

Importancia del diagnóstico confirmatorio en enfermedades exantemáticas de etiología viral en el estado Zulia, Venezuela: una revisión del problema.

Nereida Valero y Mery Maldonado.

Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Apartado Postal 23, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Correo electrónico: nere98@hotmail.com.

Palabras clave: Diagnóstico diferencial, exantemáticas, virus.

Resumen. Un grupo variado de virus causan exantema y comparten sintomatología que la mayoría de las veces los hace indiferenciables. Dentro de los agentes más frecuentes se incluyen los virus de Sarampión, Rubéola, Dengue, Varicela, Citomegalovirus (CMV), Epstein Barr (EB), Enterovirus, Parvovirus Humano B19 y Herpes Virus Humano tipo 6 (HVH6). La problemática asociada a la presencia de enfermedad exantemática se debe a que éstas son autolimitadas; a la falta de solicitud de un diagnóstico diferencial a la luz de los elementos clínicos y epidemiológicos del paciente; al descubrimiento de nuevos virus y otros agentes infecciosos junto con la reemergencia de antiguos agentes, al uso de nuevas vacunas que se han expandido y en ocasiones modificado el espectro de las enfermedades infecciosas con manifestaciones cutáneas que se suman a las exantemáticas clásicas; y finalmente a la dificultad de diferenciar con enfermedades no virales, especialmente el tipo maculopapular. La experiencia en el estado Zulia evidencia que aún cuando son enfermedades comunes, existen serias dificultades en la diferenciación clínica de las mismas, y por ende se plantea la necesidad de realizar un diagnóstico confirmatorio a fin de establecer el agente causal implicado, dado que algunas son benignas o autolimitadas, pero pueden indicar riesgo notable a mujeres embarazadas o individuos inmunocomprometidos o evolucionar a casos graves. Por consiguiente, es de suma importancia la verificación de los agentes etiológicos que puedan asociarse con enfermedad exantemática viral, para garantizar un adecuado tratamiento y una óptima restauración de la salud en esta población.

Importance of the confirmatory diagnosis in viral exanthematic diseases in Zulia State, Venezuela: A review of the problem.

Invest Clín 2006; 47(3): 301 - 310

Key words: Differential diagnostic, exanthematic, virus.

Abstract. A great variety of viruses which cause exanthema share other clinical manifestations, making etiologic identification relying exclusively on clinical examination a very difficult task. The most common agents include the measles virus, rubella, dengue, varicella, cytomegalovirus, Epstein Barr, enteroviruses, human parvovirus B19 and type 6 human Herpes virus. The fact that most these diseases are self limited represents an important challenge to the development of clinical and epidemiological resources, identification of new infectious agents, monitor changes in their behavior, and to evaluate the impact of immunization on the modification of viral disease with cutaneous manifestations that are considered along with classical exanthematic pathology, and specially the maculopapular type. In spite the fact that viral exanthematic diseases are common in Zulia state, several difficulties are encountered in order to determine a precise etiologic diagnosis. Even though some are fairly benign and self limited, some represent an important risk to certain age groups, gravid and immunocompromized patients, since they can progress to more serious processes. Therefore it is of great importance to ascertain the etiological diagnosis that might be implicated with viral exanthematic diseases in order to guarantee an adequate treatment and to establish the required measures for disease control.

Recibido: 15-06-2005. Aceptado: 06-04-2006.

ETIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES EXANTEMÁTICAS VIRALES

Una gran variedad de agentes microbiológicos se ha asociado con manifestaciones cutáneas, entre ellos los virus. En la edad pediátrica, éstos y particularmente los enterovirus, son las etiologías que lideran las enfermedades que cursan con exantemas (erupción cutánea en forma de placas eritematosas, máculas, pápulas, vesículas, pústulas, o petequias) que pueden tener distintos tipos de distribución en el cuerpo, en función de la enfermedad en la que aparecen. En algunos pacientes su curso clínico es benigno y autolimitado (1).

Un grupo variado de virus causa exantema y comparten sintomatología clínica que la mayoría de las veces los hace indiferenciables por diagnóstico clínico, sobre todo en países en los que circulan en forma endémica. Dentro de los agentes más frecuentes se incluyen los virus de Sarampión, Rubéola, Dengue, Varicela, Citomegalovirus (CMV), Epstein Barr (EB), Enterovirus, Parvovirus humano B19 (PB19) y el Herpes Virus Humano tipo 6 (HVH6) (2).

Los enterovirus no polio pueden causar fiebre de cuantía variable que puede acompañarse de una amplia gama de síntomas como rinorrea, faringitis, herpangina, neumonía, pleurodinia, exantema, manifes-

taciones neurológicas desde meningitis a encefalitis, diarrea y peri y miocarditis. En muchas de estas situaciones clínicas es posible apreciar manifestaciones cutáneas, pero el síndrome pie-mano-boca asociado a Cocksackie A16 o enterovirus 71 (vesículas en la lengua y mucosa oral, pápulas eritematosas en las palmas de manos y plantas de pies), y el echovirus 9 con exantema petequeial y meningitis, son los mejor caracterizados clínicamente. Estos virus son transmitidos por la ruta orofecal y respiratoria. Las tasas de infección son mayores entre los niños pequeños y sobre todo en poblaciones de bajo nivel socio económico (2).

El virus del Sarampión es un *Paramyxoviridae* del género *Morbillivirus*. Causa enfermedad aguda caracterizada por fiebre alta, tos, coriza, conjuntivitis y exantema maculopapular no pruriginoso que se descama en láminas finas. El único reservorio es el hombre. Hasta hace poco se presentaba en forma endémica y la población más afectada era la menor de 15 años. Para la erradicación del Sarampión se han implementado campañas de vacunación con una cobertura por encima del 95%, que han permitido una disminución drástica en la incidencia del mismo en la mayoría de los países afectados (3-5).

La Rubéola es una enfermedad leve que evoluciona en forma subclínica en alrededor del 50% de los niños y no fue diferenciada del Sarampión hasta finales del siglo XIX. El virus de la Rubéola pertenece al género *Rubivirus* familia *Togaviridae*. Pese a ser considerada una enfermedad benigna de la infancia, es de interés en salud pública por el síndrome de rubéola congénita que se presenta en el 20 a 25% de los niños cuyas madres se infectan en las primeras 12 semanas de gestación. El exantema es maculopapular que aparece inicialmente en cara y cuello para luego generalizarse; puede ser intensamente eritematoso y descamarse finamente (6, 7).

El Dengue es una enfermedad que se manifiesta de manera e intensidad variable en relación con los factores del hospedador y determinadas características de la cepa viral. El espectro clínico de la enfermedad incluye desde cuadros asintomáticos o fiebre indiferenciada (Fiebre Dengue) hasta las formas severas y hemorrágicas (Fiebre Hemorrágica por Dengue/Síndrome de Choque) con signos y síntomas específicos para cada estado clínico, acompañados generalmente de una erupción maculopapular generalizada y/o petequias (8-11). La mononucleosis infecciosa es producida por el virus Epstein Barr. El contagio se produce por contacto directo con secreciones de personas enfermas o en periodos de recuperación. Ha podido estimarse que la eliminación del virus puede alcanzar los 18 meses posteriores al cuadro clínico. El período de incubación oscila entre las 3 y 7 semanas en los adultos jóvenes, pudiendo ser más corto en los niños (12).

Diversos estudios realizados en algunos países de Latinoamérica como Argentina, Brasil, Chile, México y Venezuela, han demostrado que aproximadamente el 90% de las personas antes de su adolescencia ha estado expuesta al virus. Las características clínicas de esta enfermedad engloban principalmente fiebre, faringitis, poliadenoesplenomegalia y erupción cutánea, así como leucocitosis con linfocitosis atípica como elemento paraclínico. El exantema se presenta habitualmente, como una erupción maculopapular, generalizada, no confluyente, con predominio en tronco. La faringitis y afección de las amígdalas, representan las manifestaciones más prominentes que en etapas iniciales, puede confundirse con una faringitis de origen bacteriano. Por esta razón, es común el uso de antibióticoterapia en estos pacientes. Cuando no se producen complicaciones, la enfermedad persiste por 2 a 4 semanas y pueden aparecer hepatitis, destrucción y disminución de los constitu-

yentes de la sangre, obstrucción de las vías aéreas por el gran tamaño que pueden alcanzar las amígdalas, ruptura del bazo y compromiso neurológico como encefalitis y parálisis de los nervios (13).

El Citomegalovirus (CMV) humano pertenece a la familia *Herpesviridae*, que incluye el virus de Epstein Barr, los virus del Herpes Simple (VHS) tipos 1 y 2, el virus Varicela Zoster (VVZ) y los Herpes Virus Humanos (HVH) tipos 6, 7 y 8 (14).

El CMV es el agente causal más frecuente de infección congénita o enfermedad citomegálica, detectándose en un 0,2-2,5% de los recién nacidos. Las manifestaciones clínicas incluyen retraso en el crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, Petequias, alteraciones del SNC y coriorretinitis. Los niños sintomáticos pueden morir en los primeros meses de vida, aunque normalmente sobreviven, pero con un importante daño neurológico. Incluso los niños infectados congénitamente que son asintomáticos al nacer, pueden desarrollar sordera neurosensorial o problemas de aprendizaje años más tarde. La adquisición del virus puede ser perinatal, a través de la leche materna, produciéndose el contagio durante la infancia por contacto físico; la tasa más alta de transmisión se encuentra entre los niños con edades comprendidas entre los 13 y 24 meses, alcanzándose una prevalencia de anticuerpos anti-CMV en la edad adulta superior al 60% de la población. En el individuo inmunocompetente, la infección por CMV, raramente es sintomática; cuando lo es, suele manifestarse bajo la forma de un síndrome mononucleósico autolimitado, clínicamente indistinguible del que produce el virus de Epstein Barr, o de una hepatitis subclínica. Como el resto de los herpesvirus, el CMV genera infecciones latentes/persistentes que el sistema inmunitario no puede erradicar y que, ocasionalmente, se reactivan, sobre todo en el paciente inmunodeprimido (14).

Se ha encontrado material genómico del CMV en monocitos y macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células endoteliales, aunque el reservorio viral no se ha descubierto. Se han postulado diversas hipótesis para explicar la latencia de estos virus los cuales son capaces de unirse, una vez liberados de la célula, a la β_2 microglobulina del hospedador, lo cual le protege de la acción de los anticuerpos en los fluidos extracelulares, e inducen la producción de una glicoproteína que se encuentra en la superficie de la célula infectada y que le permite evadir la acción del sistema inmunitario (15).

El virus de la Varicela Zoster, de la familia *Herpesviridae*, produce Varicela como infección primaria, que cursa con fiebre moderada y un exantema vesicular generalizado y pruriginoso. Las lesiones se observan en distintos estados (mácula, pápula, vesícula y costra). La reactivación del virus produce el herpes Zoster. Las primeras lesiones cutáneas aparecen en el cuero cabelludo, diseminándose rápidamente en cúmulos sucesivos (probablemente como reflejo de una viremia cíclica) en el tronco, y finalmente en las extremidades. Los pacientes son infecciosos 1-2 días antes de la aparición del exantema, y hasta 5-6 días después de la aparición del mismo. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, sin embargo en situaciones de inmunodepresión puede requerirse un diferencial (16).

Los virus de la familia *Herpesviridae* están constituidos por un grupo de virus ADN con características morfológicas y biológicas comunes. Los VHS tipo 1 y 2 pueden producir infecciones agudas (primoinfección), latentes y recurrentes. El único hospedero conocido es el hombre. El VHS tipo 1 se relaciona predominantemente con el herpes orolabial y el tipo 2 con el herpes genital. La infección por VHS-1 se adquiere por contacto interpersonal a través de la saliva infectada o de otras secreciones. El

VHS-2 se adquiere por contacto sexual. Una vez adquirido el virus éste se replica en la zona de infección y migra retrógradamente a través de las fibras nerviosas hasta el ganglio sensitivo donde produce una infección latente a partir de la cual va a producir infecciones recurrentes (17).

La primoinfección por VHS-1 y 2 tiene un período de incubación que oscila entre 2 y 12 días (6 días de promedio), generalmente es asintomática o se acompaña de síntomas generales como malestar, fiebre, linfadenopatía con vesículas y úlceras pequeñas en la mucosa oral (gingivostomatitis herpética). Las lesiones recurrentes suelen localizarse en el labio (herpes labial recurrente) si bien puede observarse en otras localizaciones como la región perioral, nariz o mejillas. Los factores que desencadenan las recurrencias son múltiples e incluyen el desarrollo de fiebre, el ciclo menstrual, la exposición solar o las manipulaciones dentales, entre otros (18).

La roseola infantum, exantema súbitum o sexta enfermedad pediátrica, es una condición infecciosa que se observa generalmente en lactantes e infantes hasta los 3 años de edad. Inicialmente el infante desarrolla un cuadro respiratorio leve con fiebres elevadas. Se caracteriza por erupción rojiza y suave. Ésta se torna blanca al presionarla, y comienza a notarse luego de sufrir temperaturas elevadas (fiebres 102°F-38.9°C), es macular o papular, que se palpa granulosa y no es pruriginosa. Es producida por el HVH6, miembro de la familia *Herpesviridae*, y su mecanismo de transmisión se presume por la vía respiratoria y contacto directo. Por lo general, esta condición desaparece sin presentar ningún deterioro en la salud y no representa una amenaza a la vida del niño (19).

El eritema infeccioso se caracteriza por síntomas generales leves como fiebre en un tercio de los casos y un exantema intensamente rojo en una o ambas mejillas.

En las extremidades y el tronco es frecuente observar exantema macular confluyente que se exacerba con los cambios de temperatura. Es producido por el Parvovirus B19, de la familia *Parvoviridae*. Afecta a escolares y adolescentes y se transmite por la vía respiratoria. En adultos y particularmente en mujeres, son frecuentes las artralgias y artritis y puede ocurrir durante el embarazo produciendo hidrops en el feto. Es también causa de crisis aplásica transitoria en pacientes con anemias hemolíticas crónicas. Los anticuerpos IgM específicos son positivos en el 90% de los casos a los 2-3 días del comienzo de los síntomas. En esta primera etapa de viremia es cuando también se produce la eliminación respiratoria del virus, detectándose el mismo en faringe, y por consiguiente, es cuando el enfermo se encuentra en el período de máximo contagio. Una segunda fase, que aparece pasados 7-15 días de la primera, se caracteriza por la presencia de una erupción maculo-papular pruriginosa, con o sin artralgia. Con la aparición de la erupción o la artralgia desaparece la infectividad del enfermo. La manifestación típica de la enfermedad, se desarrolla 10 días más tarde, en los que aparece una erupción en la cara (a veces precedido de fiebre moderada). Su apariencia es como si hubieran abofeteado las mejillas. A la vez que aparece esta erupción, en unos pocos días, con frecuencia se extiende a las extremidades y es menos habitual que se distribuya por el tronco. En muchos casos, se acompaña de prurito y desaparece por sí solo en 1 semana, pero puede reaparecer durante varias semanas, tras la exposición a fuentes de calor o frío y con el ejercicio, entre otros (20).

SEROEPIDEMIOLOGÍA

La problemática asociada a la presencia de enfermedad exantemática se debe en primer lugar a que éstas son autolimitadas

y quedan catalogadas como “virales o virosis” sin haberse alcanzado un diagnóstico etiológico. Segundo, la falta de solicitud de un diagnóstico diferencial a la luz de los elementos clínicos y epidemiológicos anteriormente mencionados que tiene el paciente. Tercero, el descubrimiento de nuevos virus y otros agentes infecciosos junto con la reemergencia de antiguos agentes, así como el uso de nuevas vacunas que han expandido y en ocasiones modificado el espectro de las enfermedades infecciosas con manifestaciones cutáneas que se suman a las exantemáticas clásicas; y en cuarto lugar la dificultad de diferenciar con enfermedades no virales, especialmente el exantema tipo maculopapular, como el síndrome de shock tóxico, la enfermedad de Kawasaki y las reacciones a drogas (2).

Aunque el Sarampión, la Varicela y la Rubéola son enfermedades inmunoprevenibles, la circulación epidémica en Venezuela y especialmente en el estado Zulia ha sido evidente en los últimos años. Un estudio longitudinal realizado en la región por Valero y col. (21), mostró un 66,29% de casos positivos durante los años 1993-2000 para enfermedades exantemáticas virales, las cuales incluyeron Dengue (40,44%), Rubéola (20,97%), VEB (9,45%) no encontrándose casos de CMV hasta 1995, año en el cual se obtuvo el 3,84% de positividad para este agente.

En relación al Sarampión se observaron 2 casos, no obstante en un estudio posterior realizado en el mismo, reportó un brote de sarampión en el que se investigaron 5345 muestras de pacientes, de las que el 39,67% resultaron casos agudos (22).

Otra investigación llevada a cabo por Monsalve y col. (23) en una población aborigen (Yucpas) del Estado Zulia, evidencia un 53,1% de casos positivos para anticuerpos IgG anti-VHS-2 en la población indígena y un 21,1% de seropositividad causada

por el mismo agente en la población urbana estudiada.

Asimismo, en un estudio efectuado en la población indígena de la Sierra de Perijá del Estado Zulia, demostraron una mayor seroprevalencia de *Flavivirus* en los Yucpas (43,1%) que en los Barí (6,4%), sin embargo, no detectaron casos agudos de Dengue en las muestras analizadas por aislamiento y tipificación por PCR; indicando a su vez que en las poblaciones indígenas estudiadas, las causas o factores que condicionan la exposición/transmisión en esas zonas, son diferentes (24).

Para el período 2000-2001 el Dengue demostró un carácter hiperendémico en algunos estados del país incluyendo al Zulia, en el cual se ha ubicado en un promedio de 67,2% de enfermedad (946 casos positivos de 1406 con diagnóstico presuntivo de Dengue), encontrándose que el 21,42% del total estudiado correspondieron a infecciones primarias, mientras que el 78,59% evidenciaron infecciones secundarias (25). De igual forma, en un estudio llevado a cabo en el estado Falcón durante un brote de Dengue (26), se evidenció que el 78% de la población estudiada exhibió infección activa por el virus Dengue; mientras que Comach y col. (27) en el estado Aragua, durante el período comprendido entre Octubre de 1997 y Diciembre de 1998, evaluaron 547 sueros de pacientes con sospecha clínica de Dengue, de los cuales el 60,4% resultaron positivos a la infección por este virus.

Levy y col. (28) demostraron que para los años 2003-2004 se presentaron 4965 casos confirmados de Dengue en el estado Zulia, distribuidos en 2187 (44,05%) casos para el año 2003 y 2778 (55,95 %) casos para el año 2004. Para la semana epidemiológica N° 52 del año 2004, el Ministerio de Salud registró un acumulado nacional de 30693 casos con 5 defunciones (29), mientras que para el año 2005 en la misma sema-

na epidemiológica, el acumulado reportado fue de 42198 casos con 4 defunciones (30).

González y col. (31) en un estudio comparativo de técnicas para la detección de Parvovirus B19 en pacientes en crisis aplástica, reportaron una prevalencia de IgG específica de 46,6% para el grupo control, mientras que para los pacientes en crisis fue de 72,4%. Estos resultados sugieren que de acuerdo a las evidencias serológicas, existe asociación entre la crisis aplástica y la infección viral por parvovirus B19 y una actividad importante de este agente en nuestra población.

Por otro lado, durante los años 2001-2002, la Dirección Regional de Epidemiología a través de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica, reportó un total de 15384 casos confirmados de Varicela en el estado Zulia. Aun cuando la Varicela es prevenible mediante la inmunización y el empleo de medidas profilácticas, todavía se registra un número elevado de casos de esta enfermedad en el estado Zulia (32).

Ochoa y col. (33) reportaron 39637 casos de Varicela en el estado Zulia durante los años 1998-2003. Para el año 2004 se reportaron un total de 58545 casos a nivel nacional para este virus (29), mientras que en el estado Zulia el número de casos se ubicó en 7484, los cuales correspondieron a un

12,78% del total nacional. Asimismo, durante el año 2005 se produjeron 49616 casos, de los cuales 4105 (8,27%) correspondieron al estado Zulia (30).

Es importante destacar que no existen reportes que evidencien la incidencia del HVH6 en la región.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO vs CONFIRMATORIO

La necesidad de recurrir al laboratorio para confirmar el diagnóstico de este tipo de enfermedades se evidencia al analizar longitudinalmente durante cuatro años (1998-2001), 3898 casos con diagnóstico presuntivo de enfermedad exantemática viral, en el cual se evidenció un 39,94% (n = 1557) de positividad total (Fig. 1) (6, 9, 21, 22, 25, 33, 34).

En el caso de Sarampión, Rubéola y Dengue, que son de denuncia obligatoria y a las cuales se les realiza vigilancia en los laboratorios de salud pública adscritos al Ministerio de Salud (MS), se obtuvieron los siguientes porcentajes de coincidencia del diagnóstico clínico con el confirmatorio por ELISA: un 14,16% de casos agudos cuando el diagnóstico presuntivo fue de Rubéola, un 48,93% para Dengue y sólo 8,9% para Sarampión (Tabla I) (34).

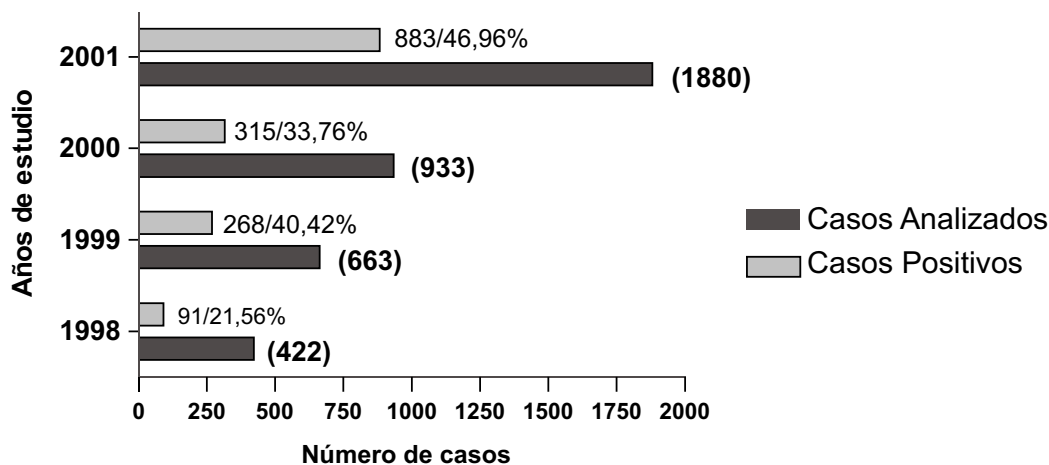


Fig. 1. Etiología viral en pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad viral exantemática.

TABLA I
 PORCENTAJE DE COINCIDENCIA ENTRE LOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICO Y CONFIRMATORIO
 PARA RUBÉOLA, DENGUE Y SARAMPIÓN

Diagnóstico presuntivo	n	IgM Positiva Rubéola n(%)	IgM Positiva Dengue n(%)	IgM Positiva Sarampión n(%)	Casos negativos n(%)
Rubéola	233	33(14,16)	4(1,72)	1(0,43)	195(83,69)
Dengue	1406	17(1,21)	688(48,93)	-	701(49,86)
Sarampión	382	34(8,9)	33(8,64)	34(8,9)	281(73,53)
Total	2021	84/4,13	725/35,87	35/1,73	1177(58,24)

Todos estos datos confirman el carácter hiperendémico del virus Dengue considerándose como el agente etiológico que presentó mayor número de casos positivos, evidenciándose la tendencia actual de la disminución de los casos de Sarampión y Rubéola. Se requiere motivar la exigencia de un diagnóstico diferencial para enfermedades exantemáticas virales, a través de la recolección de suero convaleciente, especialmente en aquellos pacientes con alta sospecha clínica, que consultan con menos de 5 días de inicio de enfermedad y cuyo caso no fue confirmado, ya que es cierto que la evolución de la enfermedad y las características del exantema pueden en algunos casos aportar datos suficientes para hacer el diagnóstico, pero en muchos otros, éste no puede hacerse exclusivamente en base a la morfología. De esta manera se lograría mejorar y fortalecer el registro de casos positivos.

Finalmente, se propone investigar en nuestra región la incidencia de Parvovirus B19 y HHV6 dada la carencia de registros, y se plantea la necesidad sentida de realizar un diagnóstico confirmatorio, a fin de establecer el agente causal implicado en la enfermedad exantemática, dado que algunas son benignas o autolimitadas en niños, pero pueden indicar riesgos notables en algunos grupos etarios, mujeres embarazadas e individuos inmunocomprometidos o evolucionar a formas severas. Por consiguiente, la

verificación de los agentes etiológicos que puedan asociarse con enfermedades virales, es importante para garantizar un adecuado tratamiento y una óptima restauración de la salud en nuestra población, sin dejar de mencionar la obtención de un registro real de este grupo de enfermedades que cada día adquieren mayor relevancia dado su carácter emergente y/o reemergente.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES N°: CC-0789-04) y al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT N° 1998003550) por el financiamiento de este proyecto.

REFERENCIAS

1. **Vega T, Gil M, Rodríguez M, de la Serna P.** Incidence and clinical characteristics of maculopapular exanthemas of viral aetiology. *Aten Primaria* 2003; 32(9): 517-523.
2. **Scott L, Stone M.** Viral exanthems. *J Dermatol* 2003; 9(3): 4.
3. **Pan American Health Organization.** Outbreak of Measles, Venezuela and Colombia 2001-2002, 2002; 51(34):757-760.
4. **CDC.** Progress toward interrupting indigenous measles transmission, Region of the Americas, January 1999-September 2000, *MMWR* 2000; 49: 986-990.

5. **De Quadros C, Olive J, Hersh B, Strassburg M, Henderson D, Brandling-Bennett D, Alleyne G.** Measles elimination in the Americas; evolving strategies. *JAMA* 1996; 275:224-229.
6. **Valero N, Maldonado M, Fuentes B, Larreal Y, Finol G, Añez F, Espina L, Meleán E, Montero E.** Estudio retrospectivo de la Rubéola en el Estado Zulia, 1998-2001 (Resumen). *Memorias de las XXVIII Jornadas Venezolanas de Microbiología "Dr. Rafael Bonfante Garrido"*, 2002. Barquisimeto, Venezuela. p 54.
7. **Andrade D, Valero N, Arias J, Montero E, Reyes I, Chávez J, González K, Finol G, Añez F, Larreal Y, Añez G, Estévez J, Espina L, Maldonado M, Meleán E.** Seroprevalencia de Rubéola en el estado Zulia en los años 2002-2003 (Resumen). *Memorias de la LIII Convención Anual de AsoVAC*, 2003. Maracaibo, Venezuela. p 243.
8. **Gubler D.** Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3): 480-496.
9. **Valero N, Fuentes B, Larreal Y, Añez F, Maldonado M, Espina L, Meleán E, Reyes I, Luzardo M.** Aislamiento e identificación del virus Dengue 3 en el Estado Zulia (Resumen). *Memorias de la LII Convención Anual de AsoVAC*, 2002. Barquisimeto, Venezuela. p 243.
10. **Espina L, Valero N, Maldonado M, Meleán E, Montero E, Reyes I, Chávez J, González K, Andrade D, Finol G, Añez F, Larreal Y, Añez G, Estévez J, Arias J, Fuentes B.** Seroprevalencia de Dengue en el Estado Zulia durante el período 2002-2003 (Resumen). *Memorias de la LIII Convención Anual de AsoVAC*, 2003. Maracaibo, Venezuela. p. 246.
11. **Gore M.** Need for constant monitoring of dengue infections. *Indian J Med Res* 2005; 121: 9-12.
12. **Rea T, Russo J, Katon W, Ashley R, Buchwald D.** Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14(4):234-242.
13. **Hervás A, Arizcuren M, López T, Oteiza J.** Características clinicoanalíticas y complicaciones de pacientes con mononucleosis infecciosa derivados desde atención primaria a atención especializada. *Cartas al director. Aten Primaria* 2003; 32:311-312.
14. **Enright A, Prober C.** Herpesviridae infections in newborns: varicella zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(4):889-890.
15. **Taylor G.** Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003; 67(3):519-524.
16. **Yu H, Duan S.** Clinical features of varicella in children in 1980-1999. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2002; 16(3):229-231.
17. **De Oña M, Gimeno C, Mendoza J.** Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por Herpesvirus, En: *Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Picazo JJ, 1995. [En línea]. [Fecha de consulta: 2 junio 2004] URL. disponible en: <http://www.seime.es/protocolos/>
18. **Yarom N, Buchner A, Dayan D.** Herpes simplex virus infection: part I: Biology, clinical presentation and latency. *Refuat Hapeh Vehashinayim* 2005; 22(1):7-15.
19. **Okada K, Ueda K, Kusuhara K, Miyazaki C, Tokugawa K, Hirose M, Yamanishi K.** Exanthema subitum and human herpesvirus 6 infection: clinical observations in fifty-seven cases. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(3):204-208.
20. **Koch WC.** Fifth (human parvovirus) and sixth (herpesvirus 6) diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14(3):343-356.
21. **Valero N, Costa L, Callejas D, Maldonado M, Añez F, Finol G, Añez G.** Estudio Longitudinal de Enfermedades Virales Exantemáticas en el Estado Zulia, Años 1993-2000 (Resumen). *Memorias de las XXVI Jornadas Venezolanas de Microbiología: "Dr. José Vicente Scorza"*, 2001. Trujillo, Venezuela. p 105.
22. **Valero N, Fuentes B, Añez F, Maldonado M, Larreal Y, Meleán E, Añez G, Finol G.** Vigilancia Serológica para el Sarampión en el estado Zulia (Resumen). *Memorias de las XXVI Jornadas Venezolanas de Microbiología: "Dr. José Vicente Scorza"*, 2001. Trujillo, Venezuela. p. 108.

23. **Monsalve F, Estévez J, Costa L, Salas M, Hernández M, Olaya J, Rodríguez E, Callejas D.** Seroepidemiology of Herpes simplex virus type 2 in the Amerindian Yukpa population of Zulia state, Venezuela. *Rev Med Chil* 2001; 129(3):247-252.
24. **Valero N, Espina LM, Estévez J, Meleán E, Larreal Y, Maldonado M, Arias J, Añez G, Añez F, Pirela J.** Inmunidad a flavivirus en la población indígena de la Sierra de Perijá, estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 2004; 45(4):347-354.
25. **Valero N, Fuentes B, Añez F, Maldonado M, Espina L, Valero O; Rodríguez Z, Reyes I.** Situación Epidemiológica del virus Dengue en el estado Zulia. Años 2000-2001 (Resumen). *Memorias de las XXVI Jornadas Venezolanas de Microbiología: "Dr. José Vicente Scorza"*, 2001. Trujillo, Venezuela. p. 107.
26. **Moros Z, Abad M, Arsenak M, Martínez D, Cierco M, Costagliola A, Urbina L, Taylor P, Liprandi F, Pujol F.** Diagnóstico molecular y serológico de un brote de Dengue en Coro, estado Falcón, Venezuela. *Invest Clin* 2003; 44(3):219-226.
27. **Comach G, Camacho D, Álvarez M, Rodríguez-Enríquez F, de Quintana M, Soler M, Chiarello A, Sierra G.** Diagnóstico de laboratorio de infecciones por el virus Dengue en el estado Aragua, Venezuela: Octubre 1997-Diciembre 1998. *Invest Clin* 2003; 44(2): 91-103.
28. **Levy A, Valero N, Larreal Y, Arias J, Fuentes B, Villaroel F.** Incidencia del Dengue en el estado Zulia durante el periodo 2003 y 2004 (Resumen). *Memorias del II Congreso y XI Jornadas Científicas de la Facultad de Medicina "Dr. Juan Da Silva Aponte"*, 2005. Maracaibo, Venezuela. p. 44.
29. **Ministerio de Salud y Desarrollo Social.** Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico. Dirección de Vigilancia Epidemiológica. *Boletín Epidemiológico Semanal, Año 2004, Semana Epidemiológica N° 52.* p. 18.
30. **Ministerio de Salud. Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico.** Dirección de Vigilancia Epidemiológica. *Boletín Epidemiológico Semanal, Año 2005, Semana Epidemiológica N° 52.* p. 20.
31. **González M, Hassanhi M, Rivera S, Bracho M.** Comparative study of indirect immunofluorescence (IIF) and ELISA techniques in the detection of parvovirus B19. *Invest Clin* 2000; 41(1): 19-27.
32. **Ministerio de Salud y Desarrollo Social.** Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Regional de Salud, Dirección Regional de Epidemiología. *Anuario de Estadística de Salud del estado Zulia, 2002.*
33. **Ochoa E, Valero N, Maldonado M, Añez F, Arias J, Añez G.** Seroepidemiología del virus Varicela Zoster (VVZ) en el estado Zulia (Resumen). *Memorias del II Congreso y XI Jornadas Científicas de la Facultad de Medicina "Dr. Juan Da Silva Aponte"*, 2005. Maracaibo, Venezuela. p. 45.
34. **Maldonado M, Valero N, Añez F, Espina LM, Arias J, Andrade D, Nery A, Urdaneta O.** Importancia del diagnóstico confirmatorio en enfermedades exantemáticas de etiología viral (Resumen). *Memorias de las XV Jornadas de Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas SVBE, 2005.* Barquisimeto, Venezuela. p. 43.