

Características epidemiológicas del Dengue en niños menores de 15 años en el Paraguay. 2008 – 2013

Epidemiological characteristics of dengue in children under 15 years old in Paraguay. 2008 – 2013

Prof. Dra. Celia Martínez de Cuellar¹⁻² Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa¹⁻²

1 Departamento de Docencia e Investigación. Instituto de Medicina Tropical. Paraguay

2 Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo y que produce un impacto socioeconómico y una carga de enfermedad significativa en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo.

La dramática expansión geográfica mundial y el aumento en la incidencia de dengue epidémico coincidieron exactamente con el crecimiento urbano y la globalización. Actualmente, unas 3.600 millones de personas en 124 países viven en zonas de riesgo para esta enfermedad principalmente urbano.

En las Américas, el Dengue se presenta con un patrón endemo-epidémico con brotes que ocurren cada 3 a 5 años. Entre los años 2001 y 2007, el 64,6% de los casos (2.798.601 de casos) fueron informados en el Cono Sur, Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay; de los cuales 6.733 fueron fiebre hemorrágica por dengue y se reportaron 500 muertes (1). Alrededor de 98,5% de los casos correspondieron a Brasil, que también informó la tasa de letalidad más alta en la subregión. Los cuatro serotipos del virus del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) circulan en la región. (1).

En el Paraguay, el Dengue es endémico desde el año 2009, por lo tanto el objetivo general del presente estudio es el de describir las características epidemiológicas del Dengue en el Paraguay en el periodo 2008 – 2013. Los resultados del estudio demuestran que, en el Paraguay las epidemias de Dengue tienen una característica estacional, donde los casos se distribuyen en el primer semestre del año, siendo el pico máximo observado en los meses de marzo - abril. Se observa además un incremento progresivo del número de casos, de la incidencia, de los casos graves y de los pacientes que requieren hospitalización. Un total de 33.384 (13.14%) requirieron ser hospitalizados, de los cuales 7175 fueron <15 años. Se observó que el 16,9 % de los pacientes de <1 año requirió ser hospitalizado (p<0.00001).

Este estudio, concluye que durante el periodo de estudio, en el Paraguay se observó un incremento progresivo de casos de dengue reportados así como una distribución temporal e incremento progresivo de la incidencia, con un incremento progresivo de la carga por la enfermedad durante las epidemias de los años 2008 a

2013, que se acompañaron de un incremento progresivo del número de casos graves, de hospitalizaciones así como de la mortalidad. Se ha observado un gran impacto de salud con las sucesivas epidemias de dengue ocurridas en el país.

Palabras claves: *Aedes aegypti*, dengue endémico, epidemiología.

Abstract

Dengue is the fastest-spread mosquito-borne viral disease in the world and has a significant socio-economic impact and burden of disease in many tropical and subtropical regions of the world.

The dramatic global geographic expansion and the increase in the incidence of epidemic dengue coincided exactly with urban growth and globalization. Currently, about 3.6 billion people in 124 countries live in areas at risk for this mainly urban disease.

In the Americas, Dengue is present with an endemo-epidemic pattern with outbreaks occurring every 3 to 5 years. Between 2001 and 2007, 64.6% of cases (2,798,601 cases) were reported in the Southern Cone, Argentina, Brazil, Chile, Paraguay and Uruguay; Of which 6,733 were dengue hemorrhagic fever and 500 deaths were reported (1). About 98.5% of the cases were from Brazil, which also reported the highest lethality rate in the subregion. The four serotypes of the dengue virus (DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4) circulate in the region. (1).

In Paraguay, Dengue has been endemic since 2009, therefore the overall objective of this study is to describe the epidemiological characteristics of Dengue in Paraguay in the period 2008-2013. The results of the study show that in the Paraguay, the Dengue epidemics have a seasonal characteristic, where the cases are distributed in the first semester of the year, being the maximum peak observed in the months of March - April. There is also a

progressive increase in the number of cases, incidence, severe cases and patients requiring hospitalization. A total of 33,384 (13.14%) required hospitalization, of which 7175 were <15 years. It was observed that 16.9% of patients <1 year required hospitalization ($p < 0.00001$).

This study concludes that during the study period, in Paraguay there was a progressive increase in reported dengue cases as well as a temporal distribution and a progressive increase in the incidence, with a progressive increase in the burden of the disease during epidemics. The years 2008 to 2013, which were accompanied by a progressive increase in the number of serious cases, hospitalizations as well as mortality. A great health impact has been observed with the successive dengue epidemics occurring in the country.

Key words: *Aedes aegypti*, endemic dengue, epidemiology.

Introducción

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo y que produce un impacto socioeconómico y una carga de enfermedad significativa en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo (1-3).

El agente causal es el virus del Dengue, pertenece al género de los Flavivirus, familia Flaviviridae. Existen cuatro serotipos antigenicamente distintos denominados DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. El mosquito transmisor, constituye

principalmente el *Aedes aegypti*, sin embargo otras especies del género *Aedes*, como el *Aedes albopictus*, pueden ser vectores de la enfermedad (4).

Actualmente, el dengue es considerado como la enfermedad por arbovirus más importante a nivel internacional ya que más del 50% de la población mundial vive en zonas en las que están en riesgo de la enfermedad, y aproximadamente el 50% vive en países con dengue endémico (1). Datos de la Organización Mundial de la Salud, revelan que en los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales (1).

La dramática expansión geográfica mundial y el aumento en la incidencia de dengue epidémico coincidieron exactamente con el crecimiento urbano y la globalización (3, 5). Actualmente, unas 3.600 millones de personas en 124 países viven en zonas de riesgo para esta enfermedad principalmente urbano (5). Se desconoce cuántos casos de dengue ocurren por año, pero se estima que unos 34 millones de casos de dengue clínico, 2 millones de casos de dengue hemorrágico y más de 20.000 muertes ocurren cada año (3).

Además de los casos de Dengue clásico, existen muchos casos de Dengue Grave que no son reportados como Dengue, debido a presentaciones clínicas atípicas (6-7); incluyendo casos con hemorragia masiva y afectación de órganos, enfermedad neurológica, miocardiopatías, falla hepática y renal (7).

Se desconoce el costo producido por la enfermedad, pero un estudio reciente en las Américas estima que el costo anual del Dengue en la región puede ser hasta 2,1 billones de dólares; sin embargo este estudio no incluyó el costo del control vectorial (8).

Actualmente, el Dengue constituye la principal enfermedad humana transmitida por vectores; por otro lado si las tendencias de crecimiento poblacional, la urbanización y continúan como se proyecta, podemos esperar un incremento progresivo en la frecuencia, magnitud así como la severidad de las epidemias (3).

El objetivo fue describir las características epidemiológicas del Dengue en <15 años en el Paraguay en el periodo 2008 – 2013

Materiales y métodos

Diseño del estudio: Estudio observacional descriptivo.

Población enfocada: Población <15 años del Paraguay que ha padecido Dengue

Población accesible: Población <15 años del Paraguay que ha presentado Dengue, cuyos datos fueron reportados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Población de estudio: Población <15 años del Paraguay que ha presentado Dengue, cuyos datos fueron reportados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, durante los años 2008 a 2013

Criterios de inclusión:

- Pacientes febriles con edad <15 años notificados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en quienes se confirmó el diagnóstico de Dengue por laboratorio o por nexo epidemiológico.
- Pacientes febriles con edad <15 años notificados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social,

quienes son sospechosos de padecer Dengue.

Muestreo: No probabilístico, de casos consecutivos

Reclutamiento: Para el mismo se utilizó los datos plasmados en el Boletín Epidemiológico Semanal de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Variables de estudio:

- Casos de Dengue con edad <15 años, confirmados por laboratorio o nexos epidemiológico.
- Casos de Dengue Sospechosos con edad <15 años.
- Sexo
- Grupo de Edad
- Pacientes Hospitalizados

Instrumento: Boletín Epidemiológico Semanal de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (www.vigisalud.gov.py).

Tamaño muestral: El número total de individuos febriles con edad <15 años, que han sido notificados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, que cumplieron los criterios de inclusión.

Análisis de datos: Para el análisis de potenciales asociados se consideró:

- Las variables independientes: sexo, edad, hospitalización, óbitos.
- Las variables dependientes: casos de dengue confirmados y sospechosos

Se utilizó la estadística analítica, utilizando la tabla 2x2 y la prueba de chi cuadrado. Se determinó la razón de productos cruzados (odds ratio) y el valor

de la p. Se consideró el nivel de significancia de 0,05.

Asuntos éticos: Se utilizaron datos estadísticos, por lo cual la confidencialidad no fue quebrantada, por otro lado el estudio aportará conocimientos para el manejo de la enfermedad por lo cual constituye un beneficio social

Resultados

A continuación se exponen los resultados obtenidos de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública plasmada en los Boletines Epidemiológicos electrónicos publicados semanalmente, durante el periodo 2008 al 2013.

En el gráfico 1 (no se incluye el año 2008 debido al número de casos reportados en el mismo), puede observarse la característica estacional de las epidemias en el Paraguay, donde los casos se distribuyen en el primer semestre del año, durante el periodo 2009 – 2013, siendo el pico máximo observado en los meses de marzo - abril. Por otro lado se observa la gran magnitud de la epidemia registrada en el año 2013.

En la Tabla 1, se observa el incremento progresivo del número de casos de dengue, de la incidencia así como de la mortalidad por dengue entre los años 2008 y 2013, sin embargo puede observarse una disminución significativa de la letalidad por dengue así como la letalidad por dengue sumados a los óbitos debidos a comorbilidades o causas diferentes en pacientes con antecedente de haber padecido recientemente la infección viral ($p < 0.01$).

Durante ese periodo circularon los 4 serotipos del virus del DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 (tabla 2).

Grafico 1. Comparativo del número de confirmados por dengue según semana epidemiológica. Total país años 2009 al 2013 (hasta la SE 32)

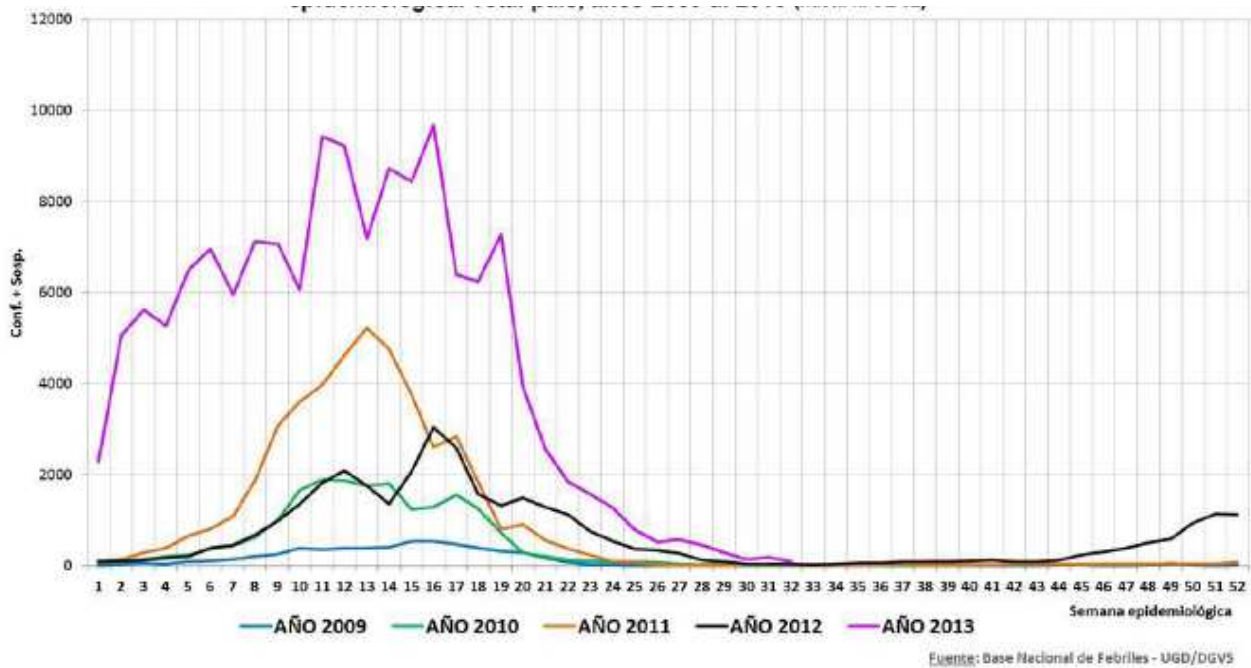


Tabla 1. Tasas de Incidencia, mortalidad y letalidad por Dengue. Paraguay 2008 – 2013

Años	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Población	6.230.143	6.340.439	6.381.940	6.541.591	6.672.631	6.7778.562
Nº de casos	110	6.954	20.288	46.099	35.267	145.249
Incidencia / 100.000 hab	1,8	96,1	313,7	730,5	528,1	2.142,7
Nº de muertes por dengue	0	0	15	62	73	103
Nº de óbitos por dengue y asociados a otras patologías	0	0	25	86	114	214
Mortalidad / 100.000 hab por dengue	0	0	0,24	0,95	1,09	1,59
Letalidad por dengue	0	0	0,07	0,13	0,21	0,07*
Letalidad por dengue y otras patologías asociadas	0	0	0,15	0,25	0,32	0,17*

* $p < 0.01$

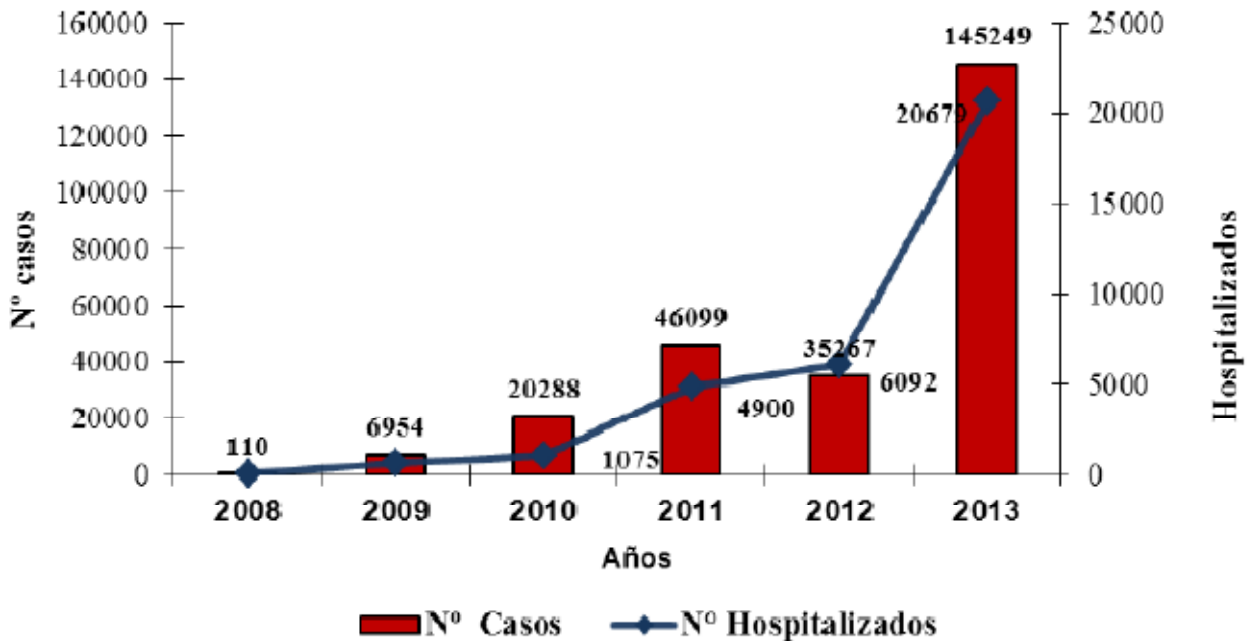
Tabla 2. Número de casos de Dengue y Serotipos Circulantes. Paraguay 2008 – 2013

Año	Nº de casos	Serotipo Circulante	Predominio
2008	110	DEN-3	DEN-3
2009	6.954	DEN-2	DEN-2
2010	20.288	DEN-1, 2, 3	DEN-1
2011	46.099	DEN-1, 2	DEN-2
2012	35.267	DEN-2, 4	DEN-2
2013	145.249	DEN-1, 2, 4	DEN-2

En el periodo 2008 – 2013, se reportaron 254.384 casos de Dengue a la Dirección General de Vigilancia de la Salud, de los cuales 53.861 (21,2%) fueron <15 años. Durante el mismo periodo, un total de 35.063 casos de dengue

requirieron ser hospitalizados. En el gráfico 2, se observa el incremento progresivo de los casos de dengue y de las hospitalizaciones en el periodo 2008 a 2013.

Gráfico 2. Número de casos notificados y hospitalizados. Paraguay 2008 – 2013



El 20,3% (7118/35.063) de los pacientes que requirieron hospitalización eran <15 años. Se observó que el

requerimiento de hospitalización fue significativamente superior en El grupo de pacientes < 1 año ($p < 0.00001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Número y porcentaje de casos de Dengue notificados y hospitalizados según grupo etario. Paraguay 2008 – 2013

Grupo de edad	Nº de casos	Nº de hospitalizaciones	%
< 1 año	3.494	592	16,9*
1 a 4 años	11.707	772	6,6
5 a 14 años	43.558	5.811	13,3
Total	58.759	7.175	12,2

* $p < 0,00001$, RR 2,99

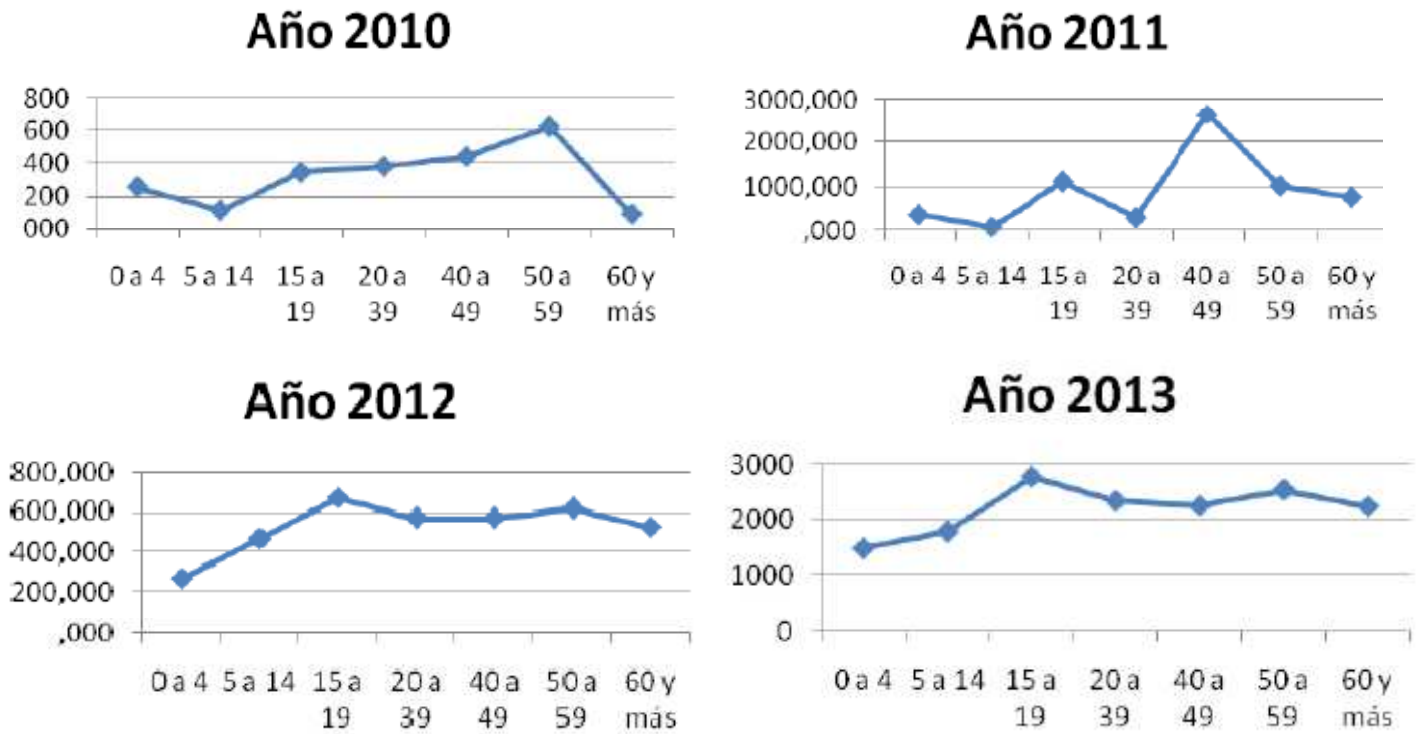
En la Tabla 1, se observa un incremento de la incidencia de dengue entre los años 2008 y 2013 (1,77/100.000 habitantes a 2.143/ 100.000 habitantes),

asimismo, en el gráfico 3, se observa una disminución progresiva en la edad en los pacientes afectados con el transcurso de los años; así vemos que en el 2010, la

mayor incidencia ocurrió en el grupo etario de 50 a 59 años seguido del grupo etario de 40 a 49 años; en el año 2011 la mayor incidencia de casos se observa en el grupo

etario 40 a 49 años y en el año 2012 y 2013 la mayor incidencia se observa en grupo etario de 15 a 19 años.

Gráfico 3. Incidencia de Dengue según edad. Paraguay 2010 – 2013



En relación al sexo de los casos de dengue, podemos observar que durante todos los años de estudio hubo un

predominio del sexo femenino, con una razón que varía de 1: 1,2 a 1: 1,30 como se observa en la Tabla 4.

Tabla 4. Número y porcentaje de casos de Dengue notificados según sexo. Paraguay 2008 – 2013

Año	Sexo		Razón
	Masculino	Femenino	
2008	48	62	1:1,3
2009	2.666	3.429	1:1,3
2010	8.527	11.492	1:1,3
2011	19.968	26.008	1:1,2
2012	16.088	19.149	1:1,2
2013	66.932	83.391	1:1,3
Total	114.229	143.531	1:1,3

En la Tabla 5, se observa el incremento significativo de casos con Dengue Grave

en la epidemia del año 2013 $p < 0,00001$, $RR = 4,17$ (IC 95% = 3.7 a 4.7).

Tabla 5. Número y porcentaje de Pacientes con Dengue Grave. Paraguay 2008 – 2013

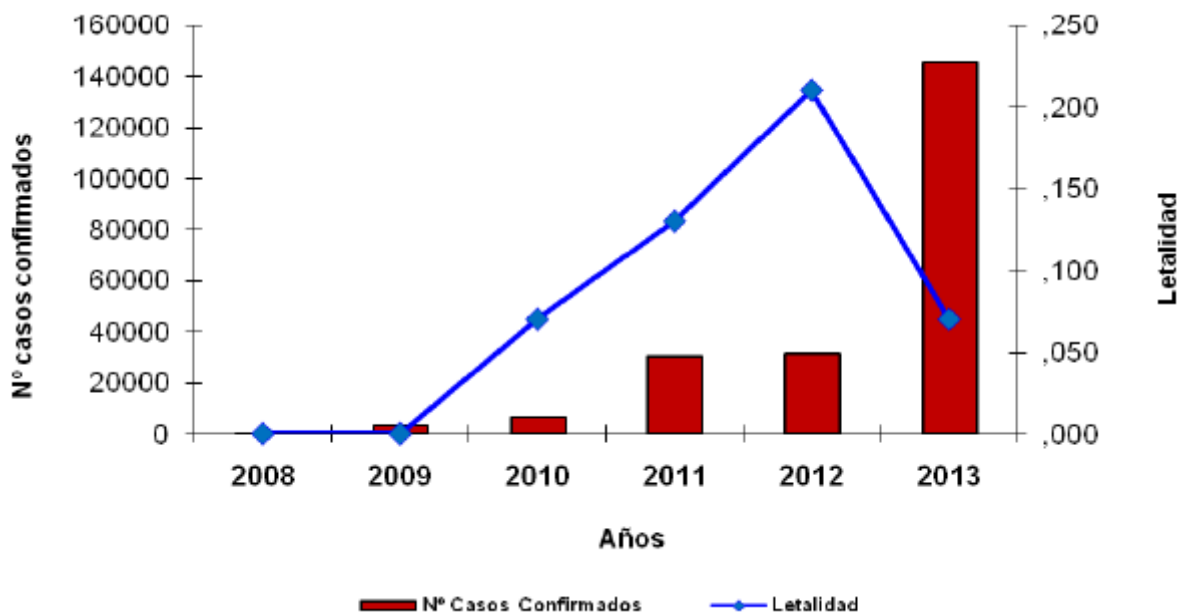
Año	Nº de casos	Dengue grave	%
2008	110	0	0,00
2009	6.954	70	1,01
2010	20.288	86	0,42
2011	46.099	101	0,22
2012	35.267	114	0,32
2013	145.249	2.067	1,42
Total	253.967	2.438	0,96

$p < 0,00001$, $RR = 4,17$ (IC 95% = 3.7 a 4.7)

En el gráfico 4 asimismo se observa que en el periodo 2008 – 2012, en la medida que se incrementa el número de casos reportados también se incrementa la

letalidad. En el 2013 se observa un incremento aún mayor de casos reportados pero una significativa disminución de la letalidad (0% a 2.1%).

Gráfico 4. Incidencia (casos/ 100.000 habitantes y porcentaje de letalidad por dengue. Paraguay. 2008 - 2013



Discusión

Los resultados de este estudio describen las características epidemiológicas del Dengue en el Paraguay en el periodo 2008 – 2013. En este estudio, se observa el incremento progresivo de la carga e incidencia de la

enfermedad en los últimos 6 años, lo cual coincide con los datos epidemiológicos regionales y mundiales (ccc). Brathwaite Dick y colaboradores (9), refieren un incremento sin precedentes en el número de casos reportados en las Américas durante los años 2000 a 2010.

Por otro lado, el estudio realizado por Texeira y colaboradores reporta variaciones anuales y epidemias cíclicas en el Brasil, mostrando una tendencia global del incremento de la incidencia en el periodo comprendido entre los años 2000–2010 (10).

Una revisión de las características epidemiológicas del dengue en las Américas refiere, que luego de la ausencia de la transmisión del dengue en el siglo 20, prácticamente todos los países de América actualmente son hiper-endémicos y presentan transmisión autóctona del dengue (11).

Datos de la Organización Mundial de la Salud, refieren que en los últimos 50 años, la incidencia del Dengue ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales (1).

Un estudio Ecológico y epidemiológico publicado recientemente donde los autores realizaron un ejercicio de mapeo sofisticado para proyectar la carga de la enfermedad, revela que las cifras reportadas actualmente muy superiores a las estimadas previamente. Solo en el 2010, se identificaron 390 millones de casos de dengue, en 106 países, es decir 50 a 100 millones más de lo previamente estimado por la Organización Mundial (12).

En Paraguay, las epidemias tienen una característica estacional y en general los casos ocurren durante el primer semestre del año (13). Esta situación no es diferente a lo reportado en América y otras regiones del mundo (13). Así, en el Brasil, la mayoría de los casos ocurren en la primera mitad del año, con un pico en marzo-abril (13). En el Hemisferio Norte, como en Honduras y México los casos empiezan a incrementarse en los meses de junio y julio, y la mayoría de los casos se concentraron en la segunda mitad del año (13). En México, los

casos alcanzaron su punto máximo entre los meses de agosto y octubre en el periodo 2000 a 2007 (13).

Durante el periodo de estudio se ha identificado la circulación de los 4 serotipos del Dengue en el Paraguay; esta situación es similar a la reportada en la región de las Américas, así como en otras regiones del mundo (1, 9).

Durante los años 1995 a 1999, los cuatro serotipos del Dengue fueron reportados en América Central y el Caribe (13). Los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4 fueron detectados en la sub-región Andina, pero en el Cono Sur sólo se detectó la circulación de los serotipos DEN-1 y DEN-2 (13). En los años 2000 a 2007 los cuatro serotipos circulaban en el continente Americano, con excepción del Cono Sur, donde el DEN-4 no se detectó durante este período (13). En el año 1999, solo en 5 países de América se detectó la circulación de ≥ 3 serotipos en un año; durante los años 2000 a 2007 esta situación se detectó en 15 países de América (13). Los serotipos circulantes identificados con mayor frecuencia en la década de los 90 fueron DEN-1 y DEN-2 (13). Este patrón cambió durante los años 2000 a 2007 cuando DENV-2 y DENV-3 fueron los serotipos más frecuentemente reportados (13). La circulación del DEN-3 ha aumentado en todo el continente americano después de su introducción en la sub-región andina y en el Cono Sur en el año 2000 (13).

Durante las sucesivas epidemias registradas en el Paraguay, observamos una disminución de la edad en los pacientes afectados en los años sucesivos. Así, el grupo etario de 50 a 59 años fue el más afectado en el año 2010; el grupo etario de 40 a 49 años, en el año 2011 y el grupo etario de 15 a 19 años, durante los años 2012 – 2013. Esta situación es similar a la reportada en el Brasil, donde se observó un cambio en los grupos etarios, así los adultos jóvenes fueron los más

afectados por Dengue Grave durante los años 2000 a 2005, sin embargo esta situación cambio bruscamente en el año 2006, cuando la incidencia de los <5 años se incrementó drásticamente (0.47 / 100,000) y fue mayor a la observada en los pacientes de 10 a 19 años de edad (0.36 / 100,000) y los pacientes de 20 a 39 años de edad (0.46 / 100,000).

En cuanto al sexo, durante el periodo de estudio, en el Paraguay, se ha observado un número mayor, pero no significativo de pacientes de sexo femenino, con una razón hombre: mujer de 1:2 a 1: 3, entre los años 2008 a 2013. Estos datos son similares a los reportados en otros países de América (1, 9, 13-14). En el Brasil se ha reportado una razón hombre: mujer que ha oscilado desde 1:1,22 a 1:1.34 entre 2001 a 2005 y en Méjico de 1:1.27 a 1:1.41 entre los años 2003 a 2007 (13).

Este estudio muestra el incremento significativo del número de casos graves, así como el incremento de pacientes que requirieron ser hospitalizados por dengue en las sucesivas epidemias ocurridas en el Paraguay, siendo el incremento significativamente superior en el año 2013. Cabe resaltar, que en julio del año 2012 el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social elaboró un Plan Nacional para hacer frente a la epidemia de Dengue, el cual incluía la mejora en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica, incluyendo mejoras en las notificaciones y registro de la información. Aunque los incrementos del número de casos, casos graves y hospitalizaciones pueden estar relacionados a la optimización del sistema de vigilancia epidemiológica, situaciones similares fueron reportadas por Texeira y colaboradores, quienes reportan un incremento de la incidencia de hospitalización de 31,6/100,000 habitantes en la epidemia del 2002, de aproximadamente 40,8/100,000 durante la epidemia del 2008 y de 49,7/100,000

durante la epidemia del 2010. Los autores refieren que el incremento en la hospitalización podría sugerir un incremento de la severidad de los casos de Dengue en el Brasil (13).

Otro dato relevante de este estudio constituye el incremento progresivo de la mortalidad durante los años 2008 a 2013, esta situación se ha observado en toda la región de las Américas, donde en la década de los 80, se reportaron 242 muertes por dengue, ya en la década de los 90, se duplica la cantidad de muertes, totalizando 577, y para el año 2000 se reportaron un total de 1391 muertes (13). Por otro lado, se observa un incremento progresivo de la letalidad desde el 2008 al 2012. En el año 2013, se observa un número significativamente mayor de casos graves, sin embargo se observa una disminución significativa de letalidad. Esta situación podría estar relacionada con la implementación anticipada de acciones de optimización del sistema de vigilancia epidemiológica y atención a pacientes así como acciones intersectoriales, que fueron lideradas por el Ministerio de Salud Pública, desde Julio de 2012, las cuales se encuentran plasmadas en el Plan Nacional de Dengue 2012 – 2013 (10,13).

Conclusión

Se observó un incremento progresivo de la carga por la enfermedad así como de la incidencia durante las epidemias de los años 2008 a 2013, que se acompañaron de un incremento progresivo del número de casos graves, de hospitalizaciones así como de la mortalidad, produciendo un importante impacto social-económico con las sucesivas epidemias de dengue ocurridas en el país, con una letalidad significativamente inferior en el año 2013.

Un importante porcentaje constituyen los pacientes <15 años, observándose que el 12% requirió ser hospitalizado, siendo el

mismo significativamente superior en el grupo etario de <1año.

Literatura Citada

1. Organización Mundial De La Salud. DENGUE: Guías para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control. Ed 2009.
2. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(1): 33–42.
3. Gubler DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. *Trop Med Health.* 2011;39 (Supl 4):3–11.
4. Chang G-J, 1997. Molecular biology of dengue viruses. Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever.* London: CAB International, 175–98.
5. Gubler DJ. Population growth, urbanization, automobiles and airplanes: The dengue connection. In: Greenwood B, De Cock K, eds. *New and Resurgent Infections: Prediction, Detection and Management of Tomorrow's Epidemics.* London: London School of Hygiene and Tropical Medicine; 1998. pp. 117–129
6. Sumarmo Wulur H, Jahya E, Gubler DJ, Sutomenggolo TS, Sulianti Saroso J. Encephalopathy associated with dengue infection. *Lancet* 1977; 8061: 449–450.
7. WHO. 2009. Dengue. Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. World Health Organization. Geneva, Switzerland.
8. Suaya JA, Shepard DA, Beatty M, Farrar J. Disease burden of dengue fever and dengue hemorrhagic fever. Preedy VR, Watson RR, eds. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures.* New York: Springer; 2010, pp. 1263–1279
9. Brathwaite Dick O, San Martin JL, Montoya R, Del Diego J, Zambrano B and Dayan GH. Review: The history of Dengue Outbreaks in the Americas. *Am J Trop Med Hyg,* 87 (4), 2012, 584 – 593.
10. Texeira MG, Siqueira JB, Jr., Ferreira GLC, Bricks L , Joint G. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* December 2013. Volume 7. Issue 12:2520
11. Natasha Evelyn Anne Murray, Mikkel B Quam, Annelies Wilder - Smith. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical Epidemiology.* 2013;5 299–309
12. Messina JP, Brady O, Scott TW, Zou C. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends in Microbiology,* March 2014, Vol. 22, No. 3
13. San Martín JI, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano Jo, Bouckenoghe A, Dayan Gh, and Guzmán G. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 82(1), 2010, pp. 128–135

Solicitud de Sobretiros:

Prof. Dra. Celia Martínez de Cuellar
Instituto de Medicina Tropical
Universidad Nacional de Asunción
zhelia@gmail.com