



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

“Comportamiento epidemiológico de la transmisión de Dengue en el Estado de México antes y durante la pandemia de COVID-19”

Tesis

Para obtener el título de
Medica Veterinaria Zootecnista

PRESENTA:
GIULIANA MODICA RAMÍREZ

Asesores:
Dra. en C. A y R. N. Imelda Medina Torres
M.A.S.S. Gabriela Soto Serrano
Dra. en C. Celene Salgado Miranda

Toluca, Estado de México, Junio de 2023

ÍNDICE

Página

ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	iii
ÍNDICE DE MAPAS.....	v
RESUMEN.....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	5
Agente causal.....	5
Vectores.....	7
Modo de transmisión.....	8
Patogenia.....	10
Clasificación del Dengue.....	13
Cuadro clínico.....	16
Factores de riesgo.....	19
Métodos de diagnóstico.....	21
Tratamiento.....	29
Medidas de prevención	32
III. JUSTIFICACIÓN.....	36
IV. HIPÓTESIS.....	37
V. OBJETIVOS.....	38
VI. MATERIAL.....	39
VII. MÉTODOS.....	40
VII. LÍMITE DE ESPACIO.....	42
VIII. LÍMITE DE TIEMPO.....	43
IX. RESULTADOS	44
X. DISCUSIÓN	61
XI. CONCLUSIONES	64
XII. LITERATURA CITADA	65

XIII. ANEXOS.....72

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Tendencia del Dengue en el Estado de México desde el año 2002 hasta el año 2022.....	52
Gráfica 2. Canal endémico de Dengue en el Estado de México, para el año 2022.....	53
Gráfica 3. Comparación de los casos de Dengue autóctonos e importados en el Estado de México durante el año 2022.....	53
Gráfica 4. Sintomatología de los casos probables y confirmados de Dengue en el Estado de México durante el año 2022.....	54
Gráfica 5. Casos de Dengue en el Estado de México por grupo de edad y sexo durante el año 2022.....	55
Gráfica 6. Casos probables, casos confirmados e índice larvario en el Estado de México por semana epidemiológica durante el año 2022.....	55
Gráfica 7. Porcentaje de casos de Dengue No Grave (DNG), Dengue Con Signos De Alarma (DCSA) y Dengue Grave (DG) en el Estado de México durante el año 2022.....	56
Gráfica 8. Porcentaje de positividad por RT-PCR de acuerdo con el número de casos probables de Dengue.....	57
Gráfica 9. Días transcurridos desde la fecha de inicio de los síntomas de Dengue hasta la fecha de atención médica en el Estado de México durante el año 2022.....	57
Gráfica 10. Días transcurridos desde la fecha de atención médica hasta la fecha de notificación de casos de Dengue en la plataforma SINAVE de Enfermedades Transmitidas por Vector (ETVs) en el Estado de México durante el año 2022.....	58
Gráfica 11. Días transcurridos desde la fecha de atención médica en pacientes con Dengue hasta la fecha de toma de muestra en el Estado de México durante el año 2022.....	58
Gráfica 12. Casos de Dengue y casos de COVID-19 por semana ocurridos en el Estado de México durante los años 2020, 2021 y 2022.....	62
Gráfica 13. Casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Tejupilco de Hidalgo por semana epidemiológica durante el año 2022.....	66

Gráfica 14. Casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Rincón de López por semana epidemiológica durante el año 2022.....67

Gráfica 15. Casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Villa Luvianos por semana epidemiológica durante el año 2022.....68

Gráfica 16. Casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de San Miguel Ixtapan por semana epidemiológica durante el año 2022.....69

ÍNDICE DE MAPAS

Mapa 1. Incidencia de los casos confirmados de Dengue en México por estado en el año 2022.....	60
Mapa 2. Distribución geográfica de casos probables y confirmados de Dengue en el Estado de México durante el año 2022.....	61
Mapa 3. Distribución geográfica de la circulación de los serotipos de Dengue en el Estado de México durante el año 2022.....	61
Mapa 4. Frecuencia de casos de COVID-19 por estado en la República Mexicana durante el año 2022.....	63
Mapa 5. Distribución geográfica de los casos de COVID-19 en el Estado de México durante el año 2022.....	64
Mapa 6. Ubicación geográfica de los casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Tejupilco de Hidalgo.....	65
Mapa 7. Ubicación geográfica de los casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Rincón de López, municipio de Tejupilco.....	67
Mapa 8. Ubicación geográfica de los casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Villa Luvianos, municipio Luvianos.....	68
Mapa 9. Ubicación geográfica de los casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de San Miguel Ixtapan.....	69

RESUMEN

El Dengue representa la arbovirosis más común a nivel global, ya que se estima que más de la mitad de la población mundial vive en zonas endémicas. Según la OMS, se reportan de 100 a 400 millones de casos cada año en más de 120 países, siendo América Latina la más afectada después del Sudeste Asiático. En países como México, donde el Dengue es endémico, la presentación de la COVID-19 ha desencadenado una sindemia, es decir la presentación de dos epidemias de manera simultánea. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar geográfica y epidemiológicamente la presencia de casos autóctonos y brotes de Dengue, así como su relación con la presencia de casos de COVID-19 en el Estado de México durante el año 2022. A través del Programa de Georreferenciación en Salud, EpiInfo 7® se ubicaron geográficamente los casos confirmados de Dengue mediante las coordenadas de ubicación del domicilio de los pacientes infectados para la posterior elaboración de mapas y se identificó la procedencia de los mosquitos a través del formato de captura de la especie y de los resultados de laboratorio. En el Estado de México el Dengue presentó una tendencia ascendente en los últimos 10 años, especialmente a partir del 2016 hasta el 2022, con un total de 1283 casos confirmados. La enfermedad se ubicó en la zona de epidemia durante las semanas epidemiológicas: 11, 15, 16, de la 18 a la 25, de la 27 a la 29 y de la 32 a la 41. La fiebre representó el síntoma más común, seguida de cefalea, mialgias, artralgias y dolor retro ocular. Los casos se presentaron mayormente en el sur del Estado, principalmente en los municipios de Tejupilco, Luvianos, Amatepec, Tlatlaya, San Simón de Guerrero, Malinalco y Zacazonapan. Por otro lado, en el mismo año el Estado de México fue el que presentó la mayor incidencia de casos de COVID-19 a nivel nacional después de la Ciudad de México, particularmente en el sector nororiental del Estado y en municipios conurbados con la Ciudad de México. La enfermedad inició su circulación a partir del 28 de febrero del 2020, verificándose un pico de casos a finales del año 2021 y a continuación un descenso gradual hasta el año 2022. En el estudio se identificó una relación inversamente proporcional entre el Dengue y la COVID-19, debido a que el incremento del movimiento poblacional causado por la disminución de los casos de COVID-19 y de las restricciones de cuarentena provocaron un aumento de los casos de Dengue en vista de la mayor exposición al vector transmisor. Adicionalmente, la superposición de los síntomas que comparten ambas enfermedades en las etapas tempranas, al igual que la reactividad cruzada de las pruebas serológicas, dificultan el diagnóstico y la identificación temprana de los casos de una enfermedad u otra o, inclusive, de coinfecciones, que resultan en cuadros clínicos más severos y complicaciones del estado de salud, especialmente en pacientes con comorbilidades crónicas.

Palabras clave: Dengue; sindemia; COVID-19; México; epidemia

I. INTRODUCCIÓN

El Dengue representa la arbovirosis (enfermedad producida por virus transmitidos a través de la picadura de artrópodos), más común a nivel mundial y la de mayor reto para la salud pública en términos de morbilidad, mortalidad e impacto económico (Vargas-Navarro *et al.*, 2021).

La enfermedad ha sido reportada en más de 120 países, por lo que más de la mitad de la población mundial vive en zonas endémicas de la enfermedad, viéndose mayormente perjudicadas las personas que viven en las regiones tropicales y subtropicales del planeta. Según la OMS, cada año se producen de 100 a 400 millones de casos de Dengue, siendo el Sudeste Asiático, seguido de América Latina, los más afectados (OPS, 2023).

La amenaza del Dengue en Europa ha aumentado en los últimos años, ya que la presentación de algunos casos de transmisión local en Croacia, Francia y Portugal y el aumento de la enfermedad en otros 14 países europeos han demostrado que la transmisión es posible en diferentes zonas del continente europeo, caracterizadas por la presencia de *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus* (García-Rejón *et al.*, 2021).

Los padecimientos presentados por los individuos afectados pueden variar desde manifestaciones febriles asintomáticas hasta complicaciones como el dolor muscular y articular, la mialgia, la erupción cutánea, los episodios hemorrágicos y el shock circulatorio (OPS, 2023).

El vector encargado de la transmisión del virus del Dengue es el mosquito hembra de la especie *Aedes aegypti* en mayor medida y por el mosquito de la especie *Aedes albopictus* en menor grado, ambos de gran importancia económica y epidemiológica, además de ser responsables de la propagación de otras enfermedades, como Chikungunya, Fiebre Amarilla y Zika (García-Rejón *et al.*, 2021).

El continente americano se considera hiperendémico para los cuatro serotipos del Dengue, siendo los más prevalentes el DENV-1 y 2 en nuestro país, igualmente considerado endémico y afectado por un número cada año más alto de defunciones (OPS, 2020). México sigue representando uno de los países mayormente afectados, especialmente en las regiones del Pacífico y del Golfo de México. El 72% de los casos confirmados en México durante el año 2021-2022 corresponden al Estado de México, Tabasco, Chiapas, Veracruz y Guerrero (Secretaría de Salud, 2022b).

Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas, se calcula que aproximadamente 500,000 millones de individuos al año padecen las manifestaciones del cuadro clínico más severo de la enfermedad, conocido como Dengue grave y caracterizado por sintomatología potencialmente mortal, especialmente en aquellos individuos afectados por más de un serotipo en el curso de sus vidas. Actualmente el Dengue grave es una de las principales causas de hospitalización y muerte en niños y adultos de países asiáticos y latinoamericanos. Al año, se calculan 25,000 muertes asociadas a la enfermedad (OPS, 2023).

Existen diversos factores determinantes que contribuyen al desarrollo de la actual epidemia del Dengue en nuestro país, ya que las condiciones que en el pasado permitieron la erradicación del vector han cambiado radicalmente. Los fenómenos demográficos, económicos y sociales son el ejemplo más claro, ya que se encuentran estrechamente relacionados con el crecimiento exponencial de los centros urbanos, el establecimiento de las poblaciones en regiones donde la proliferación del vector se ve naturalmente favorecida, así como el fracaso de los servicios públicos (agua potable, sistema de drenaje, recolección de basura, entre otros) ante el exacerbado incremento de la densidad poblacional. Otros factores a considerar durante los últimos años son el aumento de la movilización de poblaciones de una zona a otra y, por ende, del mismo vector, así como la producción masiva de artículos (como botellas, frascos, llantas y latas) que representan un foco de reproducción ideal para el mosquito (Roiz *et al.*, 2018).

A pesar de la creación de la Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y el Control del Dengue (EGI-Dengue) en la Región de las Américas, por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la divulgación de diversas estrategias por parte de las autoridades sanitarias para limitar la proliferación del vector (centradas en atacar la fase larvaria o adulta del mismo), factores como la elevación de los costos de dichas estrategias, la escasa participación de la comunidad en la adopción de las medidas preventivas, la solicitud de asistencia médica en estadíos ya muy avanzados de la enfermedad por parte de los pacientes y la dificultad en la distinción temprana de la enfermedad de otros padecimientos que provocan síndrome febril agudo, hacen que el Dengue siga formando parte del marco de las prioridades nacionales, con el riesgo concreto de que la gravedad de sus formas más severas represente una urgencia epidemiológica a la cual los servicios médicos y sanitarios no son capaces de responder eficazmente (OPS, 2022a).

Aunque uno de los factores que explicarían el descenso de los casos de Dengue es la imposición de medidas de distanciamiento social y encierro para limitar la transmisión del SARS-CoV-2 y la presentación de la COVID-19, el mismo es causal actualmente, tanto en México como en otras regiones afectadas por el Dengue, de lo que se conoce como sindemia, es decir la suma de dos o más epidemias o brotes que se presentan al mismo tiempo en una población. México presenta las condiciones climáticas y ambientales que favorecen la presentación simultánea de las dos enfermedades, razón por la cual los estados que presentan el mayor número de casos por COVID-19 son los que al mismo tiempo presentan el mayor número de casos por Dengue (Sánchez-de la Cruz *et al.*, 2020).

Identificado por primera vez en Wuhan, Hubei, China, en diciembre de 2019, el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) es el responsable de la enfermedad denominada COVID-19 (acrónimo del inglés *Coronavirus Disease-2019*), la cual nace como un brote de neumonías y enfermedades respiratorias relacionadas y que en pocas semanas se convirtió en un problema sanitario de nivel global por ser una zoonosis desconocida (transmitida de murciélagos o pangolines a humanos) y sin precedentes, lo cual llevó a la OMS a la declaración de una pandemia en marzo de 2020. Antes de la aparición de este nuevo virus, se sabía que sólo seis coronavirus causaban patologías en los humanos, verificándose brotes de enfermedades respiratorias mortales del 2002 al 2003 y del 2012 al 2015. En el caso de la COVID-19, la magnitud de la emergencia sanitaria fue tal que solo

cinco meses después del inicio de la pandemia se contabilizaban ya cinco millones de casos, con más de 300,000 muertes en 210 países de todo el mundo, con graves afectaciones en la salud y economía mundial (Tang *et al.*, 2020).

Durante la pandemia México ha experimentado diferentes “olas” de COVID-19 (cinco en total, desde la Semana Epidemiológica 08 de 2020 hasta la Semana Epidemiológica 22 de 2022), caracterizadas por escenarios clínicos y epidemiológicos distintos, siendo las variantes en circulación hasta ahora identificadas la Alfa, Beta, Gamma, Delta y Ómicron. Esta última sigue siendo la predominante hasta la fecha y se caracteriza por una mayor rapidez de transmisión, pero a la vez, por una menor gravedad en la presentación clínica y con menores tasas de ocupación hospitalaria (Secretaría de Salud, 2022a).

Aunque se estima que entre las personas que desarrollan síntomas, el 80% se recupera de la enfermedad sin necesidad de tratamiento hospitalario, el 15% desarrolla una enfermedad grave con requerimientos de oxígeno y solo el 5% alcanza un estado crítico que requiere cuidados intensivos, se calcula que entre el 10 y el 20% de los individuos que han contraído la enfermedad (especialmente los mayores de edad, los que padecen de enfermedades crónicas, los que no han recibido vacunación y los fumadores) pueden seguir experimentando durante años síntomas persistentes (fatiga crónica, dificultad respiratoria y problemas de salud mental), lo que se conoce como COVID-19 largo o prolongado (Pérez, 2020).

América es la segunda región de la OMS con más casos acumulados registrados por COVID-19 después de Europa y la más afectada en términos de defunciones. Es importante recalcar que los altos índices de obesidad y diabetes y/o hipertensión que registra la población mexicana son factores importantes en el desarrollo de la forma severa de la enfermedad, ya que las agravantes asociadas a estas patologías (como la afectación de la fisiología respiratoria, alteraciones inflamatorias y el deterioro de la respuesta inmune) pueden incrementar al doble las posibilidades de evolución a cuadros graves (Secretaría de Salud, 2022a).

Una de las consecuencias más relevantes de la sindemia de Dengue y COVID-19 a nivel clínico es el riesgo de coinfección, la cual se presenta en aquellos pacientes que padecen las dos infecciones simultáneamente, verificándose en algunos casos cierta complicación del estado de salud general. El reto más concreto en estas circunstancias es representado por la similitud de las manifestaciones clínicas que caracterizan a ambas enfermedades, especialmente en la fase temprana, como fiebre, mialgias, dolores articulares, cefaleas, letargo, dolores abdominales y manifestaciones cutáneas, entre otros. Lo anterior dificulta el diagnóstico de aquellos pacientes que no manifiestan síntomas más específicos, limitando así la aplicación de un tratamiento oportuno e incentivando, especialmente en individuos afectados por comorbilidades crónicas, la necesidad de hospitalizaciones y de cuidados intensivos. Las coinfecciones también tienen serias implicaciones para el sistema de salud, con el consecuente fracaso en la aplicación de medidas sanitarias y preventivas oportunas que limiten la transmisión de ambas enfermedades (Malavige *et al.*, 2022).

Es de gran utilidad que el personal médico tenga la capacidad de eficientar la atención de primer contacto, identificando las principales diferencias sintomatológicas entre las dos

enfermedades. Algunas diferencias son el dolor articular, náuseas y vómito, sangrado de nariz y encías, intolerancia a la luz, sudoración y dolor retroocular en el caso del Dengue, así como tos, dolor de garganta, estornudos, congestión nasal, falta de aire, diarrea y pérdida de olfato en el caso de la COVID-19 (Saddique *et al.*, 2020).

Sin embargo, resulta evidente que el diagnóstico basado únicamente en la observación clínica no es suficiente, por lo que las pruebas de laboratorio son la herramienta más eficaz para la detección del agente causal y la formulación de un diagnóstico diferencial. Para la confirmación de los casos sospechosos de Dengue la prueba serológica basada en la detección de anticuerpos IgM contra el virus es la más utilizada, mientras que la prueba de RT-PCR se considera la más eficaz para el diagnóstico de COVID-19, aunque para este último recientemente se ha extendido el uso de pruebas basadas en la detección antigénica del agente, debido a su rapidez en comparación con las pruebas moleculares. No obstante, aunque los casos de coinfección son posibles, se ha postulado que el uso de pruebas serológicas rápidas genera tanto resultados falsos positivos de Dengue en pacientes con COVID-19, como resultados falsos positivos de COVID-19 en pacientes con Dengue, a causa de la reactividad cruzada que se produce entre los dos virus. Según varios estudios, esto se debe a la unión de los anticuerpos contra el DENV al dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2, así como a la unión de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 al dominio de unión al receptor del DENV. Además, se ha observado que los anticuerpos contra el DENV presentan reacción cruzada con la proteína de espiga del SARS-CoV-2 y que los anticuerpos contra el mismo son capaces de neutralizar el virus del Dengue. Lo anterior pone de manifiesto el riesgo que implica el uso de pruebas serológicas rápidas en regiones donde el Dengue es considerado endémico y los recursos diagnósticos son limitados, especialmente en la fase temprana de la infección (Dutta *et al.*, 2023).

Recientemente se ha propuesto una alternativa diagnóstica con altos porcentajes de especificidad y sensibilidad, y además con bajos costos, para auxiliar al personal médico en la distinción de las etapas iniciales de las dos enfermedades, especialmente útil en aquellas regiones que no cuentan con la infraestructura médica o laboratorial para generar un número suficiente de pruebas de diagnóstico molecular. Esta estrategia consiste en la realización de biometrías hemáticas en las que se pueden identificar diferencias en los parámetros hematológicos al inicio de ambas enfermedades, especialmente en el conteo de neutrófilos y plaquetas, ya que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan elevación tanto de neutrófilos como de plaquetas, mientras que la infección por Dengue se caracteriza por una disminución, especialmente de las plaquetas (Osuna-Ramos *et al.*, 2022).

II. REVISIÓN DE LITERATURA

Agente causal

El virus del Dengue es miembro del género *Flavivirus* y de la familia *Flaviviridae*. Al menos 30 de los 68 agentes virales pertenecientes a este grupo producen enfermedad en los seres humanos. Se trata de un virus pequeño, con un diámetro de 50 nm y un ARN monocatenario positivo de aproximadamente 11 kilobases de longitud como genoma. Los viriones son esféricos y poseen una nucleocápside con simetría cúbica encerrada por una envoltura lipoproteica de forma icosaédrica que obtienen de las células del hospedero y sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. El genoma del virus del Dengue tiene una longitud de 11,644 nucleótidos y está compuesto por tres genes de proteínas estructurales que codifican la nucleocápside o proteína del núcleo (C), una proteína asociada a la membrana (M), una proteína de la envoltura (E) y siete genes de proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5). Los estados infecciosos y no infecciosos del DENV maduro e inmaduro dependen de los cambios conformacionales de las proteínas M y E a diferentes niveles de pH ambiental. Aunque hay relativamente poca información disponible sobre las estructuras moleculares de las proteínas no estructurales, se sabe que la glicoproteína de la envoltura NS1 tiene importancia diagnóstica y patológica, ya que contribuye a la replicación del ARN viral y a la defensa viral a través de la inhibición de la activación del complemento, además de que está asociada a la actividad de hemaglutinación y neutralización viral. Por otro lado, NS2A y NS4B participan en la formación de una parte del complejo de replicación (Liao *et al.*, 2019).

Los virus del Dengue forman un grupo distinto dentro del género *Flavivirus* con base en ciertas características antigénicas y biológicas. Como mencionado anteriormente, existen cuatro serotipos de virus, que se designan como DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Se sabe que la infección producida por cualquiera de los serotipos confiere inmunidad de por vida ante ese serotipo en particular y que, aunque los cuatro serotipos son antigénicamente similares, son lo suficientemente diferentes como para provocar una protección cruzada durante sólo unos meses tras la infección por cualquiera de ellos. La infección secundaria con otro serotipo o las infecciones múltiples con diferentes serotipos conducen a la forma grave de la enfermedad. Existe una considerable variación genética dentro de cada serotipo en forma de "subtipos" o "genotipos" filogenéticamente distintos. En la actualidad, pueden identificarse tres subtipos para el DENV-1, seis para el DENV-2 (uno de los cuales se encuentra en primates no humanos), cuatro para el DENV-3 y cuatro para el DENV-4, siendo uno de ellos, una vez más, exclusivo de primates no humanos (Torres *et al.*, 2018).

Por otro lado, el agente causal de la COVID-19 (SARS-CoV-2) es un virus ARN monocatenario de sentido positivo perteneciente a la familia *Coronaviridae*, del género *Betacoronavirus*. Es esférico, envuelto y su genoma codifica para 16 proteínas no estructurales (nsp1-16) y 4 proteínas estructurales (S, E, M y N). Una de las proteínas más relevantes es la proteína de espiga (S), ya que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del hospedero para llevar a cabo la infección, además de que es determinante para el tropismo viral y fundamental en la inducción de la inmunidad humoral y celular por ser la proteína blanco de los anticuerpos neutralizantes. El SARS-CoV-2

pertenece al orden *Nidovirales*, por lo que tiene una menor tasa de mutación con respecto a otros virus ARN que no poseen un mecanismo para corregir los errores (cambios en las bases nitrogenadas del ARN en el proceso de adición de nucleótidos) durante la replicación del genoma viral. Sin embargo, la enzima del SARS-CoV-2 encargada de dichas correcciones falla con suficiente frecuencia como para generar un amplio espectro de mutaciones, las cuales desencadenan la generación de variantes virales con diferencias genéticas que, aunque en ocasiones no tienen ningún impacto, en otras confieren mayor transmisibilidad, mayor virulencia, mayor letalidad o una mejor evasión de la respuesta inmune (Wu y McGoogan, 2020).

Actualmente se dispone de un esquema de clasificación de variantes del SARS-CoV-2 que consta de cuatro clasificaciones:

- Variantes de bajo monitoreo (variantes no detectadas en la actualidad o con bajas tasas de circulación, pero con potenciales impactos sobre las medidas sanitarias aprobadas o sobre la gravedad de la presentación clínica):
 - Alpha (linajes B.1.1.7 y Q)
 - Beta (linajes B.1.35 y descendientes)
 - Gamma (linajes P.1 y descendientes)
 - Delta (linajes B.1.617.2 y AY)
 - Epsilon (B.1.43 y B.1.43)
 - Eta (B.1.52)
 - Iota (B.1.53)
 - Kappa (B.1.617.1)
 - 1.617.3
 - Mu (B.1.621, B.1.621.1)
 - Zeta (P.2) (Secretaría de Salud, 2022a).
- Variantes de interés (variantes que muestran potencial inherente a los cambios en la unión a los receptores, a una mayor resistencia a la neutralización de los anticuerpos y a los tratamientos, a una mayor transmisibilidad o a una mayor virulencia):
 - No se han identificado variantes que pertenezcan a esta categoría (Secretaría de Salud, 2022a).
- Variantes de preocupación (variantes que muestran evidencia de una mayor transmisibilidad, mayor resistencia a la neutralización de los anticuerpos y a los tratamientos, mayor virulencia y dificultad en la detección diagnóstica):
 - Ómicron (linajes B.1.1.529, BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5) (Secretaría de Salud, 2022a).

- Variantes de gran consecuencia (variantes que muestran evidencia sobre la disminución de la efectividad de las medidas de prevención o las medidas médicas con respecto a las variantes que circularon previamente):
 - No se han identificado variantes que pertenezcan a esta categoría (Secretaría de Salud, 2022a).

Vectores

Varias especies del género *Aedes* intervienen en la transmisión de enfermedades a los seres humanos y en muchos casos más de una especie diferente puede transmitir el mismo patógeno. Por ejemplo, aunque *Aedes aegypti* es el principal vector del virus del Dengue en África y América, *Aedes albopictus* también puede transmitir la enfermedad a los humanos en esas regiones. En la Polinesia Francesa, *Aedes polynesiensis* es un vector endémico del Dengue. También se han atribuido brotes de la enfermedad a *Aedes scutellaris*, una especie nativa de las islas del Archipiélago malayo, Papúa Nueva Guinea y la región del estrecho de Torres (Carrasquilla *et al.*, 2021)

La taxonomía de estos vectores se describe a continuación:

Phyllum: *Artropoda*

Clase: *Insecta*

Orden: *Diptera*

Suborden: *Nematocera*

Familia: *Culicidae*

Subfamilia: *Culicini*

Género: *Aedes*

Subgénero: *Stegomyia*

Grupo: "A"

Especies: *aegypti*, *albopictus*, *stimulans*, *sierrensis*
(Carrasquilla *et al.*, 2021).

Las regiones ideales para la reproducción y supervivencia de los mosquitos transmisores del Dengue son las regiones tropicales y subtropicales, caracterizadas por condiciones climáticas específicas: un alto número de precipitaciones anuales, con duraciones de más de 60 días y lluvias de más de 500 mm, un promedio de temperatura anual superior a 11 °C y porcentajes de humedad del 60-70% (Márquez-Benítez *et al.*, 2019).

Los mosquitos *Aedes* adultos se distinguen de otros tipos de mosquitos por su cuerpo estrecho y típicamente negro, así como patrones de bandas claras y oscuras alternadas en abdomen, tórax y patas. Las hembras se distinguen de los machos por la forma del abdomen, que suele ser puntiagudo en su extremo, así como por sus palpos maxilares (estructuras sensoriales asociadas a las piezas bucales) más cortos que la probóscide. La eficiencia de transmisión que caracteriza al mosquito *Aedes aegypti* radica en que su desarrollo larvario se lleva a cabo en recipientes y objetos de uso doméstico (neumáticos, masetas, bebederos de animales, baldes, botellas, envases a la intemperie, entre otros), lo que ha permitido su adaptación al

entorno humano, razón por la cual su distribución se ha expandido desde su continente de origen, el africano, hasta casi todas las regiones del planeta. Su distribución permanece dentro de los límites de las latitudes 35 hasta 45° norte y 35 hasta 40° sur y, en cuestión de altitud, se suele encontrar en un promedio por debajo de los 1,200 metros, aunque excepcionalmente se ha confirmado su presencia en altitudes de hasta 2,400 m s.n.m. en África y de 2,200 m s.n.m. en América (hasta 1,700 m s.n.m. en México). Es altamente susceptible a temperaturas extremas y climas cálidos secos, aunque muestra cierta resistencia a condiciones climáticas y ambientales adversas (Konowalik y Nosol, 2021).

Por otro lado, si hasta hace poco se le había atribuido a *Aedes albopictus* un menor potencial de transmisión a nivel mundial, además de que no se había demostrado del todo su papel como transmisor del Dengue en América, ahora se sabe que su distribución geográfica ha aumentado considerablemente por su gran capacidad de adaptación a climas imperantes a mayor altitud en las épocas más cálidas del año, tanto que su actividad llega a predominar en comparación con la *Aedes aegypti* en ambientes rurales y zonas peridomésticas, debido a su preferencia por contenedores de agua naturales (agujeros en los troncos de los árboles, bromeliáceas y plantas de bambú). Sin embargo, factores como la presencia de este vector inclusive en contenedores artificiales (como los utilizados por *Aedes aegypti*), así como la resistencia y viabilidad de sus huevos durante meses en ausencia de agua, han permitido su expansión desde el Sudeste asiático y las islas del Pacífico Oriental hasta América, partes de África, norte de Australia y algunos países europeos (Pereira-dos Santos *et al.*, 2018).

El ciclo vital de los mosquitos *Aedes* consta de cuatro fases: huevo, larva, pupa y adulto. Los adultos emergen entre siete días y varias semanas después de la eclosión del huevo, viven de 40 hasta 120 días y son infectantes durante toda su vida. Las hembras son las únicas en poseer un aparato succionador, por lo que son las que se alimentan de sangre humana durante el día (con una actividad máxima al amanecer y al atardecer) para la formación y maduración de los huevos. Éstas producen de 200 a 500 huevos de color blanco y después negro por ovoposición y de forma individual en superficies húmedas o en colecciones de agua umbrías o con poca luz. Tras la inmersión en el agua los huevos eclosionan por tandas, un proceso que puede durar días o semanas, ya que algunos huevos requieren varias inmersiones en agua antes de eclosionar. Los huevos pueden soportar largos períodos de desecación y mantener su viabilidad durante muchos meses, lo que les permite sobrevivir a inviernos fríos y ser transportados a grandes distancias en recipientes secos, todos factores que dificultan el control del vector. Las larvas del género *Aedes* viven en el agua, normalmente colgando boca abajo de la superficie gracias a un tubo o sifón respiratorio que atraviesa la misma para respirar el aire atmosférico. Las larvas sobreviven durante cuatro a diez días alimentándose de organismos unicelulares presentes en los recipientes o comiéndose entre sí. En la última etapa se convierten en pupas, las cuales se transforman a su vez en adultos en un período de dos a cuatro días. A los dos días de emerger del agua, los mosquitos adultos se aparean y las hembras consumen su primera dosis de sangre (Iwamura *et al.*, 2020).

Modo de transmisión

Un mosquito se convierte en vector sólo cuando se llevan a cabo tres etapas fundamentales: la infección del vector a partir de un vertebrado virémico, la replicación y diseminación del

virus en el organismo del artrópodo y la transmisión a un vertebrado receptivo mediante la picadura de un vector infectante. Por lo tanto, para transmitir la infección, el mosquito debe alimentarse de la sangre de un individuo virémico (humanos y quizás también ciertas especies de monos) durante los tres primeros días de la enfermedad. A continuación, el virus extracelular se une a receptores indefinidos en la superficie celular del epitelio del intestino medio del artrópodo, donde comienza su replicación. Tras 24-48 horas, la progenie viral se disemina hacia el hemocele (la cavidad por la que circula la hemolinfa, que forma parte del sistema circulatorio abierto de los invertebrados), para posteriormente infectar tejidos secundarios, incluidas las glándulas salivales. El tiempo que transcurre entre la infección inicial del intestino medio y la transmisión sucesiva del virus por su vector se denomina período de incubación extrínseca (de 7 a 14 días a 25-30 °C). A partir de entonces, el mosquito permanece infectado de por vida, ya que es en el intestino medio donde el genoma viral se estabiliza. Por último, la infección de las glándulas salivales permite la liberación de viriones que serán inoculados por el artrópodo en la piel de un nuevo vertebrado mediante diminutas gotas de saliva. Las células sanguíneas y el plasma son medios importantes para la propagación de los cuatro serotipos del DENV en el hospedero (Burgos-Sojos *et al.*, 2019).

Los individuos infectados presentan viremia desde un días antes y hasta cinco o seis días posteriores a la aparición de la fiebre. Tanto el nivel como la duración de la viremia del hospedero vertebrado son factores que intervienen en la infección del vector. El nivel de viremia necesario para infectar al 50% de los mosquitos difiere entre los serotipos, siendo la dosis infecciosa necesaria menor en el caso de DENV-1 y DENV-2 que en el caso de DENV-3 y el DENV-4, dato útil para prevenir o limitar la transmisión de la enfermedad mediante la producción de vacunas y antivirales. Por otro lado, la duración de la viremia también llega a ser determinante, ya que es improbable que los mosquitos puedan infectarse con cada uno de los cuatro serotipos hasta el sexto día desde el inicio de la enfermedad. Además, parece ser que los hospederos que presentan una viremia temprana elevada tienen mayor probabilidad de ser infecciosos por un período de tiempo más prolongado, por lo que tienen el potencial de infectar a un número mayor de mosquitos (OPS, 2020).

Para la formulación adecuada de estrategias de prevención y control de la enfermedad es importante tener en cuenta que existen otros modos de transmisión del Dengue que se definen como no vectoriales. Ejemplos de estas vías poco comunes son la transmisión vertical de la hembra a los huevos, la transmisión relacionada con las transfusiones, con los trasplantes y con los pinchazos de aguja. Una de las vías de transmisión alternas más analizadas en los últimos años es la transmisión vertical, ya que existen pruebas basadas en aislamiento viral y confirmación molecular en huevos de *Aedes aegypti* que demuestran que los cambios genéticos del vector o del virus pueden facilitar este tipo de transmisión. En otras palabras, existen evidencias de que la transmisión del virus del Dengue se puede producir entre generaciones de mosquitos a partir del desarrollo de huevos infectados. La proliferación desconocida de estos mutantes genéticos puede establecer un mecanismo de reservorio durante la latencia del mosquito en períodos interepidémicos, pero con una participación menor en la transmisión durante los períodos epidémicos. Se trata, por ende, de un modo de transmisión a menudo ignorado que puede conducir a brotes inesperados y a incrementos de los costos asociados al control del vector (Rúa-Uribe *et al.*, 2020).

Por otro lado, la transmisión del SARS-CoV-2 ocurre principalmente de una persona infectada a otra a través de la inhalación de partículas líquidas (desde pequeños aerosoles hasta gotitas respiratorias de mayor tamaño) expulsadas al toser, estornudar, hablar, cantar o inclusive respirar. Además, el virus puede transmitirse a distancias más largas a través de la vía aérea (mediante la inhalación de partículas que permanecen en el aire a lo largo del tiempo y la distancia), aunque no está claro aún hasta qué punto esta vía ha contribuido al desarrollo de la pandemia. La transmisión también puede ocurrir por contacto directo o contacto con objetos contaminados (especialmente superficies públicas), siendo más eficaz en espacios interiores o en aglomeraciones de personas. Los individuos infectados tienen más probabilidades de ser contagiosos durante los primeros siete a diez días de la infección, cuando los niveles de ARN viral de las muestras de las vías respiratorias superiores son los más altos y es más probable que el virus sea detectable. Los datos posteriores sobre la variante Ómicron sugieren que el pico de ARN viral y la mayor probabilidad de diseminación del virus infeccioso pueden producirse un poco más tarde, entre tres y seis días después del inicio de los síntomas (Santos-Sánchez y Salas-Coronado, 2020).

Adicionalmente, existen evidencias sobre la presencia del virus en estado activo en las heces de los individuos infectados incluso después de que el ARN viral ya no es detectable en las muestras de las vías respiratorias superiores, con tiempos de permanencia en el tracto digestivo inclusive superiores, lo cual demuestra que la vía fecal-oral es una vía más de transmisión de la enfermedad, especialmente en zonas rurales caracterizadas por inadecuados procesos de disposición final de los desechos fecales (Pan *et al.*, 2020).

También se ha demostrado la presencia de muestras positivas de RNA del virus en concentraciones muy bajas en las lágrimas de pacientes con cuadros clínicos complicados; sin embargo, la transmisión por fluidos corporales (sangre, orina, semen o secreciones vaginales) no se considera una vía de transmisión del SARS-CoV-2 (Turban *et al.*, 2020). Además, debido a la negatividad presentada por muestras de líquido amniótico, de cordón umbilical y de leche materna en varios estudios, actualmente se descarta la existencia de la transmisión vertical del SARS-CoV-2, por lo que se cree que el contagio de la madre al neonato se da únicamente por medio de la transmisión respiratoria (Qiao, 2020).

Patogenia

La patogénesis del Dengue representa una complicada interacción, aún no del todo comprendida, entre los factores del agente viral (como la virulencia y la transmisibilidad) y los factores del hospedero (como la respuesta inmune, la naturaleza de su estado inmunológico y las características genéticas), la cual determina en gran medida la heterogeneidad de las presentaciones clínicas dentro de la población afectada y cuyo esclarecimiento es fundamental para abordar las preocupaciones específicas sobre la seguridad y eficacia de la vacuna, así como para entender el papel que desempeña el sistema inmunológico en el desarrollo de la enfermedad clínica, especialmente en el caso de los cuadros más severos (CDC, 2021).

Cuando el agente infeccioso se introduce en el torrente sanguíneo del hospedero por medio de la saliva del vector, las partículas virales comienzan su acercamiento a la superficie de la

célula susceptible, lo que ocurre por medio de la interacción entre la proteína E del virus y las proteínas y proteoglucanos de la membrana celular (debido a su alta carga negativa), culminando así en la unión y posterior entrada del virión a la célula por endocitosis a través de receptores (LAMR1, ICAM-3 y DC-SIGN) que interactúan con la proteína E. Sigue la formación de una vesícula endocítica que se transforma en un endosoma, el cual posteriormente se fusiona con un lisosoma que se acidifica y genera cambios conformacionales en la proteína E. Lo anterior permite la entrada de la nucleocápside y, consecuentemente, la liberación del ARN viral al citoplasma. El genoma viral traduce un polipéptido o poliproteína sencilla procesada en el retículo endoplasmático por las proteasas (tanto celulares como virales), con el fin de producir proteínas estructurales y no estructurales ensambladas después en el mismo retículo. A continuación, las partículas virales se vuelven a unir y viajan al aparato de Golgi, donde empieza un proceso de maduración. Por último, las partículas maduras son liberadas por exocitosis al medio extracelular, donde el pH neutro permite que la proteína E adquiera su nueva conformación y que sea reconocida por otras células, para así reiniciar el ciclo viral (Álvarez-Tercero y Vargas-Fernández, 2019).

El tropismo celular y tisular del virus del Dengue puede tener un impacto importante en el resultado de la infección. Existen tres sistemas de órganos que desempeñan un papel determinante en la patogénesis de la enfermedad: el sistema inmunitario, el sistema hepático y el endotelio de los vasos sanguíneos. Por lo tanto, entre los tipos celulares implicados en la infección se encuentran macrófagos, células dendríticas, queratinocitos, linfocitos CD4+ y CD8+, hepatocitos, células endoteliales e inclusive fibroblastos, neuronas y plaquetas. Los sitios primarios de infección son las células dendríticas y los queratinocitos, ya que la inoculación del virus en el torrente sanguíneo produce un derrame en la epidermis y dermis, entrando así en contacto con estas células que, una vez infectadas, empiezan su migración desde el punto de infección hacia los ganglios linfáticos, donde se reclutan monocitos y macrófagos (Fiestas-Solórzano *et al.*, 2022).

En la primoinfección la respuesta inmune es mediada principalmente por anticuerpos neutralizantes que actúan contra la glicoproteína E, siendo ésta la de mayor exposición en el virus. En esta fase intervienen principalmente interferones de tipo I (IFN-I), el sistema del complemento (por acción directa de la proteína viral NS1, que además desencadena la respuesta de anticuerpos, la cual resulta en el ataque de elementos propios del hospedero) y los linfocitos *Natural Killer* (especialmente linfocitos T CD8⁺). Lo anterior genera la liberación de interleucinas y la activación de linfocitos B para la producción de IgM, importantes para la realización de los diagnósticos serológicos, ya que son detectables durante el quinto o sexto día de infección por medio de ELISA (por sus siglas en inglés: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) (Fiestas-Solórzano *et al.*, 2022).

En los casos en los que se presenta una segunda infección producida por serotipos homólogos la respuesta inmune se caracteriza por una producción acelerada de IgG, mientras que la respuesta generada en segundas infecciones por serotipos heterólogos es más compleja, debido a que las IgG producidas son incapaces de neutralizar un virus cuyo serotipo presenta características moleculares diferentes al anterior, por lo que, al unirse al mismo sin inactivarlo, permiten su entrada al macrófago o monocito a través de receptores Fc-gamma, favoreciendo así la realización de su ciclo dentro del mismo. La consecuencia de lo anterior

es lo que se conoce como respuesta intensificada anticuerpo dependiente (ADE) y es la razón por la cual los pacientes con cuadros severos presentan aumento de la carga viral e hiperactividad celular de monocitos y macrófagos. Adicionalmente, la misma apoptosis inducida por el virus parece ser la causa directa del daño hepático diagnosticado, ya que se han relevado partículas virales y antígenos del virus en células hepáticas caracterizadas por daños histopatológicos, como necrosis centrolobulillar y de la zona media, además de esteatosis. Después de dos meses disminuye la sintomatología y la producción enzimática tiende a normalizarse, a menos de que se vean involucrados mecanismos de naturaleza inmunológica (Pardo *et al.*, 2018).

Es importante destacar que, aún en el caso de las infecciones secundarias por DENV, las presentaciones clínicas varían considerablemente, lo que podría ser una consecuencia de la reactividad cruzada de pequeñas subpoblaciones de células T, si se toma en consideración que el repertorio de receptores específicos de estas células varía de manera importante en cada individuo (Burgos-Sojos *et al.*, 2019).

La importancia inherente a la seguridad de las vacunas radica en que el fenómeno de ADE puede ocurrir tanto por infecciones secundarias producidas por serotipos heterólogos como por virus vacunales que desencadenan el fenómeno después de la infección por un serotipo natural (Cáceres *et al.*, 2019).

Por otro lado, la infección por COVID-19 comienza cuando el virus se une a las células epiteliales nasales del tracto respiratorio superior. El principal receptor del hospedero para la entrada del virus en las células es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). En el proceso de entrada a la célula hospedera juega un papel importante la glicoproteína S viral, mediante las subunidades S1 para la unión al receptor y la subunidad S2 para la fusión, lo cual permite el ingreso por endocitosis. En el interior de la célula empieza el proceso de replicación y la formación de un ARN de cadena negativa a partir del ARN positivo monocatenario preexistente. La nueva cadena de ARN negativo es el punto de partida para la formación de nuevas hebras de ARN positivo, que posteriormente sintetizan nuevas proteínas en el citoplasma celular mediante el proceso de traducción. Las nucleocápsides recién formadas se encierran en la membrana del retículo endoplasmático, para después ser transportadas a través del aparato de Golgi a la membrana celular. Después de la replicación y propagación inicial, empieza la migración del virus desde el epitelio nasal al tracto respiratorio superior, lo cual coincide con la manifestación sintomática de la infección (Wan *et al.*, 2020).

Durante esta fase también se produce una mayor respuesta inmunitaria que implica la liberación del ligando 10 de quimiocina (CXCL-10) y de interferones (IFN- β e IFN- λ) de las células infectadas por el virus. La mayoría de los pacientes presentan mejorías tras superar esta etapa, ya que la respuesta inmunitaria montada es suficiente para contener la propagación de la infección. La tormenta de citoquinas actúa como quimioatrayente para los neutrófilos, los linfocitos T auxiliares CD4 y los linfocitos T citotóxicos CD8, que empiezan a quedar secuestrados en el tejido pulmonar, causa de la inflamación y lesión pulmonar. La célula hospedera sufre apoptosis y propicia la propagación viral mediante la liberación de nuevas partículas que infectan de la misma manera a las células epiteliales alveolares adyacentes.

Debido a la lesión persistente causada por las células inflamatorias secuestradas y la replicación viral que conduce a la pérdida de neumocitos de tipo I y de tipo II, se produce un daño alveolar difuso que finalmente culmina en un síndrome de dificultad respiratoria aguda (Pérez *et al.*, 2020).

Tanto el DENV como el SARS-CoV-2 infectan una gran variedad de células inmunitarias y de órganos, lo cual justifica la infección generalizada característica en algunos pacientes. Sin embargo, si bien se ha demostrado la replicación activa del SARS-CoV-2 en órganos como el miocardio, el riñón, el bazo y los intestinos, dicha evidencia no se ha observado en la infección por Dengue, probablemente debido al menor número de estudios que lo han explorado (Sánchez-de la Cruz *et al.*, 2020).

Clasificación de Dengue

Las definiciones operacionales de caso representan una estrategia de detección y clasificación de casos de Dengue basada en criterios de vigilancia epidemiológica establecidos por el Sistema Nacional de Salud. Las definiciones operacionales establecidas por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud permiten atribuir una clasificación final a cada caso y facilitan la selección de los pacientes para su ingreso hospitalario, así como el seguimiento y tratamiento oportuno, con la finalidad de reducir el riesgo de evolución de la enfermedad hacia las formas graves o inclusive las defunciones (Secretaría de Salud, 2022b).

La clasificación del Dengue con base en las definiciones operacionales se enlista a continuación:

Caso Probable de Dengue No Grave (DNG).

Toda persona de cualquier edad que resida o que proceda, en los 14 días previos al inicio de los síntomas, de una región donde exista transmisión de la enfermedad y que presente fiebre y manifestaciones de dos o más de los siguientes grupos:

- Grupo 1: Náuseas y/o vómitos.
- Grupo 2: Exantema.
- Grupo 3: Mialgias y/o artralgias.
- Grupo 4: Cefalea y/o dolor retroocular.
- Grupo 5: Petequias y/o prueba del torniquete positiva.
- Grupo 6: Leucopenia.

NOTA: En menores de 5 años, la única manifestación a considerar puede ser la fiebre (Secretaría de Salud, 2022b).

Caso Probable de Dengue con Signos de Alarma (DCSA):

Todo caso probable que, además de cumplir con cuadro de DNG, presente uno o más de los siguientes signos de alarma:

- Dolor abdominal intenso y continuo.

- Vómito persistente o incoercible.
- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, pericárdico).
- Sangrado de mucosas (epistaxis, gingivorragia).
- Letargo o irritabilidad.
- Hipotensión postural.
- Hepatomegalia mayor de 2 cm.
- Aumento progresivo del hematocrito.
- Recuento plaquetario menor a 100,000 plaquetas por microlitro
- Disminución progresiva de la hemoglobina.

NOTA: Ante la presencia de un signo de alarma identificado en el primer nivel, el paciente deberá ser enviado de manera inmediata al segundo nivel para su atención (Secretaría de Salud, 2022b).

Caso Probable de Dengue Grave (DG):

Todo caso probable de Dengue que presenta uno o más de los siguientes hallazgos:

- Choque debido a extravasación grave de plasma evidenciado por: taquicardia, extremidades frías y llenado capilar igual o mayor a tres segundos, pulso débil o indetectable, presión diferencial convergente ≤ 20 mm hipotensión arterial en fase tardía, acumulación de líquidos que conlleve a insuficiencia respiratoria.
- Sangrado grave, según la evaluación del médico tratante (ejemplos: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central).
- Compromiso grave de órganos, tales como: daño hepático importante (AST o ALT > 1000), afección renal, sistema nervioso central (alteración de la conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

NOTA: En todo caso con signos de alarma en los primeros cinco días de inicio del cuadro clínico y todo caso de Dengue grave debe tomarse muestra para diagnóstico de laboratorio (Secretaría de Salud, 2022b).

Además de prestar atención médica y establecer un diagnóstico inicial con base en las definiciones operacionales, las áreas a nivel local como los centros de salud y las unidades hospitalarias de primer, segundo y tercer nivel tienen la obligación de registrar los casos probables en la Plataforma de Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV's) (en las primeras 72 horas de su detección en caso de DNG o en las primeras 24 horas en caso de DCSA y DG). De no contar con el recurso tecnológico, el registro debe realizarse en el "Informe Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades" en las primeras 24 horas, para su posterior envío a la Jurisdicción Sanitaria. Otras de las funciones con las que debe cumplir el personal de estas áreas es la realización de estudios epidemiológicos (inherentes a las enfermedades transmitidas por vector) en pacientes que coincidan con la definición de caso probable de Dengue en las primeras 48 horas desde la observación de los síntomas y garantizar una toma de muestra de calidad y en suficiente cantidad en los primeros cinco días a partir del inicio del cuadro clínico, o bien, hasta el día 14 en los casos de DCSA y DG con retraso en la solicitud de asistencia médica (Secretaría de Salud, 2022b).

La toma de muestra se debe aplicar a la totalidad de los casos probables de DNG, DCSA y DG para asegurar la presencia de casos confirmados, posteriormente se repite el procedimiento, una vez cumplidos los 30 días sin casos en la localidad. Los pacientes con DNG o los responsables de estos deben ser informados sobre los síntomas característicos y la conducta a adoptar en caso de evolución a DCSA, que, de ser detectado en unidades de primer nivel, deberá ser referido a unidades hospitalarias de mayor nivel, enviando la hoja de referencia correspondiente para su valoración. En los casos de DCSA y DG deberá realizarse un seguimiento hematológico y estudios de monitoreo hemodinámico a partir de tomas de muestra en el primer día de manifestaciones de fuga de líquidos, con actualizaciones permanentes en la Plataforma de ETV's (Secretaría de Salud, 2022b).

El personal cuenta con 14 días naturales posteriores a la detección de la enfermedad para atribuir una clasificación final de los casos. En caso de defunciones por probable Dengue, la notificación al nivel inmediato superior debe realizarse en las primeras 24 horas de su ocurrencia, lo cual aplica de igual manera para la notificación de los brotes, que deberá ser dirigida al nivel nacional, con participación por parte de los epidemiólogos jurisdiccionales en la investigación del mismo en las primeras 48 horas de su conocimiento (incluyendo información como el número de casos probables, confirmados y estimados, tasa de ataque, caracterización epidemiológica de los casos, cuadro clínico, diagnóstico presuntivo, curva epidémica, curva de positividad, porcentaje de muestreo y hospitalizados, acciones de prevención y control e impacto de acciones de control), así como aportación de información necesaria para la investigación por parte del personal de las unidades médicas (Secretaría de Salud, 2022b).

Toda la información y datos recolectados por las unidades de primer, segundo y tercer nivel serán recibidos, evaluados y analizados a nivel jurisdiccional, estatal y nacional para verificar la clasificación final de casos y defunciones e identificar los serotipos circulantes en cada municipio para replantar el nivel de muestreo. Debe garantizarse el envío y recepción de muestras de calidad procedentes de las unidades médicas a los laboratorios de procesamiento, así como coordinar la capacitación y adiestramiento del personal en materia de vigilancia epidemiológica y evaluar en forma mensual los indicadores de evaluación operativa de Dengue:

- a) Notificaciones oportunas de DNG, DCSA y DG (casos con muestra).
- b) Oportunidad en la toma de muestra.
- c) Oportunidad de clasificación de caso.
- d) Porcentaje de rechazo.
- e) Estándar del servicio en laboratorio
- f) Oportunidad en la dictaminación de defunciones.
- g) Municipios con identificación de serotipos (Secretaría de Salud, 2022b).

Debe evaluarse el impacto de las acciones de prevención y control y gestionar los recursos necesarios para las actividades de vigilancia epidemiológica, realizar supervisión permanentemente a las unidades médicas para verificar el cumplimiento de los procedimientos de vigilancia epidemiológica, difundir los avisos y alertas epidemiológicas a

todos los niveles para dar a conocer la situación epidemiológica y riesgos sobre la salud de la población, así como mantener actualizado el panorama epidemiológico de Dengue a nivel jurisdiccional, municipal y nacional, el cual debe incluir: la curva epidemia de casos probables, confirmados y estimados, las áreas afectadas, el porcentaje de muestreo y positividad, la curva de hospitalizados, el canal endémico, los serotipos circulantes, los grupos afectados y los índices entomológicos (Secretaría de Salud, 2022)b.

Cuadro clínico

El Dengue puede presentarse con un amplio espectro de características clínicas, que van desde casos asintomáticos o con síntomas febriles leves o moderados, atribuibles a la mayoría de los pacientes (75-85%), hasta una enfermedad caracterizada por manifestaciones de fuga plasmática que conducen a un choque potencialmente mortal, en los casos más raros (1 de cada 20 pacientes). Anteriormente, el Dengue se clasificaba en Fiebre del Dengue y Dengue Hemorrágico (DH), este último asociado a una infección previa por cualquier de los cuatro serotipos virales y dividido en cuatro grados. En 2009, la OMS reclasificó el Dengue debido a la dificultad de aplicar el antiguo sistema de clasificación en situaciones clínicas, así como por el aumento de los informes de casos graves no ajustables a los criterios anteriores. Esta es la razón por la cual se formuló una nueva clasificación que hoy en día hace hincapié en los parámetros clínicos y de laboratorio para establecer el nivel de gravedad de cada caso (OPS, 2021). Después de la picadura del vector infectado, los síntomas se presentan tras un período de incubación de cuatro a diez días. Aunque la evolución de la enfermedad suele ser benigna, la severidad e intensidad con la que se manifiesta depende de la edad y estado inmunológico del paciente, el serotipo circulante y la carga viral. En general, es posible distinguir tres fases de desarrollo de la enfermedad: la fase febril, la fase crítica y la fase de convalecencia (OPS, 2020).

- Fase febril:

Esta fase comienza con una aparición repentina de fiebre, componente prevalente en todas las formas de Dengue y obstáculo principal en la formulación de diagnósticos diferenciales. La fiebre suele llegar a una temperatura elevada (de hasta 40°C), tiene una duración de dos a siete días y suele ser acompañada por dos o más síntomas adicionales, como cefalea frontal, escalofríos, dolor retroocular (especialmente al mover los ojos), fotofobia, dolores musculares y articulares, náuseas y vómito, dolor abdominal, anorexia y debilidad. También se han descrito varios tipos de erupción cutánea asociados a la infección, más específicamente un exantema de leve a moderado de naturaleza transitoria en cara, cuello o pecho en la fase inicial de la enfermedad y posteriormente una erupción maculopapular con eritema intenso, petequias y prurito en tronco y extremidades al tercer o cuarto día de enfermedad, con una duración aproximada de dos o tres días. Hacia el final del período febril la erupción generalizada tiende a desaparecer, sin embargo, pueden manifestarse grupos localizados de petequias en pies, piernas, manos y brazos (Lovera *et al.*, 2019).

En la fase febril también son posibles las manifestaciones hemorrágicas leves, las cuales pueden presentarse como petequias dispersas en extremidades, axilas, tronco y cara y pueden ser analizadas mediante la prueba de torniquete, la cual permite evaluar la fragilidad capilar,

el grado de sangrado espontáneo y la tendencia a la formación de hematomas en los sitios de venopunción (Lovera *et al.*, 2019).

El hígado suele estar agrandado, pero generalmente no se observa ictericia. El recuento de glóbulos blancos es normal, la leucopenia es común y los neutrófilos pueden predominar inicialmente. Hacia el final de la fase febril se produce una reducción del número de leucocitos totales y de neutrófilos. La leucopenia suele alcanzar un pico poco antes del descenso de la temperatura y de las plaquetas. Esta observación es valiosa para marcar el final del período febril y el comienzo de la fase crítica (CDC, 2022).

- Fase crítica:

La mayoría de los pacientes en fase febril se recupera en aproximadamente una semana, pero ocasionalmente existe una transición de la fase febril a la crítica del tercer al séptimo día de enfermedad. Aquellos pacientes que en este punto mejoran se consideran casos de Dengue no grave, mientras que los que manifiestan incrementos de la permeabilidad capilar y del hematocrito avanzan hacia la fase crítica. Sin embargo, la predicción de los casos que transitarán hacia dicha fase, a menudo, es difícil, ya que no todos los pacientes presentan un descenso de la temperatura corporal antes de experimentar un empeoramiento de la enfermedad. En esto radica la utilidad de la clasificación secundaria del Dengue (con o sin signos de alerta), ya que su aplicación facilita la selección de los pacientes para su ingreso hospitalario, permitiendo la identificación de aquellos que requieren terapias intensivas de apoyo; lo anterior tiene gran relevancia clínica, si se toma en cuenta que el reconocimiento de los primeros signos de alerta (dolor abdominal intenso y sostenido, vómitos persistentes, presencia de sangre en vómito o heces, derrame seroso en peritoneo, pleura o pericardio, hipotensión postural, sangrado de mucosas, somnolencia o irritabilidad, fatiga, agitación, hepatomegalia, incremento brusco del hematocrito y disminución del recuento plaquetario) puede reducir el riesgo de muerte a menos del 0.5% (Lovera *et al.*, 2019).

El aumento de la permeabilidad capilar y de la fuga plasmática que se produce en el momento de la defervescencia (alrededor del quinto día), suele presentarse clínicamente como derrames pleurales y/o ascitis, dependiendo de la intensidad. Cuando se pierde un volumen crítico de plasma sobreviene el choque, generalmente precedido de los signos de alarma anteriormente mencionados. En estos pacientes es característico el descenso de la temperatura corporal, la disminución en la presión del pulso, la elevación de la presión diastólica y la disminución de la presión sistólica, lo que ocasionalmente conlleva a la muerte, a pesar de la reanimación. Poco antes o simultáneamente se presenta un descenso del recuento plaquetario y un aumento del hematocrito (20%), ambos fenómenos antes de que disminuya la fiebre y se produzca el choque (CDC, 2022).

Si el cuadro avanza el choque se complica con pulso y presión arterial casi imperceptibles, acidosis metabólica, hipoperfusión, deterioro multiorgánico y hemorragias graves. Las complicaciones poco frecuentes incluyen hepatitis, miocarditis, pancreatitis y encefalitis. La fuga plasmática significativa suele durar entre 24 y 48 horas, lapso tras el cual, si el individuo sobrevive, comienza el período de recuperación, en el que tiene lugar una reabsorción paulatina del líquido del compartimiento extravascular (Tsheten *et al.*, 2021).

- Fase de convalecencia:

El líquido extravascular comienza a reabsorberse durante las siguientes 48-72 horas, en las que es importante interrumpir la administración de líquidos intravenosos para evitar el riesgo de dificultad respiratoria por derrames pleurales y/o ascitis. En esta fase se observa una mejoría sintomática general, con retorno del apetito, estabilización hemodinámica y recuperación de la diuresis. Al mismo tiempo el recuento de glóbulos blancos comienza a aumentar, seguido del recuento plaquetario, y el hematocrito puede disminuir en parte debido a los efectos de dilución del líquido extravascular reabsorbido (Tsheten *et al.*, 2021).

En el caso de la COVID-19, los datos sugieren que los períodos de incubación pueden diferir según la variante del virus. Se cree que el período de incubación del SARS-CoV-2 se extiende hasta 14 días y, más específicamente, según los metaanálisis de los estudios publicados en 2020, el período de incubación promedio es de 6,5 días desde la exposición hasta la aparición de los síntomas. Por otro lado, un estudio realizado durante los altos niveles de transmisión de la variante Delta informó de un período de incubación de 4,3 días, mientras que los estudios realizados durante los altos niveles de transmisión de la variante Ómicron informaron de un período de incubación medio de tres a cuatro días. Los pacientes infectados, como en los casos de Dengue, pueden experimentar una serie de manifestaciones clínicas, desde la ausencia de síntomas hasta la enfermedad crítica. En general, los pacientes pueden agruparse en cinco categorías, aunque su estado clínico ocasionalmente puede cambiar con el tiempo (Huang *et al.*, 2020a).

- Infección asintomática o presintomática:

Pertencen a esta categoría los individuos que resultan positivos a la prueba de detección del SARS-CoV-2 (por PCR o prueba antigénica) pero que no presentan síntomas compatibles con la COVID-19. Es importante distinguir los pacientes en los que se ha comprobado la presencia de la infección aún en ausencia de sintomatología de los pacientes que son asintomáticos cuando se someten a la prueba diagnóstica, pero que desarrollan síntomas en una fase más tardía de la enfermedad. De manera general, se ha estimado que el 20% de los individuos asintomáticos se mantienen tales durante toda la infección. Múltiples publicaciones han informado de casos de COVID-19 con anomalías en las imágenes de tórax compatibles con la enfermedad incluso antes de la aparición de los síntomas o de la realización de las pruebas diagnósticas (Huang *et al.*, 2020a).

- Enfermedad leve:

La presentan los individuos que manifiestan cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19, sin manifestar dificultad respiratoria, disnea o imágenes torácicas anormales: fiebre, tos, cansancio, malestar general y pérdida del gusto u olfato. También se pueden manifestar síntomas menos comunes, como: cefalea, dolor de garganta, mialgias, náuseas, vómito, diarrea, erupciones cutáneas o decoloración de los dedos de las manos o pies e irritación ocular (Guan *et al.*, 2020).

- Enfermedad moderada:

La presentan los pacientes que muestren evidencia de enfermedad respiratoria durante la evaluación clínica, así como una saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso (SpO2) superior o igual al 94% de aire ambiental a nivel del mar (Guan *et al.*, 2020).

- Enfermedad grave:

La presentan individuos que tienen una SpO2 inferior al 94% de aire ambiental a nivel del mar, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO2/FiO2) inferior a 300 mm Hg, una frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones/min o infiltrados pulmonares superiores al 50% (Guan *et al.*, 2020).

- Enfermedad crítica:

La presentan los pacientes que presentan insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción orgánica múltiple (Guan *et al.*, 2020).

Además de los síntomas gastrointestinales, musculoesqueléticos, oculares y cutáneos, otras presentaciones poco comunes de la COVID-19, pero de gran impacto clínico son:

- Las complicaciones cardiovasculares, ocasionadas por el proceso inflamatorio sistémico y la consecuente miocarditis, así como por la hipoxemia, la fiebre y la taquicardia.
- Las complicaciones renales, provocadas por la expresión de los receptores ECA2 en los riñones, por formación de coágulos que afectan el funcionamiento de estos.
- Las complicaciones neurológicas, debido al tropismo por el sistema nervioso central presentado por el virus.
- Las complicaciones gastrointestinales, debidas a la afectación de las células epiteliales de la mucosa gástrica y la destrucción de las uniones estrechas de los enterocitos.
- Las complicaciones endócrinas y reproductivas (especialmente en hombres, debido a la unión directa del virus a los receptores ECA2 expresados en los testículos, así como por el daño provocado por el sistema inmunitario local) (Kumar-Pathak *et al.*, 2020).

Factores de riesgo

En epidemiología el riesgo se define como "la probabilidad de que se produzca un evento durante un período de tiempo determinado" o también puede definirse como "una variable asociada a un mayor riesgo de enfermedad o infección". En otras palabras, los factores de riesgo son un conjunto de fenómenos de cualquier naturaleza a los que se expone el individuo y de ellos depende la probabilidad de enfermar. Tanto la susceptibilidad como la gravedad del Dengue y de la COVID-19 dependen de una gran variedad de factores de riesgo, varios de ellos compartidos por ambas infecciones, lo cual debe tomarse en consideración en la adopción de las medidas de prevención pertinentes (Alvarado-Prado y Nieto-López, 2019).

La clasificación utilizada en este apartado divide los factores de riesgo en condicionantes (asociados al agente), determinantes (asociados al ambiente) y predisponentes (asociados al hospedero). En el caso del Dengue, los factores de riesgo se enlistan a continuación:

Factores de riesgo condicionantes:

- Serotipos y subtipos circulantes.

- Co-circulación de serotipos con alto nivel de virulencia (infecciones secundarias).
- Nivel y duración de la viremia.
- Carga viral (Hoyos-Rivera *et al.*, 2018).

Factores de riesgo determinantes:

- Latitud de 35° Norte a 35° Sur.
- Altitud menor a 2,200 m s.n.m.
- Temperatura ambiente de 15-40°C.
- Humedad relativa de moderada a alta.
- Precipitaciones anuales de más de 60 días y lluvias de más de 500 mm.
- Calentamiento global.
- Migraciones poblacionales e intercambio comercial.
- Hacinamiento.
- Crecimiento demográfico.
- Urbanización descontrolada y no planificada.
- Deterioro del sistema de servicios de salud.
- Deterioro del estado de viviendas.
- Ausencia de asfaltado en las calles que favorece la formación de fosas sépticas con agua empozada.
- Deficiente provisión y almacenaje de agua (presencia de depósitos que pueden ser potenciales criaderos para el vector).
- Ineficiente eliminación de residuales.
- Privatización de los servicios de salud.
- Falta de políticas preventivas de Salud Pública.
- Resistencia del vector a los insecticidas.
- Altas tasas de proliferación y supervivencia del vector (Reyes-Baque *et al.*, 2020).

Factores de riesgo predisponentes:

- Edad adulta (mayormente susceptibles los adultos jóvenes en edad productiva).
- Sexo femenino (como consecuencia de la mayor exposición por parte de las mujeres a las picaduras de mosquitos, debido a su mayor permanencia en el hogar).
- Grado de inmunidad bajo.
- Embarazo.
- Condiciones de salud específicas.
- Ocupación (de la que depende el grado de exposición al vector).
- Bajo nivel educacional y clase social (relacionado con los conocimientos acerca de la enfermedad y la consecuente aplicación de las medidas preventivas en el domicilio).
- Conductas individuales, familiares y comunitarias (de las que dependen los esfuerzos para interrumpir la transmisión de la enfermedad).
- Presencia de comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, asma, diabetes mellitus y obesidad) (Alvarado-Prado y Nieto-López, 2019).

En el caso de la COVID-19, los factores de riesgo se enlistan a continuación:

Factores de riesgo condicionantes:

- Circulación de variantes (asociada al grado de virulencia, transmisibilidad y inmunoevasión).
- Carga viral (Rashedi *et al.*, 2020).

Factores de riesgo determinantes:

- Aglomeración de personas.
- Fenómenos migratorios.
- Contaminación ambiental.
- Pobre ventilación.
- Pobre higiene (Rashedi *et al.*, 2020).

Factores de riesgo predisponentes:

- Edad avanzada (mayores de 60 años, como consecuencia de la afectación de la función pulmonar y el retraso en la activación del sistema inmunitario adquirido).
- Sexo masculino (lo cual se atribuye a la mayor permanencia de los hombres fuera del hogar en ciertas comunidades, debido a las condiciones de trabajo).
- Ocupación de alto riesgo (principalmente profesionales de la salud y trabajadores sanitarios).
- Embarazo.
- Tabaquismo.
- Grupos raciales y étnicos minoritarios (asociado al desarrollo de enfermedades crónicas a edad más temprana y a las probabilidades de padecer más de una enfermedad).
- Personas con discapacidades (asociado a las mayores probabilidades de padecer enfermedades crónicas).
- Presencia de comorbilidades (diabetes, hipertensión, cardiopatías, obesidad severa y cáncer).
- Otras condiciones crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, desnutrición e inmunodeficiencia) (Rashedi *et al.*, 2020).

Métodos de diagnóstico

Los métodos diagnósticos del DENV varían en cuanto a tipo, costo y tiempo y su elección depende del objetivo para el que se empleen (diagnóstico clínico, estudio epidemiológico, desarrollo de vacunas) así como de la disponibilidad de instalaciones de laboratorio, de conocimientos técnicos, de capital y de tiempo. El amplio espectro de síntomas producidos por la enfermedad hace de un diagnóstico basado en la presentación clínica una herramienta poco confiable, por lo que las técnicas de laboratorio son el único instrumento válido para la determinación de un diagnóstico definitivo. La importancia de un diagnóstico eficiente y

preciso, que cumpla con los criterios establecidos por la OMS (accesibilidad, sensibilidad, especificidad, facilidad de uso, rapidez, sin requerimiento de equipos y entregable a los usuarios finales) radica principalmente en el establecimiento del diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas que puedan dificultar la atención clínica, en el desarrollo de actividades de vigilancia y control de brotes, en la generación de investigación académica e incluso en el desarrollo de vacunas (Zhang *et al.*, 2018).

De manera general, se pueden distinguir dos categorías de técnicas diagnósticas: las directas, basadas en la detección de partículas completas o de proteínas virales y las indirectas, basadas en la evaluación de la respuesta inmune como producto de la infección viral. Para garantizar la validez del diagnóstico, independientemente de la técnica utilizada, es fundamental preservar la calidad e integridad de las muestras mediante el cuidado en la manipulación, la esterilidad y la identificación de las mismas y asegurando condiciones de transporte y almacenamiento óptimas (Kabir *et al.*, 2021).

Las técnicas directas e indirectas se describen a continuación:

- Aislamiento viral:

El momento más adecuado para la obtención de la muestra es el período de viremia (generalmente antes del quinto día de la aparición de los síntomas), el cual ocurre de dos a tres días después del período de incubación intrínseca, que corresponde a la replicación del virus. Las muestras más comúnmente empleadas en el aislamiento viral son el suero y el plasma, que permiten la detección del agente durante el período febril y antes del quinto día desde la manifestación sintomática (OMS, 2022).

El aislamiento viral en cultivo celular es el más utilizado por su mayor sensibilidad diagnóstica. Las líneas celulares obtenidas a partir de larvas de mosquito y los subclones derivados de algunas de ellas son más sensibles en comparación con las líneas celulares de mamíferos, consideradas las más sensibles, aunque hay variabilidad con base en el serotipo y la cepa viral, además de que el período de adaptación para la obtención de títulos virales aceptables es relativamente largo. Líneas celulares como C6/36 (clonada de *Aedes albopictus*), AP61 (a partir de *Aedes pseudoscutellaris*) o Tra-284 (a partir de *Toxorhynchites amboinensis*) son las de elección para el aislamiento rutinario del virus del Dengue, ya que son más fáciles de cultivar en condiciones de laboratorio y permiten la observación de efectos citopáticos (ECP) como la formación de sincitios, presencia de células gigantes multinucleadas y fagocitosis (Lamarque, 2019).

Otra técnica de aislamiento viral, considerada de elección por su alta sensibilidad, es la inoculación de mosquitos, la cual consiste en la inoculación por vía intracerebral o intratorácica de suspensión viral en mosquitos de la especie *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y *Toxorhynchites amboinensis* (el cual, a pesar de no ser hematófago, ha demostrado ser muy eficaz en la amplificación de varios arbovirus como el DENV), inmovilizados aplicando bajas temperaturas, mediante CO₂ u otros anestésicos y la posterior identificación por medio de anticuerpos monoclonales específicos para cada serotipo. A las 24 horas posteriores a la inoculación se evalúa la mortalidad de los mosquitos y se procede a la detección viral a través

de técnicas como la fijación del complemento (FC), la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la neutralización (Nt) y ELISA, entre otras (Kabir *et al.*, 2021).

- Pruebas serológicas:

Como mencionado anteriormente, el tipo de respuesta inmunológica varía en las infecciones primarias y secundarias, ya que los pacientes que desarrollan la infección por primera vez generan una respuesta caracterizada por un lento aumento de IgM detectables en el 50% de los individuos entre el tercer y el sexto día desde el inicio de la enfermedad, alcanzando el 80% en el quinto día y el 99% en el décimo día, llegando a su pico a las dos semanas del inicio de los síntomas, para después descender hasta niveles indetectables en los siguientes dos o tres meses. En infecciones secundarias por Dengue, por otro *Flavivirus* o bien en el período posterior a la vacunación, las inmunoglobulinas predominantes son las IgG, cuyos títulos incrementan rápidamente de manera casi simultánea a la aparición de los síntomas hasta alcanzar niveles elevados y persistentes durante diez meses o inclusive de por vida. La ventaja de las pruebas serológicas con respecto a las pruebas moleculares es su mayor disponibilidad en los países endémicos de la enfermedad, además de que el transporte de las muestras y la estabilidad de las inmunoglobulinas a temperaturas tropicales no representan un inconveniente. La hora de recolección de las muestras es más flexible y las pruebas rápidas generan resultados en menos de una hora, aunque es importante evaluar la confiabilidad de la prueba comercial utilizada (Zhang *et al.*, 2018).

La técnica de ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas permite la detección de anticuerpos o antígenos virales con base en el cambio de color de un cromógeno o sustancia coloreada como producto de la reacción entre una enzima y un sustrato específico, lo cual no solo permite detectar inmunocomplejos, sino que también determinar el título de anticuerpos o antígenos. En el caso específico del Dengue, las pruebas utilizadas para la detección de IgG e IgM por separado son menos sensibles (59 y 78% respectivamente) que las pruebas que permiten la detección de ambas de manera simultánea, lo cual también depende del tipo de infección (100% en infecciones primarias y 98% en infecciones secundarias) (OMS, 2022).

La MAC-ELISA es la prueba de elección para la captura de IgM total en suero mediante el uso de anticuerpos anti-IgM humana y la adición de un antígeno específico del virus (para los cuatro serotipos o para cada uno de ellos de manera individual), el cual se une a los anticuerpos específicos contra el DENV (mono o policlonales). El cambio de coloración del cromógeno, producto de la reacción entre la peroxidasa (la enzima utilizada) unida al anticuerpo con el sustrato (TMB), se mide mediante el uso de un espectrómetro. Para esta prueba la muestra apropiada es el suero y el antígeno utilizado generalmente deriva de la proteína de envoltura viral o del sobrenadante de cultivos celulares infectados por el virus. La sensibilidad y especificidad de esta prueba dependen de los kits comerciales disponibles, y de si se aplica cinco o más días después de la aparición de la fiebre (OMS, 2022).

La Ultra Micro ELISA es otra prueba de detección de anticuerpos IgM, la cual utiliza las IgM de la muestra fijadas a los anticuerpos de recubrimiento, agregando después un antígeno del DENV y un anticuerpo monoclonal de ratón contra el virus marcado con fosfatasa alcalina, el cual se unirá al complejo formado previamente en caso de reacción positiva (OMS, 2022).

La ELISA IgG, permite la detección de anticuerpos durante un período de diez meses después de la infección, ya que las IgG se mantienen de por vida. El incremento de cuatro veces o más en los niveles de anticuerpos IgG en sueros pareados puede utilizarse para documentar infecciones recientes y los resultados se correlacionan con la prueba de inhibición de la hemaglutinación. También se utiliza el método de ELISA de inhibición (MEI) tanto para el diagnóstico serológico mediante la detección de anticuerpos IgG anti-Dengue como para la vigilancia de los casos, y su nombre deriva de la utilización de un antígeno de referencia que compite con el antígeno de la muestra por la unión al anticuerpo. Las muestras útiles para esta prueba son el suero o plasma y la sangre en papel filtro (OMS, 2022).

La ELISA IgA también se emplea para la detección de IgA en suero mediante el mismo fundamento. La detección suele ser posible un día después que la de IgM, ya que el título de IgA alcanza su pico alrededor del octavo día después del inicio de la fiebre y disminuye rápidamente hasta que es indetectable, hacia el día 40. Sin embargo, esta prueba no se emplea con mucha frecuencia, debido a que los valores de IgG son generalmente más bajos que los de IgM (OMS, 2022).

Adicionalmente, la prueba de ELISA también es útil para establecer una relación IgM/IgG, la cual puede utilizarse para distinguir las infecciones primarias de las secundarias. Esto se debe a que los títulos de IgM e IgG son inversamente proporcionales en la infección primaria y secundaria, ya que en las primarias la IgM alcanza los títulos más altos, mientras que la IgG sérica es detectable en títulos muy bajos al final de la primera semana de enfermedad; por lo contrario, en las secundarias los títulos más altos corresponden a la IgG y los más bajos a la IgM. Otra metodología para diferenciar una infección primaria de otra secundaria consiste en una prueba basada en la migración del suero a través de una membrana de nitrocelulosa en la que anticuerpos anti-IgG o anti-IgM humana se unen a las IgM o IgG presentes en el suero. Al adherir un antígeno viral unido a un anticuerpo monoclonal anti-virus marcado con oro coloidal se produce una reacción relevada por cromatografía, la cual determina la presencia de IgM en los casos de infección primaria e IgG en casos de infección secundaria (OMS, 2022).

La prueba de inhibición de la hemaglutinación (IH) fundamenta su utilidad en la capacidad de los antígenos del DENV para aglutinar glóbulos rojos de ganso y en la capacidad de los anticuerpos presentes en el suero de inhibir dicha aglutinación. La prueba idealmente requiere sueros pareados obtenidos en la fase aguda de la enfermedad o en la fase de convalecencia. Se estima que un incremento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos en un par de sueros establece el diagnóstico para una infección reciente por *Flavivirus*. La respuesta a una infección primaria se caracteriza por un bajo nivel de anticuerpos antes del quinto día, mientras que una elevación del título que supere 1:2560 se clasifica como infección secundaria (OMS, 2022).

Es importante evidenciar que en zonas caracterizadas por la co-circulación de varios *Flavivirus* (virus del Nilo Occidental, Fiebre Amarilla, etc.) las pruebas de ELISA e IH pueden dificultar tanto el diagnóstico del paciente como la vigilancia epidemiológica, debido a la reactividad cruzada que presentan los anticuerpos detectados por estas técnicas entre varios virus de este género. En estos casos, es recomendable la realización de una prueba de

neutralización viral en sueros pareados frente a los *Flavivirus* sospechosos, para así determinar el agente etiológico en cuestión (OPS, 2022b).

La prueba de neutralización por reducción de placas (PNRP) ha demostrado gran utilidad por su elevada sensibilidad y especificidad en la identificación de serotipos causantes de infecciones pasadas y en la evaluación de la protección conferida por la vacuna. Para el aislamiento del virus se utilizan cultivos de células de mosquito, LLCMK2, Vero y BHK21. Para la determinación cuantitativa de la actividad de anticuerpos neutralizantes en muestras de suero se procede a la incubación de una mezcla de suero y suspensión viral inoculada en el cultivo celular. En caso de no existir neutralización por parte de los anticuerpos la prueba se considera positiva (OMS, 2022).

- Pruebas de detección de antígenos:

La prueba rápida NS1 es una de las herramientas más útiles para el diagnóstico temprano de Dengue y se basa en la detección de la proteína no estructural NS1 del virus. El desarrollo en los años de los ensayos ELISA e inmunoensayos de flujo lateral demostraron que es posible detectar altas concentraciones de estos antígenos en forma de complejos inmunes en pacientes con infecciones tanto primarias como secundarias hasta nueve días después del inicio de la enfermedad. La glicoproteína NS1 se mantiene altamente conservada entre los *Flavivirus*, incluido el virus del Dengue, el virus de la Encefalitis Japonesa, el de la Fiebre Amarilla y el de la Encefalitis Transmitida por Garrapatas (ETG). La NS1 se puede detectar en el suero de los individuos infectados en la fase aguda ya desde el primer día y hasta el día 14 después del inicio de la fiebre en más del 80% de las muestras, posterior a ese período la positividad disminuye constantemente. En la actualidad existen kits comerciales para la detección del antígeno NS1, aunque no logran la diferenciación entre los serotipos del DENV o entre infecciones primarias y secundarias (OMS, 2022).

La inmunofluorescencia (IF), tanto directa como indirecta, se basa en la alta especificidad de la reacción Ag-Ac, lo cual permite la detección de antígenos mediante el uso de marcadores fluorescentes llamados fluorocromos, sustancias capaces de emitir luz de cierta longitud de onda al ser excitadas por una onda luminosa. La IF directa permite la detección de antígenos en cultivos celulares mediante la unión de anticuerpos primarios marcados con un fluorocromo al virus, mientras que la indirecta detecta el antígeno mediante la unión de un anticuerpo secundario marcado con un fluorocromo a un anticuerpo primario unido a una proteína viral (Darwish *et al.*, 2018b).

La inmunohistoquímica también proporciona técnicas de utilidad en la detección de los antígenos del DENV en muestras de tejido incluidas en parafina y fijadas en formol, gracias al uso de marcadores de peroxidasa y fosfatasa alcalina. Los tejidos útiles para este tipo de prueba son el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el timo, el riñón, el pulmón e inclusive la piel, pero principalmente las células fagocíticas mononucleares. Las pruebas de inmunohistoquímica no se emplean frecuentemente en el diagnóstico de laboratorio del Dengue en los países endémicos (Darwish *et al.*, 2018b).

- Técnicas moleculares:

Las pruebas directas basadas en la identificación del genoma viral o de una parte específica de su secuencia son herramientas diagnósticas que presentan cierta ventaja sobre las técnicas indirectas, cuyos resultados se ven alterados por las reacciones cruzadas que se producen con otros serotipos o inclusive con virus de otra familia. Lo anterior les confiere gran utilidad en la identificación temprana del Dengue mediante la detección directa del virus en tiempos breves y en la vigilancia epidemiológica mediante la serotipificación, la determinación de los serotipos circulantes en determinadas localidades y la detección de variabilidad genética del virus a través de la secuenciación del genoma, gracias a los altos porcentajes de sensibilidad y especificidad que presentan (OMS, 2022).

Siendo el DENV un virus ARN, se utiliza la técnica de RT-PCR para realizar una reacción de transcripción inversa antes de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, basada en los mecanismos celulares de replicación de los ácidos nucleicos, para así obtener fragmentos de interés más amplios que los obtenidos con otros métodos moleculares a partir de muestras como tejidos, sangre total o suero de individuos en la fase aguda de la enfermedad. El objetivo de la PCR es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN específico, a partir de una sola copia del mismo. El fundamento de esta prueba radica en el proceso de replicación del ADN y su especificidad depende de los cebadores que complementan cada extremo de la secuencia diana. Si por un lado la alta sensibilidad de esta técnica permite el análisis de muestras en baja cantidad y de pobre calidad, por el otro la desventaja que presenta radica en la alteración fácilmente producida por la contaminación cruzada, debido a la alta inestabilidad y termolabilidad presentada por el genoma viral. Otros inconvenientes son el requerimiento de laboratorios equipados y personal cualificado para la correcta realización de las técnicas, así como la falta de estandarización de estas en los laboratorios de referencia en el contexto internacional (Adams, 2020).

La PCR con transcripción reversa (RT-PCR) destaca como técnica molecular para la serotipificación del virus del Dengue. Como todo ensayo de detección de ácidos nucleicos, esta técnica consta de tres pasos fundamentales: la extracción y purificación del ácido nucleico, la amplificación del mismo, así como la detección y caracterización del producto amplificado. La acción de la enzima transcriptasa reversa permite una transcripción reversa inicial para producir una copia de ADN a partir del ARN viral. Debido a la mayor manipulación que requiere esta técnica y las complicaciones relacionadas con la generación de falsos positivos causados por la contaminación cruzada producida, una alternativa a esta técnica es la RT-PCR múltiplex, la cual utiliza una combinación de cuatro cebadores oligonucleótidos específicos de cada serotipo en un solo tubo de reacción para su detección simultánea, lo cual comporta, además, una disminución de los costos. Para la caracterización del producto amplificado esta técnica requiere la separación de los productos por electroforesis en gel de agarosa mediante la tinción con bromuro de etidio y la comparación de los productos con marcadores de peso molecular estándar, lo cual permite la identificación de los serotipos con base en el tamaño de las bandas producidas (Tsai *et al.*, 2019).

La RT-PCR en tiempo real (qRT-PCR) presenta gran utilidad tanto para la serotipificación como para la cuantificación del virus, lo que es particularmente útil para establecer un pronóstico, dada la importancia de la carga viral en la evolución de la enfermedad. Además de que permite una cuantificación absoluta o relativa del ARN viral, la qRT-PCR presenta

mayor sensibilidad y especificidad con respecto a la prueba convencional. Las curvas que derivan de la amplificación del genoma viral presente en la muestra se obtienen a partir de una fluorescencia. Además de que los cebadores empleados son específicos para cada serotipo, la qRT-PCR puede ser tanto “*singleplex*” (detecta un solo serotipo a la vez) como “*multiplex*” (detecta los cuatro serotipos a partir de una sola muestra) (Adams, 2020).

La amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) es una técnica específica y sensible que representa una alternativa valiosa a la qRT-PCR, ya que puede emplearse en los sitios de atención primaria que no cuentan con laboratorios de diagnóstico para obtener resultados rápidos. Consiste en una técnica de amplificación de ácidos nucleicos que, como la qRT-PCR, requiere el aislamiento y purificación previa del material genético del virus. Por ende, tras mezclar e incubar el ARN viral con determinados reactivos y colorantes, si la muestra permanece de color lila, el resultado se interpretará como negativo, mientras que, si se torna azul celeste, se interpretará como positivo (Yaren *et al.*, 2018).

Actualmente se están desarrollando pruebas diagnósticas innovadoras y alternativas, aún en las primeras fases tanto de evolución como de validación. Algunos ejemplos son las técnicas basadas en luminiscencia, los inmunoensayos basados en microesferas y con potencial para multiplexar pruebas serológicas diseñadas para identificar respuestas de anticuerpos a varios virus, la espectrometría de masas, así como las tecnologías de microarrays, útiles en el análisis del DENV y de otros arbovirus que circulan al mismo tiempo en una región (Darwish *et al.*, 2018a).

Referente al diagnóstico diferencial, el Dengue puede confundirse fácilmente con enfermedades no relacionadas con el mismo, especialmente en situaciones no epidémicas. Dependiendo del origen geográfico del paciente, el diagnóstico diferencial cobra importancia en el descarte de otras etiologías, incluidas las infecciones por *Flavivirus* (Fiebre Amarilla, Encefalitis Japonesa, Encefalitis de San Luis, Zika y Nilo Occidental), las infecciones por *Alfavirus* (como el Sinbis y el Chikungunya) y otras causas de fiebre (Paludismo, Leptospirosis, Fiebre Tifoidea, Rickettiosis, sepsis bacteriana, Shigelosis, faringoamigdalitis, Sarampión, Rubéola, Escarlatina, infección por *Enterovirus*, abdomen agudo, Brucelosis, enfermedad meningocócica, hepatitis infecciosa, leucemia aguda, gripe y enfermedades parecidas a la gripe, fiebres hemorrágicas), entre otras (OPS, 2022b).

Referente a la COVID-19, dada la urgencia en la caracterización del agente etiológico, la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y el análisis de las consecuencias inmunológicas en el hospedero, se emplearon al principio de la pandemia metodologías como el cultivo viral y la secuenciación de próxima generación (NGS), técnicas con las cuales los laboratorios de investigación y las empresas biomédicas lograron estudiar y comprender los mecanismos de acción viral y el modo de transmisión del SARS-CoV-2, así como el impacto clínico, el desarrollo de estrategias terapéuticas y herramientas diagnósticas para combatir la enfermedad. Hoy en día, las técnicas más comunes para el diagnóstico de COVID-19 son principalmente las pruebas rápidas de antígeno y de anticuerpos y las pruebas moleculares, las cuales se emplean en etapas bien definidas de la infección (Dong *et al.*, 2021).

Las pruebas rápidas de antígeno son útiles para detectar la infección hasta dos días antes de la aparición de los síntomas, especialmente a partir de muestras del tracto nasofaríngeo, sitio en el que el virus presenta la mayor infectividad, por lo que destacan por su gran utilidad en la detección de la infección temprana. Estas pruebas también son las más utilizadas para la detección de anticuerpos a partir de muestras de sangre o suero, específicamente de IgG o IgM dirigidas contra las mismas proteínas (N y S). Las IgM alcanzan su mayor título dos semanas después del inicio de la sintomatología, mientras que las IgG hasta tres semanas después (Albert *et al.*, 2021)

Las pruebas de detección de anticuerpos, por otro lado, resultan poco eficaces en la detección temprana de la enfermedad (inclusivo en el caso de la variante Ómicron), debido a que en los primeros dos o tres días la respuesta montada por el hospedero frente a la infección es insuficiente para la detección concreta de anticuerpos. Sin embargo, aunque la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas son relativamente bajas en comparación con las pruebas moleculares, además de que proporcionan exclusivamente resultados de tipo cualitativo, tienen gran utilidad en la confirmación de casos sospechosos y en la detección de infecciones anteriores por COVID-19 (Augustine *et al.*, 2020).

La técnica de amplificación de ácidos nucleicos mayormente empleada es la qRT-PCR, centrada principalmente en la amplificación de los genes N (nucleocápside viral), E (envoltura viral), M (membrana viral), S (espiga viral), ORF1 (marco de lectura abierta 1) y RdRP (ARN polimerasa dependiente de ARN). Estos se consideran los genes de elección para la detección del agente viral y representa la principal técnica para el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, inconvenientes como la excesiva demanda de reactivos, los retrasos en la realización de las pruebas, la producción de contaminación y la alteración de los resultados, así como la falta de laboratorios equipados y personal cualificado impulsaron la aplicación de nuevas técnicas para agilizar y facilitar el diagnóstico molecular de la enfermedad (Chavda *et al.*, 2023).

La amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP), representa una técnica innovadora que combina la transcripción inversa con un método de amplificación de ácidos nucleicos, obteniendo así resultados de manera más sencilla gracias a la realización de la prueba a temperatura ambiente, en tiempos más breves con respecto a la RT-PCR, sin necesidad de ARN en muestras de hisopados nasofaríngeos y de saliva y fuera del entorno laboratorial. Es fundamental contar con cuatro cebadores específicos para el gen o región diana para maximizar la sensibilidad de la prueba (James y Alawneh, 2020).

El ensayo basado en CRISPR (por sus siglas en inglés: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, o Repeticiones Palindrómicas Cortas Regularmente Inter espaciadas) representa otra metodología innovadora de detección de ácidos nucleicos para el diagnóstico de COVID-19, la cual consiste en el aislamiento del ARN a partir de muestras nasofaríngeas, la extracción y la amplificación de las regiones diana del virus y la detección de la señal fluorescente a través de un lector de microplacas. Las ventajas que presenta este tipo de ensayo con respecto a la PCR consisten en una detección más temprana y económica, en reactivos para su realización de fácil obtención, en altos porcentajes de sensibilidad y

especificidad y en la realización de la prueba en el punto de atención, sin traslados a laboratorios especializados (Huang *et al.*, 2020b).

La secuenciación genómica también se utiliza para la identificación del virus aislado de muestras clínicas de pacientes infectados de COVID-19, mediante un proceso de secuenciación de amplicones multiplexados (Maurier *et al.*, 2019).

Algunas otras técnicas, aún poco empleadas o no del todo validadas, que buscan una readaptación a las nuevas características del SARS-CoV-2, así como solventar los inconvenientes presentados por los sistemas diagnósticos preexistentes, se enlistan a continuación:

- Sistemas de biosensores.
- PCR digital.
- Ensayo de espectrometría de masas de ácidos nucleicos.
- Ensayo de cromatografía de gases.
- Ensayo inmunocromatográfico con oro coloidal.
- Resonancia de plasmón de superficie (SPR).
- Electroforesis capilar (EC) (Chavda *et al.*, 2023).

Tratamiento

Dada la falta de un medicamento antiviral contra el Dengue, en los casos de Dengue No Grave se recomienda la administración de analgésicos y antipiréticos para mitigar los síntomas, exceptuando medicamentos que puedan incrementar el riesgo de hemorragia, como AINEs y aspirina. Los pacientes con cuadros más severos necesitan hospitalización. Para tal propósito, la Organización Panamericana de la Salud recomienda el seguimiento de una guía para la atención de enfermos en la región de las Américas, la cual consta de tres pasos iniciales para la evaluación básica del paciente.

El primer paso consta de una evaluación general del paciente, basada en la anamnesis, en el examen físico y en las pruebas de laboratorio (OPS, 2022c).

El segundo paso consiste en la confirmación del diagnóstico mediante la prueba de RT-PCR/prueba rápida NS1 o las pruebas serológicas, así como en la evaluación de la fase y gravedad de la enfermedad con base en los datos de la anamnesis, el examen físico, los resultados de las pruebas de laboratorio y los criterios de ingreso hospitalario (OPS, 2022c).

El tercer paso consiste en la determinación del tratamiento clínico con base en la clasificación asignada del paciente (grupo A, B1, B2, y C), el cual puede ser:

- Tratamiento en el hogar (grupo A).
- Remisión a las unidades de Dengue para la observación y manejo de la infección y afecciones asociadas (grupo B1).
- Remisión para la administración de líquidos intravenosos (grupo B2).
- Tratamiento de urgencia (grupo C) (OPS, 2022c).

- Los pacientes del grupo A representan individuos con Dengue, pero sin signos de alarma o afecciones asociadas, por lo que pueden someterse a un tratamiento en el domicilio, siguiendo indicaciones de reposo en cama y de uso de mosquiteros durante la fase febril para evitar la transmisión viral. La hidratación indicada en adultos por la vía oral es de 250 ml o más de líquidos al día, mientras que en los niños la hidratación se recomienda mediante el consumo de leche, jugos frutales, sueros orales y agua. El paracetamol puede administrarse para el control del dolor y la fiebre. Está contraindicada la administración de AINEs, así como la vía intramuscular y la vía rectal. Se recomienda, además, la consulta médica inmediata en caso de signos de alarma (OPS, 2022c).
- Los pacientes del grupo B1 son los que presentan Dengue sin signos de alarma, pero los caracteriza una afección asociada o riesgo social (embarazo, edad menor de un año o mayor de 65 años, comorbilidades, pobreza extrema, pacientes que vivan solos, pacientes con escasos recursos de atención médica o pacientes con dificultades para el traslado a las unidades hospitalarias) que complique su manejo clínico. La hidratación, en caso de baja tolerancia de líquidos por la vía oral, debe administrarse por vía intravenosa. Siendo pacientes potencialmente delicados, también es necesario monitorear periódicamente signos vitales, curva de temperatura, volumen de líquidos ingeridos y perdidos, diuresis, volumen y frecuencia de micción, signos de alarma, así como realizar frecuentes pruebas de laboratorio según la naturaleza de la afección asociada (OPS, 2022c).
- Los pacientes del grupo B2 presentan Dengue con signos de alarma, por lo que el plan de acción consiste principalmente en la prevención del choque. Se recomienda la realización de un hemograma completo antes de comenzar la hidratación con soluciones polielectrolíticas. Es fundamental el monitoreo estricto de signos vitales como la presión arterial, la presión de pulso y la frecuencia cardíaca. Si el estado clínico y hemodinámico del paciente se estabiliza y mejora la tolerancia a la administración oral de líquidos durante 24 horas, es posible considerar la atención en el hogar. Sin embargo, si el paciente presenta algún riesgo social es recomendable la permanencia en las unidades hospitalarias, o bien, si existiera un deterioro de los signos vitales, el caso se manejará como Dengue grave con choque (OPS, 2022c).
- Los pacientes del grupo C se clasifican como individuos con Dengue grave, para los cuales es imperativa la rehidratación por vía intravenosa para evitar la muerte por extravasación de plasma, así como el tratamiento de reposición de líquidos. Se repite la dosis inicial en caso de persistencia de signos de choque con un segundo o hasta un tercer bolo de cristaloides, para disminuir progresivamente el volumen de líquidos, si la situación lo permite. En caso de choque persistente es necesaria la administración de soluciones coloides. Si las medidas anteriores no resultan en una estabilización del paciente, será necesario evaluar nuevamente el estado hemodinámico, particularmente la función de bomba sodio-potasio, el uso de aminas, las comorbilidades presentes, la acidosis persistente y el riesgo de hemorragias (OPS, 2022c).

La transfusión de plaquetas debe realizarse en casos de sangrado persistente no controlado o en caso de cesárea u otra cirugía de urgencia con riesgo de sangrado. Es importante evidenciar que la trombocitopenia causada por el Dengue no necesariamente es sinónimo de sangrado, por lo que no debe considerarse un factor determinante para la transfusión plaquetaria, que dependerá enteramente del cuadro clínico. En caso de hemorragias graves no es conveniente seguir las recomendaciones establecidas por las normas internacionales sobre el manejo de la sepsis grave y del choque séptico, que aconsejan la transfusión sanguínea únicamente con un hematocrito de menos del 30%, ya que en el Dengue grave el riesgo de muerte con niveles de hematocrito tan bajos es considerable. Para la insuficiencia respiratoria aguda provocada por la sobrecarga de volumen (ocasionada, a su vez, por mal manejo de líquidos o de plasma fresco, por enfermedades concomitantes o por afectación de la función renal como consecuencia de la misma infección) es recomendable la administración inmediata de oxígeno, la suspensión de líquidos por la vía intravenosa durante la fase de recuperación, así como la administración de furosemida y la evaluación del potasio sérico, de ser necesario. Adicionalmente, el uso de fármacos vasopresores inotrópicos, la hemodiálisis al final de la fase crítica y el tratamiento de la insuficiencia orgánica forman parte de la atención de apoyo y de la terapia adyuvante necesaria en algunos casos de Dengue grave (OPS, 2022c).

Por otro lado, aunque en la mayoría de los casos de COVID-19 la recuperación de la enfermedad se limita al tratamiento de los síntomas en el domicilio mediante la administración de antipiréticos, analgésicos, hidratación y descanso, existen tratamientos a base de medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para aliviar los síntomas y reducir el grado de enfermedad, siendo elegibles los pacientes positivos, con síntomas leves a moderados, que no requieran hospitalización o terapia de oxígeno y priorizando a aquellos pacientes con alto riesgo de progresión a la forma grave para limitar las probabilidades de hospitalización y muerte. Los tratamientos propuestos se basan en el uso de anticuerpos monoclonales y en el uso de agentes antivirales (Niknam *et al.*, 2022).

Los anticuerpos monoclonales desempeñan un papel importante en la inmunidad antiviral pasiva y también en la prevención o regulación de muchas enfermedades virales. En el caso del SARS-CoV-2, estos agentes antivirales impiden la unión del virus al receptor humano, adhiriéndose a un epítipo no superpuesto del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del virus. Para el uso profiláctico de los anticuerpos monoclonales como tratamiento preventivo, los individuos deben cumplir con ciertos criterios (ser negativos a la COVID-19 y ser libres de exposición reciente a la infección). Es importante evidenciar que los anticuerpos monoclonales son susceptibles de conferir cierto grado de resistencia viral como consecuencia de las mutaciones de aminoácidos, resultando en variantes resistentes frente a un anticuerpo monoclonal específico. Este fenómeno explica la probable resistencia presentada por las nuevas subvariantes del SARS-CoV-2 Ómicron a algunos de los medicamentos antes mencionados (Kreuzberger *et al.*, 2021).

Los agentes antivirales basan su acción terapéutica en la inhibición de la replicación viral mediante diferentes mecanismos de acción, como la inhibición de la ARN polimerasa, la inducción de la mutagénesis letal, la inhibición de la proteasa viral para prevenir el procesamiento de precursores de poliproteínas, entre otros. Idealmente, se recomienda la

administración de estos medicamentos en las fases iniciales de la enfermedad, cuando la replicación viral alcanza su mayor actividad. Los medicamentos antivirales incluyen algunas sustancias como molnupiravir (Lagevrio), nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) y remdesivir (Veklury) y se administran por la vía oral lo antes posible (una vez que la prueba realizada resulte positiva), hasta el quinto día del inicio de los síntomas (a excepción del remdesivir, administrado por medio de infusiones intravenosas hasta el séptimo día) (Grein *et al.*, 2020).

Medidas de prevención

Además de las medidas de vigilancia epidemiológica, existen diferentes recomendaciones dirigidas a la comunidad para reducir la incidencia del Dengue, la mayoría centradas en la eliminación de potenciales criaderos para el mosquito y en la prevención de sus picaduras para interrumpir el contacto humano-vector:

- Deshacerse de todos los recipientes en desuso en los que se pueda acumular el agua.
- Tapar los recipientes que contengan agua.
- Cambiar cada tercer día el agua de floreros, y bebederos para animales.
- Colocar boca abajo los objetos en los que se acumula agua durante las precipitaciones (neumáticos, botellas, latas y baldes).
- Utilizar mosquiteros y evitar la apertura de puertas y ventanas en el amanecer y atardecer.
- En caso de acumulación de agua, frotar con una esponja o cepillo la superficie de los recipientes, tanques y albercas para asegurar el desprendimiento de los huevos del vector.
- Eliminar con frecuencia la basura y evitar su acumulación.
- Perforar las llantas ubicadas en parques infantiles o en otros sitios.
- Utilizar repelentes autorizados contra mosquitos en las partes del cuerpo descubiertas, siguiendo las indicaciones de uso, especialmente en zonas tropicales y con aglomeraciones de individuos.
- Utilizar ropa de manga larga, pantalones y calcetines largos, además de zapatos cerrados.
- Utilizar vaporizadores electrónicos o detergentes repelentes no tóxicos para impedir la entrada de mosquitos al hogar.
- Utilizar productos para el control químico y biológico de las larvas.
- Mantener el hogar, los patios y los jardines limpios.
- Utilizar, de ser posible, ventiladores o aire acondicionado en espacios cerrados.
- Aplicar todas las medidas preventivas posibles para evitar la entrada de mosquitos en presencia de enfermos de Dengue para evitar que se infecten y se conviertan en vectores.
- De ser posible, evitar estar al aire libre al amanecer, al atardecer y en las primeras horas de la noche.
- Fumigación con insecticidas, cuya utilidad solo se limita a la eliminación de mosquitos adultos. Además, su aplicación debe ser evaluada por las autoridades sanitarias y únicamente en presencia de casos sospechosos.
- Educación sobre las estrategias de prevención, ya que se ha observado que el éxito de las medidas basadas en la comunidad depende del conocimiento, la educación y el

comportamiento de los habitantes, puesto que el ser humano es el principal amplificador del virus (OMS, 2020).

Existen estrategias alternativas para prevenir la enfermedad, enfocadas en el control directo del vector, por ejemplo:

- Paratransgénesis, un enfoque que utiliza bacterias simbióticas genéticamente modificadas que colonizan y suprimen la población de vectores mediante los efectos nocivos que producen en su ciclo sexual, competencia y desarrollo, siendo la más utilizada para tal propósito la bacteria *Wolbachia*.
- Herramientas cartográficas digitales, útiles en la geolocalización de los casos sospechosos dentro de un área en estudio, lo cual permite la identificación rápida de las viviendas, detección de conglomerados y selección de zonas prioritarias para intervenir.
- Técnica del insecto estéril (TIE), basada en la esterilización en laboratorio de mosquitos machos estériles liberados en la población de vectores, con el objetivo de suprimir la tasa de fecundidad de las hembras y así controlar la densidad poblacional del vector.
- Uso de peces y crustáceos larvívoros, como *Poecilia reticulata* y *Mesocyclops formosanus*, con lo cual se suprime de manera ecológica y rentable el desarrollo de las larvas del mosquito en los cuerpos de agua en los que residen.
- Uso de feromonas combinadas con insecticidas (por ejemplo, ácido hexanoico con temephos), capaces de atraer a los mosquitos y a la vez prevenir la eclosión de los huevos y matar a las larvas (OPS, 2018).

Desde el año 2015 se dispone en México de una vacuna contra el Dengue (CYD-TDV o Dengavaxia®), aprobada por la Comisión Federal de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), eficaz en la prevención de la enfermedad, en la limitación del riesgo de hospitalización y en la evolución a cuadros severos. La vacuna, basada en virus vivos atenuados, es elaborada a partir de células Vero sin suero, por tecnología de ADN recombinante e incluye los cuatro serotipos virales. Además, se trata de una vacuna con virus quiméricos, que se definen como aquellas vacunas basadas en virus recombinantes que contienen partes de dos o más genomas virales estrechamente relacionados entre sí. Específicamente, la vacuna contra el Dengue contiene el virus 17D de la vacuna de la Fiebre Amarilla, al que se insertan genes de DENV. Contiene un estabilizador sin adyuvantes ni conservantes y cada dosis contiene 4.5-6.0 log₁₀ DICC (dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares) para cada serotipo, además de cloruro de sodio al 0.4% o al 0.9% como diluyente según la presentación, que puede ser liofilizada en monodosis o multidosis. La OMS recomienda la vacunación a partir de los 9 a los 45 años de edad, siendo elegibles los individuos que habitan las zonas endémicas o que viajan a éstas. Las áreas geográficas de nuestro país en las que puede aplicarse la vacunación deben cumplir con una serie de criterios epidemiológicos, según el Sistema Nacional de Salud de México, los cuales comprenden:

- Seroprevalencia igual o mayor al 60% en la población.
- Incidencia acumulada superior a la media nacional en por lo menos uno de los últimos cinco años.

- Notificación de casos confirmados durante al menos veinte semanas continuas del año previo.
- Proporción anual de casos graves mayor o igual al 1% en relación con el total de casos de fiebre con signos de alarma y casos graves notificados.
- Defunciones por Dengue en al menos uno de los últimos cinco años y co-circulación de al menos dos serotipos, y/o circulación de los serotipos 3 y/o 4 (Reyes-Cadena, 2020).

Es indispensable que la vacunación se realice exclusivamente en individuos con infección previa confirmada por laboratorio, en los que la vacuna funciona como refuerzo de la inmunidad, ya que contraer la enfermedad posterior a la vacunación solo confiere una protección transitoria, que decae e incrementa el riesgo de enfermedad grave y hospitalización cuando se da la infección primaria. La mayor protección se consigue mediante la aplicación de tres dosis: la primera en el día 0 (posterior a la confirmación de infección previa) la segunda a los 6 meses y la tercera a los 12 meses, en una dosis de 0.5 ml por vía subcutánea en la región deltoidea del brazo izquierdo. Aunque se considera la medida de prevención primaria, la vacuna no confiere el 100% de protección, por lo que no puede reemplazar las medidas de prevención basadas en el control ambiental para el vector ni las actividades del personal de salud para la detección, atención y diagnóstico de la enfermedad (Reyes-Cadena, 2020).

Por otro lado, las principales medidas que la OMS recomienda adoptar para la prevención y el control de la COVID-19 se enlistan a continuación:

- Mantener una distancia física de mínimo un metro de otros individuos.
- Evitar aglomeraciones y contacto directo.
- Utilizar cubrebocas bien ajustado, especialmente cuando el distanciamiento no es posible o en espacios cerrados y poco ventilados.
- No utilizar cubrebocas con válvulas.
- Lavarse las manos con frecuencia con agua y jabón o con un desinfectante de manos a base de alcohol, especialmente antes de ponerse el cubrebocas y después de quitárselo.
- Cubrirse boca y nariz con un pañuelo o con el codo en caso de tos o estornudos.
- De no poder evitar los espacios cerrados, con poca ventilación o con aglomeraciones de personas, abrir las ventanas para incrementar la cantidad de ventilación natural.
- Realizar reuniones en espacios exteriores.
- Limpiar y desinfectar las superficies tocadas con frecuencia (como los pomos de las puertas, los grifos o las pantallas de los celulares).
- Minimizar el contacto de las manos con ojos, boca y nariz.
- Aislarse cuando se sospeche de haber contraído la enfermedad.
- Vacunarse y reforzar la vacunación, siguiendo el esquema y las indicaciones locales pertinentes (OMS, 2021).

Las vacunas actualmente disponibles para México son: Pfizer-BioNTech, Cansino, COVAX, AstraZeneca, Sputnik V, Sinovac, Janssen y Moderna. De manera análoga a lo que ocurre en los casos de Dengue, la protección contra la enfermedad grave y hospitalizaciones en

individuos vacunados contra el SARS-CoV-2 es significativamente mayor que en sujetos no vacunados. Se trata de vacunas de ARN mensajero (ARNm), vacunas de vector viral, vacunas de virus inactivado y vacunas de subunidades proteicas. Asimismo, las vacunas bivalentes, que incluyen componentes de la cepa del virus original y a la vez de la variante Ómicron, permiten obtener un refuerzo inmunitario más confiable y efectivo a través de una producción de anticuerpos más fuerte y duradera, aún tras una infección reciente (Hodgson *et al.*, 2021).

Los distintos niveles de intensidad y las diferentes formas de restricción adoptadas durante la pandemia por COVID-19 permitieron analizar la manera en la que ciertas variables de tipo social impactan de manera directa sobre la transmisión de otras enfermedades infecciosas, como el Dengue. De hecho, las limitaciones sociales inherentes al movimiento humano fuera del hogar, el cierre de espacios educativos y la reducción del tiempo de permanencia en zonas no residenciales, entre otros, presentaron cierta asociación con la reducción del riesgo de Dengue. Lo anterior representa un hallazgo de gran utilidad (especialmente en los países endémicos) en el proceso de mejoramiento de las medidas de prevención y control del Dengue, puesto que la mayoría se centra principalmente en la vigilancia y el control del vector en las zonas residenciales y difícilmente en las zonas públicas, que, como ha demostrado la reciente pandemia por COVID-19, juegan un papel importante en la transmisión de la enfermedad (Sheng *et al.*, 2022).

III. JUSTIFICACIÓN

El Estado de México es una entidad con características geográficas diversas que permiten el desarrollo de una gran variedad de flora y fauna y, consecuentemente, la presencia de algunas especies de artrópodos que pueden funcionar como vectores de algunas enfermedades que representan un problema de Salud Pública.

La presencia del Dengue se debe principalmente a factores físicos y geográficos del ambiente, ya que las condiciones climáticas, de altitud y de humedad, establecen sitios óptimos para la reproducción del mosquito vector que transmite esta enfermedad; es importante conocer las épocas de año en que se han presentado los brotes, con la finalidad de conocer los patrones de distribución temporal y espacial del Dengue, con el fin de incrementar el impacto directo de las estrategias preventivas en ambientes y poblaciones en riesgo en el Estado de México. El clima cálido subhúmedo con lluvias en el verano y un porcentaje de lluvias con mayor incidencia entre los meses de junio a octubre, son los principales factores del riesgo de contraer la enfermedad en la zona sur del Estado de México (Jurisdicciones Sanitarias de Tejupilco, Tenancingo y Valle de Bravo), para la proliferación del mosquito *Aedes aegypti*, vector del Dengue.

Se hace necesario que en el Estado de México se realice un amplio estudio de estratificación de riesgo, ubicando las poblaciones de moscos del género *Aedes*, para así conocer donde existe más probabilidad de que haya transmisión activa de la enfermedad. Es primordial que en el área geográfica donde se tiene conocimiento de la presencia de moscos *Aedes* se realicen estudios tendientes a investigar factores de riesgo que estén asociados a la presencia de dichos vectores.

Se requiere analizar el comportamiento del Dengue antes, durante y después de la pandemia de COVID-19, puesto que, en algunas áreas del sur del Estado de México, se han transmitido simultáneamente los dos padecimientos e incluso se han presentado casos de coinfección en un mismo paciente.

IV. HIPÓTESIS

La variación en la distribución temporal y espacial de los casos autóctonos y brotes de Dengue en el sur del Estado de México está influenciada por la transmisión del virus SARS-CoV-2 causante de COVID-19.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar geográfica y epidemiológicamente la presencia de casos autóctonos y brotes de Dengue, así como su relación con la presencia de casos de COVID-19 en el Estado de México en el año 2022.

Objetivos específicos

1. Ubicar geográficamente los casos de Dengue en el Estado de México, elaborando un mapa de distribución de prevalencias.
2. Elaborar la tendencia secular de los casos de Dengue durante los últimos 10 años, con el fin de encontrar las variaciones cíclicas de la enfermedad durante dicho período y elaborar el canal endémico del mismo.
3. Realizar la investigación de los principales brotes de Dengue en el Estado de México ocurridos durante el 2022.
4. Identificar el cuadro clínico de los casos de Dengue, así como determinar su prevalencia por año, mes, semana, grupo de edad y sexo.
5. Determinar el porcentaje de positividad a Dengue por RT-PCR, de acuerdo con el número de casos probables.
6. Caracterizar geográfica y epidemiológicamente los casos de COVID-19 en el área sur del Estado de México para determinar su impacto sobre la epidemia de Dengue.

VI. MATERIAL

- Computadora.
- Bases de datos de Dengue del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) de Enfermedades Transmitidas por Vector (ETV's).
- Bases de datos del Sistema de Información en Salud de la Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Respiratorias (SISVER).
- Estudios epidemiológicos de casos de Dengue a través de la Plataforma del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) de Enfermedades Transmitidas por Vector (ETV's).

VII. MÉTODOS

La multidisciplinariedad actual en los estudios de investigación es una estrategia que permite conjuntar métodos y técnicas de diversas áreas. Para el presente trabajo se utilizaron aspectos teórico-metodológicos de la climatología, geografía, medicina y herramientas de la geografía de la salud (EpiInfo 7®).

Se analizó la distribución del Dengue a través del Programa de Georreferenciación en Salud, EpiInfo 7®. Los informes de casos de Dengue se obtuvieron directamente del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Lo anterior se realizó para obtener un mapa base de Georreferenciación de este padecimiento.

En cuanto a la caracterización epidemiológica de los casos, esta se obtuvo del análisis de los estudios epidemiológicos de caso de Enfermedades Transmitidas por Vector (ETV's) que se llenan por cada muestra de cada caso probable, enviados al Laboratorio Estatal de Salud Pública (**Anexo 1**). En el estudio epidemiológico se registraron: I). Datos de identificación del paciente, II). Datos de la unidad notificante, III). Datos epidemiológicos, IV). Cuadro clínico, V). Evolución en el Hospital, VI). Estudio de laboratorio, VII). Tratamiento, VIII). Estudios similares y observaciones.

Los datos hematológicos y los resultados de laboratorio mediante la técnica de RT-PCR Triplex en tiempo real para identificar el serotipo de virus Dengue, Zika y Chikungunya fueron capturados por el Laboratorio Estatal de Salud Pública en la Plataforma SINAVE.

Se identificaron los casos confirmados por el Laboratorio Estatal de Salud Pública por año, mes, edad, sexo, cuadro clínico, localidad y las coordenadas de la ubicación de su domicilio, para posteriormente georreferenciarlos en el mapa según la ubicación del mismo. De igual manera, se identificó la procedencia de los mosquitos mediante el formato de captura de la especie y del resultado de laboratorio para registrar la ubicación de la captura mediante las coordenadas de la localidad.

Las tasas a calcular fueron:

- Prevalencia.
- Incidencia.
- Ataque.
- Mortalidad.
- Letalidad.

El cálculo de las tasas se obtuvo con los datos registrados en la plataforma SINAVE. Para identificar los posibles factores de riesgo se utilizó la Razón de Momios (OR) con el intervalo de confianza al 95%. Todos los cálculos se llevaron a cabo en la paquetería de Microsoft® Excel.

Se realizó el canal endémico de los casos de Dengue para conocer su comportamiento actual. Para la elaboración del canal endémico se tomó en cuenta el período 2015-2021. Los datos

se organizaron de menor a mayor por mes sin tomar en cuenta los años, posteriormente se calcularon los cuartiles por medio de las siguientes formulas:

- Primer cuartil (Q_1): $Q_1 = \frac{n+1}{4} (1)$
-
- Segundo cuartil (Q_2): $Q_2 = \frac{n+1}{4} (2)$
-
- Tercer cuartil: (Q_3) $Q_3 = \frac{n+1}{4} (3)$

(Vilchis-Rodríguez, 2014).

Una vez identificados los cuartiles, se graficaron de tal forma que en el eje de las abscisas se registraran los meses y en el eje de las ordenadas los casos. Una vez graficados, se identificó la zona de éxito, seguridad, alarma y epidemia.

Los datos de defunciones se obtuvieron del Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED), proporcionado por el Departamento de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud del Estado de México (**Anexo 2**).

VIII. LÍMITE DE ESPACIO

El área de estudio comprendió el Estado de México, con énfasis en las Jurisdicciones de Tejupilco, Tenancingo y Valle de Bravo; los municipios: Amatepec, Tejupilco, Luvianos, Temascaltepec, Tlatlaya, Santo Tomás de los Plátanos, Ixtapan del Oro, Valle de Bravo, Zacazonapan, Oztoloapan, Malinalco, Zumpahuacán, Ixtapan de la Sal, Tenancingo, Ocuilan, Sultepec, Zacualpan y Tonalco. El área formada por las tres Jurisdicciones representa el 20% del territorio estatal y en ella se registra la presencia del mosquito *Aedes aegypti*, principal factor de riesgo para la transmisión de Dengue. Los datos se analizaron en el Departamento de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud del Estado de México, ubicado en Av. Estado de México sin número, colonia. Ex Rancho Guadalupe, Metepec, México (19°15'03.1"N 99°34'24.9"W) (Unión Edomex, 2017).

IX. LÍMITE DE TIEMPO

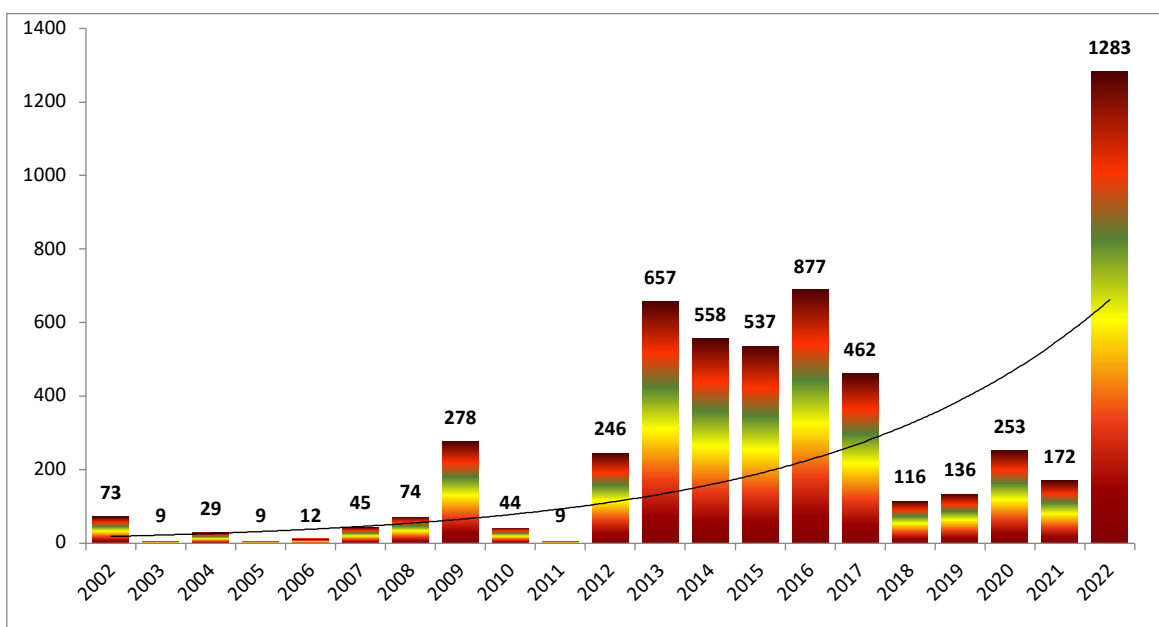
Cronograma de Actividades

	2022					2023				
	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J
Recopilación de bibliografía	X	X	X	X	X					
Elaboración del protocolo				X	X	X				
Captura y análisis de datos					X	X	X	X		
Procesamiento de datos							X	X		
Elaboración de mapas								X	X	

IX. RESULTADOS

Los resultados del comportamiento epidemiológico de la transmisión del Dengue en el Estado de México, antes y durante la pandemia de COVID-19, se presentan a continuación.

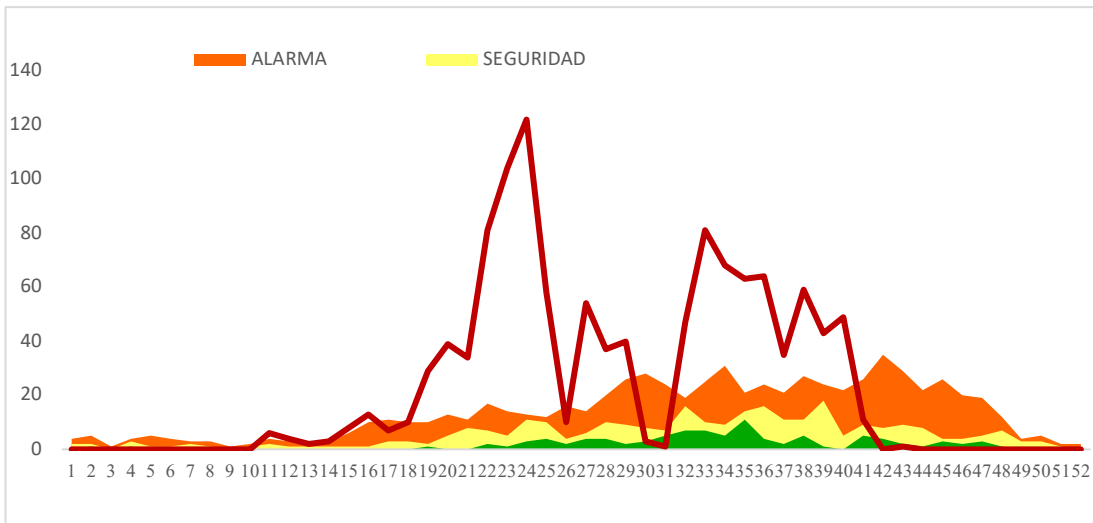
Gráfica 1. Tendencia de Dengue en el Estado de México desde el año 2002 hasta el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Durante el período analizado, el Dengue en el Estado de México presentó una tendencia ascendente, especialmente a partir del 2016, con un total de 877 casos confirmados, hasta el 2022, en el que se presentó un total de 1283 casos confirmados.

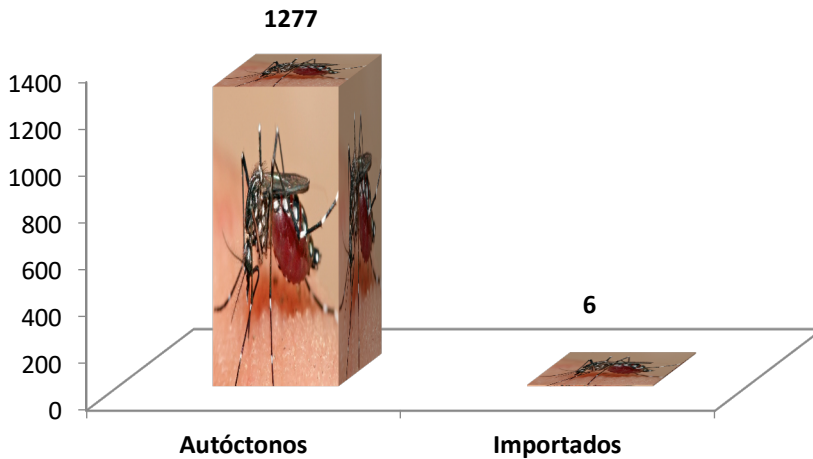
Gráfica 2. Canal endémico de Dengue en el Estado de México, para el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Conforme a lo esperado para el año 2022, el comportamiento del Dengue claramente se ubicó en la zona de epidemia durante las semanas epidemiológicas: 11, 15, 16, de la 18 a la 25, de la 27 a la 29 y de la 32 a la 41.

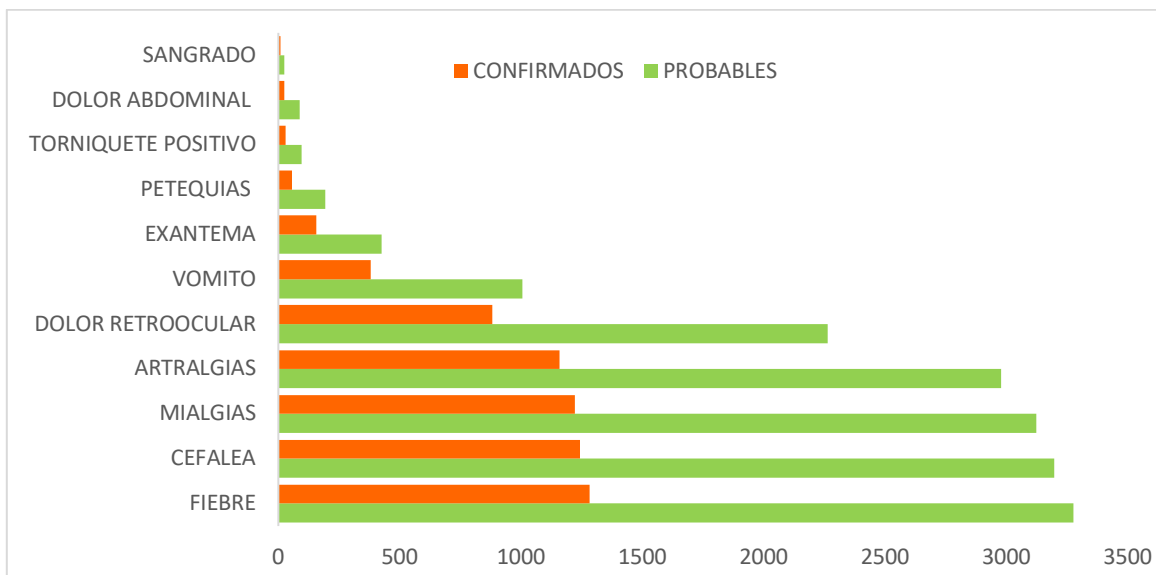
Gráfica 3. Comparación de los casos de Dengue autóctonos e importados en el Estado de México durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

En el año 2022, de los 1283 casos confirmados por el laboratorio en el Estado de México se registraron 1277 casos autóctonos y solo 6 casos importados.

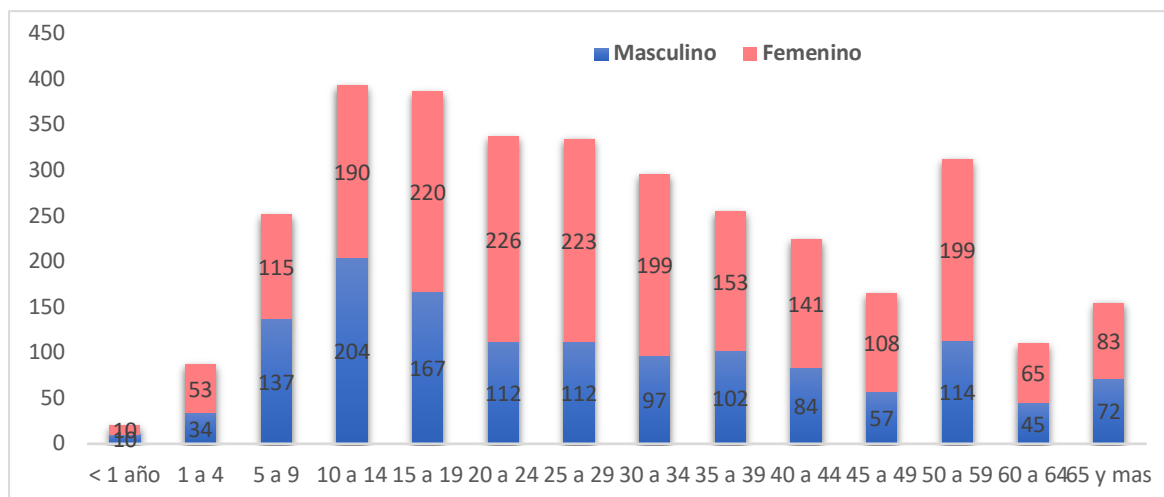
Gráfica 4. Sintomatología de los casos probables y confirmados de Dengue en el Estado de México durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observa que la fiebre representó el síntoma más común tanto en los casos probables como en los confirmados de Dengue registrados en el Estado de México durante el año 2022, seguida de cefalea, mialgias, artralgias, dolor retro ocular, vómito, exantema, petequias, torniquete positivo, dolor abdominal y sangrado, lo cual es compatible con la definición operacional de Dengue.

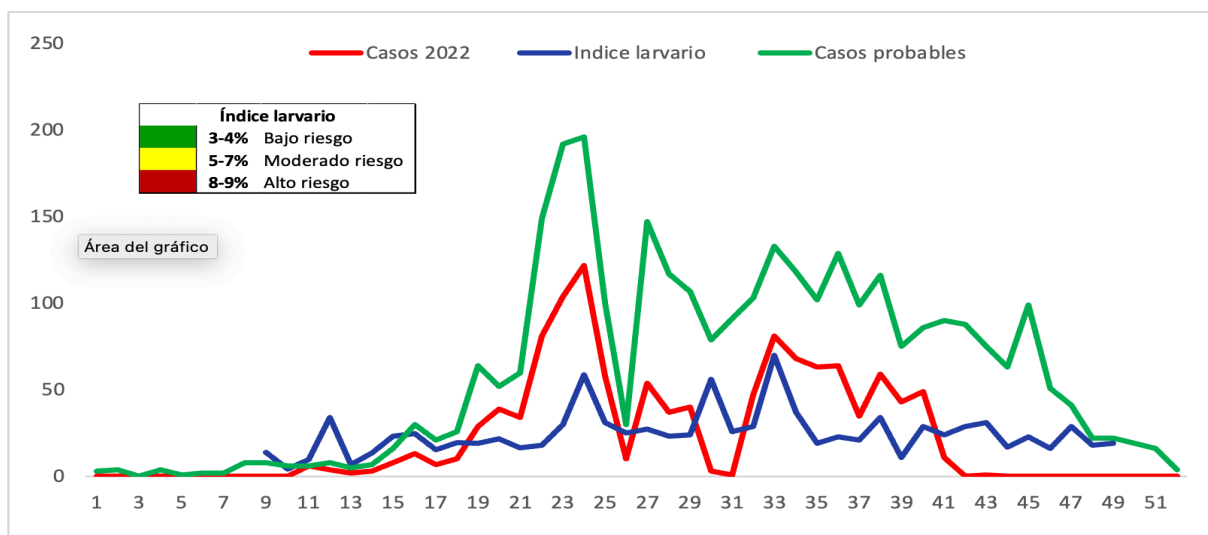
Gráfica 5. Casos de Dengue en el Estado de México por grupo de edad y sexo durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observa que la enfermedad se presentó mayormente en el sexo femenino (60%), siendo el grupo de edad más afectado el que comprende los 20 y 24 años de edad. En el sexo masculino (40%) el grupo de edad mayormente perjudicado comprendió los 10 y 14 años.

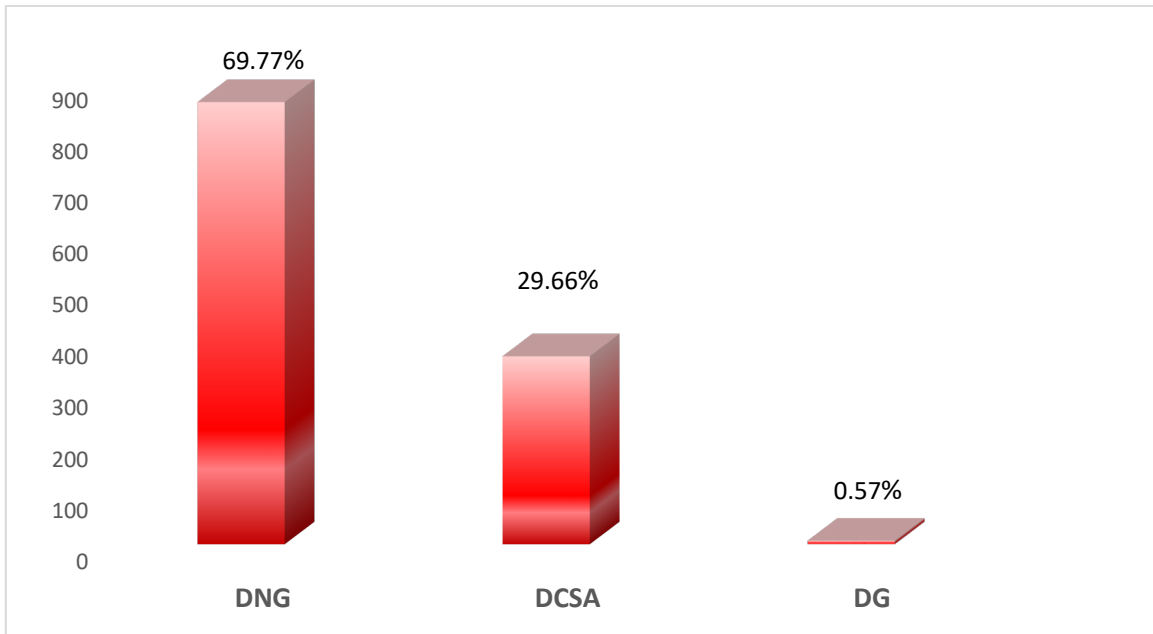
Gráfica 6. Casos probables, casos confirmados e índice larvario en el Estado de México por semana epidemiológica durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Durante el 2022 el índice larvario más alto (70.0) se registró en la semana epidemiológica 33, lo cual representó un nivel de contagio de alto riesgo, con 133 casos probables y 81 casos confirmados en la misma semana.

Gráfica 7. Porcentaje de casos de Dengue No Grave (DNG), Dengue Con Signos De Alarma (DCSA) y Dengue Grave (DG) en el Estado de México durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observa que en el Estado de México durante el año 2022 el mayor número de casos confirmados correspondió a Dengue No Grave (69.77%), seguido de Dengue Con Signos De Alarma (29.66%) y de Dengue Grave (0.57%).

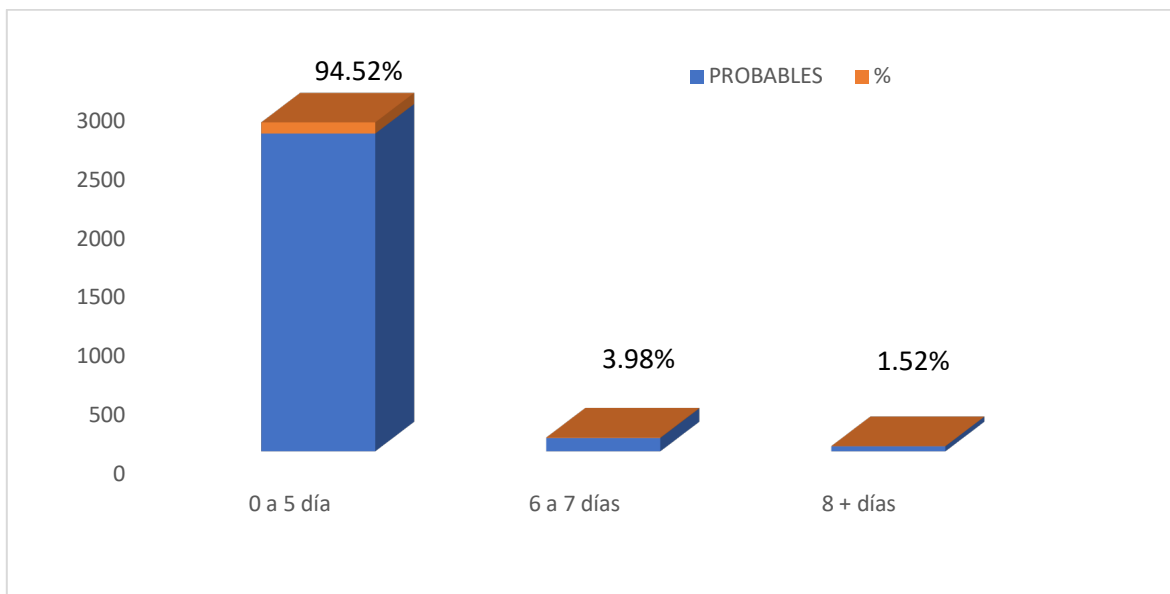
Gráfica 8. Porcentaje de positividad a Dengue por RT-PCR, de acuerdo con el número de casos probables de Dengue.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Todas las muestras de casos probables de Dengue se analizaron mediante la prueba de RT-PCR, con un porcentaje de positividad general de 38.3%.

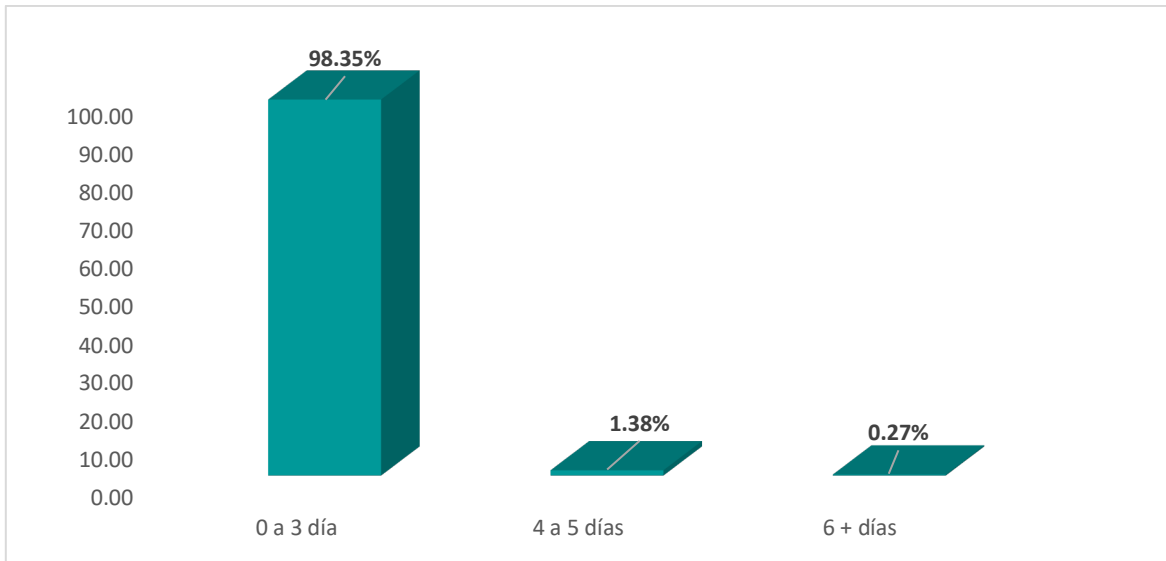
Gráfica 9. Días transcurridos desde la fecha de inicio de los síntomas de Dengue hasta la fecha de atención médica en el Estado de México durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observa que en el Estado de México durante el 2022 el rango predominante de días transcurridos desde la fecha de inicio de síntomas hasta la fecha de atención médica fue de 0 a 5 días, que representó el 94.52%, seguido del rango de 6 a 7 días (3.98%) y del rango de 8 días o más (1.52%).

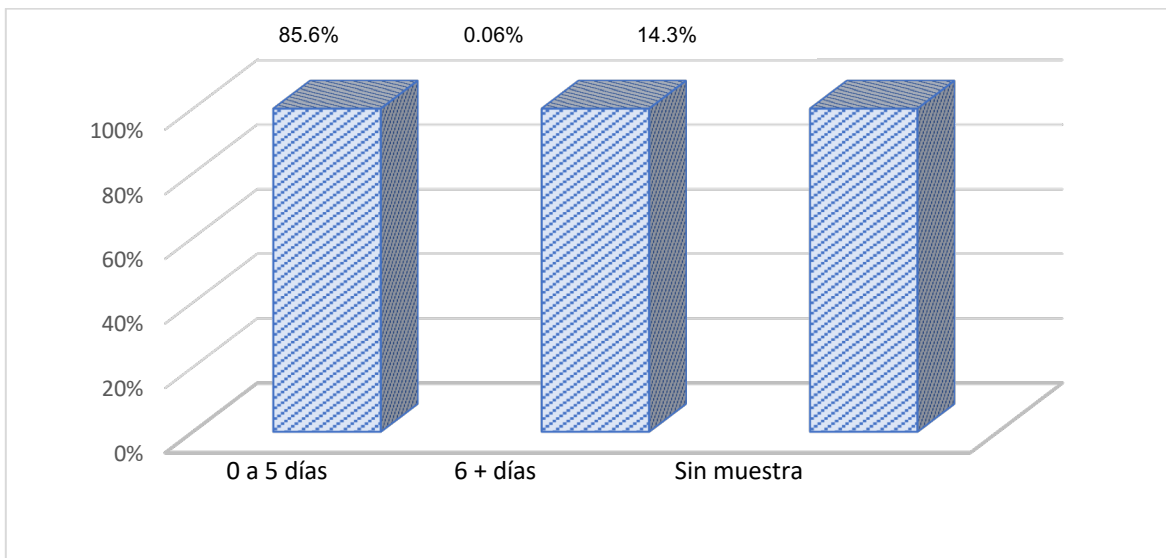
Gráfica 10. Días transcurridos desde la fecha de atención médica hasta la fecha de notificación de casos de Dengue en la plataforma SINAVE de Enfermedades Transmitidas por Vector (ETVs) en el Estado de México durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observa que en el Estado de México durante el 2022 el rango predominante de días transcurridos desde la fecha de atención médica hasta la fecha de notificación de casos de Dengue fue de 0 a 3 días, que representó el 98.35%, seguido del rango de 4 a 5 días (1.38%) y del rango de 6 días o más (0.27%).

Gráfica 11. Días transcurridos desde la fecha de atención médica en pacientes con Dengue hasta la fecha de toma de muestra en el Estado de México durante el año 2022.

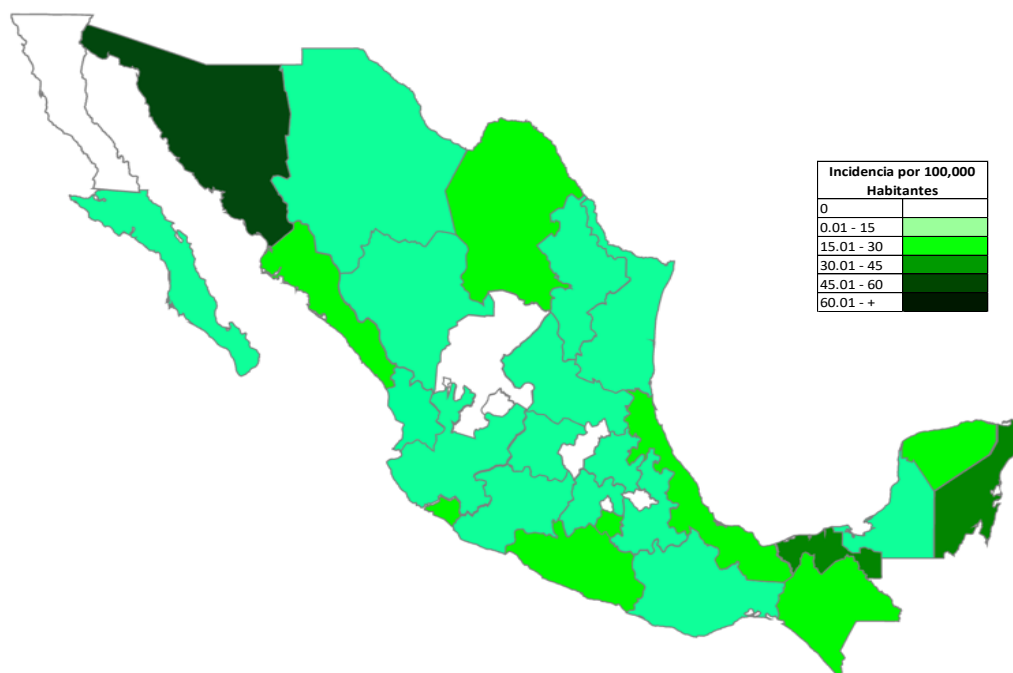


Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observa que en el Estado de México durante el 2022 el rango predominante de días transcurridos desde la fecha de atención médica hasta la fecha de toma de muestra fue de 0 a

5 días, que representó el 85.62%, seguido del rango de 6 días o más, igual al 0.06%; por otro lado, el porcentaje de casos probables sin muestra representó el 14.31%.

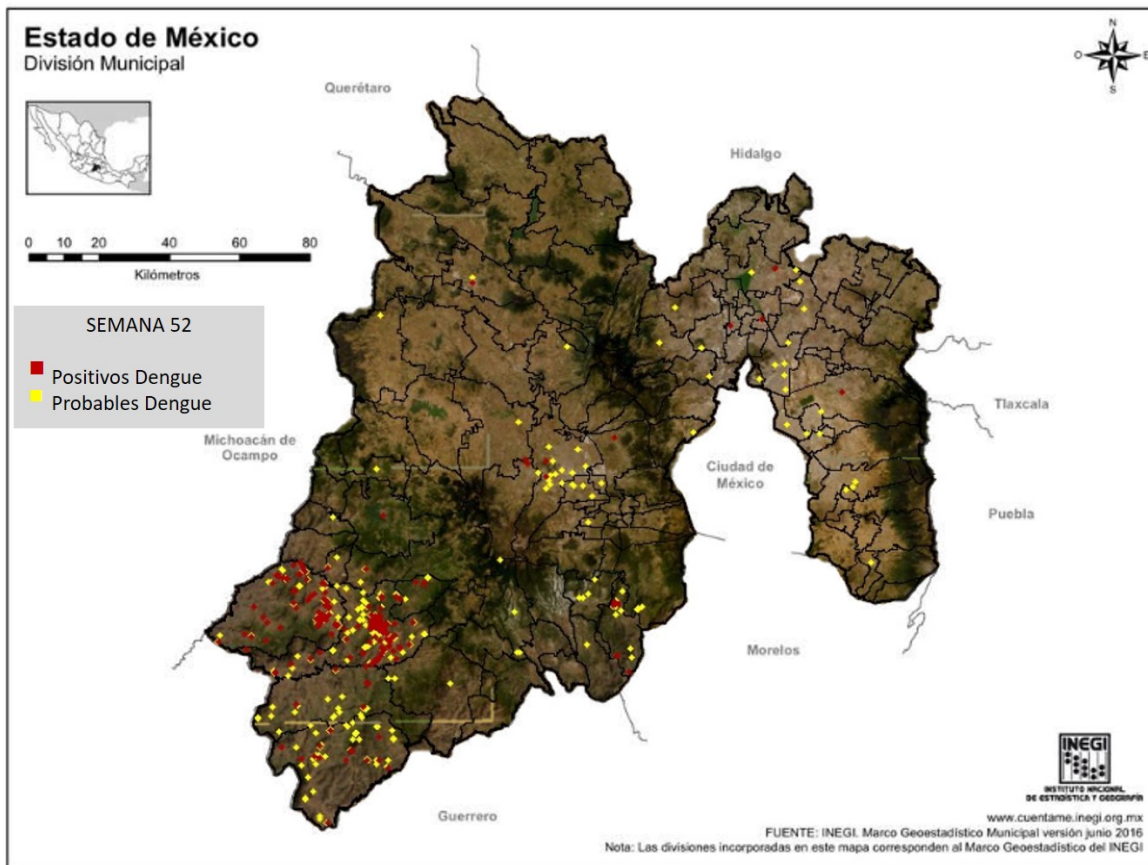
Mapa 1. Incidencia de los casos confirmados de Dengue en México por estado en el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

A partir del presente mapa se observa que en el año 2022 el estado con mayor incidencia de Dengue fue Sonora, superando el rango 60.01 por cada 100,000 habitantes, seguido de los estados de Tabasco y Quintana Roo, incluidos dentro de un rango de 30.01 a 45 por cada 100,000 habitantes. Los estados de Morelos, Guerrero, Colima, Sinaloa, Yucatán, Veracruz, Coahuila y Chiapas se mantuvieron dentro del rango 15.01- 30, mientras que la incidencia en Oaxaca, Baja California Sur, Campeche, Estado de México, Michoacán, Puebla, Chihuahua, Nuevo León, Jalisco, Tamaulipas, Nayarit, San Luis Potosí, Hidalgo, Durango y Guanajuato se incluye dentro de un rango de 0.01-15. Como es posible observar, el Estado de México se ubica en el rango menor de incidencia, debido a que es el estado con más habitantes de todo el país.

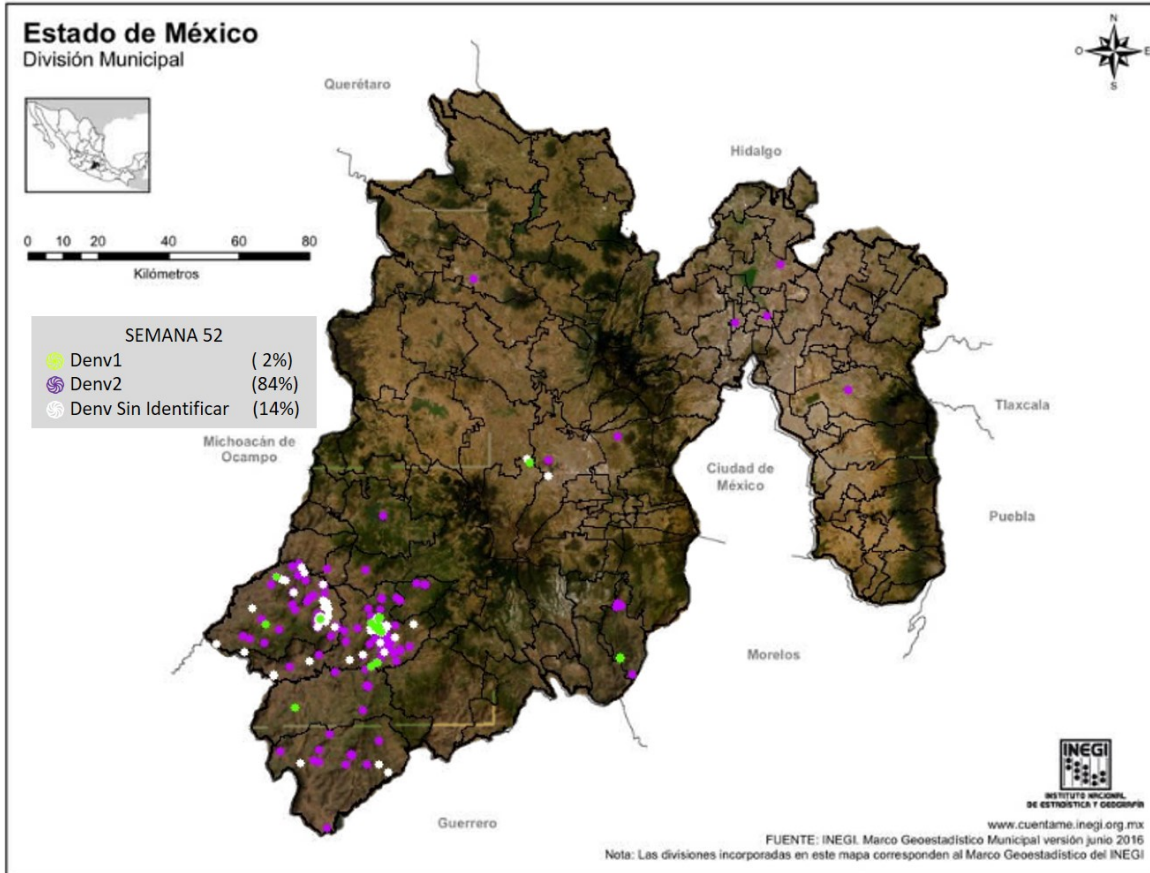
Mapa 2. Distribución geográfica de casos probables y confirmados de Dengue en el Estado de México durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

El presente mapa indica que los casos probables y confirmados de Dengue registrados hasta la semana epidemiológica 52 del año 2022 se distribuyeron mayormente en el sur del estado, principalmente en los municipios de Tejupilco, Luvianos, Amatepec, Tlatlaya, San Simón de Guerrero, Malinalco y Zacazonapan.

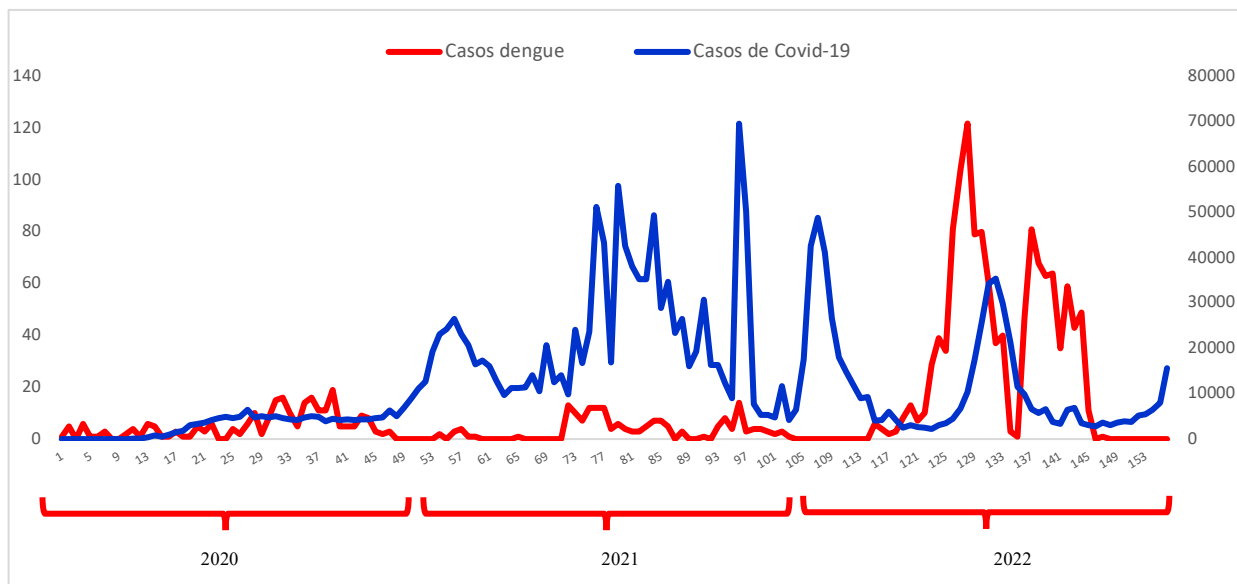
Mapa 3. Distribución geográfica de la circulación de los serotipos de Dengue en el Estado de México durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Durante los últimos años hasta el 2018 en el Estado de México ha predominado la circulación del serotipo DENV-1. En el 2019 empezó la circulación del serotipo DENV-2 y a partir del mismo año es el de mayor circulación.

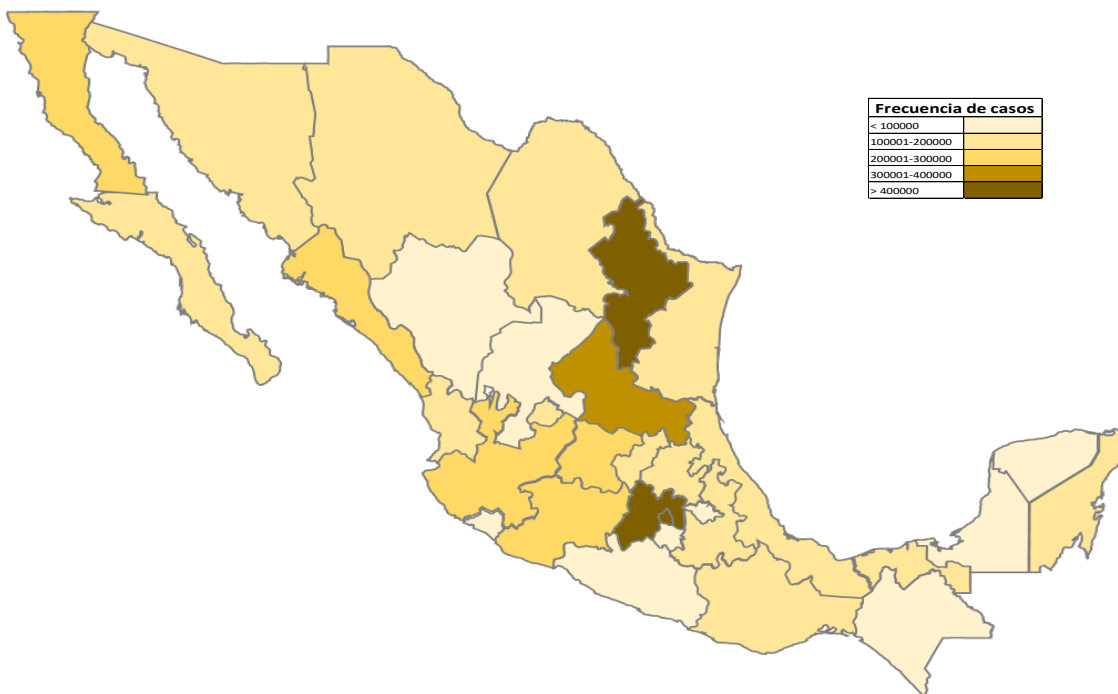
Gráfica 12. Casos de Dengue y casos de COVID-19 por semana ocurridos en el Estado de México durante los años 2020, 2021 y 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

La COVID-19 inició su circulación en el Estado de México a partir del 28 de febrero del 2020, verificándose un pico de casos a finales del año 2021 y a continuación un descenso gradual hasta el año 2022.

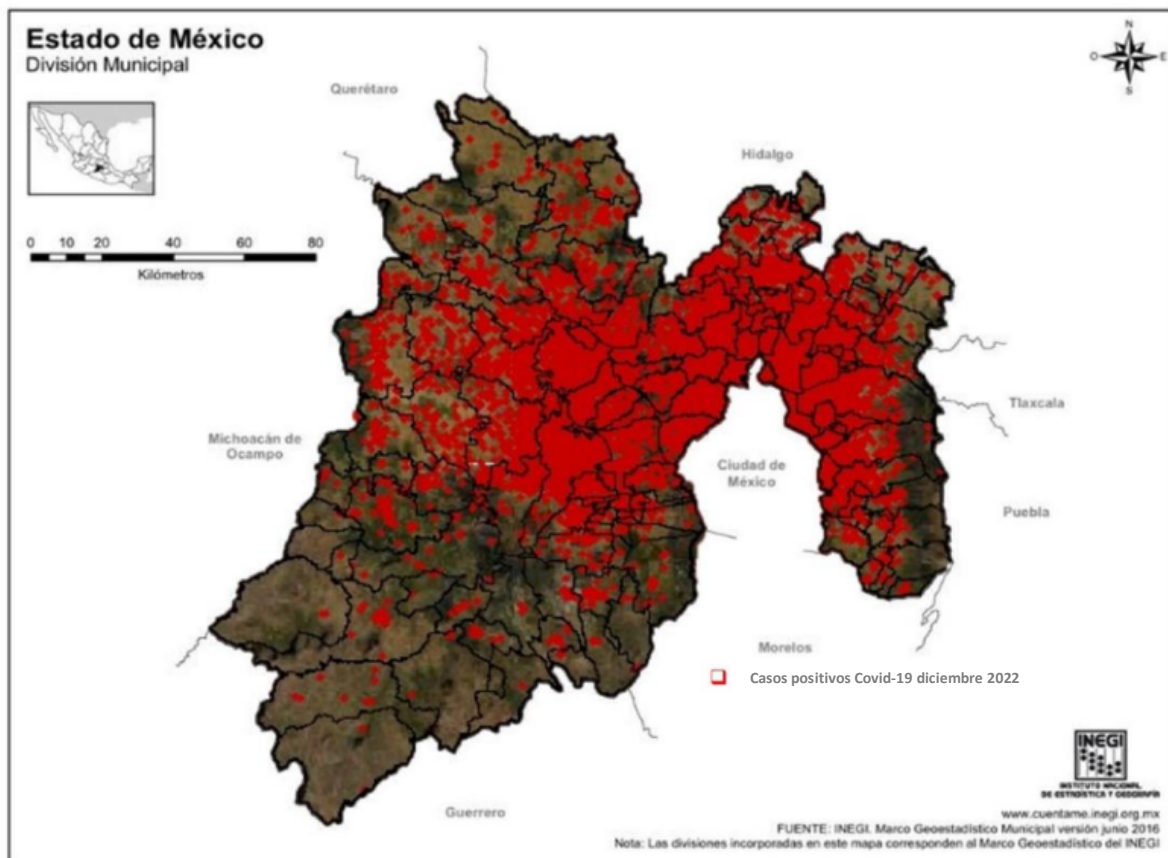
Mapa 4. Frecuencia de casos de COVID-19 por estado en la República Mexicana durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SISVER.

En 2022 se observó que la Ciudad de México presentó el mayor número de casos de COVID-19, seguido del Estado de México y Nuevo León, superando el rango de 400000 casos. Dentro del rango de 300001 y 400000 casos se ubica el estado de San Luis Potosí, mientras que los casos presentados en Guanajuato, Baja California, Jalisco, Sinaloa y Michoacán se ubican dentro del rango de 200001-300000 casos. Los estados de Veracruz, Sonora, Querétaro, Tamaulipas, Puebla, Tabasco, Oaxaca, Hidalgo, Chihuahua, Baja California Sur, Coahuila, Quintana Roo, Aguascalientes y Nayarit presentaron entre 100001 y 200000 casos, mientras que Morelos, Guerrero, Yucatán, Zacatecas, Colima, Durango, Chiapas, Tlaxcala y Campeche totalizaron menos de 100000 casos.

Mapa 5. Distribución geográfica de los casos de COVID-19 en el Estado de México durante el año 2022.

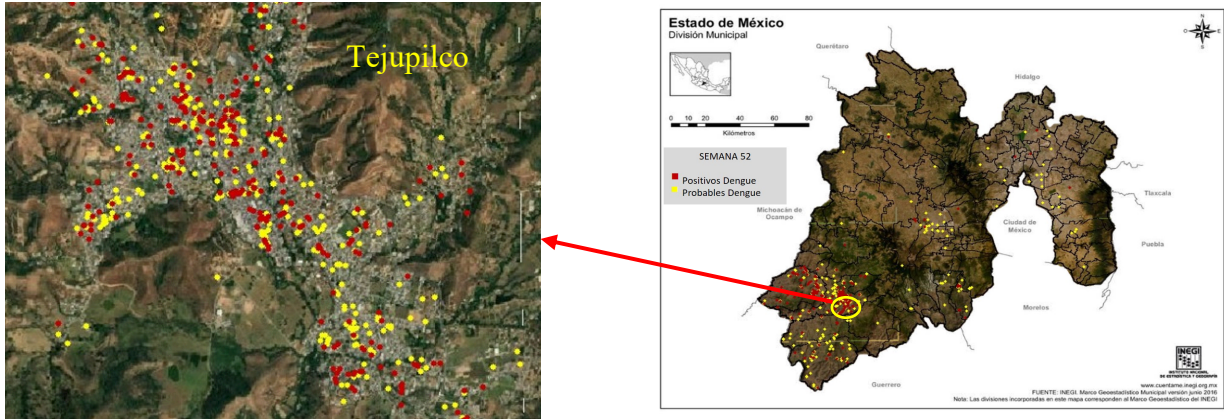


Fuente: Plataforma SISVER.

En cuanto a los casos de COVID-19, se observó un patrón espacial de mayor frecuencia de casos en el sector nororiental del Estado y municipios conurbados con la Ciudad de México. El Estado de México concentra más del 4.2% de los casos de todo el país y es la segunda entidad más afectada.

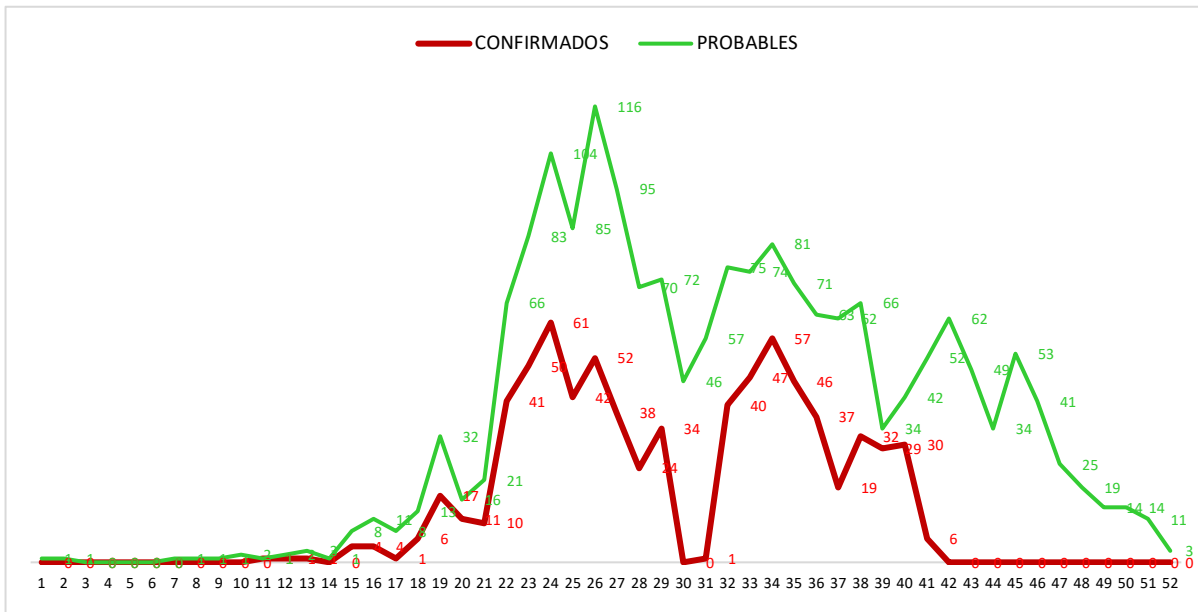
Brote de Dengue en la localidad de Tejupilco.

Mapa 6. Ubicación geográfica de los casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Tejupilco de Hidalgo.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Gráfica 13. Casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Tejupilco de Hidalgo por semana epidemiológica durante el año 2022.



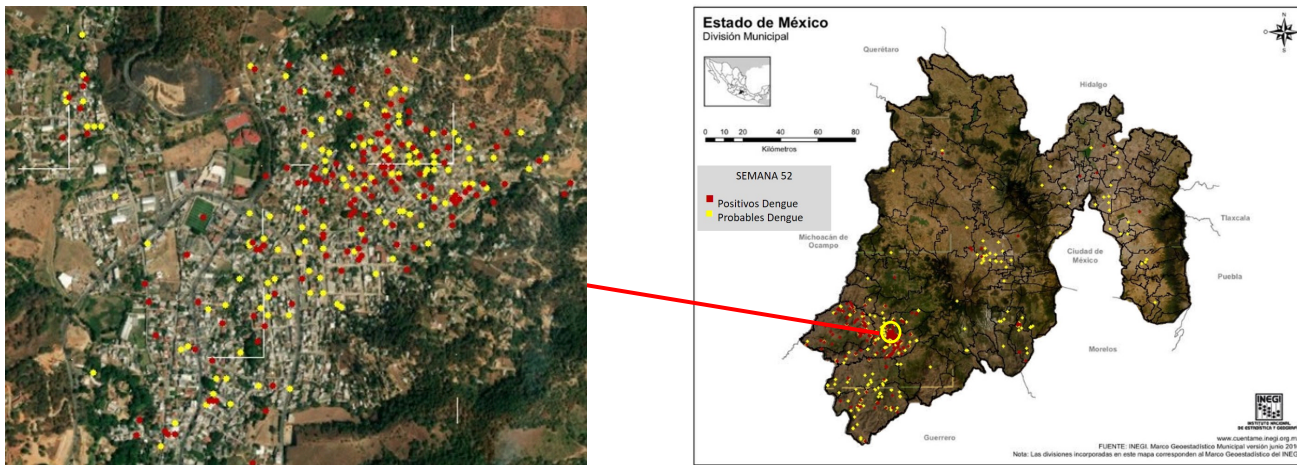
Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observó que el brote de la localidad de Tejupilco inició en la semana 13 y terminó hasta la semana 41, aunque se siguieron presentando casos probables posterior a ese período, debido a que el Laboratorio Estatal de Salud Pública (LESP), dependiente de la Secretaría de

Salud y encargado de la Vigilancia Epidemiológica y Salud Ambiental interrumpió el procesamiento de muestras a partir de la semana 42 a causa del agotamiento del reactivo para la realización de la prueba Trioplex RT-PCR. La tasa de ataque fue del 1%, mientras que la tasa de incidencia fue de 104 casos por cada 10,000 habitantes.

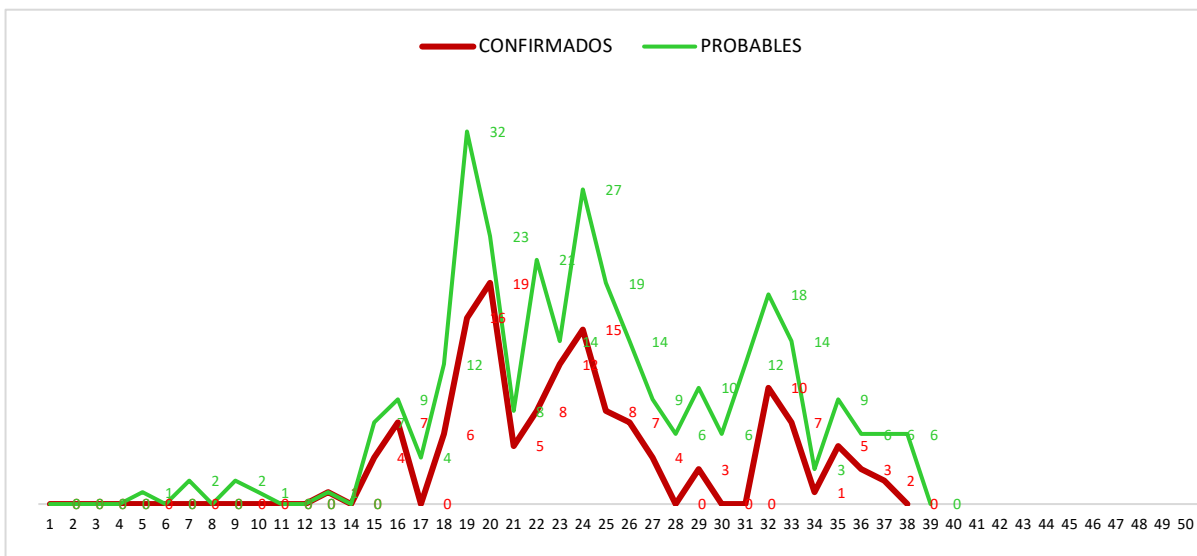
Brote de Dengue en la localidad de Rincón de López.

Mapa 7. Ubicación geográfica de los casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Rincón de López, municipio de Tejupilco.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Gráfica 14. Casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Rincón de López por semana epidemiológica durante el año 2022.

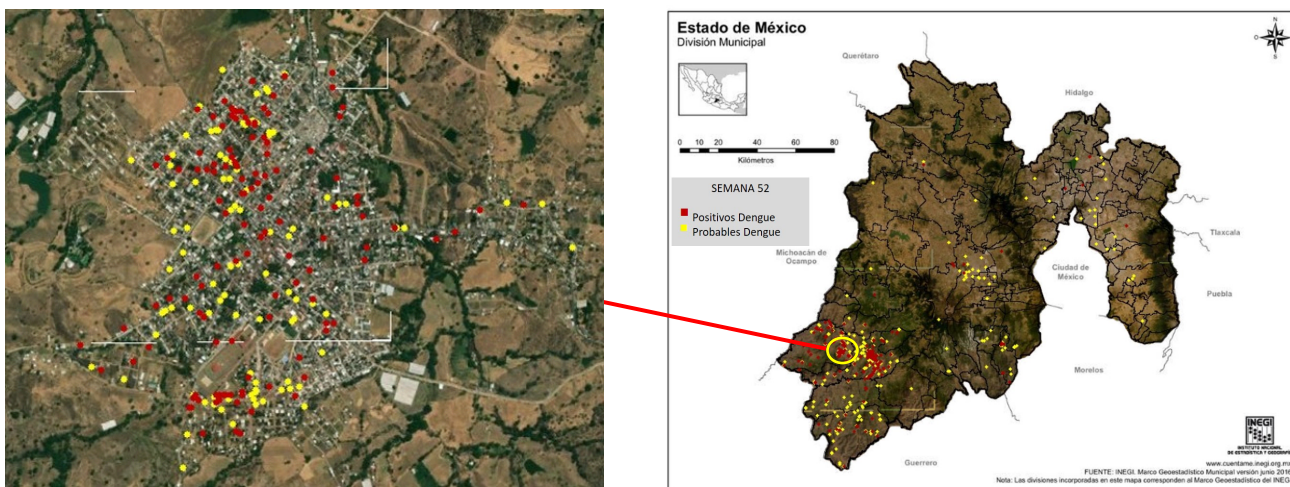


Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observó que el brote de la localidad de Tejupilco inició en la semana 14 y terminó hasta la semana 38. La tasa de ataque fue del 9.5 %, mientras que la tasa de incidencia fue de 949 casos por cada 10,000 habitantes.

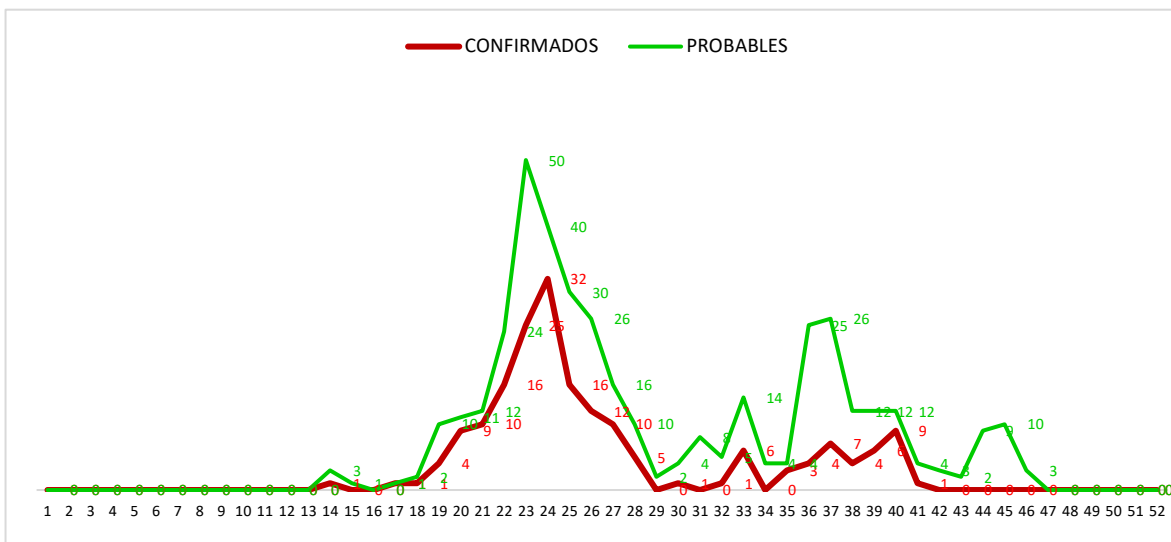
Brote de Dengue en la localidad de Luvianos.

Mapa 8. Ubicación geográfica de los casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Villa Luvianos, municipio Luvianos.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Gráfica 15. Casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de Villa Luvianos por semana epidemiológica durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observó que el brote de la localidad de Villa Luvianos inició en la semana 18 y terminó hasta la semana 41. La tasa de ataque fue del 2.1 %, mientras que la tasa de incidencia fue de 211 casos por cada 10,000 habitantes.

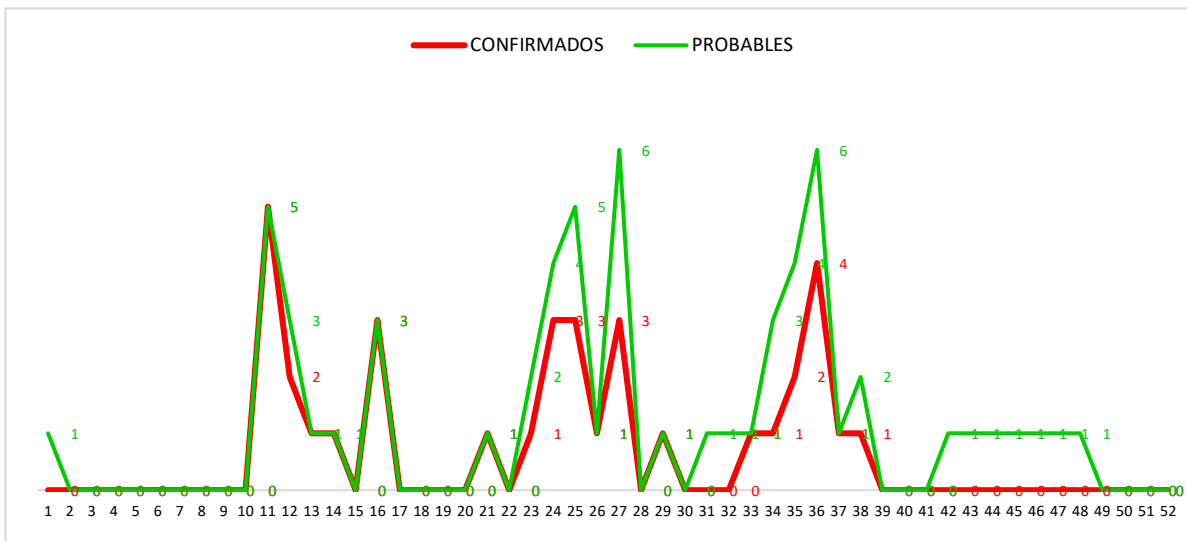
Brote de Dengue en la localidad de San Miguel Ixtapan.

Mapa 9. Ubicación geográfica de los casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de San Miguel Ixtapan.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Gráfica 16. Casos probables y confirmados de Dengue en la localidad de San Miguel Ixtapan por semana epidemiológica durante el año 2022.



Fuente: Plataforma SINAVE ETV.

Se observó que el brote de la localidad de Villa Luvianos inició en la semana 18 y terminó hasta la semana 41. La tasa de ataque fue del 2.3 %, mientras que la tasa de incidencia fue de 234 casos por cada 10,000 habitantes.

X. DISCUSIÓN

En la presente investigación se encontró que en el Estado de México el Dengue se ha presentado de manera cíclica, mostrando una tendencia ascendente, lo cual coincide con el pronóstico de la OPS en el 2020, la cual refiere un ascenso en la presentación de los casos de Dengue en la región de las Américas (OPS, 2020). Pavlicich (2016) menciona la misma tendencia, la cual se ha manifestado en los últimos 30 años con picos epidémicos cada tres a cinco años en esta región. Entre los factores medioambientales y socioeconómicos que contribuyen principalmente al incremento del Dengue encontramos el crecimiento poblacional, la urbanización no planificada y las migraciones, las cuales provocan que los viajeros con viremia tengan una participación importante en el transporte de los serotipos y cepas hacia áreas caracterizadas por la presencia de mosquitos encargados de la transmisión de la infección. Específicamente, en el Estado de México la causa más probable del aumento de la incidencia del Dengue es el mayor movimiento poblacional que se verificó a partir del año 2022, debido a la disminución de los casos de COVID-19 presentada en el mismo año.

Coincidiendo con los datos reportados por la OMS (2023) inherentes a la mayor incidencia del Dengue en regiones con climas tropicales y subtropicales, los resultados obtenidos en nuestra investigación confirman el comportamiento estacional de la enfermedad, caracterizado por un incremento significativo en la temporada de lluvias, la cual coincide con las semanas epidemiológicas en las que el Dengue se ubicó en la zona de alarma. Dicho comportamiento es confirmado por los resultados obtenidos por Márquez-Benítez *et al.* (2019) sobre el impacto que factores como la temperatura ambiental y los porcentajes de humedad tienen sobre las etapas de desarrollo del vector, así como su actividad de ovoposición. Cabe mencionar que en el Estado de México los brotes de Dengue empezaron a manifestarse gradualmente desde las primeras semanas epidemiológicas del 2022, lo cual, una vez más, podría deberse al menor confinamiento por la pandemia de COVID-19 y, por ende, al incremento del movimiento poblacional.

A partir de los resultados inherentes a la comparación entre los casos autóctonos y los importados, es posible observar que en el 2022 solo seis casos importados fueron suficientes para provocar los brotes epidémicos observados en el Estado de México, lo cual sugiere altas densidades poblacionales de mosquitos y, consecuentemente, una insuficiente aplicación de las medidas de control y erradicación del vector. Lo anterior representa uno de los principales obstáculos en la prevención del Dengue, como evidencia el estudio de Torres-López *et al.* (2012), en el que se menciona que la falta de participación por parte de la población en la aplicación de estas estrategias es uno de los factores que dificultan el control y la erradicación del Dengue en México. La pobre vigilancia entomológica y aplicación de acciones preventivas en el 2022 puede atribuirse a que la emergencia sanitaria por COVID-19 ocasionó que los sistemas de salud destinaran la mayoría de los recursos materiales, vigilancia epidemiológica y capital humano a la reducción de la transmisión del SARS-CoV-2. De hecho, en el mismo año, según el Centro de Análisis e Investigación Fundar (2022) en México se verificó un incremento en los recursos, así como un alza en el presupuesto asignado al sector salud en comparación con el año anterior tanto para la atención médica como para la adquisición de vacunas contra el SARS-CoV-2, descuidando así el impacto epidemiológico del Dengue y favoreciendo el incremento de casos.

En cuanto a la sintomatología, los resultados obtenidos en el presente estudio revelan que la fiebre representa el síntoma más común, seguida de cefalea, mialgias, artralgias, dolor retro ocular, vómito, exantema, petequias, torniquete positivo, dolor abdominal y sangrado, lo cual coincide con la sintomatología característica de los casos de Dengue No Grave (DNG) referida en las Definiciones Operacionales de Dengue por la Secretaría de Salud (2021a), que representaron el 69.77% en el Estado de México durante el año 2022. La fiebre, la cefalea, el vómito, las mialgias y artralgias son manifestaciones clínicas comunes tanto en el Dengue como en la COVID-19 que dificultan el diagnóstico diferencial entre las dos enfermedades (Martínez-Torres *et al.*, 2020).

Por grupos de sexo, nuestros resultados refieren una evidente prevalencia (60%) de Dengue en el sexo femenino, similar a lo encontrado por Hoyos-Rivera *et al.* (2018), en cuyo estudio se atribuye dicha prevalencia con la mayor permanencia de las mujeres en el hogar, considerando que el vector circula predominantemente en ambientes domésticos. Por otro lado, el grupo de edad mayormente afectado es el que comprende los 20 a 24 años de edad, lo cual coincide con el estudio de Dehesa-López *et al.* (2019), en el que se atribuye esta prevalencia con la mayor productividad de los individuos que se encuentran en este rango de edad, y por ende con su mayor exposición. Contrariamente, los individuos mayormente expuesto al contagio del SARS-CoV-2 pertenecen al sexo masculino, por su mayor permanencia fuera del hogar debido a las condiciones laborales y presentan edad avanzada (mayores de 60 años como consecuencia de la afectación de la función pulmonar y el retraso en la activación del sistema inmunitario). El conocimiento de los factores de riesgo característicos puede mejorar la orientación diagnóstica por parte de los profesionales de la salud para la distinción temprana de las dos enfermedades.

Un importante hallazgo por mencionar es que la semana en la que nuestro estudio registró el índice larvario más alto no corresponde al período de tiempo en el que se presentó el mayor número de casos; de hecho, se identificaron semanas con un mayor número de casos e índices larvarios más bajos, lo cual cuestiona la confiabilidad de éstos como parámetros racionales para la estimación del riesgo de transmisión del Dengue. Un estudio conducido por Espinoza-Gómez *et al.* (2001) en México, en el que se investigó el impacto de determinadas variables (temperatura ambiental, calidad de viviendas, grado de conocimiento, actitudes y prácticas acerca del vector, entre otras) sobre los índices larvarios de *A. aegypti*, demuestra que la variabilidad de los instrumentos de evaluación y la subjetividad de las técnicas empleadas pueden conducir a resultados heterogéneos, por lo que la interacción de varios factores perjudica la capacidad de los índices larvarios en la predicción de epidemias.

En el caso de los días transcurridos desde la fecha de inicio de síntomas hasta la fecha de atención médica y la fecha de toma de muestra, nuestro estudio registró en el Estado de México un porcentaje predominante en el rango de 0 a 5 días para ambos casos, de acuerdo con las indicaciones establecidas por el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector (ETVs) emitido por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud (2021b). Dicho manual también establece la necesidad de notificar en la Plataforma de ETVs todo caso de Dengue detectado en las primeras 72 horas posteriores a la atención al paciente, lo cual concuerda

con nuestros resultados, en los que se registra un mayor porcentaje en el rango de 0 a 3 días. La importancia de lo anterior radica en la necesidad de cumplir con estas directrices para asegurar el fortalecimiento de las acciones de vigilancia y la promoción de la salud a través de la prevención y el control, con el fin de limitar la ocurrencia de las formas graves y las defunciones por Dengue.

Los resultados inherentes a la incidencia nacional de Dengue, calculada por 100,000 habitantes, indican que el Estado de México se ubicó en el rango menor, lo cual es de esperarse si se considera que representa el estado con más habitantes a nivel nacional, además de que es la región con mayor altitud en el país, lo cual limita la distribución geográfica del vector. Por otro lado, los mapas realizados sobre la ubicación geográfica del Dengue indican que en el 2022 la enfermedad se distribuyó mayormente en el sur del estado, específicamente en los municipios de Tejupilco, Luvianos, Amatepec, Tlatlaya, San Simón de Guerrero, Malinalco y Zacazonapan, similar a lo encontrado por Hinojosa-Rodríguez *et al.* (2022), quienes plantean la hipótesis de que el incremento de casos de Dengue en estos municipios se debe a su colindancia con los estados de Guerrero y Morelos principalmente, los cuales también presentaron un incremento de casos en el mismo período, así como al movimiento poblacional a través de las vías de comunicación entre los estados anteriormente mencionados.

El serotipo identificado como el de mayor circulación a partir del 2019 hasta el 2022 en el Estado de México fue el DENV-2, coincidiendo con los datos oficiales reportados por la Secretaría de Salud (2022a). Aunque dicho serotipo es el que mayormente se asocia con cuadros severos y mortalidad a nivel global, de acuerdo con el estudio de Valero *et al.* (2013), el mecanismo implicado en la mayor patogenicidad que lo caracteriza no está bien determinado; sin embargo, se formula la hipótesis de que su efecto estimulador sobre la producción de óxido nítrico produce toxicidad e inflamación, induciendo así la apoptosis de las células hospederas, además de que cuenta con una eficiente capacidad de replicación y, por ende, de una alta producción de carga viral.

Referente a la frecuencia de casos de COVID-19, el Estado de México se ubicó en el segundo lugar a nivel nacional después de la Ciudad de México, concentrando un 4.2% de todos los casos en el país, debido tanto a la densidad poblacional que la caracteriza y a su cercanía con la capital, como al movimiento poblacional entre las dos áreas. Sin embargo, considerando los tres años de pandemia, el 2022 se caracteriza por una disminución de los casos y, como consecuencia, se produjo un incremento del desplazamiento poblacional. Un estudio conducido por Sharma *et al.* (2022) demuestra una relación inversamente proporcional entre los casos de COVID-19 y los casos de Dengue a nivel global en el año 2021, ya que las restricciones de cuarentena y distanciamiento social impuestas durante la pandemia de COVID-19 provocaron una drástica reducción en los casos de Dengue. Lo anterior es análogo a nuestros resultados, los cuales refieren la misma relación inversamente proporcional entre las dos enfermedades, debido a que, si el aumento de restricciones de actividad social provocan un descenso de los casos de Dengue, claramente la disminución de éstas será consecuencia de un incremento de los casos de Dengue por la mayor exposición de la población al vector transmisor.

XI. CONCLUSIONES

En el Estado de México el Dengue ha presentado una tendencia ascendente durante los últimos 20 años, con una mayor distribución en los municipios de Tejupilco, Luvianos, Amatepec, Tlatlaya, San Simón de Guerrero, Malinalco y Zacazonapan.

La estacionalidad del Dengue resalta la importancia de las acciones de erradicación del vector, particularmente en la temporada de lluvias.

La presentación de brotes de Dengue a partir de la importación de casos y de la escasa vigilancia epidemiológica ocasionada por la emergencia sanitaria por COVID-19, pone en evidencia la necesidad de participación por parte de las autoridades sanitarias y de la población en la aplicación de estrategias de prevención y medidas de control.

Desde el punto de vista epidemiológico, se puede concluir que las dos enfermedades presentan una relación inversamente proporcional, ya que la disminución de casos de la COVID-19 originó un incremento de casos del Dengue.

Desde el punto de vista clínico, es posible concluir que la coinfección determinada por la presentación simultánea de ambas enfermedades puede conllevar manifestaciones clínicas más severas y mayores complicaciones, especialmente en individuos afectados por comorbilidades crónicas.

La superposición de la sintomatología compartida por ambas infecciones en las etapas iniciales y la reactividad cruzada entre el SARS-CoV-2 y el DENV cuando se utilizan pruebas serológicas pueden dificultar el diagnóstico y, consecuentemente, el tratamiento adecuado.

El reconocimiento de las manifestaciones clínicas que diferencian las dos enfermedades, la inclusión en la historia clínica del paciente de los principales factores de riesgo predisponentes y las diferencias en los hallazgos clínicos de laboratorio, particularmente en los parámetros hematológicos, pueden ser de utilidad para orientar adecuadamente tanto el diagnóstico temprano como el tratamiento oportuno.

Es indispensable que los puntos de atención primaria cuenten con pruebas de detección rápidas y sensibles, que sean de fácil adquisición inclusive en áreas con escasa infraestructura laboratorial o personal especializado y que limiten el riesgo de resultados falsos positivos.

XII. LITERATURA CITADA

1. Adams, G. (2020). "A beginner's guide to RT-PCR, qPCR and RT-qPCR". *Biochem (Lond)*. 42(3): 48–53.
2. Albert, E., Torres, I., Bueno, F., Huntley, D., Molla, E., Fernández-Fuentes, M. Á., Martínez, M., Poujois, S., Forqué, L., Valdivia, A., Solano-de la Asunción, C., Ferrer, J., Colomina, J. y Navarro, D. (2021). "Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centers". *Clin Microbiol Infect*. 27(3): 472-472.
3. Alvarado-Prado, R. y Nieto-López, E. (2019). "Factores socioeconómicos y ambientales asociados a la incidencia de Dengue: estudio ecológico en Costa Rica". *Revista Costarricense de Salud Pública*. 28(2): 227-238.
4. Álvarez-Tercero, A. y Vargas-Fernández, R. (2019). "Dengue: presentación e importancia del factor de activación de plaquetas en la evolución de la fase crítica". *Revista Médica Sinergia*. 4(11): 294.
5. Augustine, R., Das, S., Hasan, A. S. A., Abdul-Salam, S., Augustine, P., Dalvi, Y. B., Varghese, R., Primavera, R., Yassine, H. M., Thakor, A. S. y Kevadiya, B. D. (2020). "Rapid antibody-based COVID-19 mass surveillance: Relevance, challenges, and prospects in a pandemic and post-pandemic world". *J Clin Med*. 9(10): 3372.
6. Burgos-Sojos, B. Y., Loaiza-Montalvo, G. D., Solórzano-Gorozabel, M. S. y Vásconez-Moreno, L. G. (2019). "Fisiopatología del Dengue". *Revista Científica Mundo Investigación y el Conocimiento*. 3(3): 622-642.
7. Cáceres, B. A., Castellanos, J. E. y Rodríguez, M. H. (2019). "Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos en la inmunopatogénesis del Dengue grave: implicaciones para el desarrollo y uso de las vacunas". *Acta biol. Colomb*. 24(3): 439-451.
8. Carrasquilla, M. C., Ortiz, M. I., León, C., Rondón, S., Kulkarni, M. A., Talbot, B. y González, C. (2021). "Entomological characterization of Aedes mosquitoes and arbovirus detection in Ibagué, a Colombian city with co-circulation of Zika, Dengue and Chikungunya viruses". *Parasites & vectors*. 14(1): 446.
9. CDC. (Centers for Disease Control and Prevention) (2021). "Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices". U.S. Department of Health and Human Services. 70(6): 3-4.
10. CDC. (Centers for Disease Control and Prevention) (2022). "Dengue: cuadro clínico". U.S. Department of Health and Human Services. Consultado en: <https://www.cdc.gov/dengue/es/healthcare-providers/clinical-presentation.html>
11. Chavda, V. P., Valu, D. D., Parikh, P. K., Tiwari, N., Chhipa, A. S., Shukla, S., Patel, S. S., Balar, P. C., Paiva-Santos, A. C. y Patravale, V. (2023). "Conventional and Novel Diagnostic Tools for the Diagnosis of Emerging SARS-CoV-2 Variants". *Vaccines*. 11(2): 374.
12. Darwish, N. T., Sekaran, S. D. y Khor, S. M. (2018a). "Point-of-care tests: A review of advances in the emerging diagnostic tools for Dengue virus infection". *Sensors and Actuators B: Chemical*. 255(3): 3316-3331.
13. Darwish, N. T., Sekaran, S. D., Alias, Y. y Khor, S. M. (2018b). "Immunofluorescence-based biosensor for the determination of Dengue virus NS1 in

- clinical samples”. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 149(5): 591-602.
14. Dehesa-López, E. y Gutiérrez-Alatorre, A. F. (2019). “Dengue: actualidades y características epidemiológicas en México”. *Rev Med UAS*. 9(3): 159-170.
 15. Dong, G. P., Guo, X. J., Sun, Y. A., Zhang, Z., Du, L. P. y Li, M. Y. (2021). “Diagnostic Techniques for COVID-19: A Mini-review of Early Diagnostic Methods”. *J Anal Test*. 5(4): 314-326.
 16. Dutta, D., Ghosh, A., Dutta, C., Sukla, S. y Biswas, S. (2023). “Cross-reactivity of SARS-CoV-2 with other pathogens, especially dengue virus: A historical perspective”. *J Med Virol*. 95(2): e28557.
 17. Espinoza-Gómez, F., Hernández-Suárez, C. M. y Coll-Cárdenas, R. (2001). “Factores que modifican los índices larvarios de *Aedes aegypti* en Colima, México”. *Rev Panam Salud Publica*. 10(1): 6-12.
 18. Fiestas-Solórzano, V. E., Curtinhas-de Lima, R. y Leal-de Azeredo, E. (2022). “The Role of Growth Factors in the Pathogenesis of Dengue: A Scoping Review”. *Systematic Review*. 11(10): 1179.
 19. Fundar, Centro de Análisis e Investigación. (2022). “Presupuesto para el Sector Salud en tiempos de COVID-19”. Fundar, Centro de Análisis e Investigación. Consultado en: <https://fundar.org.mx/pef2022/presupuesto-para-el-sector-salud-en-tiempos-de-covid-19/>
 20. García-Rejón, J. E., Navarro, J. C., Cigarroa-Toledo, N. y Baak-Baak, C. M. (2021). “An Updated Review of the Invasive *Aedes albopictus* in the Americas; Geographical Distribution, Host Feeding Patterns, Arbovirus Infection, and the Potential for Vertical Transmission of Dengue Virus”. *Insects*. 12(11): 967.
 21. Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., Feldt, T., Green, G., Green, M. L., Lescure, F. X., Nicastrí, E., Oda, R., Yo, K., Quiros-Roldan, E., Studemeister, A., Redinski, J., Ahmed, S., Bernett, J., Chelliah, D. y Flanigan, T. (2020). “Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19”. *N Engl J Med*. 382(24): 2327-2336.
 22. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y. y Xiang, J. (2020). “Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China”. *The New England Journal of Medicine*. 58(4): 711–712.
 23. Hinojosa-Rodríguez, M. R., Silva-Flores, V., Torres-Meza, V. M. y Anaya-López, L. (2022). “Panorama Epidemiológico del Dengue en el Estado de México 2022”. *Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades (CEVECE)*. 2(2): 28-35.
 24. Hodgson, D., Flasche, S., Jit, M. y Kucharski, A. J. (2021). “The potential for vaccination-induced herd immunity against the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant”. *Euro Surveill*. 26(20): 2100428.
 25. Hoyos-Rivera, A., Pérez-Rodríguez, A. y Hernández-Meléndrez, E. (2018). “Factores de riesgos asociados a la infección por Dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela”. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 27(3): 388-395.
 26. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M. y

- Cao, B. (2020a). "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China". *Lancet*. 395(10223): 497-506.
27. Huang, Z., Tian, D., Liu, Y., Lin, Z., Lyon, C. J., Lai, W., Fusco, D., Drouin, A., Yin, X., Hu, T. y Ning, B. (2020b). "Ultra-sensitive and high-throughput CRISPR-powered COVID-19 diagnosis". *Biosensors & Bioelectronics*. 164(15): 112316.
 28. Iwamura, T., Guzman-Holst, A. y Murray, K.A. (2020). "Accelerating invasion potential of disease vector *Aedes aegypti* under climate change". *Nature communications*. *Nat Commun*. 11(1): 2130.
 29. James, A. S. y Alawneh, J. I. (2020). "COVID-19 infection diagnosis: Potential impact of isothermal amplification technology to reduce community transmission of SARS-CoV-2". *Diagnostics (Basel)*. 10(6): 399.
 30. Kabir, M.A., Zilouchian, H., Younas, M.A. y Asghar, W. (2021). "Dengue Detection: Advances in Diagnostic Tools from Conventional Technology to Point of Care". *Biosensors (Basel)*. 11(7): 206.
 31. Konowalik, K. y Nosol, A. (2021). "Evaluation metrics and validation of presence-only species distribution models based on distributional maps with varying coverage". *Sci Rep*. 11(1): 1482.
 32. Kreuzberger, N., Hirsch, C., Chai, K. L., Tomlinson, E., Khosravi, Z., Popp, M., Neidhardt, M., Piechotta, V., Salomon, S., Valk, S. J., Monsef, I., Schmaderer, C., Wood, E. M., So-Osman, C., Roberts, D. J., McQuilten, Z., Estcourt, L. J. y Skoetz, N. (2021). "SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19". *Cochrane Database Syst Rev*. 6(6): 149-145.
 33. Kumar-Pathak, S., Pandey, S., Pandey, A., Ashok-Salunke, A., Thivari, P., Ratna, V. K. y Chawla, J. (2020). "Focus on uncommon symptoms of COVID-19: Potential reason for spread of infection". *Diabetes Metab Syndr*. 14(6):1873-1874.
 34. Lamarque, G. (2019). "Aislamiento de cepas de virus Dengue autóctono e importado en cultivos celulares y su caracterización molecular". Tesina de Grado. Universidad de la República, Facultad de Ciencias. Uruguay.
 35. Liao, F., Chen, H., Xie, J., Zhan, S., Pan, P., Lao, Z., Fan, Y., Lin, L., Lal, Y., Lin, S., Wu, J., Liu, X. y Li, G. (2019). "Molecular epidemiological characteristics of Dengue virus carried by 34 patients in Guangzhou in 2018". *PLoS ONE*. 14(11): e0224676.
 36. Lovera, D., Martínez-Cuellar, C., Galeano, F., Amarilla, S., Vazquez, C. y Arbo, A. (2019). "Clinical manifestations of primary and secondary Dengue in Paraguay and its relation to virus serotype". *J Infect Dev Ctries*. 13(12): 1127-1134.
 37. Malavige, G. N., Jeewandara, C. y Ogg, G. S. (2022). "Dengue and COVID-19: two sides of the same coin". *J Biomed Sci*. 29(1): 48.
 38. Márquez-Benítez, Y., Monroy-Cortés, K. J., Martínez-Montenegro, E. G., Peña-García, V. H. y Monroy-Díaz, A. L. (2019). "Influencia de la temperatura ambiental en el mosquito *Aedes* spp y la transmisión del virus del Dengue". *CES med*. 33(1): 42-50.
 39. Martínez-Torres, E. y Sabatier-García, J. (2020). "Dengue y COVID-19: semejanzas y diferencias". *Rev. cuba. Pediatr*. 92(1): e1211.
 40. Maurier, F., Beury, D., Fléchon, L., Varré, J. S., Touzet, H., Goffard, A., Hot, D. y Caboche, S. (2019). "A complete protocol for whole-genome sequencing of virus from clinical samples: Application to Coronavirus". *Virology*. 531: 141-148.

41. Niknam, R., Jafari, A., Golchin, A., Pouya, F. D., Nemati, M., Rezaei-Tavirani, M. y Rasmi, Y. (2022). "Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence". *Eur J Med Res.* 27(1): 6.
42. OMS (Organización Mundial de la Salud) (2020). "2012-2021 Global Strategy for Dengue Prevention and Control". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf
43. OMS (Organización Mundial de la Salud) (2021). "Anexo a Prevención y control de infecciones durante la atención de salud a casos presuntos o confirmados de enfermedad por Coronavirus (COVID-19): orientaciones provisionales". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349584>
44. OMS (Organización Mundial de la Salud) (2022). "Laboratory testing for Zika virus and Dengue virus infection: interim guidance". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-ZIKV_DENV-LAB-2022.1
45. OMS (Organización Mundial de la Salud) (2023). "Dengue y dengue grave". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
46. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2018). "Semana de Acción contra los Mosquitos 2018". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=44885-semana-accion-contramosquitos-2018-nota-conceptual-885&category_slug=control-vectores-enfermedades-transmisibles-8247&Itemid=270&lang=es
47. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2020). "Actualización Epidemiológica del Dengue". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-23-marzo-2020>
48. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2021). "Actualización Epidemiológica: Dengue, chikunguña y Zika en el contexto de COVID-19". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55639/EpiUpdate23Dec2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
49. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2022a). "Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América. Preparedness and response for Dengue virus and Chikungunya virus introduction in the Americas". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/CHIKV>
50. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2022b). "Recomendaciones para la detección y el diagnóstico por laboratorio de infecciones por arbovirus en la Región de las Américas". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31448>.
51. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2022c). "Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del Dengue, la Chikunguña y el Zika". Organización Mundial de la Salud. Consultado en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55125>


52. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2023). “Actualización Epidemiológica del Dengue en la Región de las Américas”. Organización Mundial de la Salud. Consultado en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-region-americas-28-marzo-2023>
53. Osuna-Ramos, J. F., Reyes-Ruiz, J. M., Ochoa-Ramírez, L. A., De Jesús-González, L. A., Ramos-Payán, R., Farfan-Morales, C. N., Romero-Utrilla, A., Ríos-Burgueño, E. R., Rodríguez-Millán, J., Del-Ángel, R. M. y Velarde-Félix, J. S. (2022). “The usefulness of peripheral blood cell counts to distinguish COVID-19 from Dengue during acute infection”. *Trop Med Infect Dis.* 7(2): 20.
54. Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q. y Tu, L. (2020). “Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study”. *Am J Gastroenterol.* 115(5): 766-773.
55. Pardo, M., Ojeda, M. y Alonso, R. (2018). “Dinámica de la respuesta inmune en la infección por el virus del Dengue”. *MediSur.* 16(1): 76-84.
56. Pavlicich, V. (2016). “Dengue: revisión y experiencia en pediatría”. *Arch Pediatr Urug.* 87(2): 143-156.
57. Pereira-dos Santos, T., Roiz, D., Santos-de Abreu, F. V., Luz, S. L. B., Santalucia, M., Jiolle, D., Santos-Neves, M. S. A., Simard, F., Lourenco-de Oliveira, R. y Paupy, C. (2018). “Potential of *Aedes albopictus* as a bridge vector for enzootic pathogens at the urban-forest interface in Brazil”. *Emerg Microbes Infect.* 7(1): 191.
58. Pérez, C. M., Pardo, M. D., Acosta, T. J. R. y Alonso, R. A. (2020). “Approach to the dynamics of the immune response in the COVID-19 infection”. *Panorama Cuba y Salud.* 15(3): 76-82.
59. Pérez, E. S. (2020). “Manifestaciones poco frecuentes del COVID-19. A propósito de un caso”. *Equipo editorial revista Nuevo Hospital.* 16(1): 157-158.
60. Qiao, J. (2020). “What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?”. *Lancet.* 395(10226): 760-762.
61. Rashedi, J., Mahdavi-Poor, B., Asgharzadeh, V., Pourostadi, M., Samadi-Kafil, H., Vegari, A., Tayebi-Khosroshahi, H. y Asgharzadeh, M. (2020). “Risk Factors for COVID-19”. *Infez Med.* 28(4): 469-474.
62. Reyes-Baque, J. M., Apolo-Pincay, A., Merchán-Posligua, M. y Valero-Cedeño, N. J. (2020). “Factores ambientales y climáticos de la provincia de Manabí y su asociación a la presencia de las Arbovirosis Dengue, Chikungunya y Zika desde Enero 2015 a Diciembre 2019”. *Pol. Con.* 5(6): 453-488.
63. Reyes-Cadena, A. (2020). “Vacuna de Dengue”. *Acta Pediatr Mex.* 41(2): 99-104.
64. Roiz, D., Wilson, A. L., Scott, T. W., Fonseca, D. M., Jourdain, F., Müller, P., Velayudhan, R. y Corbel, V. (2018). “Integrated *Aedes* management for the control of aedes-borne diseases”. *PLoS Negl Trop Dis.* 12(12): e0006845.
65. Rúa-Uribe, G. L., Giraldo-Jaramillo, T. M., Triana-Chávez, O., Rojo, R., Henao, E. y Pérez-Pérez, J. (2020). “Transmisión vertical del virus del Dengue en *Aedes* spp. (Diptera: Culicidae) en Medellín, Colombia”. *Rev. Colomb. Entomol.* 46(1): e6973.
66. Saddique, A., Rana, M. S., Alam, M. M., Ikram, A., Usman, M. y Salman, M. (2020). “Emergence of co-infection of COVID-19 and Dengue: a serious public health threat”. *J Infect.* 81(6): e16-e18.

67. Sánchez-de la Cruz, J. P., Tovilla-Zárate, C. A., González-Morales, D. L. y González-Castro, T. B. (2020). “Riesgo de sindemia de COVID-19 y fiebre del Dengue en el sur de México”. *Gaceta medica de México*. 156(5): 469-473.
68. Santos-Sánchez, N. F. y Salas-Coronado, R. (2020). “Origin, structural characteristics, prevention measures, diagnosis and potential drugs to prevent and COVID-19”. *Medwave*. 20(8): e8037.
69. Secretaría de Salud. (2021a). “Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector (ETV)”. Dirección General de Epidemiología: Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Consultado en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/36_Manual_ETV.pdf
70. Secretaría de Salud. (2021b). “Lineamientos para la vigilancia por laboratorio: Dengue y otras arbovirosis”. Dirección General de Epidemiología: Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Consultado en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/629265/Lineamientos_Dengue_Arb_V1-2021.pdf
71. Secretaría de Salud. (2022a). “Informe integral de COVID-19 en México, número 09-2022”. Dirección General de Epidemiología: Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Consultado en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-09-22-Int_COVID-19.pdf
72. Secretaría de Salud. (2022b). “Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue con información al 8 de agosto de 2022 y a la semana 31 del 2021”. Dirección General de Epidemiología: Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Consultado en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-dengue-2022>
73. Sharma, H., Ilyas, A., Chowdhury, A., Poddar, N. K., Chaudhary A. A., Rahim-Shilbayeh, S. A., Abdalla-Ibrahim, A. y Khan, S. (2022). “Does COVID-19 lockdowns have impacted on global dengue burden? A special focus to India”. *BMC Public Health*. 22(1): 1402.
74. Sheng, Z. Y., Li, M., Yang, R., Liu, Y. H., Yin, X. X., Mao, J. R., Brown, H. E., An, J., Zhou, H. N. y Wang, P. G. (2022). “COVID-19 prevention measures reduce Dengue spread in Yunnan Province, China, but do not reduce established outbreak”. *Emerg Microbes Infect*. 11(1): 240-249.
75. Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Duan, Y., Zhang, H., Wang, Y., Qian, Z., Cui, J. y Lu, J. (2020). “On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2”. *National Science Review*. 7(6): 1012–1023.
76. Torres-López, T. M., Guerrero-Cordero, J. L. y Salazar-Estrada, J. G. (2012). “Dimensiones culturales del dengue que favorecen o dificultan su prevención en México”. *Rev Panam Salud Publica*. 31(3): 197-203.
77. Torres, J. R., Orduna, T. A., Piña-Pozas, M., Vázquez-Vega, D. y Sarti, E. (2018). “Epidemiological Characteristics of Dengue Disease in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review of the Literature”. *J Trop Med*. 20(17): 8045435.
78. Tsai, J. J., Liu, W. L., Lin, P. C., Huang, B. Y., Tsai, C. Y., Chou, P. H., Lee, F. C., Ping, C. F., Lee, P. Y. A. y Liu, L. T. (2019). “An RT-PCR panel for rapid serotyping

- of Dengue virus serotypes 1 to 4 in human serum and mosquito on a field-deployable PCR system”. PLoS ONE. 14(3): e0214328.
79. Tsheten, T., Clements, A. C. A., Gray, D. J., Adhikary, R. K., Furuya-Kanamori, L. y Wangdi, K. (2021). “Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis”. *Infect Dis Poverty*. 10(1): 123.
 80. Turban, J. L., Keuroghlian, A. S. y Mayer, K. H. (2020). “Sexual health in the SARS-CoV-2 era”. *Ann Intern Med*. 173(5): 387-389.
 81. Unión Edomex. (2017). “Monografía del Estado de México: Conócela”. EDOMEX. Consultado en: <https://www.unionedomex.mx/2017/10/24/monografia-del-estado-de-mexico-conocela/>
 82. Valero, N., Mosquera, J., Añez, G., Levy, A., Marcucci, R. y De Mon, M.A. (2013). “Differential oxidative stress induced by dengue virus in monocytes from human neonates, adult and elderly individuals”. *PLoS One*. 8(9): e73221.
 83. Vargas-Navarro, A., Bustos-Vázquez, E., Salas-Casas, A., Ruvalcaba-Ledezma, J. C. e Imbert-Palafox, J. L. (2021). “Dengue infection, a public health problem in México”. *JONNPR*. 6(2): 293-306.
 84. Vilchis-Rodríguez, M. A. (2014). “Cuartiles, deciles y percentiles”. Sistema de universidad virtual, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Consultado en: https://www.academia.edu/36233311/_Cuartiles_deciles_y_percentiles
 85. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S. y Li, F. (2020). “Receptor recognition by the novel Coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus”. *J Virol*. 94(7): e00127-20.
 86. Wu, Z. y McGoogan, J. M. (2020). “Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention”. *JAMA*. 323(13): 1239-1242.
 87. Yaren, O., Alto, B. W., Bradley, K. M., Moussatche, P., Glushakova, L. y Benner, S. A. (2018). “Multiplexed Isothermal Amplification Based Diagnostic Platform to Detect Zika, Chikungunya, and Dengue 1”. *J Vis Exp*. (133): 57051.
 88. Zhang, F., He, J., Peng, J., Tang, X., Qin, C., Lu, H., Li, X., Liu, Q., Zhao, H., Sheng, J. y Wang, G. (2018). “Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dengue in China”. *Infectious Diseases & Immunity*. 1(3): 144-152.

XIII. ANEXOS

1).- Formato de estudio epidemiológico de casos de enfermedades transmitidas por vector (Anverso).

	
SISTEMA NACIONAL DE SALUD ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASO DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTOR	
I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE.	
No. de afiliación o expediente: _____	Folio de Caso: _____
Nombre: _____	RFC: _____ CURP: _____
DATOS DEL NACIMIENTO	
Fecha de nacimiento: ____/____/____	Estado de nacimiento: _____
Municipio de nacimiento: _____	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Edad: Años ____ Meses ____	Días ____
RESIDENCIA ACTUAL	
Estado _____	Jurisdicción _____
Municipio _____	Localidad _____
Colonia _____	Calle _____
Num. Ext _____	Num. Int _____
Entre: Calle: _____ y calle: _____	C.P. _____
DOMICILIO LABORAL	
Domicilio _____	Calle y Num. _____
Localidad _____	Colonia _____
Municipio _____	Estado _____
Ocupación: _____	Teléfono: _____
DETERMINANTES SOCIALES EN SALUD	
¿Habla lengua indígena? <input type="checkbox"/>	¿Cusí? <input type="checkbox"/>
¿Es indígena? <input type="checkbox"/>	Es migrante: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
País de nacionalidad: _____	País de origen: _____
Países de tránsito en los últimos tres meses: 1.- _____	2.- _____
Otro: _____	3.- _____
Fecha de ingreso al país: ____/____/____	
II. DATOS DE LA UNIDAD NOTIFICANTE	
Nombre de la Unidad _____	Estado _____
Jurisdicción _____	Clave de la Unidad _____
Municipio _____	Localidad _____
Institución _____	Delegación _____
Fecha de solicitud de atención ____/____/____	Fecha de notificación a la Jurisdicción ____/____/____
Fecha de notificación a la DGE: ____/____/____	Fecha de primer contacto con los servicios de salud como caso probable de dengue con signos de alarma o grave: ____/____/____
Fecha de inicio del estudio ____/____/____	Diagnóstico probable: _____
Fecha de notificación al estado ____/____/____	Fecha de terminación del estudio: ____/____/____
	Diagnóstico final: _____
III. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	
Ha salido de su lugar de residencia en las últimas cuatro semanas: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	En caso de respuesta afirmativa, especifique a dónde: _____
LUGARES VISITADOS:	
País _____	Estado/Provincia: _____
Ciudad/Municipio: _____	Localidad: _____
Fecha de entrada: ____/____/____	Fecha de salida: ____/____/____
País _____	Estado/Provincia: _____
Ciudad/Municipio: _____	Localidad: _____
Fecha de entrada: ____/____/____	Fecha de salida: ____/____/____
Procedencia: De la Jurisdicción: <input type="checkbox"/>	Otra jurisdicción dentro del estado: <input type="checkbox"/>
De otro estado: <input type="checkbox"/>	De otro País: <input type="checkbox"/>
Clasificación: Autóctono <input type="checkbox"/>	Foráneo <input type="checkbox"/>
Importado <input type="checkbox"/>	De otro estado: <input type="checkbox"/>
De otro País: <input type="checkbox"/>	Ha tenido relaciones sexuales con personas enfermas de Zika: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Contacto con animales: Mosco <input type="checkbox"/> Chinche <input type="checkbox"/> Garrapata <input type="checkbox"/> Otro _____	Existen enfermos similares en la localidad: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Ha recibido transfusiones sanguíneas en los últimos 6 meses: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Antecedentes de muertes inusuales de animales: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Equino <input type="checkbox"/> Ave <input type="checkbox"/> Otro _____	Antecedente de vacunación: Fiebre amarilla: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Dengue SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Dosis: 1a <input type="checkbox"/> 2a <input type="checkbox"/> 3a <input type="checkbox"/>
Esquema completo SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	¿Tiene acceso a agua potable permanente?: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Tiene cobertura de eliminación de basura?(al menos una vez por semana) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	¿Ha padecido Paludismo en los últimos 3 años? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Ha padecido Leishmaniasis en los últimos 6 meses? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Tipo _____
Subclasificación de caso de Paludismo: Índice <input type="checkbox"/> Inducido <input type="checkbox"/>	Recaída <input type="checkbox"/> Recrudescencia <input type="checkbox"/>
Foco palúdico: _____	Subclasificación de Enfermedad de Chagas: Fase Aguda <input type="checkbox"/>
Crónico asintomático <input type="checkbox"/>	Crónico sintomático <input type="checkbox"/>
Cardiaco <input type="checkbox"/>	Digestivo <input type="checkbox"/>
IV. CUADRO CLÍNICO (SI = 1, NO = 2)	
Fecha de inicio de signos y síntomas: ____/____/____	Fecha de inicio de signos de dengue grave: ____/____/____
Fiebre <input type="checkbox"/>	Vómito persistente <input type="checkbox"/>
Fecha de inicio de fiebre: ____/____/____	Dolor abdominal intenso y continuo <input type="checkbox"/>
Temperatura _____ °C	Acumulación de líquidos <input type="checkbox"/>
Cefalea <input type="checkbox"/>	Ascitosis <input type="checkbox"/>
Mialgias <input type="checkbox"/>	Derrame pleural <input type="checkbox"/>
Arañalgias leves o moderadas <input type="checkbox"/>	Edema <input type="checkbox"/>
Dolor retroocular <input type="checkbox"/>	Sangrado de mucosas <input type="checkbox"/>
Exantema <input type="checkbox"/>	Gingivorragia <input type="checkbox"/>
Náuseas <input type="checkbox"/>	Epistaxis <input type="checkbox"/>
Vómito <input type="checkbox"/>	Letargo <input type="checkbox"/>
Petequias <input type="checkbox"/>	Irritabilidad <input type="checkbox"/>
Torquetea positivo <input type="checkbox"/>	Hipotensión postural <input type="checkbox"/>
	Hepatomegalia >2cm <input type="checkbox"/>
	Aumento hematocrito <input type="checkbox"/>
	Disminución de plaquetas <input type="checkbox"/>
	Disminución hemoglobina <input type="checkbox"/>
Parálisis <input type="checkbox"/> Fotofobia <input type="checkbox"/> Lipotimia <input type="checkbox"/>	Alteraciones del gusto <input type="checkbox"/> Faringitis <input type="checkbox"/>
Diarrea <input type="checkbox"/> Debilidad muscular <input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/>	Congestión nasal <input type="checkbox"/> Hematomas <input type="checkbox"/>
	Compromiso grave de otros órganos <input type="checkbox"/>
Otro: _____	
COMORBILIDADES U OTRAS CONDICIONES	
Trastornos hemorrágicos: <input type="checkbox"/>	Diabetes: <input type="checkbox"/>
Hipertensión: <input type="checkbox"/>	Enf. ulcero péptica: <input type="checkbox"/>
Enf. Renal <input type="checkbox"/>	Enf. Renal <input type="checkbox"/>
Imunosupresión: <input type="checkbox"/>	Cirrosis hepática: <input type="checkbox"/>
Embarazo: <input type="checkbox"/>	Semanas de gestación: _____
Fecha última regla: ____/____/____	Otro: _____
MANEJO	
Ambulatorio <input type="checkbox"/>	Hospitalario <input type="checkbox"/>
Fecha de ingreso: ____/____/____	
V. DATOS DE LA UNIDAD TRATANTE	
Nombre de la unidad tratante: _____	CLUES: _____
Clave de la Unidad: _____	Servicio de atención: <input type="checkbox"/>
Institución: _____	Urgencias médicas <input type="checkbox"/>
Diagnóstico inicial hospitalario: _____	Medicina interna <input type="checkbox"/>
	Pediatría <input type="checkbox"/>
	Terapia intermedia <input type="checkbox"/>
	Terapia intensiva <input type="checkbox"/>
	Gineco Obstetricia <input type="checkbox"/>
	Otras, especifique: _____

1).- Formato de estudio epidemiológico de casos de enfermedades transmitidas por vector (Reverso).

VI. EVOLUCIÓN EN EL HOSPITAL								
Estable <input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/>								
SEGUIMIENTO HEMATOLÓGICO								
En caso de haber datos de escape de líquidos o hemorragias, realizar:								
Fecha: <input type="text"/>	Hto: <input type="text"/> %	Hb: <input type="text"/> gr x 100ml	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ³	Albumina: <input type="text"/> g/dl	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ³	Linfocitos: <input type="text"/> x10 ³		
Fecha: <input type="text"/>	Hto: <input type="text"/> %	Hb: <input type="text"/> gr x 100ml	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ³	Albumina: <input type="text"/> g/dl	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ³	Linfocitos: <input type="text"/> x10 ³		
Líquido cefalorraquídeo con aspecto de agua de roca: SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bilirubina directa <input type="text"/> mg/dl Bilirubina total <input type="text"/> mg/dl								
DHL <input type="text"/> U/L ALT <input type="text"/> U/L AST <input type="text"/> U/L								
ESTUDIOS DE GABINETE:								
Fecha de ultrasonido: <input type="text"/>			Fecha de radiografía: <input type="text"/>					
Líquido perivisceral y / o en cavidad abdominal <input type="checkbox"/>		Líquido en cavidad torácica <input type="checkbox"/>		Megacolon <input type="checkbox"/>		Megasófago <input type="checkbox"/>		
DATOS DE EGRESO								
Fecha de egreso: <input type="text"/>			Alta por mejoría: <input type="checkbox"/>		Alta voluntaria: <input type="checkbox"/>			
Folio de certificado de defunción: <input type="text"/>			Fecha de dictaminación: <input type="text"/>		Dictamen: <input type="text"/>			
VII. ESTUDIO DE LABORATORIO:								
Arbovirosis								
Se tomó muestra para laboratorio: SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>								
Fecha de toma: <input type="text"/>			Fecha de recepción: <input type="text"/>					
FASE AGUDA (0-5 días de evolución)			FASE COVALESCENTE		Referencia InDRE			
RT-PCR Triplex			ELISA captura IgM		MAC-ELISA			
Zika	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Cq <input type="text"/>	Genotipo <input type="text"/>	Zika	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Zika	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	
Chik	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Cq <input type="text"/>	Genotipo <input type="text"/>	Mujeres embarazadas (6 a 12 días)	Chik	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Chik	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>
Dengue	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Cq <input type="text"/>	Genotipo <input type="text"/>	(6 a 14 días)	Dengue	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Dengue	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>
NS1	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Serotipo <input type="text"/>	Cq <input type="text"/>	Genotipo <input type="text"/>				
Fecha de resultado: <input type="text"/>			Fecha de resultado: <input type="text"/>		Fecha de resultado: <input type="text"/>			
Muestra rechazada: Causa: <input type="checkbox"/> Lipémica: <input type="checkbox"/> Hemolizada: <input type="checkbox"/> Muestra insuficiente: <input type="checkbox"/> Dias de tránsito: <input type="text"/> Otra: <input type="text"/>								
Fiebre Amarilla								
Fecha de toma: <input type="text"/>			Fecha de recepción: <input type="text"/>					
RT-PCR-Tiempo Real			MAC-ELISA					
Fecha de resultado	Resultado + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>		Cq <input type="text"/>	Genotipo <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Fecha de resultado: <input type="text"/>		
Muestra rechazada:	Causa: <input type="checkbox"/>	Lipémica: <input type="checkbox"/>	Hemolizada: <input type="checkbox"/>	Muestra insuficiente: <input type="checkbox"/>	Dias de tránsito: <input type="text"/>	Otra: <input type="text"/>		
Fiebre de Mayo								
Fecha de toma: <input type="text"/>			Fecha de recepción: <input type="text"/>		Resultado + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
RT-PCR Tiempo Real					Cq <input type="text"/> Genotipo <input type="text"/>			
Muestra rechazada:	Causa: <input type="checkbox"/>	Lipémica: <input type="checkbox"/>	Hemolizada: <input type="checkbox"/>	Muestra insuficiente: <input type="checkbox"/>	Dias de tránsito: <input type="text"/>	Otra: <input type="text"/>		
Encefalitis Equina Venezolana								
RT-PCR Tiempo Real					MAC-ELISA			
Sero	Fechas: Toma <input type="text"/>	Resultado <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Genotipo <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
LCR	Fechas: Toma <input type="text"/>	Resultado <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Genotipo <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
Biopsia	Fechas: Toma <input type="text"/>	Resultado <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Genotipo <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
Muestra rechazada:	Causa: <input type="checkbox"/>	Lipémica: <input type="checkbox"/>	Hemolizada: <input type="checkbox"/>	Muestra insuficiente: <input type="checkbox"/>	Dias de tránsito: <input type="text"/>	Otra: <input type="text"/>		
Fiebre del Niño Occidental								
RT-PCR en Tiempo Real					MAC-ELISA			
Sero	Fechas: Toma <input type="text"/>	Resultado <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Genotipo <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
LCR	Fechas: Toma <input type="text"/>	Resultado <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Genotipo <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
Biopsia	Fechas: Toma <input type="text"/>	Resultado <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Genotipo <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
Muestra rechazada:	Causa: <input type="checkbox"/>	Lipémica: <input type="checkbox"/>	Hemolizada: <input type="checkbox"/>	Muestra insuficiente: <input type="checkbox"/>	Dias de tránsito: <input type="text"/>	Otra: <input type="text"/>		
Paludismo								
Diagnóstico por PDR			Fecha de toma: <input type="text"/>		Fecha de resultado: <input type="text"/>			
Especie: <i>P. vivax</i> <input type="checkbox"/> <i>P. falciparum</i> <input type="checkbox"/> Otra: <input type="text"/>			Densidad Parasitaria: <input type="text"/>		Especie: <i>P. vivax</i> <input type="checkbox"/> <i>P. falciparum</i> <input type="checkbox"/>			
Seguimiento de caso			Fecha de toma y resultado: <input type="text"/>		Fecha de resultado: <input type="text"/>			
EAS/μl	ESS/μl	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	EAS/μl <input type="text"/>	ESS/μl <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
EAS/μl	ESS/μl	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	EAS/μl <input type="text"/>	ESS/μl <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>			
Muestra rechazada:	Causa: <input type="checkbox"/>	Cantidad insuficiente de sangre <input type="checkbox"/>	Laminilla destruida <input type="checkbox"/>	Fijada <input type="checkbox"/>				
Leishmaniasis								
Impronta:			Fechas: Toma <input type="text"/>		Resultado <input type="text"/>			
Serología:			Fechas: Toma <input type="text"/>		Resultado <input type="text"/>			
Muestra rechazada:	Causa: <input type="checkbox"/>	Lipémica: <input type="checkbox"/>	Hemolizada: <input type="checkbox"/>	Muestra insuficiente: <input type="checkbox"/>	Dias de tránsito: <input type="text"/>	Otra: <input type="text"/>		
Enfermedad de Chagas								
Dx parasitológico			Fechas: Toma <input type="text"/>		Resultado <input type="text"/>			
Serología:			Fechas: Toma <input type="text"/>		Resultado <input type="text"/>			
Muestra rechazada:	Causa: <input type="checkbox"/>	Lipémica: <input type="checkbox"/>	Hemolizada: <input type="checkbox"/>	Muestra insuficiente: <input type="checkbox"/>	Dias de tránsito: <input type="text"/>	Otra: <input type="text"/>		
Rickettsiosis								
Serología 1a muestra			Fechas: Toma <input type="text"/>		Resultado <input type="text"/>			
Serología 2a muestra			Fechas: Toma <input type="text"/>		Resultado <input type="text"/>			
RT-PCR Tiempo Real			Fechas: Toma <input type="text"/>		Resultado <input type="text"/>			
Muestra rechazada:	Causa: <input type="checkbox"/>	Lipémica: <input type="checkbox"/>	Hemolizada: <input type="checkbox"/>	Muestra insuficiente: <input type="checkbox"/>	Dias de tránsito: <input type="text"/>	Otra: <input type="text"/>		
VIII. TRATAMIENTO								
¿Recibió Tratamiento?			Tratamiento empleado					
Paludismo	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de término: <input type="text"/>	Primaquina <input type="checkbox"/>	Cloroquina <input type="checkbox"/>	Otro: <input type="text"/>		
Rickettsiosis	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de término: <input type="text"/>	Doxiciclina <input type="checkbox"/>	Cloramfenicol <input type="checkbox"/>	Otro: <input type="text"/>		
Enf. Chagas	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de término: <input type="text"/>	Benznidazol <input type="checkbox"/>	Nifurtimox <input type="checkbox"/>			
Leishmaniasis	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de término: <input type="text"/>	Sistémico <input type="checkbox"/>	Termosteril <input type="checkbox"/>	Intralesional <input type="checkbox"/>		
				Antimoniales <input type="checkbox"/>	Anfotericinas <input type="checkbox"/>			
IX. ESTUDIO DE CASOS SIMILARES								
NOMBRE		DOMICILIO		EDAD	SEXO	CASO		
					M F			
X. OBSERVACIONES Y FIRMAS								
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN LLENÓ EL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO								
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN AUTORIZÓ LA CAPTURA O ENVÍO A LA JURISDICCIÓN SANITARIA								

2).- Formato de Certificado de defunción.



**SECRETARÍA DE SALUD
CERTIFICADO DE DEFUNCIÓN**
ANTES DE LLENAR LEA LAS INSTRUCCIONES EN EL REVERSO

Enero 2012
FOLIO
00000000

ENTREGUE EL ORIGINAL, LA 1ª COPIA PARA EL REGISTRO CIVIL PARA OBTENER EL ACTA DE DEFUNCIÓN



1. NOMBRE DEL FALLECIDO(A)						
<table border="0"> <tr> <td>Nombre(s)</td> <td>Apellido paterno</td> <td>Apellido materno</td> </tr> </table>			Nombre(s)	Apellido paterno	Apellido materno	
Nombre(s)	Apellido paterno	Apellido materno				
2. C.E.P.						
<table border="0"> <tr> <td>1. Masculino</td> <td>2. Femenino</td> <td>3. Sexo desconocido</td> </tr> </table>			1. Masculino	2. Femenino	3. Sexo desconocido	
1. Masculino	2. Femenino	3. Sexo desconocido				
3. CLASIFICACIÓN DE LA CAUSA DE DEFUNCIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. ICD-10</td> <td>2. ICD-9</td> <td>3. ICD-8</td> </tr> </table>			1. ICD-10	2. ICD-9	3. ICD-8	
1. ICD-10	2. ICD-9	3. ICD-8				
4. ESTADO DE DEFUNCIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. Definitiva</td> <td>2. Temporal</td> </tr> </table>			1. Definitiva	2. Temporal		
1. Definitiva	2. Temporal					
5. FECHA DE DEFUNCIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. Día</td> <td>2. Mes</td> <td>3. Año</td> </tr> </table>			1. Día	2. Mes	3. Año	
1. Día	2. Mes	3. Año				
6. RESIDENCIA ACTUAL						
<table border="0"> <tr> <td>1. Calle y número</td> <td>2. Colonia</td> <td>3. Localidad</td> </tr> </table>			1. Calle y número	2. Colonia	3. Localidad	
1. Calle y número	2. Colonia	3. Localidad				
7. RESIDENCIA ANTERIOR						
<table border="0"> <tr> <td>1. Calle y número</td> <td>2. Colonia</td> <td>3. Localidad</td> </tr> </table>			1. Calle y número	2. Colonia	3. Localidad	
1. Calle y número	2. Colonia	3. Localidad				
8. ESCOLARIDAD						
<table border="0"> <tr> <td>1. Primaria</td> <td>2. Secundaria</td> <td>3. Superior</td> <td>4. Profesional</td> </tr> </table>			1. Primaria	2. Secundaria	3. Superior	4. Profesional
1. Primaria	2. Secundaria	3. Superior	4. Profesional			
9. AFILIACIÓN A INSTITUCIONES DE SALUD						
<table border="0"> <tr> <td>1. IMSS</td> <td>2. ISSSTE</td> <td>3. Seguro Popular</td> <td>4. Otro</td> </tr> </table>			1. IMSS	2. ISSSTE	3. Seguro Popular	4. Otro
1. IMSS	2. ISSSTE	3. Seguro Popular	4. Otro			
10. SITIO DE OCURRENCIA DE LA DEFUNCIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. Domicilio</td> <td>2. Hospicio</td> <td>3. Clínica</td> <td>4. Otro</td> </tr> </table>			1. Domicilio	2. Hospicio	3. Clínica	4. Otro
1. Domicilio	2. Hospicio	3. Clínica	4. Otro			
11. DERECHO DONDE OCURRIÓ LA DEFUNCIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. Domicilio</td> <td>2. Hospicio</td> <td>3. Clínica</td> <td>4. Otro</td> </tr> </table>			1. Domicilio	2. Hospicio	3. Clínica	4. Otro
1. Domicilio	2. Hospicio	3. Clínica	4. Otro			
12. FECHA Y HORA DE LA DEFUNCIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. Día</td> <td>2. Mes</td> <td>3. Año</td> <td>4. Hora</td> </tr> </table>			1. Día	2. Mes	3. Año	4. Hora
1. Día	2. Mes	3. Año	4. Hora			
13. TIPO DE DEFUNCIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. Natural</td> <td>2. Extraordinaria</td> </tr> </table>			1. Natural	2. Extraordinaria		
1. Natural	2. Extraordinaria					
14. CAUSA DE LA DEFUNCIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. Definitiva</td> <td>2. Temporal</td> </tr> </table>			1. Definitiva	2. Temporal		
1. Definitiva	2. Temporal					
15. SI LA DEFUNCIÓN CORRESPONDE A UNA MUJER DE SER SIEMPRE						
<table border="0"> <tr> <td>1. Si</td> <td>2. No</td> </tr> </table>			1. Si	2. No		
1. Si	2. No					
16. SI LA MUJER FUE ACCIDENTAL, O VIOLENCIA, O EXPONERIAL						
<table border="0"> <tr> <td>1. Si</td> <td>2. No</td> </tr> </table>			1. Si	2. No		
1. Si	2. No					
17. SI EN CASO DE ACCIDENTE, SITIO DE OCURRENCIA DONDE OCURRIÓ EL SUceso						
<table border="0"> <tr> <td>1. Calle y número</td> <td>2. Colonia</td> <td>3. Localidad</td> </tr> </table>			1. Calle y número	2. Colonia	3. Localidad	
1. Calle y número	2. Colonia	3. Localidad				
18. NOMBRE DEL CERTIFICANTE						
<table border="0"> <tr> <td>Nombre(s)</td> <td>Apellido paterno</td> <td>Apellido materno</td> </tr> </table>			Nombre(s)	Apellido paterno	Apellido materno	
Nombre(s)	Apellido paterno	Apellido materno				
19. NOMBRE DEL CERTIFICANTE DE MEDICO						
<table border="0"> <tr> <td>Nombre(s)</td> <td>Apellido paterno</td> <td>Apellido materno</td> </tr> </table>			Nombre(s)	Apellido paterno	Apellido materno	
Nombre(s)	Apellido paterno	Apellido materno				
20. FECHA DE CERTIFICACIÓN						
<table border="0"> <tr> <td>1. Día</td> <td>2. Mes</td> <td>3. Año</td> </tr> </table>			1. Día	2. Mes	3. Año	
1. Día	2. Mes	3. Año				
21. LA DEFUNCIÓN SE OCURRIÓ EN LA OFICINA DE REGISTRO						
<table border="0"> <tr> <td>1. Si</td> <td>2. No</td> </tr> </table>			1. Si	2. No		
1. Si	2. No					
22. LUGAR Y FECHA DE REGISTRO						
<table border="0"> <tr> <td>1. Calle y número</td> <td>2. Colonia</td> <td>3. Localidad</td> </tr> </table>			1. Calle y número	2. Colonia	3. Localidad	
1. Calle y número	2. Colonia	3. Localidad				

LOS DATOS PERSONALES ESTÁN PROTEGIDOS CONFORME A LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA GOBIERNAMENTAL Y LOS LINEAMIENTOS DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES.

ATENCIÓN: EL PERSONAL DEL REGISTRO CIVIL DEBE REMITIR ESTE ORIGINAL A LA SECRETARÍA DE SALUD