

Mayaro: La cuarta arbovirosis de relevancia médica descrita en Venezuela

Pedro Navarro¹, María Antonia de la Parte², Lisbeth Dentale³, Sara Medina³, Heberto H. Reyes⁴, Kevin Lobatón³, Andrés Chang³, Heberto E. Reyes⁵

Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Luís Razetti (Cátedras de Medicina Tropical y Pediatría Médica B). Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología) Hospital J.M. Vargas de Caracas: Servicio de Imagenología

RESUMEN

La fiebre Mayaro es una arbovirosis aguda que ocasiona un compromiso articular incapacitante. Se identificó por primera vez en Venezuela en un brote epidémico familiar de la región de Barlovento en el edo. Miranda en el año 2000. Los estudios clínico-epidemiológicos y la determinación etiológica identificaron al alfavirus Mayaro como responsable de la enfermedad. Se ha identificado en varias naciones del continente americano, resaltándose su aparición en casos esporádicos y brotes epidémicos, siendo su presentación selvática y rural. Los vectores responsables de la infección son los mosquitos del género *Haemagogus*. Mayaro es la cuarta arbovirosis de importancia médica descrita en Venezuela, la primera identificada fue la fiebre amarilla, seguida de la encefalitis equina venezolana, el dengue y la quinta el chikungunya, ya que recorrió la geografía nacional como epidemia en 2014. Mediante una revisión de la bibliografía médica disponible y la colaboración de estudiantes del curso regular de Medicina Tropical, siguiendo el programa *Docencia en Medicina Tropical centrada en el estudiante* se actualizaron los aspectos clínicos, epidemiológicos, etiopatogénicos, diagnósticos, terapéuticos y preventivos de esta enfermedad infecciosa viral. Como su aparición es esporádica y de predominio selvático, debe ser considerada cuando se atienden pacientes con síndrome febril agudo con compromiso articular, sean residentes o viajeros procedentes de áreas endémicas. Por considerar que se mantiene en un ciclo enzoótico en la naturaleza, su prevención debe ser claramente definida.

Palabras clave: Mayaro, arbovirosis, enfermedades infecciosas virales, Medicina Tropical

SUMMARY

Mayaro fever is an acute mosquito-borne viral infectious disease that produces disabling joint involvement. It was identified for the first time in Venezuela the year 2000 in a family outbreak in the region of Barlovento of the Miranda State. Clinical and epidemiological studies permitted to identify the Mayaro Alphavirus as responsible for the disease. The virus has been identified in several countries of the American continent, the clinical presentation being as sporadic cases, clusters and outbreaks in the rural and forest areas. Being a mosquito-borne zoonosis, the vectors responsible for the infection are mosquitoes of the *Haemagogus* genus. Mayaro is the fourth arbovirus infectious disease of medical importance described in Venezuela, being the first identified yellow fever, followed by the Venezuelan equine encephalomyelitis, followed by dengue fever and the fifth is chikungunya that swept over the country as an epidemic in 2014. Through a review of the available medical literature and collaboration of students from the regular course of Tropical Medicine Program, as part of the Student-based Teaching Tropical Medicine Program, a revision of the epidemiology, etiology, diagnosis, treatment and prevention of this viral disease was updated. As it appears sporadically and occurs predominantly in the rural and forest areas, it should be considered when patients with acute febrile syndromes have also joint involvement, whether they are residents or travellers from endemic areas. Considering the enzootic cycle in nature, prevention must be clearly established.

Key words: Mayaro's fever, mosquito-borne zoonosis, viral infectious diseases, Tropical Medicine

¹Pedro Navarro Rojas. Profesor titular. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luís Razetti, Facultad de Medicina. UCV

²María Antonia de la Parte Pérez. Profesora titular. Cátedra de Microbiología. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. UCV.

³Lisbeth Dentale, Sara Medina, Kevin Lobatón y Andrés Chang. Estudiantes de 4º año de Medicina. Cátedra de

Medicina Tropical. Escuela de Medicina Luís Razetti. Facultad de Medicina. UCV.

⁴Heberto H. Reyes. Profesor titular. Cátedra de Pediatría Médica B. Escuela de Medicina Luís Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV).

⁵Heberto E. Reyes. Jefe del Servicio de Imagenología. Hospital José M Vargas. Caracas.

CONSIDERACIONES GENERALES

La fiebre o enfermedad de Mayaro se identifica como una de las arbovirosis que se adquieren en Venezuela. Se inicia como fiebre aguda, acompañada de intensa cefalea, erupción cutánea, artralgias generalizadas que evolucionan a poliartrosis de duración variable, desde algunos días hasta meses y años por la persistencia de un compromiso articular incapacitante. Las artralgias y artritis comprometen generalmente las muñecas, rodillas, tobillos y articulaciones de los dedos de las manos y de los pies. Su resolución es variable y espontánea ⁽¹⁾. El nombre de la enfermedad se debe a la localidad del condado de Mayaro (Trinidad y Tobago) donde el virus responsable identificado fue aislado por primera vez en 1954 ^(2,3).

En Venezuela, la primera descripción de la enfermedad la efectuaron Torres Rojas y colaboradores en un brote epidémico de fiebre con artralgias, ocurrido en Barlovento, Estado Miranda en 2000 ⁽⁴⁾ por lo cual representa la cuarta arbovirosis de importancia médica identificada en Venezuela ⁽⁵⁾. La primera fue la fiebre amarilla descrita como epidemia letal en la ciudad de Cumaná, Estado Sucre por Louis Daniel Beaupertuy en 1853, quien describió su ciclo ecológico de transmisión vectorial y puntualizó. “Durante la estación seca desfavorable a los mosquitos la enfermedad cesa... no se puede considerar a la fiebre amarilla como contagiosa ... sin mosquitos la fiebre no se propaga” y demuestra “que sin ellos, los mosquitos, no ocurrirá la enfermedad ⁽⁶⁾. Esta arbovirosis no es una enfermedad erradicada en el país, de vez en cuando aparecen brotes epidémicos esporádicos ^(7,8).

La segunda fue la encefalitis equina venezolana (EEV) identificada por Kubes y Ríos en 1936, la cual ha tenido varias epidemias y epizootias en su devenir histórico, reapareciendo ocasionalmente en las Goajiras venezolana y colombiana ^(9,10).

La tercera arbovirosis ha sido el dengue, reconocido desde mediados del siglo pasado y en la actualidad, es una de las principales endemias venezolanas ^(11,12).

La cuarta ha sido la fiebre de Mayaro que es el motivo de atención y se describe en este artículo ^(4,13). Últimamente, la chikungunya cuyo primer caso bien documentado lo describió Sandoval de Mora en el estado Bolívar en un deportista procedente de la República Dominicana quien presentó síndrome febril ⁽¹⁴⁾ y esta enfermedad infecciosa se constituyó en una emergencia epidemiológica nacional que recorrió

toda la geografía venezolana. Esta arbovirosis no ha sido completamente evaluada en su magnitud y trascendencia y será descrita y actualizada próximamente para continuar con la serie de las enfermedades virales transmitidas por artrópodos que ocurren en el país.

Además de la nueva arbovirosis venezolana por el alfavirus chikungunya (CHIKV), desde 2015 circula otra arbovirosis en el país. Se trata de la producida por el virus zika (VZIK) cuya enfermedad infecciosa produce síntomas casi indistinguibles a los producidos por los virus Mayaro (VMAY) y CHIKV, con la particularidad que el VZIK afecta también al embrión y al feto en formación, razón por la que requiere de prevención especial en la embarazada y en la mujer en edad reproductiva. Esta arbovirosis es producida por un virus africano que ingresó a Venezuela procedente de Brasil, aunque está presente también en otros países de la región y su presencia ha sido demostrada en Panamá, El Salvador, México, Surinam, Colombia, Guatemala y Paraguay entre otros, para convertirse en una pandemia regional actualmente en desarrollo ⁽¹⁵⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta enfermedad infecciosa viral denominada en la clasificación de enfermedades de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la organización Mundial de la Salud (OMS) como fiebre por el virus Mayaro, debería denominarse enfermedad de Mayaro o simplemente mayaro, tal como se hace con el paludismo, el dengue, la leptospirosis y la leishmaniosis, que son nombres genéricos de enfermedades y no necesitan más calificativos. El virus debiera escribirse en letras minúsculas, al igual que se hace con el virus guanarito, agente causal de la fiebre hemorrágica venezolana y el virus junín de la fiebre hemorrágica argentina ⁽¹⁶⁾.

Como ha sido señalado en las consideraciones generales, la sintomatología de la enfermedad, inicialmente es similar a la del dengue. Posterior al período de incubación que puede ser de una semana, aparece súbitamente la fiebre con temperaturas superiores a los 39 °C durante tres o cuatro días y en ocasiones persiste durante una semana. Se acompaña de escalofríos, mialgias, dolores retro-oculares, vómitos, diarreas ocasionales y exantema máculo-papular morbiliforme, predominando en tórax, miembros superiores e inferiores, espalda y en menor intensidad en el cuello y la cara. Al mismo tiempo aparecen artralgias generalizadas y en algunas circunstancias, el compromiso articular es severo, debilitante, de duración prolongada,

con la aparición de artritis en tobillos, muñecas, articulaciones de manos y pies y en grandes articulaciones como las de la cadera y la región dorso-lumbar. Las manifestaciones articulares son lo que dan identidad clínica a esta arbovirosis febril, descrita en este grupo al cual pertenecen varios virus distribuidos alrededor de diferentes áreas geográficas del planeta ^(1,3,17). En algunos casos puede presentarse dolor abdominal difuso, dolor de garganta, congestión nasal, tos y gingivorragia, aunque las manifestaciones hemorrágicas son bien raras, por lo cual a la enfermedad de Mayaro no se le considera una fiebre hemorrágica ^(17,18).

Las artralgias y artritis pueden prolongarse durante semanas y meses ⁽¹⁾. En la descripción de Jaime Torres y col. cuatro personas adultas integrantes de un grupo familiar en edades comprendidas entre 26 y 58 años, con domicilio en la región de Barlovento, iniciaron en junio del año 2000, sintomatología febril aguda de comienzo súbito (promedio de temperatura 40 °C) cefalea intensa, sufusión conjuntival, rubicundez de cara y cuello, dolor retro-ocular, mialgias y poliartalgias severas e incapacitantes que evolucionaron a poliartrosis en manos, muñecas, codos y tobillos. A los cinco días presentaron un exantema máculo-papular morbiliforme en cuello, tórax, espalda y miembros, a lo cual siguió una descamación epidérmica. Las artralgias y artritis siguieron evolucionando en las articulaciones señaladas. Dos personas del grupo familiar afectado, a los cinco días de la enfermedad presentaron adenomegalias cervicales, pre y retroauriculares que persistieron durante semanas. A los diez días de iniciada la enfermedad, la mayoría de los síntomas habían desaparecido, pero persistieron las artralgias y las artritis por seis meses. Los exámenes bioanalíticos revelaron linfocitosis moderada, elevación de la velocidad de sedimentación globular y elevación transitoria de las aminotransferasas séricas. *Antecedentes epidemiológicos:* Los pacientes refirieron haber permanecido en la Estación Agrícola de Padrón, Higuerote, Estado Miranda, lugar en el que habían compartido una cena a la intemperie y recibido innumerables inoculaciones de insectos permanentes de esta área rural, boscosa y endémica para las principales arbovirosis venezolanas. A los pacientes se les tomaron muestras para la determinación sanguínea de anticuerpos de los virus de la EEV, fiebre amarilla, dengue y Oropuche, para determinar mediante captura de anticuerpos la fracción IgM anti-VMAY por la técnica de ELISA, así como también mediante ELISA indirecto se determinó la fracción IgG para este virus. Los cuatro enfermos tuvieron

títulos superiores a 400 diluciones para VMAY. Tres meses después habían desaparecido los anticuerpos IgM de las muestras de sus sueros sanguíneos ⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La arbovirosis se presenta en casos esporádicos y brotes epidémicos adquiridos por residentes o viajeros a las áreas endémicas de la América Central, área tropical de la América del Sur y en la isla de Trinidad ^(2,4,17). Su epidemiología es similar, con las diferencias geográficas particulares a la fiebre de río Rosse, la del bosque de Barmah, chikungunya, la fiebre por el virus Sindibis y la del virus O'nyong'nyong en África por haber mosquitos vectores diseminadores de estas arbovirosis, que se mantienen en un ciclo enzoótico en áreas boscosas y húmedas. Las enfermedades que producen tienen similitudes clínicas en lo relativo a la fiebre aguda con compromiso articular ^(1,17,18). El VMAY fue inicialmente aislado en un trabajador agrícola de la isla de Trinidad ⁽¹⁹⁾ y ha sido aislado, además de en los humanos en vertebrados silvestres y en mosquitos, en Colombia, Brasil, Guyana, Surinam, Perú, Bolivia y como venimos informando en Venezuela ^(2,17,19-22). Estudios serológicos demuestran que VMAY es relativamente frecuente en poblaciones endémicas de las áreas señaladas ⁽¹⁾. Los mosquitos del género *Haemagogus*, habitantes de estas áreas geográficas, son los vectores más comprometidos por ser residentes permanentes de las áreas boscosas de los países americanos señalados.

La enfermedad la han adquirido viajeros a esas áreas endémicas. El *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus* se han encontrado infectados por el virus y pudieran ser transmisores potenciales. El *reservorio* del virus no ha sido determinado, aunque en monos y otros vertebrados arborícolas se han encontrado altas prevalencias de infección y se han señalado aves migratorias en la cadena epidemiológica de su transmisión ^(1,17,21,22). Se ha pensado en la posibilidad de que la enfermedad pudiera urbanizarse por haberse aislado el virus en el *Aedes aegypti*, pero hasta esta fecha no se ha evidenciado dicha eventualidad ^(17,23).

El brote más reciente de fiebre por VMAY se describió en Venezuela en la Estación de Ospino, Estado Portuguesa, entre febrero y marzo de 2010, con 72 casos humanos. No se publicó la información de los posibles vectores involucrados ^(3,5).

ETIOPATOGENIA

La patogenia no ha sido bien determinada y se

la relaciona con la que ocasionan las arbovirosis que presentan compromiso articular. La etiopatogenia de esta virosis artritogénicas (fiebre de río Rosse, chikungunya, fiebre del bosque de Barmah, la del virus O'nyong'nyong y Mayaro) causan enfermedad articular e incapacidad motora prolongada.

Las evidencias existentes indican que los casos epizooticos ocurren cuando los humanos ingresan al nicho ecológico natural de los *reservorios* y *vectores*. El virus que se mantiene en la naturaleza en un ciclo selvático, involucra a mosquitos de la familia Culicidae (Díptera). El VMAY pertenece a la familia Togaviridae y el género Alfavirus, al cual pertenecen otros 29 virus, entre ellos están el de la encefalitis equina del este (EEE), encefalitis equina venezolana (EEV) encefalitis equina del oeste (EEO) y el CHIKV agente etiológico de las fiebre de chikungunya. Como todos los alfavirus, el mayaro posee material genético conformado pro ARN monocatenario de sentido positivo y longitud de 11 429 nucleótidos. Esta particularidad confiere al virus la capacidad de tener alta tasa de mutaciones y por lo tanto, gran adaptabilidad a diversos organismos que pudieran ser potenciales hospedadores^(3,24). Una vez que ocurren las replications virales necesarias en células del sistema inmune y del torrente sanguíneo, el virus llegar a los órganos y tejidos diana, en estas arbovirosis, las articulaciones.

Los factores moleculares envueltos en la artritis inducida por alfavirus, están asociados a la permanencia y persistencia de los síntomas: a) replicación viral en las células diana, incluyendo macrófagos y células musculares; b) la respuesta inflamatoria inmune con activación e intensificación de macrófagos, células NK y linfocitos T, con incremento de los mediadores inflamatorios; c) persistencia del virus en los tejidos corporales. Al replicarse en los macrófagos y fibroblastos de los órganos diana, ocasionan inflamación considerable en articulaciones y músculos. Los antígenos liberados ocasionan el intenso dolor resultante y el compromiso articular agudo, subagudo y crónico que persistiría durante varios meses.

El síndrome de Guillain-Barré y encefalitis son raros en la fiebre de mayaro. Se presenta leucopenia con linfomonocitosis confinados en tejidos. Factores solubles como FNT α , IL-6, MCP1/CCL-2 se encuentran elevados como testigos de una respuesta inmune completa. Sin embargo, los virus artritogénicos (CHIKV) permanecen en los órganos blanco después de su desaparición sanguínea, hecho demostrado mediante la detección del ARN viral^(25,26).

DIAGNÓSTICO

Como en todas las enfermedades infecciosas tropicales, *el diagnóstico debe ser integral*. Es decir, relacionando las manifestaciones clínicas que presenta el enfermo con los antecedentes epidemiológicos de su procedencia⁽²⁷⁾, siendo estos la residencia o viajes al área endémica de una enfermedad, en esta ocasión fiebre de mayaro, lo cual conduce a un *diagnóstico presuntivo* o presunción diagnóstica. Se inicia el tratamiento necesario y se efectúan los exámenes bioanalíticos adecuados para llegar a la comprobación etiológica de la infección, lo que es igual al *diagnóstico de certeza*^(27,28).

Para ilustrar el razonamiento arriba señalado, se describe el segundo caso publicado del brote epidémico de la enfermedad ocurrido en la isla de Trinidad en 1954.

Paciente femenina de 14 años de edad, quien consultó por fiebre aguda de 102 °F, acompañada de cefalea intensa. Al tercer día aparecieron artralgiyas y artritis en dedos de ambas manos. *Antecedentes epidemiológicos*: adolescente de piel oscura, residente en San Juan, una localidad cercana a Puerto España (capital de Trinidad). Bioanalítica: Leucocitos en 6 800/mm³. Al tercer día se tomaron muestras sanguíneas y se enviaron al laboratorio de virología de la Fundación Rockefeller en Nueva York. La paciente se recuperó rápidamente y se le efectuó una segunda obtención de muestra sanguínea en la convalecencia. Se aisló el virus por primera vez en esta institución, denominándolo virus mayaro. Posteriormente se demostró la cuadruplicación de los títulos de anticuerpos en el suero convaleciente. Fue tratada con salicilatos⁽²⁾.

En el *diagnóstico de certeza* se recurre al aislamiento virológico del agente infeccioso mediante cultivos apropiados en líneas celulares^(13,29) así el virus puede ser identificado en la fase aguda de la enfermedad. También se utilizan pruebas serológicas para la identificación de anticuerpos mediante técnicas como la inmunoabsorción enzimática (ELISA) que detecta la presencia de anticuerpos IgM en fase aguda e IgG en fase aguda y convaleciente⁽¹⁷⁾. En ambas fases se incrementan los títulos de anticuerpos antivirales. La mayor elevación de la fracción IgM se detecta entre el tercero y quinto día de la enfermedad y puede persistir por dos meses^(3,4).

Existen diferentes métodos de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción inversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) que tienen sensibilidad variable. Algunos pueden tener utilidad en la genotipificación viral y permitir la

comparación del agente infeccioso de diferentes áreas geográficas (OMS) ^(30,31).

TRATAMIENTO

Mayaro, al igual que muchas otras enfermedades infecciosas virales, no tiene tratamiento específico para el agente etiológico. La terapéutica consiste en el alivio sintomático de la fiebre y los dolores de la inflamación articular, empleándose analgésicos y antipiréticos derivados del paracetamol ⁽¹⁾, esperando que la respuesta inmune del huésped sea lo suficientemente adecuada para eliminar el agente infeccioso y sus antígenos.

PROFILAXIA

En las arbovirosis, consiste en el control de vectores, la identificación de los casos y su aislamiento, aplicando medidas de barrera para cortar la cadena epidemiológica de transmisión, ya que el humano virémico es fuente de infección. La educación para la salud es la otra medida recomendada en la prevención ⁽¹³⁾. Por ser mayaro una arbovirosis del medio rural disperso, la proximidad de las viviendas a los criaderos de los mosquitos en los reservorios de agua naturales o construidos por el humano, representan el mayor riesgo de infección para la población ⁽³¹⁾. El ser humano, al penetrar en el ciclo ecológico de la fiebre de mayaro, debe poseer la información adecuada sobre la posibilidad de adquirir la virosis y cómo evitar inoculaciones vectoriales en presencia de brotes epidémicos. Las medidas de barrera como mosquiteros, mallas de rejilla fina en puertas y ventanas de las viviendas, escuelas y otros ambientes cerrados, ropa adecuada para la protección de la piel, el uso de repelentes de insectos y evitar las exposiciones ambientales al amanecer y atardecer, cuando es mayor la densidad de insectos hematófagos. Por su ecología selvática y el mantenimiento de un ciclo enzoótico, los brotes epidémicos son impredecibles. Las personas que por motivación familiar, laboral o de investigación biomédica viajan a áreas endémicas, deben estar bien informados sobre la forma de prevención individual y grupal a observar durante su permanencia en las zonas de riesgo de infección ^(1,17).

Al no existir una vacuna eficiente para la prevención de esta enfermedad, la educación para la salud deberá estar incluida en las políticas de salud bajo la dirección, la responsabilidad, el seguimiento y control de las autoridades sanitarias locales y nacionales, derivándola hacia los centros educativos locales y a las comunidades organizadas. También, todos los medios de comunicación social tienen un lugar de

primera línea en la educación para la salud, por su capacidad de informar oportunamente de la ocurrencia de casos y brotes epidémicos. Estos medios llegan rápidamente a toda la población. Su información debe ser mediante entrevistas a expertos en el problema sanitario y su contenido debe estar orientado a la prevención adecuada, evitando alarmas innecesarias. En la oportunidad de la aparición en Venezuela de los virus del chikungunya y zika, los medios de comunicación ocuparon un rol de primera línea en la difusión de la información del progreso de estas epidemias ^(32,33).

Correspondencia:

Dirección: Cátedra de Medicina Tropical. Instituto Medicina Tropical "Félix Pifano" Universidad Central de Venezuela. Los Chaguaramos. Teléfonos: (0212) 6053636 Correo electrónico: mariantonia.delaparte@gmail.com

Agradecimiento: A los profesores Jaime Torres, Robert Tesh, Manuel Muñoz y Juan Navarro por sus aportes bibliográficos. A los estudiantes del curso regular del año académico de Medicina Tropical 2014-2015 por su colaboración y estímulo para el logro de esta actualización.

REFERENCIAS

1. Hages E, Mackenzie J, Shope R. Enfermedades víricas transmitidas por artrópodos. Enfermedad por el virus Mayaro. En: El control de las enfermedades transmisibles 2011. 19ª edición. Asociación Estadounidense de Salud Pública. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica No. 635. Pág. 211-220. Washington. D.C.
2. Anderson CR, Downs WG, Wattley GH, Resse AA. Mayaro virus: a new human disease agent. Isolation from blood of patients in Trinidad. *Am J Trop Med Hyg.* 1954;6:1012-1016.
3. Muñoz M, Navarro JC. Virus Mayaro: un arbovirus reemergente en Venezuela y Latinoamérica. *Biomédica.* 2012;32:286-302.
4. Torres JR, Russell KL, Vásquez C, Barrera R, Tesh RB, Salas R, Watts D. Family Cluster of Mayaro fever, Venezuela. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1304-1307.
5. Red de Sociedades científicas Médicas de Venezuela. Brote epidémico de fiebre de Mayaro: enfermedad emergente en Venezuela. *Alerta epidemiológica* 132. 2 pág. Junio 2010.
6. Beauperthuy de Benedetti R. Présence de Beauperthuy. Ediciones Hervas 1989. Monografía 40 págs. París, Francia.
7. Reyes Romero H, Navarro P, Reyes Barrios H, Rolo A, de la Parte MA, Romero A. Fiebre amarilla. *Bol Venez Infectol.* 2013;24:39-47.
8. Muñoz Rodríguez M, Arrivillaga J, Navarro JC. Casos de fiebre amarilla en Portuguesa. Venezuela. ¿Un brote selvático espúreo? *Biomédica.* 2010;21:163-177.

9. Kubes V, Ríos FA. The Causative Agent of Infectious Equine Encephalomyelitis in Venezuela. *Science*. 1939;90:20-21.
10. Navarro P, Reyes H. Encefalitis equina venezolana. *Rev Fac Med Caracas*. 1989;12:972-975.
11. Reyes H, Navarro P, Laviosa MC, Reyes Barrios HE. Dengue. En: *Medicina Tropical y enfermedades del Viajero*. 1ª reimpresión. Fondo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela. Caracas. 2013.p.59-83.
12. Reyes romero H, Navarro P, Angulo A, de la Parte MA, Stanchiere M, Rondón C, et al. El dengue: la arbovirolosis más relevante de Venezuela. *Bol Venez Infectol*. 2013;24:25-38.
13. Pinheiro FP, Le-Due JW. Mayaro virus disease. En: Monath TP, editor. *The arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Vol 3. Boca Raton. Florida. CRC Press; 1998.p.137-150.
14. Sandoval de Mora M. Chikungunya: descripción del primer caso documentado en Venezuela. IX Congreso Venezolano de Infectología. Valencia, edo. Carabobo 2014. *Bol Venez Infectol*. 2014;26:40-41.
15. Carvajal A, Peña S, Oletta J. Infección por Virus Zika (VZIK): Arbovirolosis emergente en las Américas. Publicación adelantada. 12 pág. Junio 2015.
16. Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Sánchez Silva A, Rodríguez Lugo L, Reyes Barrios H. Fiebre hemorrágica venezolana. *Informe Médico*. 2010;8:16-20.
17. Tesh RB, Watts DM, Russell KL. Mayaro virus disease: An Emerging Mosquito Borne Zoonosis in Tropical South America. *Clin Infect Dis*. 1999;28:67-73.
18. Calvo Morales B. Fiebre Mayaro Venezolana. *Kasmera*. 2010;38:5.
19. Downs WG, Anderson CR, Resse AA. Mayaro virus: A new human disease agent of patients in Trinidad. *Am J Trop Med Hyg*. 1954;6:1017-1020.
20. Karabastos N. Ed. *International Catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3ª Ed. San Antonio. Texas. *Am Soc Trop Med*. 1985;79:673-684.
21. Metselaar D. Isolation of arboviruses of group A and group C in Suriname. *Trop Geograp Med*. 1966;18:137-142.
22. Pinheiro FP, Freitas RB, Travossos da Rosa JR, Gabbay YB. An outbreak of Mayaro virus disease in Bettina, Brazil. *Clinical and virological findings*. *Am J Trop Med Hyg*. 1981;30:674-81.
23. Aitken THG, Anderson CR. Virus transmission studies with Trinidadian mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg*. 1959;8:41-45.
24. Lavergne A, Thoisy B, Lacoste V, Pascalis H, Mercier V. Mayaro virus complete nucleotide sequence and phylogenetic relationships with other alphavirus. *Virus Res*. 2006;117:283-290.
25. Moro M, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G. et al. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: A Seroprevalence Survey. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 82:508-511.
26. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. *CEA. Division of Immune Virology*. 2012;6:320-328.
27. Pifano F. La enseñanza de la Medicina Tropical en la Facultad de Medicina de Universidad Central de Venezuela. *Arch Venez Med Trop Parasitol Med*. 1961;4:2-230.
28. Abdul-Hadi S, Navarro P, Figueira I, Martín A, Silva M. Leishmaniosis visceral: Diagnóstico, tratamiento y evolución de pacientes atendidos en Medicina Tropical y en el Hospital Universitario de Caracas. *Informe Médico*. 2012;14:61-67.
29. Beaty BJ, Calisher CH, Shope RE. Arboviruses. En: Lennette DA, Lennette CT, editores. *Diagnostic Procedures For Viral, Rickettsial And Chlamydial Infections*. 7ª edición. Washington. DC. American Public Health Association. 1995.p.189-212.
30. Wang E, Paesler S, Aguilar P, Cariara A, Green L, Ni H. Reverse Transcription PCR-Enzyme. Linked Immunosorbent Assay for Rapid Detection and Differentiation of Alphaviruses Infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44:4000-8.
31. Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva 327. Octubre 2014. Ginebra. Suiza.
32. Chiappe G. Seis arbovirolosis pululan en el país. *El Universal* 2015, martes 26 enero. Pág: 2-5. Caracas.
33. Gutiérrez A. La séptima plaga, el zika. *Rev Zeta* 015; 2039:26-27. Caracas.