmonar y cardiopatías.

Cuando se sospecha infección congénita, es necesario realizar exámenes de laboratorio para determinar la presencia de infección congénita por citomegalovirus, herpes simplex, rubéola, VIH, toxoplasmosis y sífilis. La detección de infección intraútero por ZIKV está en desarrollo, y la disponibilidad de estas pruebas es limitada. Se espera contar con pruebas serológicas que permitan mostrar la exposición previa al virus en el recién nacido y en la embarazada.

## *Diagnóstico diferencial*

En un paciente con exantema pruriginoso, artralgia, mialgia, edema periarticular y fiebre baja, el diagnóstico más probable sería de infección por ZIKV, siempre que las características epidemiológicas correspondientes sean compatibles. Por esa razón se impone en algunos casos realizar el diagnóstico diferencial. La infección por los virus Mayaro, Nyongnyong y otros arbovirus que causan artritis habitualmente no afectan a los habitantes de zonas urbanas, aunque habrá que estar atentos a cambios en el comportamiento epidemiológico de esos agentes.

La parvovirus es una enfermedad típicamente infantil, en la cual el exantema se caracteriza por el síndrome de la cara abofeteada. El sarampión y la rubéola pueden descartarse con alto grado de acierto cuando se trata de niños y adultos con sus vacunas al día, aun cuando el cuadro catarral del sarampión y los ganglios retroauriculares bastantes dolorosos de la rubéola pueden ayudar al diagnóstico de esas enfermedades exantemáticas clásicas. En la escarlatina, es muy característico un exantema tipo lija, y la fiebre elevada desaparece para dar lugar a un exantema similar al exantema súbito. Un cuadro febril agudo acompañado de exantema y artralgia monoarticular indican la posibilidad de meningococemia inicial, aun en ausencia de petequias.

Las dermatitis como resultado del consumo de ciertos medicamentos deberán ser descartadas por medio de una buena historia clínica, que incluya la investigación del uso de medicamentos en los días anteriores al inicio de la enfermedad actual y el comportamiento de la enfermedad en la comunidad.

# SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LAS INFECCIONES POR DENV, CHIKV O ZIKV

## 2

A continuación se caracterizan los signos y síntomas de las infecciones por CHIKV, DENV o ZIKV.

**Cuadro 1. Signos y síntomas de las infecciones por arbovirus: dengue, chikungunya y Zika**

SIGNOS Y SÍNTOMAS	DENGUE	CHIKUNGUNYA	ZIKA
Motivo de consulta más frecuente	Fiebre, mialgia	Dolor articular, fiebre	Exantema o prurito
Fiebre	Moderada Muy frecuente Duración: 5 a 7 días <sup>a</sup>	Intensa Muy frecuente Duración: 3 a 5 días	Leve Muy poco frecuente Duración: 1 a 3 días
Exantema	Aparece del 5.º al 7.º día No característico	Aparece al 2.º o 3.º día No característico	Típicamente desde el día 1 Máculo-papular, céfalo-caudal
Prurito	Leve a intenso	Leve a moderado	Moderado a intenso
Conjuntivitis	Poco frecuente	Muy poco frecuente <sup>b</sup>	Muy frecuente
Manifestaciones neurológicas	Poco frecuente	Poco frecuente (puede ser frecuente y grave en neonatos)	Posible y grave
Cefalea	Intensa y frecuente	Leve a moderada	Leve a moderada
Dolor retroocular	Intenso y frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Poliartralgias	Ausente	Muy frecuente	Frecuente
Poliartritis	Ausente	Frecuente	Frecuente
Edema de manos y pies	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Evolución a cronicidad	No	Muy frecuente	No descrito
Mialgia	Muy frecuente e intensa	Frecuente Moderada a intensa	Poco frecuente
Hepatomegalia	Signo de alarma	Muy poco frecuente	Muy poco frecuente
Vómitos frecuentes	Signo de alarma	Muy poco frecuente	Muy poco frecuente
Diarrea	Frecuente	Muy poco frecuente	Muy poco frecuente
Dolor abdominal intenso	Signo de alarma	No se presenta	No se presenta
Sangrado de la piel	Frecuente	Muy poco frecuente	Muy poco frecuente
Sangrados de mucosas	Signo de alarma	Muy poco frecuente (cuando se presenta es grave)	Muy poco frecuente
Choque	Es la forma grave más frecuente <sup>c</sup>	Poco frecuente	No se conoce
Leucopenia	Moderada a intensa	Leve a moderada	Leve a moderada
Proteína C reactiva	Normal	Elevada	Elevada
Hematocrito elevado	Es un signo de alarma	Poco frecuente	Poco frecuente
Recuento plaquetario	Normal a muy bajo	Normal a bajo	Normal a bajo
Consideraciones particulares	Riesgo de muerte	Puede evolucionar a artropatía crónica	Riesgo de infección congénita y SGB

<sup>a</sup> En el dengue, la caída de la fiebre entre el tercer y el quinto día de la enfermedad puede asociarse al inicio de la gravedad.

<sup>b</sup> La conjuntivitis es poco común en la infección por CHIKV, sin embargo en los niños este síntoma es más frecuente.

<sup>c</sup> El choque es de rápida instalación y aparece más frecuentemente entre el tercer y el séptimo día de la enfermedad.



A continuación se presentan los criterios para la sospecha de infección por las tres arbovirosis (DENV, CHIKV y ZIKV).

**Cuadro 2. Elementos que justifican la sospecha de infección por los virus del dengue, chikungunya y Zika**

	DENGUE	CHIKUNGUNYA <sup>a</sup>	ZIKA <sup>a</sup>
Definición de caso	<p>Persona que vive o ha viajado en los 14 días más recientes a zonas con transmisión de dengue e inicia fiebre alta y repentina, normalmente de 2 a 7 días de duración, y dos o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náusea, vómitos</li> <li>2. Exantema</li> <li>3. Mialgia, artralgia</li> <li>4. Cefalea, dolor retro-orbitario</li> <li>5. Petequias o prueba de torniquete positiva</li> <li>6. Leucopenia</li> <li>7. Cualquier signo de alarma</li> <li>8. Cualquier criterio de gravedad del dengue</li> </ol>	<p><b>Fase aguda:</b> persona que durante las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas ha estado en zonas donde la infección por chikungunya es epidémica o endémica y presenta fiebre &gt;38,5 °C y artralgia (habitualmente incapacitante) o artritis acompañada de dolor intenso, incapacitante, que no se explican por otras condiciones de salud.</p> <p><b>Fase posaguda:</b> persona cuyos síntomas articulares (artritis, artralgias o edema articular) se mantienen por más de 3 semanas hasta el final del tercer mes. Puede darse una evolución continua desde el inicio de los síntomas o presentarse periodos sin síntomas de manera intermitente.</p> <p><b>Fase crónica (más de 3 meses):</b> pacientes que tuvieron enfermedad por CHIKV y presentan manifestaciones articulares, tales como dolor, edema o rigidez articular por más de tres meses después de la fase aguda. Pueden también cursar con artritis crónica por CHIKV, la cual debe ser estudiada y confirmada. Debe descartarse artritis de otra etiología inflamatoria.</p>	<p>Persona que presenta exantema de inicio agudo (casi siempre motivo de la consulta y el primer signo, suele ser pruriginoso, maculopapular y céfalo-caudal), que no tenga otra explicación y que durante las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas haya estado en zonas donde la infección por ZIKV es epidémica o endémica y que presenta dos o más de las manifestaciones siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre, generalmente &lt; 38,5°C</li> <li>2. Conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival</li> <li>3. Artralgia</li> <li>4. Mialgia</li> <li>5. Edema periarticular</li> </ol> <p>Ocasionalmente se pueden presentar manifestaciones neurológicas, como SGB.</p>
Observaciones	<p>También puede considerarse sospechoso todo niño proveniente de una zona con transmisión de dengue o residente en tal zona, con cuadro febril agudo, habitualmente de 2 a 7 días de duración y sin etiología aparente.</p>	<p><b>Casos agudos:</b> ocasionalmente pueden estar acompañados de manifestaciones no articulares, tales como neurológicas, cardiovasculares, dermatológicas, oftalmológicas, hepáticas, renales, respiratorias y hematológicas, entre otras, o pueden presentar disfunción de al menos un órgano o sistema con riesgo vital.</p>	<p>En el caso de recién nacidos con manifestación de infección congénita, por ejemplo, microcefalia, se debe interrogar a la madre para determinar si estuvo en zonas donde la infección por ZIKV es epidémica o endémica durante los 3 primeros meses de gestación.</p>

<sup>a</sup> Los primeros casos de transmisión autóctona no presentan antecedentes de viaje, por lo tanto, los médicos deben notificar los casos sospechosos a las autoridades nacionales para promover su confirmación clínica (cuadro clínico) y por laboratorio.





En el siguiente cuadro se resume el diagnóstico diferencial entre las infecciones por DENV, CHIKV y ZIKV y otras afecciones con signos y síntomas similares.

**Cuadro 3. Diagnóstico diferencial de las arbovirosis: dengue, chikungunya y zika**

Afección	Diagnóstico diferencial
Enfermedad tipo influenza	Influenza, sarampión, mononucleosis infecciosa, primoinfección por VIH
Enfermedades con erupción cutánea	Rubéola, sarampión, escarlatina, infección meningocócica, parvovirus, toxicodermia, rickettsiosis, ehrlichiosis
Enfermedades diarreicas	Rotavirus, otras infecciones entéricas
Enfermedades con manifestaciones neurológicas	Meningoencefalitis, convulsiones febriles
Fiebres hemorrágicas	Leptospirosis, fiebre hemorrágica brasileña, fiebre hemorrágica argentina, fiebre hemorrágica boliviana y otras
Otras infecciones	Gastroenteritis aguda, paludismo, leptospirosis, fiebre tifoidea, tifus, hepatitis viral, sepsis grave, choque séptico, infección por hantavirus, leishmaniasis visceral, fiebre amarilla
Neoplasias malignas	Leucemia, linfoma y otras neoplasias
Otros cuadros clínicos	Abdomen agudo (apendicitis, colecistitis), cetoacidosis diabética, acidosis láctica, leucopenia y trombocitopenia con y sin sangrado, trastornos plaquetarios (púrpura), daño renal, dificultad respiratoria y trastornos de acidosis metabólica que ocasionen respiración de Kussmaul, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica

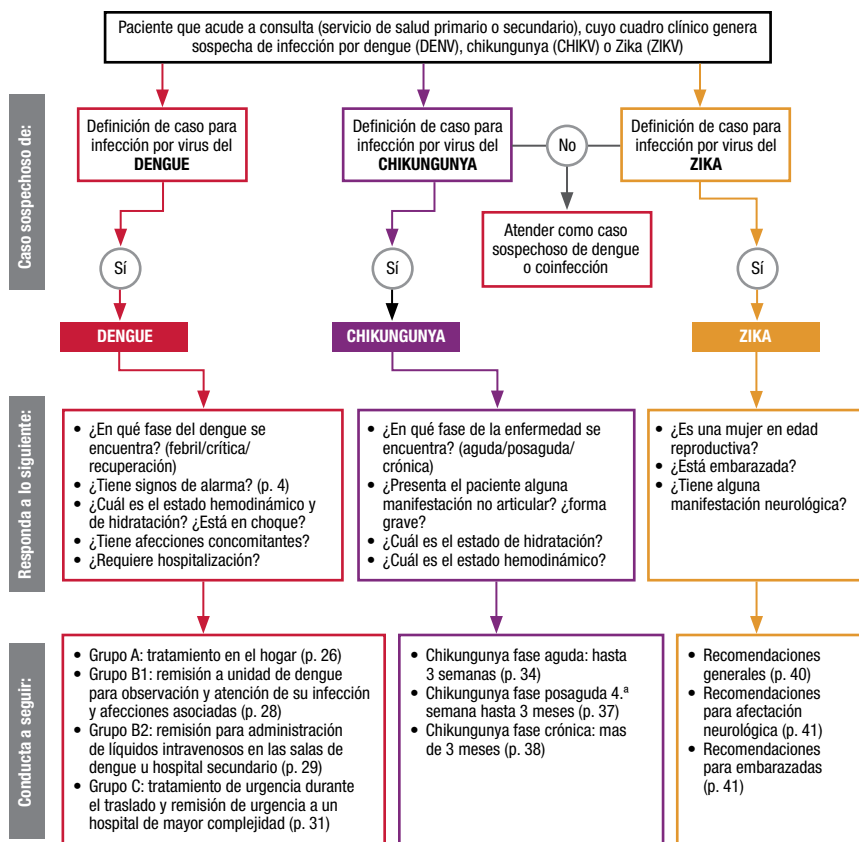


# ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO PARA PACIENTES CON SOSPECHA DE ARBOVIROSIS

# 5

A partir de la anamnesis, el médico debe elaborar una breve historia de la enfermedad para conocer los principales signos y síntomas del paciente, su procedencia y la información sobre casos similares cerca de la zona donde reside. Simultáneamente, se le realizará un examen físico completo y se tomarán las muestras para los exámenes de laboratorio clínico que puedan hacerse en el servicio correspondiente. A continuación, la figura 2 ilustra un algoritmo útil para la atención de casos de las tres infecciones en cuestión.

**Figura 2. Algoritmo para la atención de casos de arbovirosis: dengue, chikungunya y Zika**





No existe un fármaco específico para el tratamiento de pacientes infectados con DENV, CHIKV o ZIKV. Por lo tanto, la atención clínica es sintomática, con acompañamiento estricto (monitoreo y evaluación constante del paciente) durante la fase sintomática de la enfermedad y, en el caso del dengue, hasta dos días después de haber cedido la fiebre (11, 45).

A partir de la anamnesis, el médico debe elaborar la historia de la enfermedad, en la que se señalen sus principales signos y síntomas, antecedentes y la procedencia del enfermo. También se habrá de indicar si se sabe de otros casos similares en la zona de residencia del paciente (nexo epidemiológico). Simultáneamente, el médico debe realizar un examen físico completo y obtener determinados exámenes de laboratorio clínico que puedan estar disponibles en su área de consulta.

Es importante:

- Conocer la procedencia del paciente y la situación epidemiológica en su entorno.
- Determinar si el paciente presenta síntomas de arbovirosis y, en caso afirmativo, el tiempo de evolución.
- Durante sus consultas posteriores, buscar signos y síntomas de alarma, los cuales preceden al choque por extravasación en los casos de dengue grave.
- Realizar un diagnóstico presuntivo y decidir su tratamiento, que puede ser ambulatorio o requerir hospitalización.

A partir de ese momento, con la información disponible, el médico puede sospechar la presencia de una arbovirosis y debe tener en cuenta, primeramente, las descripciones de caso de dengue, chikungunya o zika, para determinar el tratamiento y seguimiento que habrá de darse al paciente.

En las páginas que siguen se detalla la conducta clínica correspondiente a cada una de las arbovirosis analizadas en este documento.

## 6.1 Conducta clínica ante la sospecha de infección por virus del dengue

Las siguientes recomendaciones sobre la conducta clínica ante la sospecha de infección por el virus del dengue fueron tomadas de la segunda edición de *Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas* publicadas en el 2016 y *Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control* publicadas por la OMS en el 2009 (11, 45). La información aquí contenida no modifica ningún aspecto de las recomendaciones sobre tratamiento de las guías de la OMS de 2009 y de la OPS de 2016.

Si se sospecha que un paciente tiene dengue, habrá que responder las siguientes preguntas:

- ¿En qué fase del dengue se encuentra? (febril/crítica/de recuperación)
- ¿Tiene signos de alarma? (dengue con signos de alarma)
- ¿Cuál es el estado hemodinámico y de hidratación? ¿Está en choque? (dengue grave)
- ¿Tiene otras afecciones concomitantes?
- ¿Requiere hospitalización?

### 6.1.1 Criterios de internación en salas de dengue u hospitales de segundo nivel

- Presencia de **signos de alarma**: presente al menos uno de los siguientes signos:
  - Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen
  - Vómitos persistentes
  - Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico)
  - Sangrado de mucosas
  - Letargo, irritabilidad
  - Hipotensión postural (lipotimia)
  - Hepatomegalia mayor de 2 cm
  - Aumento progresivo del hematocrito
- Signos y síntomas relacionados con la extravasación de plasma
  - Pulso débil
  - Taquicardia
  - Acortamiento de la presión de pulso

- Deshidratación, mala tolerancia a la vía oral; mareo o hipotensión postural (lipotimia)
- Sudoración profusa, síncope, postración durante el descenso de la fiebre
- Hipotensión arterial o extremidades frías
- Hemorragia
  - Sangrado espontáneo, independientemente del recuento de plaquetas
- Disfunción orgánica
  - Renal, hepática, neurológica o cardíaca
  - Hepatomegalia dolorosa, aun sin choque
  - Dolor torácico o dificultad respiratoria, cianosis
- Hallazgos de laboratorio y métodos auxiliares de diagnóstico
  - Elevación del hematocrito en al menos dos muestras consecutivas (hemoconcentración)
  - Derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico, engrosamiento sintomático de la pared de la vesícula biliar
- Condición o afección concomitante
  - Infección asociada
  - Embarazo complicado

### **6.1.2 Criterios de internación exclusivamente en salas de dengue**

- Condición asociada
  - Embarazo no complicado con condición asociada, por ejemplo, diabetes, hipertensión, úlcera péptica, anemia hemolítica o de otro tipo, ya sea que el estado de la paciente sea estable o no
  - Neumopatía (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], y otras)
  - Obesidad o sobrepeso
  - Menor de 1 año o edad avanzada
- Circunstancias sociales
  - Vivir solo
  - Vivir lejos de la unidad de salud
  - Sin medios adecuados de transporte

### **6.1.3 Tratamiento de los pacientes según sus manifestaciones clínicas y condiciones personales (Grupos A, B1, B2 y C)**

Según sus manifestaciones clínicas y circunstancias personales, los pacientes podrían requerir:

- Tratamiento en el hogar (grupo A)
- Remisión a una unidad de dengue para observación y atención de su infección y las afecciones asociadas (grupo B1)
- Remisión para administración de líquidos intravenosos en sala de dengue u hospital secundario (grupo B2)
- Tratamiento inmediato durante el traslado y remisión al servicio de urgencia de un hospital de mayor complejidad (grupo C)

Todo paciente con sospecha de dengue debe ser evaluado de manera integral. Además de evaluar la presencia o ausencia de signos de alarma o signos de gravedad, deben explorarse también otros factores o condiciones, tales como; presencia de comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca), embarazo, el grupo etario (infantes y adulto mayor) y condiciones sociales (pacientes que viven solos, el acceso limitado a los servicios de salud, pobreza extrema y falta de transporte).

#### **Grupo A: Dengue sin signos de alarma**

##### *Criterios de grupo*

- Sin signos de alarma
- Sin condiciones asociadas
- Sin riesgo social
- Tolerancia plena a la administración de líquidos por vía oral
- Micción normal en las últimas 6 horas

##### *Pruebas de laboratorio*

- Hemograma completo al menos cada 48 horas (hematocrito, plaquetas y leucocitos)
- Para pruebas diagnósticas, síganse las indicaciones del algoritmo (p. 44)

*Atención y tratamiento.* Las guías clínicas de dengue de la OPS (2016) y de la OMS (2009) recomiendan lo siguiente (11, 45):

- Reposo en cama
- Uso estricto de mosquitero durante la fase febril
- Ingesta de líquidos adecuada



- adultos: cinco vasos de 250 ml o más por día
- niños: líquidos abundantes por vía oral
- Paracetamol
  - adultos, 500 mg/dosis cada 6 horas; dosis máxima diaria, 4 g
  - niños, 10 mg/kg/dosis cada 6 horas; dosis máxima diaria, 3 g
- No administrar aspirina ni antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- No administrar corticoides
- No administrar antibióticos
- Están contraindicadas las vías intramuscular y rectal
- El paciente con hematocrito estable puede continuar su atención en el hogar
- El paciente deberá estar siempre acompañado de un adulto entrenado en la atención del dengue

#### *Citas de control*

Evaluar inmediatamente para determinar si el paciente:

- Presenta un signo de alarma o choque
- Presenta criterios de hospitalización
- No orina en 6 horas o más
- Se siente peor o así lo indica quien lo atiende

Evaluar cada 48 horas en ausencia de los criterios anteriores

En cada una de las citas de control, evaluar

- La evolución de la enfermedad
- El hematocrito, en cuanto se disponga del informe (observar si aumenta progresivamente)
- Si la enfermedad continúa activa (las plaquetas siguen disminuyendo)
- La leucopenia
- Signos de alarma, si los hay

Asimismo,

- Recalcar al paciente o a quienes tienen a cargo su cuidado que regresen urgentemente a la unidad de dengue u hospital si se presenta uno o más de los signos de alarma
- Proporcionar por escrito una lista de los cuidados que habrá de recibir el paciente en el hogar.

## Grupo B1: Dengue sin signos de alarma más afección asociada o riesgo social

### *Criterios de grupo*

- Condiciones asociadas: embarazo, edad: menor de 1 año o mayor de 65 años, obesidad mórbida, hipertensión arterial, diabetes mellitus, daño renal, enfermedades hemolíticas, hepatopatía crónica, tratamiento con anticoagulantes, otras.
- Riesgo social: vive solo o lejos de donde puede recibir atención médica, falta de transporte y pobreza extrema.

### *Pruebas de laboratorio*

- Hemograma completo en un plazo de tres días de iniciada la enfermedad
- Para las pruebas diagnósticas, síganse las indicaciones del algoritmo (p. 44)

Atención y tratamiento. Las guías clínicas de dengue de la OPS (2016) y de la OMS (2009) recomiendan lo siguiente (11, 45):

- Mantener hidratado al enfermo por vía oral. En caso de intolerancia a la vía oral, iniciar tratamiento intravenoso con cristaloides (lactato de Ringer o solución salina [0,9%]) a dosis de mantenimiento: 2 a 4 ml/kg/h y reiniciar la vía oral lo antes posible.

Es importante señalar que en el caso de pacientes con sobrepeso u obesos, el cálculo en la cantidad de líquidos debe realizarse de acuerdo con el peso corporal ideal. Así mismo deben tomarse en cuenta otras condiciones propias de cada paciente (cardiopatías, nefropatías, etc) que obliguen a realizar un ajuste en la cantidad de líquidos que deban ser administrados.

- Dar tratamiento sintomático igual al del Grupo A.

Además, el paciente

- Hará uso estricto de mosquitero en la fase febril y
- recibirá la misma información que el Grupo A.

## Atención específica supervisada para la condición asociada

- Vigilar y evaluar
- Signos vitales: pulso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial
- Curva de temperatura

- Equilibrio hídrico: ingreso y egreso (informar las veces que orina)
- Signos de alarma (principalmente el día que baja la fiebre)
- Laboratorio: según el tipo de condición asociada (hematocrito, leucocitos, glucosa, electrolitos, entre otros)
- Hematocrito, plaquetas y leucocitos cada 24 a 48 h
- Educación sobre los signos de alarma

#### Citas de control

- Véase el Grupo A.

### Grupo B2: Dengue con signos de alarma

#### *Criterios de grupo*

Es todo caso de dengue que presente uno o más de los siguientes signos o síntomas cerca del momento en que baja la fiebre, de preferencia, cuando baja la fiebre:

- Dolor abdominal intenso y continuo o a la palpación del abdomen
- Vómitos persistentes (tres o más en una hora o cuatro en seis horas)
- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural o pericárdico)
- Sangrado activo de mucosas
- Letargo/irritabilidad
- Hipotensión postural (lipotimia)
- Hepatomegalia > 2 cm
- Aumento progresivo del hematocrito

#### *Pruebas de laboratorio*

- Realizar hemograma completo antes de hidratar al paciente.
- Para las pruebas diagnósticas, síganse las indicaciones del algoritmo (p. 44)

*Atención y tratamiento.* Las guías clínicas de dengue de la OPS (2016) y de la OMS (2009) recomiendan lo siguiente (11, 45):

#### **El no disponer de un hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.**

- Administrar lactato de Ringer o Hartmann o solución salina 0,9%: 10 ml/kg en 1 h.
- Reevaluar. Si persisten los signos de alarma y la diuresis es < 1 ml/kg/h, repetir la carga con cristaloides isotónicos 1 o 2 veces.
- Reevaluar. Si se observa mejoría clínica y la diuresis es ≥ 1 ml/kg/h, reducir el goteo a 5-7 ml/kg/h y continuar de 2 a 4 h. Si continúa la mejoría

clínica, reducir a 3-5 ml/kg/h de 2 a 4 h. Luego continuar el goteo a razón de 2-4 ml/kg/h de 2 a 4 h, según las necesidades del paciente.

- Reevaluar el estado clínico del paciente. Repetir el hematocrito y, si continúa igual o el aumento es mínimo, continuar el goteo a razón de 2-4 ml/kg/h de 2 a 4 h más.
- Si hay deterioro de signos vitales o incremento rápido del hematocrito: tratar como Grupo C y referir al siguiente servicio de atención de la salud más complejo.
- Reevaluar el estado clínico del paciente. Repetir el hematocrito y modificar la velocidad de infusión de líquidos.
- Reducir gradualmente la velocidad de los líquidos cuando el volumen de fuga de plasma disminuya o haya finalizado la fase crítica.

Es importante señalar que en el caso de pacientes con sobrepeso u obesos, el cálculo en la cantidad de líquidos debe realizarse de acuerdo con el peso corporal ideal. Así mismo deben tomarse en cuenta otras condiciones propias de cada paciente (cardiopatías, nefropatías, etc) que obliguen a realizar un ajuste en la cantidad de líquidos que deban ser administrados.

#### *Criterios de mejoría clínica*

- desaparición progresiva de los signos de alarma
- remisión progresiva de la sintomatología general
- signos vitales estables
- diuresis normal o aumentada
- disminución del hematocrito a menos del valor base en un paciente estable
- buena tolerancia a la vía oral
- recuperación del apetito

#### Evaluación horaria de

- signos vitales y perfusión periférica hasta 4 h después de finalizada la fase crítica
- diuresis hasta 4 a 6 h después de finalizada la fase crítica
- hematocrito antes y después de la reanimación con líquidos, luego cada 12 a 24 h
- glicemia cada 12 o 24 h
- otros exámenes (según órgano afectado y enfermedad asociada)

## Grupo C: Dengue grave

### *Criterios de grupo*

Todo caso de dengue que tenga una o más de las siguientes manifestaciones:

- Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidente por pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar > 2 segundos, presión de pulso  $\leq 20$  mmHg; hipotensión en fase tardía.
- Sangrado grave según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central).
- Compromiso grave de órganos, tales como daño hepático (alanino amino transferasa [ALT] o aspartato amino transferasa [AST]  $\geq 1000$  UI), sistema nervioso central (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

### *Pruebas de laboratorio e imaginología*

- Hemograma completo
- Para pruebas diagnósticas, síganse las indicaciones del algoritmo (p. 44)
- Otras pruebas según el órgano afectado, por ejemplo, transaminasas, gases arteriales, electrolitos, glicemia, nitrógeno ureico y creatinina, enzimas cardíacas, cultivos, radiografía de tórax, ultrasonografía torácica o abdominal o ambas, ecocardiograma y electrocardiograma

*Tratamiento del choque.* Las guías clínicas de dengue de la OPS (2016) y de la OMS (2009) recomiendan lo siguiente (11, 45):

Obtener un hematocrito antes de hidratar al paciente. No obstante, el no disponer del hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.

- ABC y monitoreo de signos vitales cada 5 a 30 min
- Oxigenoterapia
- Iniciar hidratación intravenosa con cristaloides (lactato de Ringer o solución salina al 0,9%) a 20 ml/kg en 15 a 30 min (en la embarazada y los adultos mayores de 65 años de edad, los bolos se administran a 10 ml/kg en 15 a 30 min).
- Si desaparecen los signos de choque, disminuir el volumen de líquido a 10 ml/kg/h; continuar por 1 a 2 h. Repetir el hematocrito.
- Si la evolución es satisfactoria, disminuir el goteo a razón de 5-7 ml/kg/h, de 4 a 6 h; continuar a razón de 3-5 ml/kg/h de 2 a 4 h, luego mantener a 2-4 ml/kg/h, de 24 a 48 h.

- Si no hay mejoría, administrar un segundo bolo de lactato de Ringer o solución salina al 0,9% de 20 ml/kg de 15 a 30 min (embarazada y adultos mayores de 65 años de edad, 10 ml/kg). Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/kg/h y continuar de 1 a 2 h. Si continúa la mejoría, disminuir el goteo a 5-7 ml/kg/h, de 4 a 6 h y continuar la hidratación como se señaló anteriormente.
- Si no hay mejoría, repetir un tercer bolo de lactato de Ringer o solución salina al 0,9% de 20 ml/kg en 15 a 30 min.
- Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/kg/h y continuarlo de 1 a 2 h. Si continúa la mejoría, disminuir el goteo a 5-7 ml/kg/h de 4 a 6 h y continuar la hidratación como se señaló anteriormente.
- Repetir el hematocrito. Si continúa alto en comparación con el de base, se puede continuar con cristaloides o cambiar la solución intravenosa a coloides. Reevaluar después de la reanimación. Si se observa mejoría, cambiar a solución cristaloides 10 ml/kg/h, de 1 a 2 h y continuar la reducción del goteo como se indicó anteriormente.
- Si el paciente continúa en choque, administrar coloides por segunda vez en la misma dosis y tiempo ya señalados. Continuar con cristaloides, según se indicó anteriormente.
- Si el paciente sigue inestable, revisar el hematocrito tomado después de cualquier bolo anterior. El hematocrito que ha disminuido bruscamente y la inestabilidad hemodinámica sugieren sangrado y la necesidad urgente de tomar una prueba cruzada y transfundir sangre o derivados inmediatamente.

Es importante señalar que en el caso de pacientes con sobrepeso u obesos, el cálculo en la cantidad de líquidos debe realizarse de acuerdo con el peso corporal ideal. Así mismo, deben tomarse en cuenta otras condiciones propias de cada paciente (cardiopatías, nefropatías, etc) que obliguen a realizar un ajuste en la cantidad de líquidos que deban ser administrados.

*Tratamiento de la hemorragia.* Las guías clínicas de dengue de la OPS (2016) y de la OMS (2009) recomiendan lo siguiente (10, 45): glóbulos rojos 5-10 ml/kg o sangre fresca 10-20 ml/kg

- Si el paciente no mejora, evaluar nuevamente la situación hemodinámica.
- Evaluar la función de bomba (miocardiopatía, miocarditis); definir el uso de aminos.

- Evaluar las afecciones médicas concomitantes (cardiopatía, neumopatía, vasculopatía, nefropatía, diabetes, obesidad, embarazo). Estabilizar la afección de base.
- Determinar la acidosis persistente y el riesgo de hemorragia oculta y tratarlas.

Notificar a epidemiología en un plazo de 24 horas

#### **6.1.4 Criterios de alta de pacientes con dengue**

Todas las condiciones siguientes deben estar presentes:

- Criterios clínicos
  - Ausencia de fiebre por 48 horas sin administración de antipiréticos
  - Mejoría del estado clínico (bienestar general, buen apetito, estado hemodinámico normal, diuresis normal o aumentada, sin dificultad respiratoria y sin evidencia de sangrado)
- Criterios de laboratorio
  - Tendencia ascendente del recuento de plaquetas
  - Hematocrito estable, sin líquidos intravenosos

## 6.2 Conducta clínica ante la sospecha de infección por virus de chikungunya

Hasta el momento de la publicación de este documento, la evidencia publicada referente al manejo del dolor en el paciente con chikungunya es insuficiente. Una revisión sistemática concluyó que no existe evidencia para apoyar o rechazar cualquier intervención evaluada para el tratamiento de enfermedades reumáticas en los pacientes con chikungunya (46). Se hace necesario que en un futuro se desarrollen guías de tratamiento para chikungunya informadas por la evidencia, en particular para el manejo de artritis y artralgia crónicas.

Las siguientes recomendaciones generales sobre la conducta clínica ante la sospecha de infección por el virus del chikungunya fueron tomadas del documento de *Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus de Chikungunya en las Américas* publicado en el 2011 y de las *Recommandations françaises pour la prise en charge du chikungunya* [Guías francesas para el manejo del chikungunya formas agudas y crónicas] publicadas en el 2014 (12, 13).

Si sospecha que un paciente tiene chikungunya, habrá que responder las siguientes preguntas:

- ¿En qué fase se encuentra? (aguda/posaguda/crónica)
- ¿Presenta alguna manifestación no articular? ¿algún signo clínico de gravedad, formas atípicas o complicadas?
- ¿Presenta factores de riesgo de formas graves? (dolencias crónicas, edades extremas de la vida o embarazo)
- ¿Cuál es el estado hemodinámico y de hidratación del paciente?

### 6.2.1 Conducta clínica según la fase de la enfermedad (12, 13)

#### 6.2.1.1 Fase aguda (hasta 3 semanas)

- Reposo durante la fase febril (suspensión laboral; en caso de edema, retirar anillos y otros torniquetes, reposo relativo de las articulaciones afectadas).
- Líquidos abundantes por vía oral (prevenir deshidratación).
- Si se cuenta con la capacidad en la unidad de salud, realizar hemograma completo (con recuento plaquetario), proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular.
- No se precisa realizar exámenes radiológicos de las articulaciones en esta fase.



- Referir a un hospital de segundo o tercer nivel de complejidad a aquellos pacientes con formas graves de la enfermedad.

*Tratamiento analgésico.*<sup>1</sup> Las guías francesas para el manejo del chikugnunya (13) recomiendan lo siguiente:

- Primera línea: paracetamol (nivel 1). Dosis máxima de paracetamol para adultos, 4 g al día. Niños, 10mg/kg cada 6 h.

Evitar la administración de AINE, ácido acetilsalicílico (riesgo de complicación hemorrágica y síndrome de Reye).

- Segunda línea: opiáceos débiles (nivel 2), cuando el paracetamol resulta ineficaz.
  - Tramadol, solo o combinado con paracetamol:
    - » niños de 3 a 12 años de edad, vía intramuscular, intravenosa u oral, 1-2 mg/kg/dosis, cada 4 o 6 h, según dolor. Dosis máxima 400 mg/d.
    - » adultos, 50-100 mg cada 4 o 6 h. Dosis máxima 400 mg/d; mayores de 75 años de edad, dosis máxima 300 mg/d.
  - codeína con paracetamol (administrar la dosis terapéutica mínima por el menor tiempo posible)
    - » niños de 12 a 18 años de edad, 30 a 60 mg cada 6 h, dosis máxima de 240 mg/d.
    - » Adultos, 30-60 mg cada 4 o 6 h, dosis máxima 360 mg/d.

No administrar corticoides (no tienen beneficios a corto ni a largo plazo, independientemente de la vía de administración).

Habrà que prestar atención especial a los pacientes con mayor riesgo de signos y síntomas poco frecuentes (personas mayores de 60 años de edad o con enfermedades crónicas, mujeres embarazadas y niños de corta edad).

*Es preciso evaluar cuidadosamente los signos de alarma compatibles con las formas graves del dengue. Si se observan tales signos, se iniciará tratamiento como se indica en la sección referente a dengue.*

<sup>1</sup> En el anexo 1 (p. 59) se presenta información detallada sobre las dosis, contraindicaciones y precauciones de los analgésicos recomendados. En el anexo 2 (p. 64) se presenta la escala analgésica de la OMS (nivel 1-3).

### *Otras indicaciones*

- Determinar el estado hemodinámico del paciente e iniciar de inmediato la hidratación intravenosa en aquellos que presenten llenado capilar lento, pulso disminuido u oliguria, que son los primeros signos del choque, o signos de choque ya establecidos, hipotensión o alteración del sensorio.
- Determinar la gravedad y adoptar conductas específicas con respecto al paciente con insuficiencia renal, signos y síntomas neurológicos, insuficiencia hepática, enfermedad cardíaca, trombocitopenia, lesiones cutáneas (bulas) y afectación de otros órganos que pongan en peligro la vida del paciente o funciones importantes, como la visión.
- Iniciar el tratamiento de las complicaciones graves conjuntamente con los especialistas pertinentes. Las formas graves deben tratarse únicamente en un centro hospitalario, según las medidas convencionales de reanimación médica.

**Grupos de población especiales.** Las guías francesas para el manejo de chikungunya (13) recomiendan lo siguiente:

### *Mujeres embarazadas*

- Tratamiento recomendado: paracetamol
- Evitar los AINE, ácido acetil salicílico y medicamentos de uso tópico
- Si la embarazada presenta infección al término del embarazo, es esencial consultar la opinión del obstetra.

### *Recién nacidos y niños*

- En casos de sospecha de transmisión vertical, observación neonatal prolongada (7 días).
- En caso de confirmarse viremia en la madre, controlar al recién nacido durante al menos 5 días:
  - temperatura corporal
  - calidad del amamantamiento
  - signos de dolor
  - estado de la piel
  - hidratación
- No administrar AINE a lactantes menores de 3 meses de edad.
- No se aconseja administrar codeína a menores de 12 años de edad (excepto en casos refractarios al paracetamol, tras consulta con el especialista).

### 6.2.1.2 Fase posaguda (desde la cuarta semana hasta el final del tercer mes a partir del inicio de la infección)

El objetivo principal de la atención en esta fase es paliar el dolor y frenar la progresión de la inflamación, así como mitigar las consecuencias del proceso inflamatorio. El médico general puede indicar tratamiento con base en la situación clínica, afecciones concomitantes y la situación socioeconómica del paciente.

Habrà que reevaluar los signos y síntomas y los trastornos funcionales del paciente para precisar mejor el tratamiento, que dependerà de las características de las lesiones encontradas.

Debe considerarse el diagnóstico diferencial con otras enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, fiebre reumática, lupus eritematoso y otras). No es necesario realizar pruebas de imagen articular, a no ser que se tenga una duda diagnóstica o se presenten lesiones graves.

*Tratamiento analgésico.* Las guías francesas para el manejo de chikungunya (13) recomiendan lo siguiente:

El abordaje depende, en primer lugar, del tratamiento con analgésicos (nivel 1 o 2 y antineuropáticos) y AINE.

- El analgésico de nivel 1 o 2 debe optimizarse asociándolo a una molécula específica contra el componente doloroso y neuropático. Ejemplo de fármacos para la neuropatía son nefopam, pregabalina y gabapentina.
- El nivel 3 solo se considera en caso de fracaso del tratamiento de nivel 2; en esos casos se recomienda consultar a un especialista en dolor.

Si se va a administrar AINE, se recomienda la dosis máxima diaria (considerando las precauciones correspondientes) en presentaciones de liberación prolongada y dar el tratamiento de manera escalonada.

- Una respuesta insuficiente al décimo día justifica el cambio de tipo de AINE.
- Si la tolerancia es buena, continuar el tratamiento durante varias semanas; más adelante, suspenderlo gradualmente, es decir, una toma cada dos días durante al menos una a dos semanas antes de interrumpirlo por completo.

*Tratamiento con corticoide.* Las guías francesas para el manejo de chikungunya (13) recomiendan lo siguiente:

Este tratamiento se reserva para formas poliarticulares muy inflamatorias, asociadas a tenosinovitis, sinovitis activa, resistencia a los AINE o para cuando esos medicamentos estén contraindicados.

- Prednisona, 10 mg/d por 5 días, con reducción progresiva durante un periodo de 10 días; casos graves, 0,5 mg/kg/d de prednisona por 5 días, con reducción progresiva en un periodo de 10 días.
- En todos los casos, el tratamiento con corticoides debe durar menos de cuatro semanas.

*Tratamiento antiinflamatorio tópico (incluida la infiltración) (13)*

Se indica en los casos de tenosinovitis, bursitis, síndrome de túnel carpiano, capsulitis o sinovitis que no están suficientemente controlados con el tratamiento oral. No se recomienda la descompresión quirúrgica.

Los fármacos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato, no están indicados antes de las ocho semanas de evolución. Este tratamiento solo se recomienda en el caso de pacientes afectados de una poliartritis crónica, tras la aprobación del especialista en reumatología y la presencia de indicios de reumatismo inflamatorio.

### *6.2.1.3 Fase crónica (a partir del cuarto mes)*

Dada la intensidad del dolor y el potencial de dolor a largo plazo como resultado de la infección por CHIKV, se debe disponer de tratamiento y asistencia psicológica; también se debe considerar la elaboración de protocolos y el establecimiento de equipos y centros para atender a los pacientes con dolor crónico.

El reumatismo inflamatorio crónico postinfección, con o sin destrucción articular, precisa sistemáticamente la opinión de un reumatólogo, preferiblemente como parte de una consulta pluridisciplinaria, con el fin de lograr una mayor eficacia y de la remisión de los síntomas. Esa atención debe darse a lo largo de los primeros meses de la fase crónica y tiene por objeto evitar una evolución potencialmente destructiva, reducir el impacto funcional y psicosocial y mejorar la calidad de vida.

*Tratamiento analgésico.* Las guías francesas para el manejo del chikungunya (13) recomiendan lo siguiente:

En la mayoría de los casos este tratamiento puede estar a cargo del médico de atención primaria con:

- Paracetamol (si responde al tratamiento, con las dosis antes mencionadas)
- AINE (con base en los protocolos descritos)
- El tratamiento con corticoides de corta duración está indicado en el caso de trastornos musculoesqueléticos múltiples no controlados por una primera línea de tratamiento (tenosinovitis hipertrófica múltiple o poliartralgia distal edematosa). A partir de la suspensión progresiva de los corticoides, se recomienda el tratamiento con un AINE, con el fin de evitar el rebote clínico.

En caso de cualquier situación refractaria o de dependencia a corticoides, se recomienda consultar un reumatólogo.

Fisioterapia y otras técnicas de rehabilitación: el movimiento y los ejercicios moderados tienden a mejorar la rigidez matutina y el dolor, aunque hay que tener en cuenta que el ejercicio intenso puede exacerbar los síntomas.

En esta fase de la enfermedad se pueden realizar estudios de imagen radiológica de las articulaciones, en función de las manifestaciones clínicas e hipótesis diagnósticas.

### 6.3 Conducta clínica ante la sospecha de infección por virus Zika

En la actualidad no existen guías clínicas específicas para el manejo del paciente infectado por ZIKV. Por tal motivo se hace necesario el desarrollo de guías basadas en evidencia sólida para el manejo correcto de los casos. Dado que los síntomas de la infección por ZIKV son muy similares a los producidos por DENV y CHIKV, este documento se ha basado en las guías clínicas de dengue (11, 45) y la opinión de expertos. Estas recomendaciones podrán estar sujetas a modificación posterior según el avance en el conocimiento de la enfermedad y del agente etiológico.

La infección por ZIKV es generalmente asintomática y en los casos sintomáticos su curso es autolimitado, los pacientes a menudo no necesitan tratamiento e, incluso, no buscan asistencia médica. Hasta la fecha, no existe vacuna ni tratamiento específico de la enfermedad, por lo que las medidas de atención están dirigidas al alivio de los síntomas.

En general, las pautas para la atención de la infección por ZIKV son:

- Reposo relativo mientras dure la fiebre
- Uso estricto de mosquitero durante la fase sintomática
- Uso de repelentes seguros (los que contienen DEET, IR3535 o Icaridina)
- Recomendación al paciente de que regrese de inmediato a la consulta médica, en caso de sensación de hormigueo o adormecimiento de los miembros
- Ingesta de líquidos adecuada (11, 45)
  - adultos, seis vasos de 250 ml o más por día
  - niños, a libre demanda, con un mínimo de acuerdo a la fórmula de Holliday y Segar
- Paracetamol (en caso de dolor o fiebre) (11, 45)
  - adultos, 500 mg/dosis cada 6 h. Dosis máxima diaria: 4 g
  - niños, 10 mg/kg/dosis cada 6 h
- No administrar ácido acetilsalicílico a niños;

- Antihistamínicos (47)
  - Clorfeniramina:
    - » niños,
      - un mes a dos años de edad, 1 mg 2 veces/día
      - 2 a 6 años de edad, 1 mg cada 4 a 6 h. Dosis máxima diaria, 6 mg
      - 6 a 12 años de edad, 2 mg cada 4 a 6 h. Dosis máxima diaria, 12 mg
      - > 12 años de edad y adultos, 4 mg cada 4 a 6 h. Dosis máxima diaria, 24 mg
    - » adultos, 4 mg cada 4 a 6 h. Dosis máxima diaria, 24 mg
  - Loratadina: adultos y niños > 10 años de edad, 5 a 10 mg cada 12 h
- Gotas refrescantes oculares (lágrimas artificiales)
- En casos de SGB (12):
  - plasmaféresis (recambios de 250 ml/kg en días alternativos) (48, 49)
  - inmunoglobulina 400 mg/ iv/kg/d por 5 días (total 2 g) (50-53)
- Ante sospecha de neuritis óptica, referir al oftalmólogo para evaluación y tratamiento.

*Deben evaluarse cuidadosamente los signos de alarma compatibles con las formas graves del dengue. Si se observan esos signos, habrá de iniciarse el tratamiento como se indica en la sección referente a dengue.*

### Mujeres gestantes con sospecha de infección por ZIKV

Las recomendaciones relacionadas con la atención de mujeres gestantes con sospecha de infección del ZIKV fueron tomadas del documento elaborado por la OPS/OMS *Consideraciones provisionales para la atención de mujeres gestantes en escenarios con alta circulación del virus Zika: documento destinado a profesionales de salud* (Feb. 17, 2016) (54). Según la presencia de síntomas y signos, el documento de la OPS/OMS (53) recomienda lo siguiente:

- **Fiebre:** Para reducir la fiebre, aplicar primero medios físicos; de no haber respuesta, administrar paracetamol, 500 mg/vo cada 6 a 8 h. No exceder 4 g/día.
- **Dolor de cabeza:** Administrar paracetamol, en la misma dosis que para el control de la fiebre. No administrar aspirina ni AINE.

- **Prurito:** no hay pruebas científicas que respalden ni contraindiquen el uso de medicamentos tópicos y la experiencia clínica sugiere que son seguros:
  - calamina (loción) o cremas tópicas con base de mentol
  - antihistamínicos tipo 1 (H1), en casos de prurito intenso
- **Hidratación:** recomendar la toma constante de líquidos para prevenir la deshidratación que puede ser ocasionada por pérdidas insensibles (fiebre, sudor, etc.) o por vómitos.
- **Control del embarazo:** a toda mujer gestante se le debe aconsejar que acuda regularmente a sus controles prenatales; también se deben cumplir los protocolos establecidos en la normativa de cada país. El control del embarazo debe llevarlo a cabo un profesional de salud capacitado (gineco-obstetra). En las consideraciones provisionales para la atención de mujeres gestantes (54) se puede encontrar más información sobre este tema.



El diagnóstico de laboratorio de las arbovirosis, a diferencia de otras enfermedades víricas, no condiciona el tratamiento del paciente. La detección de marcadores de infección (detección del virus o su genoma, antígenos o anticuerpos), sustenta la confirmación del diagnóstico clínico y es de gran utilidad en la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, pero no para el tratamiento individual.

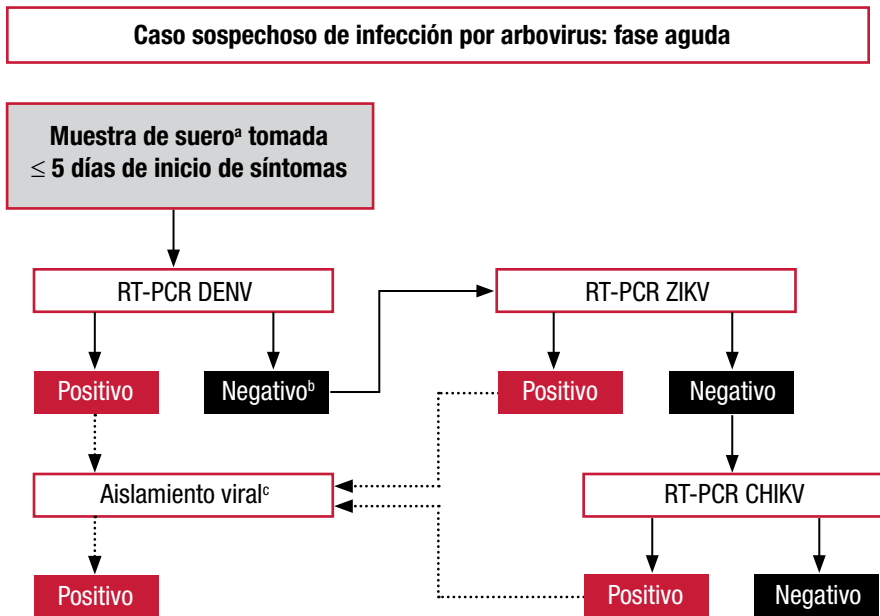
El diagnóstico de arbovirus se basa en la detección del agente infeccioso o de la respuesta inmune frente a la infección. La detección directa del genoma viral o partes de él con la técnica de PCR tiene la limitación de la corta duración de la viremia (ZIKV y DENV) y la baja carga que alcanzan los virus en la sangre (55); con excepción de la infección por CHIKV, que cursa con viremia alta y prolongada (12). Por otra parte, los métodos indirectos o serológicos se utilizan una vez que el virus ha desaparecido del torrente sanguíneo y se observa la respuesta de anticuerpos, que puede durar meses (IgM) o incluso años (IgG) (11, 45). Siempre que sea posible, habrá de intentarse realizar la serología, aunque debe tenerse en cuenta que se da reactividad antigénica cruzada que dificulta su interpretación, en especial cuando circulan en la misma zona geográfica múltiples flavivirus, como es el caso del dengue, el Zika y la fiebre amarilla (11). El diagnóstico serológico específico requiere el empleo de ensayos de neutralización, en los que el virus se enfrenta con los anticuerpos del paciente; no obstante, esta técnica toma tiempo y requiere personal altamente capacitado. El aislamiento del virus no se utiliza habitualmente en el diagnóstico corriente de infección por arbovirus; sin embargo si se cuenta con la capacidad, es importante realizarlo con un grupo de muestras para identificar y caracterizar los serotipos, genotipos y linajes del virus.

Para acompañar el diagnóstico y atención clínica, se presenta en este documento el algoritmo diagnóstico consensuado para el tamizaje de laboratorio de los arbovirus más prevalentes en este momento en la región de las Américas.

## 7.1 Algoritmo para la detección de DENV, CHIKV o ZIKV<sup>2</sup>

Este algoritmo servirá a aquellos laboratorios que cuentan con capacidad instalada para identificar (molecular, antigénica y serológicamente) tanto el virus del dengue como el chikungunya, y que podrían identificar el virus Zika como parte del diagnóstico diferencial. Para la manipulación de muestras sospechosas, se requiere un laboratorio de nivel de contención o bioseguridad (BSL) 2.

**Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico por laboratorio de los casos sospechosos de infección por arbovirus: fase aguda**



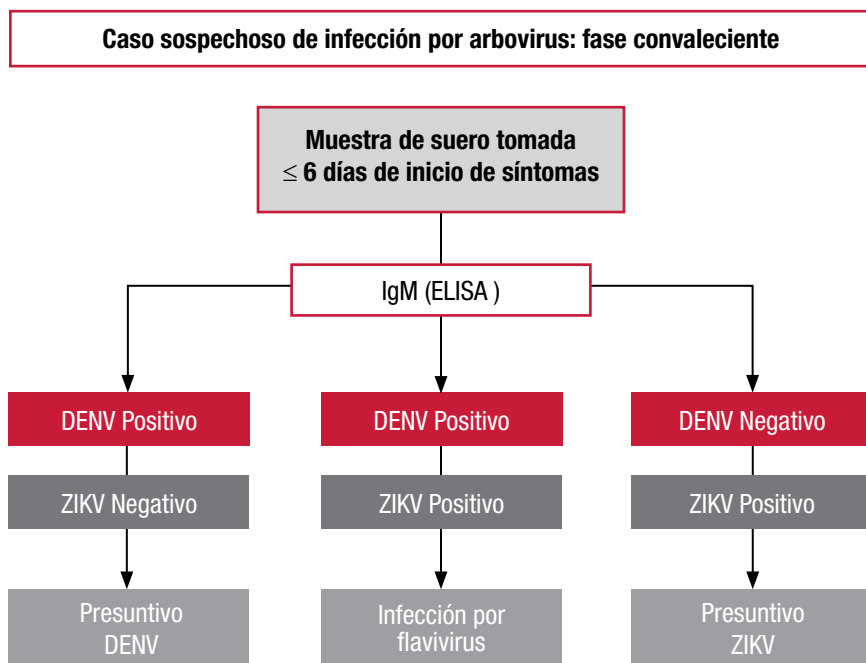
<sup>a</sup> Para PCR de ZIKV es recomendable también la muestra de orina.

<sup>b</sup> Considerar determinación de antígeno NS1 para infección por dengue.

<sup>c</sup> El aislamiento no es requerimiento para confirmar la infección. Se considera complementario para identificar serotipos, genotipos y linajes del arbovirus en cuestión.

<sup>2</sup> Según las características epidemiológicas del país y clínicas de la infección, debe considerarse la inclusión de otros arbovirus en el algoritmo diferencial para virus Zika. Estas recomendaciones están sujetas a modificaciones en función de los avances en el conocimiento sobre la enfermedad y el agente etiológico.

**Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico por laboratorio de los casos sospechosos de infección por arbovirus: fase convaleciente**



## 7.2 Recolección y envío de muestras

### 7.2.1 Diagnóstico virológico (fase aguda de la enfermedad)

*Tipo de muestra: suero u orina*

Usualmente, durante la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, la detección de la viremia en arbovirus (principalmente flavivirus y alfavirus) se realiza con éxito de cuatro a cinco días tras el inicio de los síntomas (45). Algunos arbovirus como el CHIKV pueden cursar con viremias más prolongadas, detectándose hasta más de 7 días después de iniciados los síntomas (12). Para el ZIKV el periodo de viremia aún no ha sido plenamente establecido, pero durante la actual epidemia en las Américas, se ha detectado virus en suero hasta 5 días después del inicio de los síntomas. Debido a que la infección por ZIKV en su etapa inicial suele cursar sin síntomas o muy leves,

estos pueden pasar desapercibidos, con lo cual se reducen las oportunidades de tomar muestras biológicas. Por otro lado en el caso de DENV debe considerarse la detección del antígeno NS1 en muestras agudas, debido a que la antigenemia suele tener una duración algo mayor que la viremia (11, 45).

Aunque por otro lado, además de la muestra de suero, en los últimos años se ha venido demostrando la utilidad de la muestra de orina. Se ha detectado virus en orina (viruria) en infecciones por flavivirus como dengue, fiebre amarilla, fiebre del Nilo Occidental y ahora en Zika (56, 57). Para ZIKV se ha detectado ARN así como virus viable aislado en cultivo. La utilidad de la detección de ZIKV en orina está cobrando mayor relevancia dada la corta viremia y la dificultad con el diagnóstico serológico. Así mismo, se ha detectado carga viral alta en orina durante un periodo prolongado de la fase aguda, incluso hasta 2 semanas de iniciados los síntomas, por lo que se considera una buena muestra alternativa (58, 59). Sin embargo, debido a que se requieren mayores estudios al respecto, se recomienda tomar la muestra al final de la fase aguda.

## **7.2.2 Diagnóstico serológico**

### ***Tipo de muestra: suero***

La detección de anticuerpos IgM para arbovirus es posible por pruebas de ELISA o inmunofluorescencia a partir del quinto día del comienzo de los síntomas. Tomando en cuenta que un único suero en fase aguda es presuntivo, se recomienda tomar una segunda muestra de una a dos semanas después de la primera para demostrar o no seroconversión (negativo a positivo) o incremento hasta cuatro veces el título de anticuerpos en una prueba cuantitativa (11, 45).

La interpretación de las pruebas serológicas tiene una relevancia especial en el diagnóstico de las infecciones por arbovirus y especialmente dentro del grupo de los flavivirus. En infecciones primarias (primera infección con un flavivirus) se ha demostrado que los anticuerpos de estos pacientes casi no presentan reacción cruzada con otros virus antigénicamente relacionados o si las hay, son a títulos bajos (11, 45). Sin embargo, se ha observado que el suero de individuos con historia previa de infección por otros flavivirus, especialmente dengue, fiebre amarilla (vacunación o infección) y el virus del Nilo Occidental, sí pueden tener reacción cruzada en esas pruebas (11, 45).

Si bien la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT) ofrece mayor especificidad en la detección de anticuerpos neutralizantes (IgG), en dengue se ha observado que después de una segunda infección, se producen títulos elevados de anticuerpos neutralizantes contra por lo menos, dos o tres de los cuatro serotipos del dengue, así como también contra flavivirus de otros complejos antigénicos (11, 45). Durante la etapa de convalecencia temprana después de infecciones secuenciales por dengue u otro flavivirus, el título más elevado del anticuerpo neutralizante está dirigido contra el virus de la primoinfección y no contra el más reciente. Este fenómeno se da por anticuepos preexistentes y la teoría del “pecado original” (11, 45).

Todo lo descrito previamente dificulta la interpretación de los títulos de anticuerpos en infecciones por flavivirus (11, 45). Debe tenerse especial cuidado en el caso de PRNT para ZIKV en zonas endémicas y epidémicas de DENV. En el caso de virus CHIKV, aunque no presenta dificultad de cruce con los flavivirus, sí debe prestarse atención en el diagnóstico diferencial en zonas de circulación de virus mayaro, un alfavirus relacionado antigénicamente (12, 60).

Para más detalle sobre:

- Diagnóstico de CHIKV, ver la guía *Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus de Chikungunya en las Américas* (12) .
- Diagnóstico de DENV, ver la segunda edición (2016) de *Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas* (11)<sup>5</sup>.

### **7.2.3 Conservación de la muestra (61)**

- Mantenerla refrigerada (2 a 8 °C) si se va a procesar o enviar a un laboratorio de referencia dentro de 48 horas siguientes.
- Mantenerla congelada (-10 a -20 °C) si se va a procesar pasadas las primeras 48 horas o en un periodo no mayor de 7 días.
- Mantenerla congelada (-70 °C) si se va a procesar después de una semana. La muestra se conserva adecuadamente por periodos prolongados.

#### **7.2.4 Envío de la muestra por vía aérea al laboratorio de referencia (61)**

- En lo posible, empaçar con hielo seco; como mínimo, garantizar la cadena de frío con geles refrigerantes. Utilizar siempre empaque triple.
- Enviar durante las primeras 48 horas.
- Las muestras originales deben ser empaçadas, marcadas, etiquetadas (si se utiliza hielo seco) y documentadas como categoría B.
- Enviar siempre la ficha clínica y epidemiológica completamente diligenciada.

#### **7.3 Observaciones y recomendaciones adicionales (62, 63)**

Existen diferentes protocolos (iniciadores y sondas) para la detección de Arbovirus (DENV, CHIKV y ZIKV) por RT-PCR, tanto convencionales como en tiempo real. Con base en su sensibilidad, se recomiendan los protocolos del CDC. Esos protocolos habrán de estandarizarse para el diagnóstico local.

La determinación de IgM puede hacerse por diferentes técnicas (ELISA o IF), tanto caseras como comerciales en el caso de DENV y CHIKV. Sin embargo, hasta el momento, no se cuenta con estuches comerciales (avalados o validados) para la determinación serológica del ZIKV. En cualquier caso, la mayor sensibilidad se da en las plataformas propias del laboratorio que utilizan como antígeno el virus completo, en comparación con aquellas que utilizan proteínas (o péptidos) recombinantes.

El aislamiento viral no se considera como diagnóstico de rutina y se recomienda únicamente para pruebas de investigación complementarias para la vigilancia en salud pública (identificación de genotipos y linajes).

Se recomienda que los laboratorios nacionales a cargo de la vigilancia que no cuenten con la capacidad de confirmación virológica (RT-PCR, aislamiento viral, secuenciación) o serológica (ELISA, PRNT) para ZIKV, envíen sus muestras a un laboratorio de referencia o centro colaborador de la OPS/OMS. Antes de realizar cualquier envío y con el fin de coordinar su proceso, se ruega que se pongan en contacto con la representación de la OPS/OMS en el país, con el centro colaborador y con la Oficina Regional de la OPS/OMS en Washington D.C.

### **Centro Colaborador de la OMS/OPS**

National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Vector-Borne Diseases, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention  
CDC/DVBD/ADB  
3156 Rampart Road  
Fort Collins, CO 80521  
USA  
Tel. +1 888-232-6348

### **Organización Panamericana de la Salud**

Communicable Diseases and Health Analysis (CHA)  
Epidemic Alert and Response, and Water Borne Diseases (IR)  
525 23rd Street, N.W.  
Washington, D.C. 20037  
USA  
ihr@paho.org





Como complemento de las tres arbovirosis principales que trata este documento (dengue, chikungunya y zika), en esta sección se incluyen otras arbovirosis con alto potencial epidémico en la Región de las Américas y que, por lo tanto, deben tenerse en cuenta a la hora del diagnóstico. Entre ellas se incluyen la fiebre del Nilo Occidental (FNO), las encefalitis equinas, la fiebre de Oropouche, la fiebre de Mayaro y la fiebre amarilla (78).

Los cuadros clínicos de estas enfermedades están descritos en la literatura (78-85), pero existe cierto solapamiento en los signos y síntomas, por lo que el diagnóstico clínico supone un desafío. Se requiere la confirmación de laboratorio en los casos más graves, para proporcionar la atención adecuada a los pacientes. Esto es también importante desde el punto de vista epidemiológico. Además, la distribución geográfica de estas enfermedades también suele solaparse. Esto supone un reto adicional para el correcto diagnóstico de estas arbovirosis, que debe ser cuidadoso y teniendo en cuenta factores epidemiológicos, de laboratorio y clínicos. Asimismo, el tratamiento es inespecífico, pero es importante la administración a tiempo del tratamiento de soporte para garantizar la supervivencia del paciente en los casos más graves (78, 82-84, 86-88).

### **8.1 Virus del Nilo Occidental**

El virus del Nilo Occidental (VNO) es un flavivirus presente en la Región de las Américas. Causa una zoonosis que se dispersa de manera natural mediante las migraciones de las aves silvestres y en la que los casos humanos pueden considerarse como accidentales. Se transmite por mosquitos de los géneros *Culex* y *Aedes*, aunque también se ha descrito su transmisión a través de transfusiones de sangre o trasplantes de órganos. Este virus causa la FNO (89).

#### **8.1.1 Descripción clínica**

Tras la infección por el VNO, aproximadamente 25% de los pacientes desarrolla la FNO y 1% sufre enfermedad neuroinvasiva (89). No se conocen bien los factores de riesgo para padecer la enfermedad, pero algunos

estudios indican que las mujeres y los jóvenes son más susceptibles de desarrollar FNO (90). Por otro lado, los pacientes de edad avanzada tienen mayores probabilidades de desarrollar formas neuroinvasivas, en especial encefalitis (90, 91).

### *Fiebre del Nilo Occidental*

El período de incubación varía entre 2 y 14 días. Se caracteriza por ser una enfermedad cuyos síntomas aparecen de manera abrupta; entre ellos se incluyen: fiebre, cefaleas, exantemas y mialgia. Los exantemas son, en su mayoría, morbiliformes, aunque también pueden ser de carácter maculopapular. Predominan en el torso y las extremidades y su aparición está ligada con la defervescencia (92). Otros síntomas menos comunes son los dolores articulares, temblores, dolor ocular, vómitos y diarrea (93).

### *Enfermedad neuroinvasiva*

Tiene tres presentaciones posibles: meningitis, encefalitis o parálisis flácida (92, 93). La meningitis cursa de manera indistinguible a otras meningitis virales, con los mismos hallazgos clínicos (rigidez de nuca, dolor de cabeza y fiebre). La encefalitis provoca un cuadro clínico más grave con confusión, convulsiones y alteración de la conciencia. Por último, la parálisis flácida se desarrolla con síntomas idénticos a los de la poliomiелitis, ya que afecta a las motoneuronas de la asta anterior de la médula espinal (93).

La mayoría de los pacientes que solo presentan FNO o meningitis se recuperan por completo, pero pueden sufrir debilidad, malestar general y fatiga. Los pacientes que desarrollan encefalitis o poliomiелitis pueden fallecer (10%) o recuperarse con secuelas neurológicas (92, 93).

## **8.1.2 Diagnóstico**

Para arribar al diagnóstico se deben tener en cuenta los síntomas antes mencionados junto con información referente a los viajes y actividades del paciente. Es importante investigar la posible exposición al vector y, ante la sospecha clínica, realizar una exhaustiva historia epidemiológica.

### *Diagnóstico de laboratorio*

Se ha recomendado que el diagnóstico se realice con base en la detección de inmunoglobulina M (IgM) específica en el líquido cefalorraquídeo (94).

Debido a que las IgM no pueden cruzar la barrera hematoencefálica en condiciones normales, su presencia es un buen indicador de infección por VNO. No obstante, se han observado casos de falsos positivos en pacientes vacunados contra la fiebre amarilla o la encefalitis japonesa (94). La detección de inmunoglobulina G (IgG) no tiene utilidad diagnóstica en fases agudas de la enfermedad. La utilización de RT-PCR en combinación con ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) aumenta la probabilidad de detección del virus y ha sido recomendada en los pacientes inmunodeprimidos que no puedan desarrollar una respuesta inmunitaria competente (95). Para el manejo de muestras clínicas, se deben tomar las mismas precauciones que las recomendadas en la sección 7.2.

### *Diagnóstico diferencial*

El diagnóstico diferencial se realiza con enfermedades que cursen con síntomas similares a la FNO o aquellas que provoquen síntomas neurológicos, incluidas meningitis bacterianas o infecciones por enterovirus, encefalitis equinas, entre otras. Estas deberán ser excluidas según los resultados de las pruebas diagnósticas de laboratorio.

### *Definición de caso*

Los CDC definen como caso probable todo caso que presente los síntomas mencionados en la FNO o en la enfermedad neuroinvasiva y que presente IgM positiva en suero (o en líquido cefalorraquídeo en el caso de la enfermedad neuroinvasiva), sin resultados positivos en otras pruebas de laboratorio (96).

Los CDC consideran como caso confirmado todo caso que presente los síntomas arriba mencionados y que presente resultado positivo en las pruebas de laboratorio, ya sea mediante aislamiento del virus, detección genómica con RT-PCR, cuadruplicación de los niveles de IgG específica, prueba de neutralización positiva o detección de IgM sin pleocitosis reportada y con resultados negativos para otras arbovirosis endémicas de las Américas (96).

### **8.1.3 Conducta clínica**

Realizamos una búsqueda de literatura científica (ver anexo 3) referente a la conducta clínica a seguir con los casos de FNO. Hasta el momento de la publicación de este documento, la información revisada sugiere que

no existen vacunas ni tratamientos antivirales específicos. El tratamiento es paliativo y se centra en el alivio del dolor, rehidratación y control de posibles vómitos. En el caso de cursar una enfermedad neuroinvasiva, se deberán controlar convulsiones u otras posibles complicaciones derivadas (84, 94, 97).

Para más información ver West Nile Virus: review of the literature [Virus del Nilo Occidental: revisión bibliográfica] por Petersen et al (94).

## 8.2 Fiebre amarilla

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad hemorrágica y aguda producida por un flavivirus endémico en áreas tropicales y subtropicales de África y América del Sur. La transmisión del virus puede darse en áreas selváticas desde primates no humanos al ser humano (a través de mosquitos de los géneros *Haemagogus* y *Sabethes*). Por otro lado, en áreas urbanas los mosquitos *Ae. aegypti* transmiten el virus directamente entre seres humanos.

Cerca de 20% de los pacientes infectados desarrolla síntomas que, en las formas más graves de la enfermedad, pueden llegar a provocar fallo multiorgánico y hemorragias. En la actualidad, la mayoría de las personas afectadas son trabajadores forestales, agricultores o viajeros no inmunizados. Aun cuando existe una vacuna efectiva y segura, se la considera como una enfermedad reemergente (98).

### 8.2.1 Descripción clínica

Según el documento *Clinical management of patients with yellow fever* [Manejo clínico de pacientes con fiebre amarilla] de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (82), la enfermedad presenta tres fases bien diferenciadas:

1. **Fase de infección** (primeros 3 a 6 días): esta fase comienza con fiebre súbita, mialgias con dolor de espalda intenso, cefaleas, náuseas con posibles vómitos y, en algunos casos, bradicardia. El paciente tiene aspecto enfermizo, con lengua saburral y conjuntivas enrojecidas. Los análisis de laboratorio pueden mostrar leucopenia y, en menor medida, neutropenia.
2. **Fase de remisión** (días 6 a 7 tras la infección): los niveles del virus en sangre disminuyen, así como los síntomas de la enfermedad. La mayoría de los pacientes se recuperan en esta fase.
3. **Fase de intoxicación** (después del día 7 tras la infección): los niveles del virus en sangre se mantienen indetectables, pero la sintomatología reaparece de una manera más grave, con hemorragias, ictericia y compromiso de los órganos vitales. Los análisis de laboratorio muestran niveles altos de transaminasas (la aspartato aminotransferasa más elevada que la alanino aminotransferasa) y de bilirrubina total (10-15 mg/dL), insuficiencia renal y albuminuria. Los pacientes que entran en esta fase tienen una prognosis grave: aproximadamente 20% a 50%

muere en el término de 10 a 14 días. La otra mitad se recupera sin secuelas de importancia (82, 99).

De manera adicional, cabe destacar que la vacunación puede provocar la denominada “enfermedad asociada a vacuna” (EAV), que debe tenerse en cuenta para los estudios de su efectividad y para la correcta interpretación de los datos epidemiológicos (82). La EAV presenta manifestaciones clínicas que se pueden dividir en dos categorías: enfermedad viscerotrópica asociada a FA y enfermedad neurotrópica asociada a FA. Estos casos son muy raros (0,4 y 0,8 casos por cada 100 000 vacunaciones, respectivamente) (100, 101).

### **8.2.2 Diagnóstico**

La OMS (82) recomienda que se debe sospechar FA en todo paciente que viva o haya viajado a zonas endémicas recientemente y que presente fiebre súbita, bradicardia e ictericia. El diagnóstico de la FA en su fase aguda puede ser complicado y confundido con otras enfermedades. Por otro lado, la ictericia no aparece siempre en la fase tóxica de la enfermedad, factor que debe tenerse en cuenta de cara al diagnóstico diferencial.

La OMS recomienda la obtención de un hemograma completo, así como de un análisis de orina. La albuminuria está presente en el 90% de los pacientes y ayuda a distinguir la FA de otras formas de hepatitis (82).

#### **Diagnóstico de laboratorio**

La OMS recomienda la detección del virus mediante RT-PCR en su fase aguda. La presencia de IgM específica para la FA en pacientes no vacunados, o un aumento de los niveles de IgG (cuadruplicados o mayores) permiten confirmar el diagnóstico de la enfermedad (82). Para el manejo de las muestras clínicas se deben tomar las mismas precauciones que las comentadas en la sección 7.2.

#### **Diagnóstico diferencial**

Entre las enfermedades a tener en cuenta para el diagnóstico diferencial de la FA se incluyen:

- Fiebres hemorrágicas (dengue, fiebre venezolana, argentina).
- Hepatitis virales y otras causas de fallo hepático (tóxicas o farmacológicas).

- Fiebre del Nilo Occidental y otros flavivirus.
- Malaria (puede ocurrir como confección).

### **Definición de caso**

Según la definición de caso de la OMS (82), se considera sospechoso todo caso que presente fiebre abrupta con ictericia en las dos semanas posteriores al inicio de la fiebre.

Se considera probable todo caso sospechoso con resultado positivo de IgM (siempre y cuando el paciente no haya sido vacunado contra la FA en los últimos 30 días), cuando la histopatología del hígado sea positiva para FA o cuando haya una relación epidemiológica entre un caso confirmado y un brote de FA (82).

Se considera caso confirmado todo caso probable que dé resultados positivos para el aislamiento del virus, cuadruplicación de los niveles de IgG específica, prueba de neutralización positiva o detección de IgM sin pleocitosis reportada y con resultados negativos para otras arbovirosis endémicas de las Américas (82).

### **8.2.3 Conducta clínica**

Las siguientes recomendaciones sobre la conducta clínica ante la sospecha de infección por el virus de la fiebre amarilla fueron tomadas del documento *Manejo clínico de pacientes con fiebre amarilla* de la OMS. La información presente a continuación no modifica en ningún aspecto las recomendaciones sobre tratamiento contenido en el documento *Manejo clínico de pacientes con fiebre amarilla* de la OMS (82).

No existe un tratamiento específico para la fiebre amarilla. Se recomienda el apoyo nutricional (con adición de vitamina K para favorecer los procesos de coagulación), rehidratación (con precaución por el riesgo de provocar edema pulmonar o cerebral), prevención de la hipoglucemia y la hiperglucemia, prevención de la distensión gástrica, manejo de la hipotensión arterial y, en caso de ser necesario, administración de medicamentos vasoactivos. Asimismo, se recomienda la administración de oxígeno, prevención y corrección de la acidosis metabólica, tratamiento y contención de las hemorragias con plasma fresco congelado y, en caso de fallo renal, proceder con la indicación de diálisis. La administración de protectores gástricos

protege contra la hemorragia digestiva grave. No se deben indicar salicilatos ni heparina por el riesgo de hemorragias.

### **8.2.4 Vacunación**

Existe una vacuna para la FA basada en virus vivos atenuados. Se aplica en una sola dosis y confiere protección de por vida. La OMS recomienda revacunar cada 10 años si el paciente está expuesto a zonas endémicas (82).

La vacuna supone la base para el control epidemiológico de la enfermedad. No obstante, una vez el paciente no inmunizado contra la FA ha sido infectado, no se recomienda la administración de la vacuna (82).

Para más información ver *Manejo clínico de pacientes con fiebre amarilla* de la OMS (82).



### 8.3 Fiebre de Oropouche

La fiebre de Oropouche (FO) es una enfermedad producida por un *Orthobunyavirus*. Se trata de una zoonosis selvática transmitida por los mosquitos *Aedes*, *Coquillettidia* y *Culicoides* entre perezosos, monos y aves. El virus se transmite al ser humano dentro de un ciclo urbano mantenido por las moscas de la especie *Culicoides paraensis* (su vector más importante), seguido por el mosquito *Culex quinquefasciatus* (102).

Desde su identificación en 1955 en Trinidad y Tobago, ha causado numerosos brotes epidémicos en Brasil, Panamá, Perú, Suriname y Trinidad y Tobago (103).

#### 8.3.1 Descripción clínica

Tras la infección, la FO tiene un período de incubación de 5 a 7 días. A continuación, aparece fiebre alta junto a cefalea con fotofobia, mialgias, artralgias y, en ocasiones, exantemas (102). En algunos pacientes, los síntomas pueden ser más graves e incluir vómitos y hemorragias (petequias, epistaxis y sangrado gingival). La infección suele resolverse entre dos y tres semanas; sin embargo, pueden darse recaídas durante la primera semana tras la desaparición de los síntomas. En raras ocasiones, el virus puede ocasionar meningitis o encefalitis (104). En estos casos, los pacientes presentan síntomas y signos neurológicos como vértigo, letargia, nistagmos y rigidez de nuca (102). El virus se detecta en el líquido cefalorraquídeo (104).

#### 8.3.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico se deben tener en cuenta los síntomas antes mencionados junto con información referente a los últimos viajes y actividades del paciente. Es importante averiguar si ha estado expuesto al vector y realizar una buena historia epidemiológica.

##### *Diagnóstico de laboratorio*

Se recomienda que el diagnóstico se realice a través de la detección indirecta del virus por métodos serológicos (niveles de IgM e IgG específicas) (103). De manera complementaria, se podrá llevar a cabo la detección antigénica por ELISA y genómica por RT-PCR (103). Para el manejo de muestras clínicas se deben tomar las mismas precauciones que las comentadas en la sección 7.2.

### ***Diagnóstico diferencial***

El diagnóstico clínico de la enfermedad es complicado debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas. El diagnóstico de laboratorio es clave para la vigilancia epidemiológica y para excluir otras enfermedades como la malaria o el dengue. Los pacientes con fiebre acompañada de exantema deberán ser cuidadosamente examinados para diferenciar el cuadro clínico del causado por la rubéola, alergias medicamentosas y enterovirus.

En los casos en los que la enfermedad curse con meningitis o encefalitis, se debe analizar el líquido cefalorraquídeo para la confirmación y estudio del agente etiológico (103, 105).

### ***8.3.3 Conducta clínica***

Realizamos una búsqueda de literatura científica (ver anexo 3) referente a la conducta clínica a seguir con los casos de FO. Hasta el momento de la publicación de este documento, la información revisada indica que no existen vacunas ni tratamientos antivirales específicos. El tratamiento es paliativo y se centra en el alivio del dolor, rehidratación y control de posibles vómitos. En el caso de cursar una enfermedad neuroinvasiva, se procederá al ingreso del paciente en unidades que permitan un monitoreo constante (104, 105).

## 8.4 Fiebre de Mayaro

La fiebre de Mayaro (FM) es una enfermedad producida por el virus de Mayaro que pertenece al género *Alphavirus*, al que también pertenece el virus chikunguya. Los *Alphavirus* producen un cuadro clínico caracterizado por fiebre, exantemas y mialgias que cursan junto a poliartralgias debilitantes que pueden durar de semanas a meses.

El virus es transmitido por mosquitos del género *Haemagogus*. Otros géneros como el *Culex* o el *Coquillettidia* también pueden actuar como vectores. Hasta el momento, se identificaron dos genotipos: el “L”, identificado solo en Belterra, Brasil y el “D”, ampliamente distribuido en el territorio amazónico (106).

### 8.4.1 Descripción clínica

El cuadro clínico producido por la FM se caracteriza por la presencia de artralgias. Las personas afectadas presentan artropatías dolorosas hasta un año después de la fase aguda de la enfermedad. Los síntomas de la fase aguda son similares a los de la fiebre por dengue: fiebre de 3 a 5 días de duración, cefalea, dolor retrocular, mialgias y postración.

Las artralgias están presentes en casi todos los pacientes y afectan principalmente las muñecas, las manos, los tobillos y los pies. Además, suelen ser simétricas y rara vez son destructivas.

Todo lo anterior se acompaña con frecuencia con exantemas y en algunos casos se producen lesiones petequiales al final del período febril agudo. Con menor frecuencia se reportaron mareos, dolor retrorbitario, náuseas, vómitos y anorexia. Por lo general, los pacientes se recuperan sin secuelas ni necesidad de hospitalización (106).

### 8.4.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico se deben tener en cuenta los síntomas mencionados junto con información referente a los últimos viajes y actividades del paciente. Es importante averiguar si el paciente ha estado expuesto al vector y realizar una buena historia epidemiológica.

#### *Diagnóstico de laboratorio*

Se ha recomendado que se lleve a cabo la detección indirecta del virus por métodos serológicos (niveles de IgM e IgG específicas) (107). Es importante

destacar que los métodos serológicos pueden mostrar reactividad cruzada con el CHIKV (107). De manera complementaria, se podrá llevar a cabo la detección antigénica por ELISA y genómica por RT-PCR (104). Para el manejo de las muestras clínicas se deben tomar las mismas precauciones que las comentadas en la sección 7.2.

### *Diagnóstico diferencial*

Los signos y síntomas pueden ser confundidos con los de otras arbovirosis, como las causadas por CHIKV, el virus la FA o el DENV. Sin embargo, la presencia de poliartralgias graves puede orientar hacia el diagnóstico diferencial.

### **8.4.3 Conducta clínica**

Realizamos una búsqueda de literatura científica (ver anexo 3) referente a la conducta clínica a seguir con los casos de FM. Hasta el momento de la publicación de este documento, la información revisada sugiere que no existen vacunas ni tratamientos antivirales específicos. El tratamiento es paliativo y se centra en el alivio del dolor con analgésicos y AINE (108-110).

Para más información ver Mayaro virus disease [Fiebre de Mayaro] por Napoleão-Pego et al (111).

## 8.5 Encefalitis equinas

Las *encefalitis equinas* son enfermedades febriles causadas por virus del género *Alphavirus*. Afectan a varios tipos de équidos (caballos, mulas, burros, etc.) y de manera indirecta, al ser humano. Existen tres tipos: la encefalitis equina del Este (EEE), la encefalitis equina del Oeste (EEO) y la encefalitis equina venezolana (EEV). Cada una tiene más de un agente etiológico: virus relacionados entre sí, en ocasiones con variantes enzoóticas y epizoóticas. Todas tienen vectores y síntomas en común, aunque de diferente gravedad y distribución geográfica (78, 83).

Las encefalitis equinas están presentes en la Región de las Américas como zoonosis transmitidas por aves. La EEE y la EEO se transmiten a los seres humanos y los équidos de manera incidental a través de mosquitos de los géneros *Culiseta* y *Culex*, que actúan como vectores puente entre los ciclos selváticos y los ciclos urbanos. La EEV tiene variantes de virus endémicas que se mantienen en ciclos de roedores y mosquitos. Otras variantes epizoóticas (epidémicas) se amplifican a través de los équidos y se transmiten por diferentes géneros de mosquitos como, por ejemplo, *Aedes*, *Anopheles* y *Culex*, entre otros. En menor medida, la EEV se transmite por ácaros y, en ocasiones, por contacto directo y aerosoles (78, 83, 112).

### 8.5.1 Cuadro clínico

#### *Encefalitis equina del Este*

El período de incubación dura de 1 a 7 días. El inicio de los síntomas es abrupto, con fiebre alta que se presenta junto con escalofríos, mialgias, artralgias y dolor abdominal. En menor medida, pueden aparecer darse vómitos y diarrea. En niños, pueden aparecer edemas (generales, faciales o periorbitarios) (78, 79, 85, 87).

El período de recuperación es de una a dos semanas. Sin embargo, la enfermedad puede presentarse en dos fases con remisión temporal de los síntomas entre ellas. En ocasiones, se desarrollan síntomas neurológicos que sugieren encefalitis. Estos pueden aparecer dentro de los primeros cuatro días desde la infección e incluyen cefaleas, irritabilidad, déficits neurológicos focales, rigidez de nuca, confusión, somnolencia, desorientación, convulsiones y parálisis. Noventa por ciento de los pacientes que desarrollan estos síntomas mueren. Los pacientes que sobreviven sufren secuelas graves (daño cerebral) e incapacitantes (78, 85, 87, 112).

### *Encefalitis equina del Oeste*

El período de incubación oscila entre 4 y 10 días. Los síntomas son similares a los de la EEE, pero más leves. Al comienzo son inespecíficos y similares a otras enfermedades febriles (fiebre, escalofríos, cefalea, vómitos, mialgias) y, en ocasiones, se presentan también síntomas respiratorios. Tras esta fase inicial, pueden aparecer síntomas neurológicos tales como inquietud, irritabilidad, temblores y signos de irritación focal meníngea. En niños, en especial los menores de un año, se puede desarrollar una sintomatología más grave similar a la de la EEE (78, 80, 88).

La mayoría de los pacientes inmunocompetentes se recuperan por completo. Los pacientes que desarrollan síntomas neurológicos se recuperan con secuelas moderadas tales como fatiga, cefaleas, temblores o irritabilidad que pueden durar hasta dos años después de la infección (79).

Algunos virus causantes de esta enfermedad pueden atravesar la placenta y causar una infección congénita en el feto (79).

### *Encefalitis equina venezolana*

El periodo de incubación varía de 2 a 10 días. Los síntomas iniciales son inespecíficos, en 94% de los casos se manifiesta como una enfermedad febril que cede en 4 a 5 días. Además, es frecuente que se acompañe de cefaleas frontales intensas con fotofobia (80, 86).

Tras la fase inicial, pueden desarrollarse síntomas neurológicos moderados o graves en niños y en adultos mayores de 50 años. En pacientes inmunocompetentes, la incidencia de síntomas neurológicos es menor de 1%. La EEV suele resolverse en 4 a 6 días. Algunos de los virus causantes de esta enfermedad pueden pasar la barrera placentaria y pueden ocasionar lesiones placentarias y afectación al feto por causar encefalitis y malformaciones en el sistema nervioso central o incluso el aborto (81).

## **8.5.2 Diagnóstico**

El diagnóstico se ha de sospechar ante cuadros compatibles con encefalitis, en personas que viven o han viajado a áreas donde circulan estos virus. Se debe tener en cuenta la estacionalidad y la abundancia de mosquitos de los lugares visitados, así como la ocurrencia de casos ya confirmados o con cuadros clínicos similares.

### *Diagnóstico diferencial*

Los signos neurológicos pueden ser más obvios en la EEE y la EEO que en la encefalitis venezolana. Estas enfermedades pueden presentar sintomatologías similares, por lo que pueden ser fácilmente confundidas. Por esta razón, el interrogatorio al paciente, su historia epidemiológica y un adecuado examen médico son esenciales para un correcto diagnóstico.

También deben tenerse en cuenta, para su diagnóstico diferencial, la encefalitis japonesa, la FNO, la rabia y otros agentes tanto infecciosos como no infecciosos que puedan producir una sintomatología similar.

### *Diagnóstico de laboratorio*

El diagnóstico serológico es posible en las tres enfermedades. Se ha recomendado que la detección de IgM específica en el líquido cefalorraquídeo junto con un incremento cuatro veces mayor de los niveles de IgG en muestras pareadas son suficientes para la confirmación diagnóstica de las enfermedades (83, 86-88, 113).

Durante las primeras fases de la infección cuando la viremia es alta, la detección del virus de la EEV en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo es posible mediante RT-PCR o ELISA. La EEE y la EEO no suelen ser detectables en sangre, pero sí en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con síndromes neurológicos (83, 86-88, 113). Se deben tomar las mismas precauciones para el manejo de las muestras que las comentadas en la sección 7.2.

### *Definición de caso*

Se considera probable todo caso que presente los síntomas mencionados y que presente IgM positiva en suero (o en líquido cerebroespinal en el caso de la enfermedad neuroinvasiva) pero no resulte positivo en otras pruebas de laboratorio (83).

Se considera confirmado todo caso que presente los síntomas arriba mencionados y que resulte positivo en las pruebas de laboratorio ya sea mediante: aislamiento del virus, detección genómica mediante RT-PCR, aumento de cuatro veces del nivel de IgG específico, prueba de neutralización positiva o detección de IgM sin pleocitosis reportada y con resultados negativos para otras arbovirosis endémicas de las Américas (83).

### **8.5.3 Conducta clínica**

Realizamos una búsqueda de literatura científica (ver anexo 3) referente a la conducta clínica a seguir con los casos con encefalitis equinas. Hasta el momento de la publicación de este documento, la información revisada sugiere que no hay tratamiento antiviral específico. El tratamiento es paliativo y se centra en medidas de atención primaria que incluyen reposo absoluto, hidratación adecuada y terapia sintomática. En los casos más graves, puede requerirse la hospitalización y el manejo en salas de terapia y cuidados intensivos (83, 85-88).

Para más información ver *Eastern, Western and Venezuelan Equine Encephalomyelitis* [Encefalitis equina del Este, Oeste y venezolana] por la Universidad Estatal de Iowa (83).



1. Reyes M, Mercado JC, Standish K, Matute JC, Ortega O, Moraga B, et al. Index cluster study of dengue virus infection in Nicaragua. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(3):683-9.
2. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357.
3. Kalawat U, Sharma KK, Reddy SG. Prevalence of dengue and chickungunya fever and their co-infection. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2011;54(4):844.
4. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daires M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(2):381.
5. Perez MA, Gordon A, Sanchez F, Narvaez F, Gutierrez G, Ortega O, et al. Severe coinfections of dengue and pandemic influenza A H1N1 viruses. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(11):1052-5.
6. Gutierrez G, Standish K, Narvaez F, Perez MA, Saborio S, Elizondo D, et al. Unusual dengue virus 3 epidemic in Nicaragua, 2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(11):e1394.
7. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *The Lancet Infectious diseases*. 2016.
8. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA ophthalmology*. 2016.
9. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(10):951-8.
10. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016;2016(374):1981-7.

11. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas, 2.<sup>a</sup> ed. Washington D.C.; Organización Panamericana de la Salud. 2016.
12. OPS, CDC. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington, DC: OPS. 2011:159.
13. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect.* 2015;45:243-63.
14. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica. Infección por el virus Zika. [Internet]. Washington (DC) EEUU: OPS 2015 [consultado el 6 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32022&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32022&lang=es).
15. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *New England Journal of Medicine.* 2009;360(24):2536-43.
16. Zanluca C, Melo VCAd, Mosimann ALP, Santos GIVd, Santos CNDd, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569-72.
17. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, et al. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *Journal of Clinical Virology.* 2015;63:32-5.
18. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging infectious diseases.* 2015;21(10):1885.
19. Brasil P, Pereira J, Jose P, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *New England Journal of Medicine.* 2016.
20. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 1998;352(9132):971-7.
21. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Tropical Medicine & International Health.* 2011;16(8):936-48.

22. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanarooj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(4):283-90.
23. Rigau-Pérez JG, Laufer MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992–1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(9):1241-6.
24. Martínez Torres E, Vidal López B, Moreno Rodríguez O, Guzmán Rodríguez E, Malcolm BD, Peramo Gómez ST. Dengue hemorrágico en el niño: estudio clínico-patológico. *Dengue hemorrágico en el niño: estudio clínico-patológico: Cuba*. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 1984.
25. Martínez E, Velázquez J. *Dengue*. Rio de Janeiro: Fiocruz. 2005.
26. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatric radiology*. 1998;28(1):1-4.
27. Khanna S, Vij J, Kumar A, Singal D, Tandon R. Etiology of abdominal pain in dengue fever. *Dengue bulletin*. 2005;29:85.
28. Méndez Á, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006;26(1):61-70.
29. Premaratna R, Bailey M, Ratnasena B, De Silva H. Dengue fever mimicking acute appendicitis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(7):683-5.
30. Binh PT, Matheus S, Huong VTQ, Deparis X, Marechal V. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *Journal of clinical virology*. 2009;45(4):276-80.
31. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *Journal of tropical pediatrics*. 2011:fmr020.
32. Ramírez-Zepeda MG, Velasco-Mondragón HE, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-Ceceña MA, Murillo-Llanes J, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue: experiencia del Hospital General de Culiacán, Sinaloa, México. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(1):16-23.
33. Talarmin F, Staikowsky F, Schoenlaub P, Risbourg A, Nicolas X, Zagnoli A, et al. Manifestations cutaneo-muqueuses de l'infection par le virus Chikungunya chez l'adulte a la Reunion. *Médecine tropicale*. 2007;67(2):167-74.

34. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Reunion. *Epidemiology and Infection*. 2009;137(04):534-41.
35. Mendoza I, Morr I, Torres J, Gonzalez K, Meza Y, Villalobos I, et al. A New Arrhythmic Threat to America. *Chikungunya Myocarditis*. *Circulation*. 2015;132(Suppl 3):A12496-A.
36. Mendoza I, Morr I, Morr C, Morr C, Meza Y, Marques J, et al. Chikungunya myocarditis: an emerging threat to America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10\_S).
37. Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, Wadia R, Kulkarni R, Shah SV, et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46(2):145-9.
38. Sebastian MR, Lodha R, Kabra S. Chikungunya infection in children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2009;76(2):185-9.
39. Lenglet Y, Barau G, Robillard P-Y, Randrianaivo H, Michault A, Bouveret A, et al. Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-fœtale: Étude dans un contexte d'épidémie en 2005-2006 à l'île de la Réunion. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2006;35(6):578-83.
40. Renault P, Solet J-L, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005–2006. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007;77(4):727-31.
41. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(11):1401-7.
42. Jossieran L, Paquet C, Zehgnoun A, Caillere N, Le Tertre A, Solet J-L, et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion island. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(12):1994-5.
43. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*. 2016.
44. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparac-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(9):20720.

45. Organización Mundial de la Salud. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control; 2009. OMS, Ginebra (Suiza). 2009.
46. Martí-Carvajal A, Ramon-Pardo P, Javelle E, Simon F, Aldighieri S, Rodriguez-Abreu J, et al. Interventions for treating patients with rheumatic disorders due to chikungunya infection: a systematic review. En prensa. 2016.
47. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Loratadina. Edición 2016. [Internet]. España. [Consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://pediamecum.es/loratadina/>.
48. Mellits ED, McKhann GM. Guillain-Barré: Plasmapheresis. Controlled Clinical Trials in Neurological Disease: Springer; 1990. p. 225-47.
49. Raphaël JC, Chevret S, Hughes R, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2002;2(2).
50. Group SG-BST. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. The Lancet. 1997;349(9047):225-30.
51. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa. Edición 2016. [Internet]. España. [Consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://pediamecum.es/inmunoglobulina-humana-inespecifica-intravenosa-igiv/>.
52. Hughes R, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2006;1.
53. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas. Adaptación para España. Segunda Edición 2008 y Actualización 2011. [Internet]. España. [Consultado el 10 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia\\_Igb/Guia\\_Inmunoglobulinas.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_Igb/Guia_Inmunoglobulinas.pdf).
54. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones provisionales para la atención de mujeres gestantes en escenarios con alta circulación del virus Zika: Documento destinado a profesionales de salud [Internet]. Washington (DC) EEUU: OPS 2016 [consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=34298&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34298&lang=es)
55. Charrel R, Leparac-Goffart I, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reusken C. State of knowledge on Zika virus for an adequate laboratory response. Bull World Health Organ. 2016.

56. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Pagni S, Martello T, Cattai M, et al. Excretion of West Nile virus in urine during acute infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;208(7):1086-92.
57. Andries A-C, Duong V, Ly S, Cappelle J, Kim KS, Try PL, et al. Value of Routine Dengue Diagnostic Tests in Urine and Saliva Specimens. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0004100.
58. Rozé B, Najioullah F, Fergé J, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(9).
59. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84-6.
60. Prat CM, Flusin O, Panella A, Tenebray B, Lanciotti R, Leparç-Goffart I. Evaluation of commercially available serologic diagnostic tests for chikungunya virus. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(12):2129-32.
61. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia del virus Zika (ZIKV) en las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio. [Internet]. Washington (DC) EEUU: OPS 2016 [consultado el 10 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&Itemid=&gid=30177&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=30177&lang=es).
62. Centers for Disease Control and Prevention. Virus Zika. Diagnostic Testing. [Internet]. CDC 2016 [consultado el 10 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html>.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). Instructions for Submitting Diagnostic Specimens to the DVBD Arbovirus Diagnostic Laboratory. [Internet]. CDC 2016 [consultado el 10 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/specimensub/arboviral-shipping.html>.
64. Firman, G. Intermedicina. Avances Médicos. Tratamiento del Dolor en Pediatría. [Internet]. 2002 [consultado el 10 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://www.intermedicina.com/Avances/Pediatric/APE34.pdf>.
65. Organización Mundial de la Salud. Alivio del dolor en el cáncer. Segunda Edición. [Internet]. Ginebra, Suiza; Organización Mundial de la Salud. 1996. [Consultado el 6 de abril de 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41854/1/9243544829.pdf>.
66. Torrez Gutierrez CA, Villarreal Acebey MS. Analgésicos en Pediatría. *Revista de Actualización Clínica Investiga*.319.

67. Velasco-Pérez G. Escalera analgésica en pediatría. *Acta Pediátrica de México*. 2014;35(3):249-55.
68. Taketomo CK, Hodding J, Kraus D. *Pediatric and neonatal dosage handbook*. Lexi-Comp, Hudson, OH. 2012.
69. Golden AS, Haut SR, Moshé SL. Nonepileptic uses of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Pediatric neurology*. 2006;34(6):421-32.
70. Kart T, Christrup I, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 1—pharmacokinetics. *Pediatric Anesthesia*. 1997;7(1):5-11.
71. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 2—clinical use. *Pediatric Anesthesia*. 1997;7(2):93-101.
72. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Ibuprofeno. Edición 2016. [Internet]. España. [Consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://pediamecum.es/ibuprofeno/>.
73. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Naproxeno. Edición 2016. [Internet]. España. [Consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://pediamecum.es/naproxeno/>.
74. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Morfina. Edición 2016. [Internet]. España. [Consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://pediamecum.es/morfina/>
75. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Prednisona. Edición 2016. [Internet]. España. [Consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://pediamecum.es/prednisona/>
76. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Metotrexato. Edición 2016. [Internet]. España. [Consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://pediamecum.es/metotrexato/>.
77. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Gabapentina. Edición 2016. [Internet]. España. [Consultado el 4 de mayo del 2016]. Disponible en: <http://pediamecum.es/gabapentina/>.
78. Mesa F, Cárdenas J, Villamil L. *Las encefalitis equinas en la salud pública*. Bogotá: Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia; 2005.
79. Acha PN, Szyfres B (OPS). *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals*. Volume 2. Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington D.C.: OPS; 2003:110-5.

80. Acha PN, Szyfres B (OPS). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington D.C.: OPS; 2003:333-45.
81. Acha PN, Szyfres B (OPS). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington DC: OPS; 2003:365-72.
82. Organización Mundial de la Salud. Clinical Management of Patients with Yellow Fever. Interims Guidance. Geneva; 2016. En prensa.
83. Iowa State University. College of Veterinary Medicine. Eastern, Western and Venezuelan Equine Encephalomyelitis; 2015. Disponible en: [https://www-cfsph.sws.iastate.edu/Factsheets/pdfs/easter\\_wester\\_venezuelan\\_equine\\_encephalomyelitis.pdf](https://www-cfsph.sws.iastate.edu/Factsheets/pdfs/easter_wester_venezuelan_equine_encephalomyelitis.pdf) Acceso el 1 de noviembre de 2016.
84. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile Virus. Symptoms & Treatment. Atlanta (GA), Estados Unidos de América; 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/westnile/symptoms/> Acceso el 1 de noviembre de 2016.
85. Centers for Disease Control and Prevention. Eastern Equine Encephalitis. Symptoms & Treatment. Atlanta (GA), Estados Unidos de América; 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/easternequineencephalitis/tech/symptoms.html> Acceso el 1 de noviembre de 2016.
86. Organización Panamericana de la Salud. Encefalitis equina venezolana. Washington D.C., Estados Unidos; 2016. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8300&Itemid=39851&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8300&Itemid=39851&lang=en) Acceso el 1 de noviembre de 2016.
87. Organización Panamericana de la Salud. Encefalitis equina del Este. Washington D.C., Estados Unidos de América. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8301&Itemid=39850&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8301&Itemid=39850&lang=en) Acceso el 1 de noviembre de 2016.
88. Organización Panamericana de la Salud. Encefalitis equina del Oeste. Washington D.C., Estados Unidos de América. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8302&Itemid=39842&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8302&Itemid=39842&lang=en) Acceso el 1 de noviembre de 2016.
89. Petersen L, Carson P, Biggerstaff B, Custer B, Borchardt S, Busch M. Estimated cumulative incidence of West Nile virus infection in US adults, 1999–2010. *Epidemiol Infect.* 2013;141(03):591-5.



90. Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis.* 2010;202(9):1354-61.
91. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M. Surveillance for human west nile virus disease—United States, 1999–2008. *MMWR Surveill Summ.* 2010;59(2):1-17.
92. Carson PJ, Borchardt SM, Custer B, Prince HE, Dunn-Williams J, Winkelman V, et al. Neuroinvasive disease and west nile virus infection, North Dakota, USA, 1999–2008. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):684-6.
93. Samuel MA, Diamond MS. Pathogenesis of West Nile Virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol.* 2006;80(19):9349-60.
94. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA.* 2013;310(3):308-15.
95. Tilley PA, Fox JD, Jayaraman GC, Preiksaitis JK. Nucleic acid testing for West Nile virus RNA in plasma enhances rapid diagnosis of acute infection in symptomatic patients. *J Infect Dis.* 2006;193(10):1361-4.
96. Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System. Arboviral Diseases, Neuroinvasive and Non-neuroinvasive 2015 Case Definition. Atlanta (GA), United States; 2015. Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/arboviral-diseases-neuroinvasive-and-non-neuroinvasive/case-definition/2015/> Acceso el 1 de noviembre de 2016.
97. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med.* 2002;137(3):173-9.
98. Barrett AD, Higgs S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol.* 2007;52:209-29.
99. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antivir Res.* 2008;78(1):116-24.
100. Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmans JG, Brito GS, Camacho LAB, et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2012;30(33):5038.
101. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang G-JJ, Holmes DA, Tseng J, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet.* 2001;358(9276):98-104.

102. LL GL, Perdue M. Oropouche fever outbreak, Manaus, Brazil, 2007–2008. *Virus*. 2009;53:7-15.
103. Proenca-Modena JL, Sesti-Costa R, Pinto AK, Richner JM, Lazear HM, Lucas T, et al. Oropouche virus infection and pathogenesis are restricted by MAVS, IRF-3, IRF-7, and type I interferon signaling pathways in nonmyeloid cells. *J Virol*. 2015;89(9):4720-37.
104. Pinheiro F, Rocha A, Freitas R, Ohana B, Travassos da Rosa A, Rogério J, et al. Meningitis associated with Oropouche virus infections. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 1981;24(4):246-51.
105. Pinheiro F, Travassos da Rosa A, Vasconcelos P, Beran G. Oropouche fever. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004:2418-23.
106. Mourão MPG, Bastos MdS, de Figueiredo RP, Gimaque JBL, dos Santos Galusso E, Kramer VM, et al. Mayaro fever in the city of Manaus, Brazil, 2007–2008. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2012;12(1):42-6.
107. Figueiredo LTM. Emergent arboviruses in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(2):224-9.
108. McGill PE. Viral infections:  $\alpha$ -viral arthropathy. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1995;9(1):145-50.
109. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee M-C, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(7):420-9.
110. Halsey ES, Siles C, Guevara C, Vilcarromero S, Jhonston EJ, Ramal C, et al. Mayaro virus infection, Amazon basin region, Peru, 2010–2013. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1839-42.
111. Napoleão-Pego P, Gomes LP, Provance-Jr DW, De-Simone SG. Mayaro Virus Disease. *J Hum Virol Retrovirol*. 2014;1(3):00018. DOI: 10.15406/jhvr.2014.01.00018
112. Hollidge BS, González-Scarano F, Soldan SS. Arboviral encephalitides: transmission, emergence, and pathogenesis. *JNIP*. 2010;5(3):428-42.
113. Centers for Disease Control and Prevention. Eastern Equine Encephalitis. Arboviral Diagnostic Testing. Atlanta (GA), United States; 2015 Disponible en: <http://www.cdc.gov/easternequineencephalitis/tech/diagnosis.html> Acceso el 1 de noviembre de 2016.

## Anexo 1. Analgésicos: dosis en niños y adultos y administración a mujeres gestantes

Es importante señalar que las dosis de analgésicos descritas a continuación fueron obtenidas de las siguientes fuentes 64-77.

<b>Ibuprofeno, fase posaguda</b>	
Niños de 6 meses a 12 años de edad	Dosis: 5-10 mg/kg/dosis vo c/6 a 8 h; dosis máxima diaria, 40mg/kg/día
Adultos	Dosis: 400-800 mg, vo c/ 6 a 8 h; dosis máxima diaria 3,2 g
Gestantes	C – D <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	Hipersensibilidad, asma, urticaria, enfermedad gastrointestinal activa, enfermedad ulcerosa, trombocitopenia, defectos de la coagulación, alcoholismo crónico, insuficiencia hepática, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal
<b>Naproxeno, fase posaguda</b>	
Niños mayores de 2 años de edad	Dosis: 5-10 mg/kg/dosis vo c/12 h; dosis máxima diaria 20mg/kg
Adultos	Dosis: 275-550 mg/dosis vo c/12 h; dosis máxima diaria 1 g
Gestantes	C – D <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	Hipersensibilidad, asma, urticaria, enfermedad gastrointestinal activa, enfermedad ulcerosa, trombocitopenia, defectos de la coagulación, alcoholismo crónico, insuficiencia hepática, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal.
<b>Morfina</b>	
Neonatos	Dosis: 0,05 mg/kg/dosis iv c/6 a 8 h
Niños de 2 meses a 12 años de edad	Dosis: 0,1 mg/kg/dosis iv c/4 a 6 h
Adultos:	Dosis: 5-10 mg/iv, c/3-4 h; dosis máxima diaria, 10 mg/dosis Considérese la dosis más baja y el intervalo más largo para enfermos con peso < 50 kg y adultos > 65 años de edad
Gestantes	B <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	Hipersensibilidad, depresión respiratoria grave, asma aguda, hilio paralítico, obstrucción intestinal, coma, choque. Evite suspenderlo abruptamente si se ha administrado por más de una semana.

<b>Prednisona, fase crónica daño articular</b>	
Niños	Dosis: 0,05-2 mg/kg/d vo fraccionados c/12 a 24 h; dosis máxima diaria, 60 mg
Adultos	Dosis: 5 a 60 mg vo c/24h; dosis máxima diaria, 60 mg
Gestantes	C <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	Hipersensibilidad, infección micótica, infección activa o reciente por varicela o sarampión. Evite suspenderla abruptamente si se ha administrado por más de una semana. No dar esteroides a niños menores de 3 años de edad. No dar esteroides en la fase aguda o subaguda (0 a 90 días).
<b>Prednisolona, fase crónica daño articular</b>	
Niños	Dosis: 0,1-2 mg/kg/día vo fraccionados c/6 a 8 h; dosis máxima diaria, 60 mg
Adultos	Dosis: 5-60 mg vo c/24 h; dosis máxima diaria, 80 mg
Gestantes	C <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	Hipersensibilidad, infección micótica, infección activa o reciente por varicela o sarampión. Evite suspenderla abruptamente si se ha administrado por más de una semana. No dar esteroides a niños menores de 3 años de edad. No dar esteroides en la fase aguda o subaguda (0 a 90 días).
<b>Tramadol, fase aguda</b>	
Niños	Dosis: 1 a 2 mg/kg/dosis vo c/6 a 8 h; dosis máxima diaria, 2 mg/kg/dosis
Adultos	Dosis: 100 mg vo c/6 a 8 h; dosis máxima diaria, 400 mg/día
Gestantes	C <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, conducta suicida, intoxicación aguda por alcohol. No usar concomitantemente con hipnóticos, analgésicos opioides, fármacos psicotrópicos; no administrar a pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa o que los hayan tomado en los últimos 14 días.

<b>Metotrexato, fase crónica con daño articular</b>	
Niños mayores de 2 años de edad	Dosis: 10 mg/m <sup>2</sup> subcutáneos administrados una vez a la semana; dosis máxima diaria, 10 mg/m <sup>2</sup> subcutáneos una vez a la semana
Adultos	Dosis: 7,5-25 mg vo cada semana (iniciar con 7,5-10 mg durante cuatro semanas y aumentar 2,5 a 5 mg cada 2 a 6 semanas). Acompañar el tratamiento con ácido fólico 5-10 mg/semana. Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Puede administrarse por vía parenteral.
Gestantes	D <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	Insuficiencia renal, hepatopatía, leucopenia < 3.000/mm <sup>3</sup> , trombocitopenia <100.000 mm <sup>3</sup> , adulto mayor de 65 años de edad, neoplasia, embarazo o problemas de fertilidad, historia de drogadicción, alcoholismo crónico, EPOC, otras infecciones agudas o crónicas.
<b>Nefopam</b>	
Niños	No se recomienda.
Adultos	Dosis: iniciar con 60 mg (adultos mayores, 30 mg); dosis máxima diaria, 300 mg
Gestantes	D <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	En el primer trimestre es teratógeno; en el segundo y tercer trimestre afecta el crecimiento y desarrollo funcional del feto o podría ejercer efectos tóxicos en los tejidos fetales si se administra poco antes del término del embarazo o durante el parto; pueden ocasionar efectos adversos en el parto o en el neonato después del alumbramiento. Está contraindicado en casos con trastornos convulsivos e infarto de miocardio.

<b>Gabapentina</b>	
Niños de 6 y más años de edad	Dosis: iniciar 10-15 mg/kg/día fraccionados c/8 h los primeros 3 d; luego 25-35 mg/kg/d fraccionados cada 8 h. Dosis máxima diaria, 50 mg/kg/día. El tratamiento debe ser secuencial.
Adolescentes	Dosis: 300-400 mg/día; dosis máxima diaria, 50 mg/kg/día
Adultos	Dosis: iniciar con 900 mg/día fraccionados en tres tomas; dosis máxima diaria, 3,6 g El inicio del tratamiento debe hacerse de forma secuencial.
Gestantes	D <sup>a</sup>
Contraindicaciones y precauciones	<p>Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los conservantes. La suspensión del fármaco debe ser gradual. No se han estudiado adecuadamente los efectos a largo plazo (más de 36 semanas), se desconocen los efectos en el aprendizaje, la inteligencia y el desarrollo de niños y adolescentes. Los beneficios de un tratamiento prolongado deben sopesarse frente a los riesgos potenciales de este tipo de tratamiento.</p> <p>Vigilar la aparición de comportamientos suicidas.</p> <p>Efectos secundarios: infección viral (muy frecuente); neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario y otitis media (frecuentes); trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia (frecuente). Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia y aumento del apetito; trastornos psiquiátricos: hostilidad, confusión y debilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo y pensamientos anormales (frecuentes).</p> <p>Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareos y ataxia (muy frecuentes). Convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblores, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento, disminución o ausencia de reflejos (frecuentes).</p> <p>Trastornos del oído y del laberinto: Vértigos (frecuente).</p> <p>Trastornos vasculares: hipertensión y vasodilatación (frecuentes).</p> <p>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disnea, bronquitis, faringitis, resfriado y rinitis (frecuentes).</p> <p>Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas, anormalidades dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o garganta y flatulencia (frecuentes).</p> <p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema facial, púrpura, erupción, prurito y acné (frecuentes).</p> <p>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia, dolor de espalda y calambres (frecuentes).</p> <p>Trastornos renales y urinarios: incontinencia (frecuente).</p> <p>Trastornos del sistema reproductor (como dificultad para mantener la erección) y de la mama (frecuente).</p> <p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Fatiga y fiebre (muy frecuentes). Edema generalizado o periférico, anormalidades en el caminar, astenia, dolor, malestar, y síndrome gripal (frecuentes).</p>

Pregabalina	
Niños	No se han realizado estudios de seguridad y eficacia.
Adultos	Dosis: 150 mg/día La dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días y, si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg/día después de un intervalo adicional de 7 días. Dosis máxima diaria: 600 mg
Gestantes	No existe información suficiente sobre sus efectos en el embarazo.
Contraindicaciones y precauciones	La pregabalina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Algunos diabéticos pueden ganar peso durante el tratamiento con pregabalina y pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante. Se ha asociado a mareos y somnolencia. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o se dediquen a otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo para seres humanos. Por tanto, la pregabalina no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz. Se desconoce si la pregabalina se excreta en la leche materna humana; sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna mientras se use ese medicamento.

<sup>a</sup> Definiciones de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) de las categorías de riesgo en el embarazo

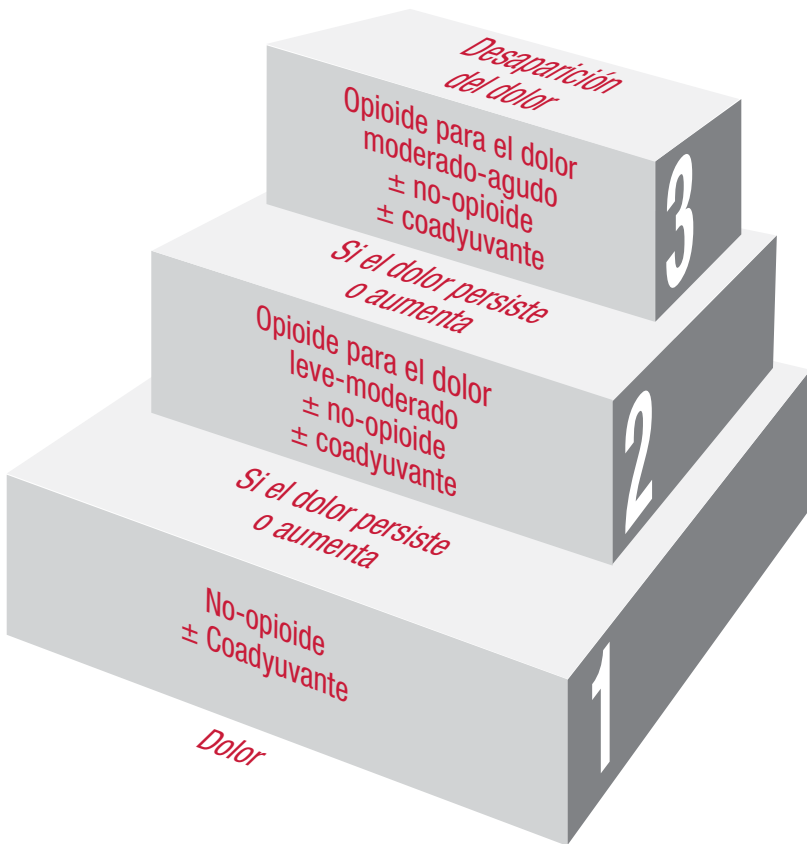
- **A:** Los estudios controlados en mujeres no muestran riesgo para el feto durante el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal aparece remota.
- **B:** Los estudios en animales no indican riesgo para el feto y no existen estudios controlados en humanos. Los estudios en animales sí indican un efecto adverso para el feto, pero, en estudios bien controlados con mujeres gestantes no se ha demostrado riesgo fetal.
- **C:** Los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratógenos o embriocidas, pero no existen estudios controlados con mujeres o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres.
- **D:** Existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, pero en ciertos casos (por ejemplo, en situaciones amenazantes o enfermedades graves en las cuales no se pueden utilizar medicamentos más seguros o los que se pueden utilizar son ineficaces), los beneficios pueden hacer el medicamento aceptable a pesar de sus riesgos.
- **X:** Los estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia con seres humanos o son aplicables las dos situaciones, y el riesgo supera claramente cualquier posible beneficio.

## Anexo 2. Escala analgésica de la OMS

La estructura básica de la escalera analgésica tiene tres escalones, como sigue:

- 1) Escalón primero o inferior (dolor leve): no opioides  $\pm$ coadyuvantes.
- 2) Escalón segundo o intermedio (dolor moderado): opioides suaves  $\pm$ no opioides  $\pm$ coadyuvantes.
- 3) Escalón tercero o superior (dolor grave): opioides fuertes  $\pm$ no opioides  $\pm$ coadyuvantes.

**Figura 5. Escalera analgésica de la OMS de tres peldaños**





### Anexo 3. Estrategia de búsqueda de literatura científica

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda de literatura científica utilizada para el desarrollo de la sección 8 del documento “Otras arbovirosis de potencial epidémico”. Para cada tema, se realizó una búsqueda relacionada con el manejo clínico, el diagnóstico por laboratorio y la existencia de vacuna. La consulta se realizó en los meses de septiembre y octubre de 2016. Se incluyeron publicaciones realizadas entre 1980 y 2016. El detalle de cada algoritmo utilizado y las bases de datos consultadas se mencionan en la siguiente tabla.

Temas	Algoritmo de búsqueda	Base de datos
<p><b>Virus del Nilo Occidental</b></p>	<p>((("west nile virus"[MeSH Terms] OR ("west"[All Fields] AND "nile"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "west nile virus"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) AND Review[ptyp]) OR ((("west nile virus"[MeSH Terms] OR ("west"[All Fields] AND "nile"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "west nile virus"[All Fields]) AND ("clinical laboratory techniques"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "laboratory"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "clinical laboratory techniques"[All Fields] OR "laboratory"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "laboratory diagnosis"[All Fields] AND Review[ptyp])) OR ((("west nile virus"[MeSH Terms] OR "west"[All Fields] AND "nile"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "west nile virus"[All Fields]) AND (clinical[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND Review[ptyp]) AND Review[ptyp]</p>	<p>PubMed/NCBI Cochrane Library LILACS</p>
<p><b>Fiebre amarilla</b></p>	<p>((("yellow fever"[MeSH Terms] OR ("yellow"[All Fields] AND "fever"[All Fields]) OR "yellow fever"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) AND Review[ptyp]) OR ((("yellow fever"[MeSH Terms] OR ("yellow"[All Fields] AND "fever"[All Fields]) OR "yellow fever"[All Fields]) AND ("clinical laboratory techniques"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "laboratory"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "clinical laboratory techniques"[All Fields] OR "laboratory"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "laboratory diagnosis"[All Fields] AND Review[ptyp])) OR ((("yellow fever"[MeSH Terms] OR ("yellow"[All Fields] AND "fever"[All Fields]) OR "yellow fever"[All Fields]) AND (clinical[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND Review[ptyp]) AND Review[ptyp]</p>	<p>PubMed/NCBI Cochrane Library LILACS</p>

Temas	Algoritmo de búsqueda	Base de datos
Fiebre de Oropouche	((“oropouche”[All Fields] AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccines”[All Fields] OR “vaccine”[All Fields])) OR (“oropouche”[All Fields] AND (“clinical laboratory techniques”[MeSH Terms] OR (“clinical”[All Fields] AND “laboratory”[All Fields] AND “techniques”[All Fields] OR “clinical laboratory techniques”[All Fields] OR (“laboratory”[All Fields] AND “diagnosis”[All Fields]) OR “laboratory diagnosis”[All Fields]))) OR (oropouche[All Fields] AND (clinical[All Fields] AND (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields])))	PubMed/NCBI Cochrane Library LILACS
Encefalitis equina del Este	(((“encephalomyelitis, eastern equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “eastern”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “eastern equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“eastern”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “eastern equine encephalitis”[All Fields] AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccines”[All Fields] OR “vaccine”[All Fields])) OR ((“encephalomyelitis, eastern equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “eastern”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “eastern equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“eastern”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “eastern equine encephalitis”[All Fields]) AND (“clinical laboratory techniques”[MeSH Terms] OR “clinical”[All Fields] AND “laboratory”[All Fields] AND “techniques”[All Fields]) OR “clinical laboratory techniques”[All Fields] OR (“laboratory”[All Fields] AND “diagnosis”[All Fields]) OR “laboratory diagnosis”[All Fields]))) OR ((“encephalomyelitis, eastern equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “eastern”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “eastern equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“eastern”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “eastern equine encephalitis”[All Fields]) AND (clinical[All Fields] AND (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields])))	PubMed/NCBI Cochrane Library LILACS

Temas	Algoritmo de búsqueda	Base de datos
<b>Encefalitis equina del Oeste</b>	(((“encephalomyelitis, western equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “western”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “western equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“western”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “western equine encephalitis”[All Fields]) AND (clinical[All Fields] AND (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields]))) OR ((“encephalomyelitis, western equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “western”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “western equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“western”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “western equine encephalitis”[All Fields]) AND (“clinical laboratory techniques”[MeSH Terms] OR (“clinical”[All Fields] AND “laboratory”[All Fields] AND “techniques”[All Fields]) OR “clinical laboratory techniques”[All Fields] OR (“laboratory”[All Fields] AND “diagnosis”[All Fields]) OR “laboratory diagnosis”[All Fields])))) OR ((“encephalomyelitis, western equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “western”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “western equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“western”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “western equine encephalitis”[All Fields]) AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccines”[All Fields] OR “vaccine”[All Fields]))	PubMed/NCBI Cochrane Library LILACS
<b>Encefalitis equina venezolana</b>	(((“encephalomyelitis, venezuelan equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “venezuelan”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “venezuelan equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“venezuelan”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “venezuelan equine encephalitis”[All Fields]) AND (clinical[All Fields] AND (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields]))) OR ((“encephalomyelitis, venezuelan equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “venezuelan”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “venezuelan equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“venezuelan”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “venezuelan equine encephalitis”[All Fields]) AND (“clinical laboratory techniques”[MeSH Terms] OR (“clinical”[All Fields] AND “laboratory”[All Fields] AND “techniques”[All Fields]) OR “clinical laboratory techniques”[All Fields] OR (“laboratory”[All Fields] AND “diagnosis”[All Fields]) OR “laboratory diagnosis”[All Fields])))) OR ((“encephalomyelitis, venezuelan equine”[MeSH Terms] OR (“encephalomyelitis”[All Fields] AND “venezuelan”[All Fields] AND “equine”[All Fields]) OR “venezuelan equine encephalomyelitis”[All Fields] OR (“venezuelan”[All Fields] AND “equine”[All Fields] AND “encephalitis”[All Fields]) OR “venezuelan equine encephalitis”[All Fields]) AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccines”[All Fields] OR “vaccine”[All Fields]))	PubMed/NCBI Cochrane Library LILACS



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



**Organización  
Mundial de la Salud**  
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS **Américas**

