

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas de pacientes hospitalizados durante un brote epidémico de dengue Clinical characteristics of hospitalized patients during a dengue outbreak

Autor: Marcial Carlos César González Galeano¹

Artículo recibido: 23 junio 2015

Artículo aceptado: 29 julio 2015

Resumen

Introducción: el dengue es una enfermedad dinámica, multisistémica, de etiología viral, con cuatro serotipos, endémica en el Paraguay. Se presenta con espectro clínico variable. Entre los meses de febrero y abril de 2015 se registró un brote epidémico en la ciudad de Coronel Oviedo (Paraguay), por lo cual se incrementó el número de consultas y casos de pacientes que necesitaron ser hospitalizados.

Objetivos: determinar las características clínicas de los pacientes durante el brote epidémico de 2015.

Metodología: estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo, no probabilístico, con componente analítico. Fueron revisadas historias clínicas de mujeres y varones mayores de 18 años internados en el área destinada a los pacientes con dengue en el Hospital Regional de Coronel Oviedo entre los meses de febrero y abril de 2015.

Resultados: la edad media de los enfermos fue 42,1 ±18,6 años, 70,43% fueron mujeres. El 100% de los pacientes presentaban cuadro clínico compatible con dengue; en 77,05% de los casos el antígeno NS1 dio positivo y en 59,02% hubo nexos epidemiológicos. El 77,05% presentaron signos de alarma, siendo la trombocitopenia el más frecuente (65,57%). Durante la fase crítica de la enfermedad se internaron el 80,33% de los pacientes. La hipertensión arterial fue la comorbilidad asociada más frecuente (39,34%). Se halló una correlación negativa débil entre el recuento plaquetario y los valores de enzimas hepáticas. La media de días de hospitalización fue 4,49±1,93 días.

Conclusiones: la edad media fue 42,13 ±18,66 años, la mayoría fueron mujeres. El 100% de los pacientes presentaban cuadro clínico compatible con dengue; en la mayoría de los casos el Ag NS1 dio positivo y un alto porcentaje se confirmó por nexos epidemiológicos. El 77,05% presentaron signos de alarma, siendo la trombocitopenia el más frecuente, durante la fase crítica de la enfermedad se internaron el 80,33% de los pacientes.

Palabras claves: dengue, epidemia, signos de alarma, plaquetopenia

Abstract

Introduction: Dengue is a dynamic multisystemic viral disease with four serotypes and is endemic in Paraguay.

¹Especialista en Medicina Interna. Hospital Regional Dr. José A. Samudio – Coronel Oviedo, Paraguay
Cátedras de Semiología Médica y Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Caaguazú, Paraguay

Autor correspondiente

Marcial Carlos Cesar González Galeano

Dirección: Blas Garay e/ San Pedro y Monseñor Gerónimo Pechillo - Coronel Oviedo, Paraguay

Teléfono: +(595) 521 200121

Correo electrónico: marcial2ccgg@hotmail.com

It has a variable clinical spectrum. Between February and April 2015, there was an outbreak in the city of Coronel Oviedo (Paraguay), which increased the number of consultations and cases of patients that needed hospitalization.

Objective: To determine the clinical characteristics of patients, during the 2015 outbreak.

Methodology: This was an observational cross-sectional retrospective descriptive non-probabilistic study with an analytical component. The clinical records of women and men older than 18 years old and admitted into the area of dengue patients at the Regional Hospital of between February and April 2015 were evaluated.

Results: Mean age of the patients was 42.1 ± 18.6 years and 70.43% was women. Hundred percent of patients presented clinical symptoms compatible with dengue; in 77.05% of the cases NS1 antigen was positive and in 59.02% there was an epidemiological link. The 77.05% presented signs of alarm being thrombocytopenia the most frequent (65.57%). During the critical phase of the disease, 80.33% of the patients were hospitalized. Arterial hypertension was the most frequent associated comorbidity (39.34%). A weak negative correlation was found between platelets counting and values of hepatic enzymes. The mean of hospitalization days was 4.49 ± 1.93 .

Conclusions: The mean age was 42.13 ± 18.66 years and most of the patients were women. Hundred percent of the patients presented clinical symptoms compatible with dengue, NS1 antigen was positive in most cases and a high percentage was confirmed by epidemiologic link. A 77.05% presented alarm signs being thrombocytopenia the most frequent; during the critical phase of the disease 80.33% of the patients were hospitalized.

Keywords: dengue, epidemic, alarm signs, thrombocytopenia

Introducción

El dengue es una enfermedad dinámica, compleja, multisistémica, causada por el virus del género Flavivirus; con cuatro serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4^{1,2}. Cada uno de ellos es responsable de epidemias y casos graves^{3,4}. La transmisión ocurre de persona a persona a través de un vector, el *Aedes aegypti* primariamente y el *Aedes albopictus*, secundariamente⁵.

Se estima que mundialmente entre 50 y 200 millones de personas padecen dengue cada año, causando aproximadamente 20.000 muertes^{1,6}. En los últimos años Latinoamérica es la región que más casos reportó, representando 60% aproximadamente, según los registros epidemiológicos⁷. Así mismo, es la región donde se observa el incremento de la incidencia, con 1.033.417 de casos en los años 80, 2.725.405 en los años 90 y 4.759.007 desde el año 2000 al 2007⁸, representando un costo adicional a la salud pública de 2,1 billones de dólares anuales⁹. En el 2010 la Organización Panamericana de la Salud informó 1.633.276 casos con 1.194 muertes¹⁰ y 4.900 casos de dengue grave¹¹. En el 2011 reportó 100.000 casos con 716 muertes y 18.000 casos de dengue grave¹². En el 2012 la Organización Mundial de la Salud afirmaba que el dengue es la enfermedad más importante transmitida por vectores¹³. Desde el primer aislamiento del virus del dengue en 1943, hasta el 2013 se describe la expansión global de los serotipos del virus causando epidemias y endemias, siendo un importante problema de salud pública¹⁴. En nuestro país, así como en los demás países de Latinoamérica, circulan los cuatro serotipos: desde el año 1977 el DENV-1, en los años 90 el DENV-2 y desde el 2000 particularmente importante el DENV-3. Este es proveniente del Brasil, país limítrofe al nuestro, con alta movilización de personas en las fronteras entre ambos países. A mediados de los 90 y 2000 se inicia la circulación del DENV-4¹⁴⁻¹⁵. En el Paraguay hay reportes epidemiológicos de 440.000 casos entre los años 1988-1989 y de 24.282 hasta estimaciones de 300.000 casos entre 1999-2000, brotes epidémicos entre marzo y abril de 2006 con 1.884 casos, entre enero a mayo del 2007: 28.000 casos¹⁶. En el año 2013 se registraron 40.135 con una tasa de 592/100.000 habitantes y en el 2014 solo se registraron 1.035 casos¹⁷. El aumento de los casos está asociado a varios factores como el cambio climático y el efecto social de la migración y urbanización, el manejo incorrecto de los desagües

pluviales, el hábito domiciliario del vector, el desarrollo sin planificación de las áreas urbanas y el constante traslado de personas por diversos medios de transporte¹⁸.

El dengue es una enfermedad cuyo espectro clínico incluye formas asintomáticas hasta severas. Usualmente es de curso clínico autolimitado dividido en tres fases clínicas; febril, crítica y de recuperación¹⁹⁻²⁰. La febril usualmente dura entre 2-7 días y se caracteriza por fiebre alta asociada a dolores osteoartromusculares y retroocular, así como cefalea, náuseas y vómitos, signos de deshidratación. La fase crítica, posterior a la febril, dura entre 1 a 2 días y se caracteriza por extravasación de líquidos, hemoconcentración, disminución del número de plaquetas y probabilidad de disfunción orgánica: todo esto se manifiesta por signos de alarma. Por último, la fase de recuperación, de duración variable, se caracteriza por la reabsorción de los líquidos y la aparición de rash maculopapular en algunos pacientes²¹⁻²².

El estudio DENCO (Dengue y Control), diseñado con énfasis en la identificación clínica y el manejo a tiempo de los casos severos de dengue con el fin de reducir la mortalidad, introdujo una nueva clasificación categorizando a los pacientes en dos grupos; dengue con o sin signos de alarma y en dengue grave²³. La misma OMS, desde el año 2009, ha difundido esta clasificación²¹. Una revisión sistemática confirmó que en los últimos 5 años, luego de esta nueva clasificación, se mejoró el manejo clínico pues presenta alta sensibilidad para diagnosticar cuadros severos, lo que redujo la mortalidad²⁴.

Posterior a la presunción clínica, es fundamental la confirmación laboratorial. Lanciotti et al²⁵ presentaron un protocolo para determinar el serotipo específico del virus utilizando PCR. Se dispone además de la serología IgM e IgG por captura de ELISA y la determinación del AgNS1. Ambos son importantes para la detección de los portadores de la enfermedad, así como para detectar el estatus inmunológico de acuerdo si es una infección primaria o secundaria²⁶⁻²⁸. Cuando se presentan pacientes con dengue y comorbilidades, pueden desencadenarse complicaciones capaces de desenlace fatal. Un estudio reportado desde Singapur determinó que de 27 fallecimientos, 21 padecían comorbilidades²⁹, con la misma tendencia otros estudios afirman la asociación de comorbilidades como cofactor para casos fatales³⁰, relacionando la hipertensión arterial y diabetes como dos afecciones muy implicadas en casos de dengue grave³¹.

Según los protocolos de atención y manejo de los casos de dengue de la OMS del 2009²¹, hay pacientes que requieren ser hospitalizados. A sabiendas que no hay un tratamiento específico para la enfermedad y que la reposición de líquidos es la base del manejo de los pacientes, además del seguimiento exhaustivo de la evolución clínica, varios estudios han reportado opciones terapéuticas con pocos resultados en los últimos 50 años³²⁻³³. Hay datos epidemiológicos como el del Hospital San José de Enfermedades Infecciosas de Fortaleza, Brasil, que durante el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2007 fueron internados 252 pacientes³⁴; otro dato sobre la evolución de pacientes hospitalizados en Bucaramanga, Colombia entre los años 2006 y 2007 que reporta 328 pacientes hospitalizados³⁵; y durante una epidemia entre los meses de enero y febrero de 2011 en el Hospital Cesar Garayar García de Perú fueron ingresados 41 pacientes³⁶. Todos estos reportes describen alta frecuencia de internación por signos de alarma.

Diversas son las complicaciones que puede desencadenar el dengue; una de ellas es la trombocitopenia, un rasgo distintivo correlacionado con la viremia y la respuesta inmunológica, incluso un descenso progresivo de las plaquetas puede anticipar la forma grave de la enfermedad³⁷⁻³⁹. Además, uno de los órganos afectados suele ser el hígado, cuyo daño es resultado de la toxicidad viral y la injuria por la disregulación inmunológica, con un espectro de manifestaciones que incluyen cuadros clínicos asintomáticos hasta manifestación de daño hepático severo⁴⁰. Esto se describe en el estudio de Souza et al⁴¹ donde de 1585 pacientes estudiados halló niveles elevados de AST en 63,4% y de ALT en 45%. Así mismo, Lee et al⁴² en 690 pacientes estudiados halló

elevaciones de las enzimas hepáticas AST en 86% y ALT en 46%, incluso reportó hipoproteinemia en 12,9% de pacientes estudiados durante un brote epidémico en la India⁴³. Entre las semanas epidemiológicas 6 y 14 de 2015 se registró un brote epidémico en varios barrios de la ciudad de Coronel Oviedo (Paraguay). El DENV-1 fue aislado como el virus circulante⁴⁴. Hubo un aumento en el número de consultas y notificación obligatoria epidemiológica de los casos febriles compatibles con dengue, por lo que se requirió hospitalizar a buen número de pacientes, para lo cual fue destinada un área específica en el Servicio de internación del Hospital Regional de Coronel Oviedo. Por lo tanto es importante y necesario conocer las características de los pacientes que fueron ingresados en dicho periodo de brote epidémico.

Objetivos

- Determinar las características sociodemográficas y clínicas (signos de alarma, comorbilidades, días de internación, estado al alta) de los pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Coronel Oviedo durante el brote epidémico de 2015.
- Hallar la correlación entre recuento de plaquetas y las enzimas hepáticas

Metodología

Diseño observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo, con componente analítico.

Sujetos de estudio: mujeres y hombres mayores de 18 años, hospitalizados en el área destinada a pacientes con dengue en el Hospital Regional de Coronel Oviedo entre los meses de febrero a abril de 2015.

Criterios de inclusión: residentes permanentes de la ciudad de Coronel Oviedo.

Criterios de exclusión: pacientes con dengue derivados de otras ciudades o cuando no se pudieron obtener datos fiables.

Muestreo: no probabilístico, de casos consecutivos.

Reclutamiento: se realizó en la sección archivos del hospital con la revisión de historias clínicas por el autor.

Variables: edad, sexo, métodos de diagnóstico utilizados, criterios de hospitalización, fase clínica de la enfermedad en el momento de la hospitalización, signos de alarma, comorbilidades asociada, recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, días de internación.

Tamaño de muestra: del universo de 71 pacientes fueron excluidos 10 pacientes por no tener datos completos quedando como muestra 61 sujetos. Las variables estudiadas fueron tabuladas y codificadas en una planilla electrónica Microsoft Excel 97-2003. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias y las cuantitativas en medias \pm DS utilizando el programa estadístico EPI Info7TM. La correlación entre recuento de plaquetas y las enzimas hepáticas se realizó con el coeficiente de Pearson en Microsoft Excel 97-2003.

Asuntos éticos: se respetó el derecho de confidencialidad, justicia e igualdad de los individuos que participaron del estudio, el estudio no representó ningún riesgo ni causó daño o perjuicio a las personas.

Resultados

Fueron incluidas 61 historias clínicas. La edad media fue $42,1 \pm 18,6$ años con un rango entre 19-84 años. Hubo predominio de mujeres (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la población con dengue (n 61)

| Sexo | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------|------------|------------|
| Femenino | 43 | 70,49 |
| Masculino | 18 | 29,51 |

Entre los criterios utilizados para diagnosticar dengue, predominó el antígeno NS1 +. Todos presentaron criterios clínicos de cuadro febril con cefalea, dolor retroocular, astenia y mialgias. Los casos de Ac IgG + eran concomitantes con Ac IgM + (tabla 2).

Tabla 2. Métodos de diagnóstico del dengue (n 61)

| Indicadores | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------|------------|------------|
| Nexo epidemiológico | 36 | 59,02 |
| Ag NS1 + | 47 | 77,05 |
| Ac IgM + | 17 | 27,87 |
| Ac IgG + | 8 | 13,11 |

Los criterios de internación se basaron principalmente en la presencia de signos de alarma (tabla 3).

Tabla 3. Criterios de hospitalización del dengue (n 61)

| Criterios | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|------------|
| Clínicos | 2 | 3,28 |
| Comorbilidades | 12 | 19,67 |
| Signos de alarma | 47 | 77,05 |

En el momento de la internación, los pacientes se encontraban mayoritariamente en la fase crítica (tabla 4).

Tabla 4. Fase clínica de pacientes hospitalizados por dengue (n 61)

| Fase clínica | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|------------|------------|
| Febril | 9 | 15,75 |
| Crítica | 49 | 80,33 |
| Recuperación | 3 | 4,92 |

Entre los signos de alarma, considerados criterios de internación, la trombocitopenia fue el hallazgo más frecuente (tabla 5).

Tabla 5. Signos de alarma de pacientes hospitalizados por dengue (n 61)

| Signos de alarma | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------|------------|------------|
| Trombocitopenia | 40 | 65,57 |
| Náuseas y vómitos | 34 | 55,74 |
| Intolerancia a la vía oral | 31 | 50,82 |
| Dolor abdominal persistente | 30 | 49,18 |
| Aumento brusco del hematocrito | 13 | 21,13 |

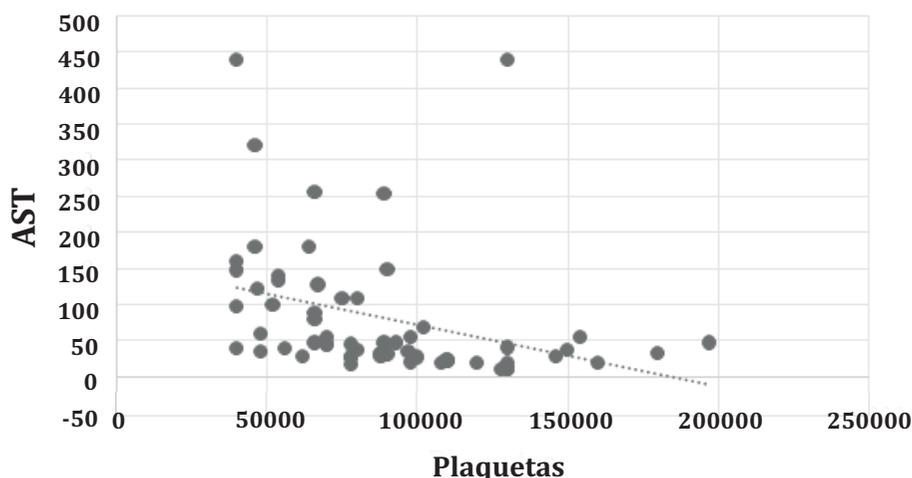
La hipertensión arterial fue la condición clínica asociada más frecuente de los pacientes hospitalizados (tabla 6).

Tabla 6. Comorbilidades en los pacientes hospitalizados por dengue (n 61)

| Comorbilidades | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|------------|------------|
| Hipertensión Arterial | 24 | 39,34 |
| Diabetes mellitus | 14 | 22,95 |
| Embarazo | 6 | 9,84 |
| Artritis Reumatoide | 1 | 1,64 |
| Ictus cerebral | 1 | 1,64 |

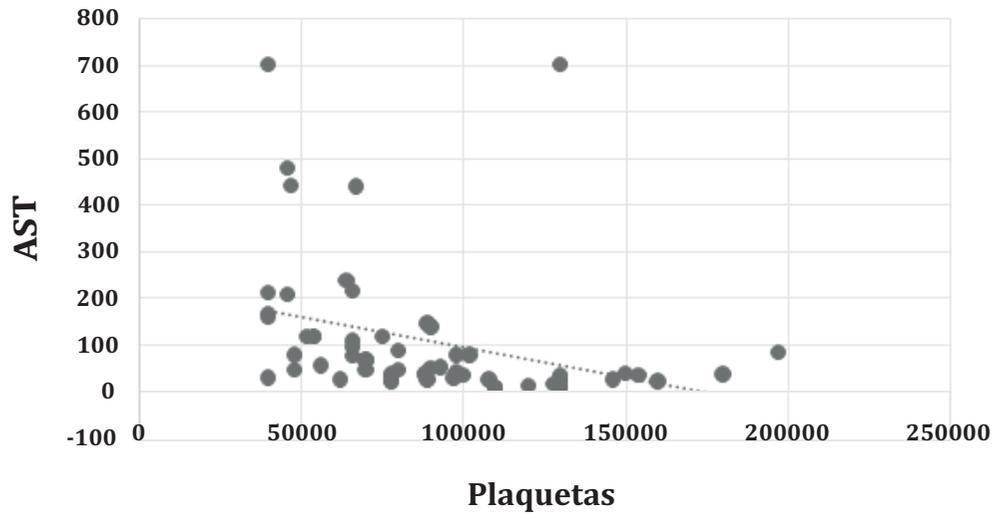
Al correlacionar el recuento plaquetario con la enzima hepática AST, se detectó una correlación negativa débil: $r = -0,34$ (gráfico 1).

Gráfico 1. Correlación de plaquetas y AST en pacientes con dengue (n 61)



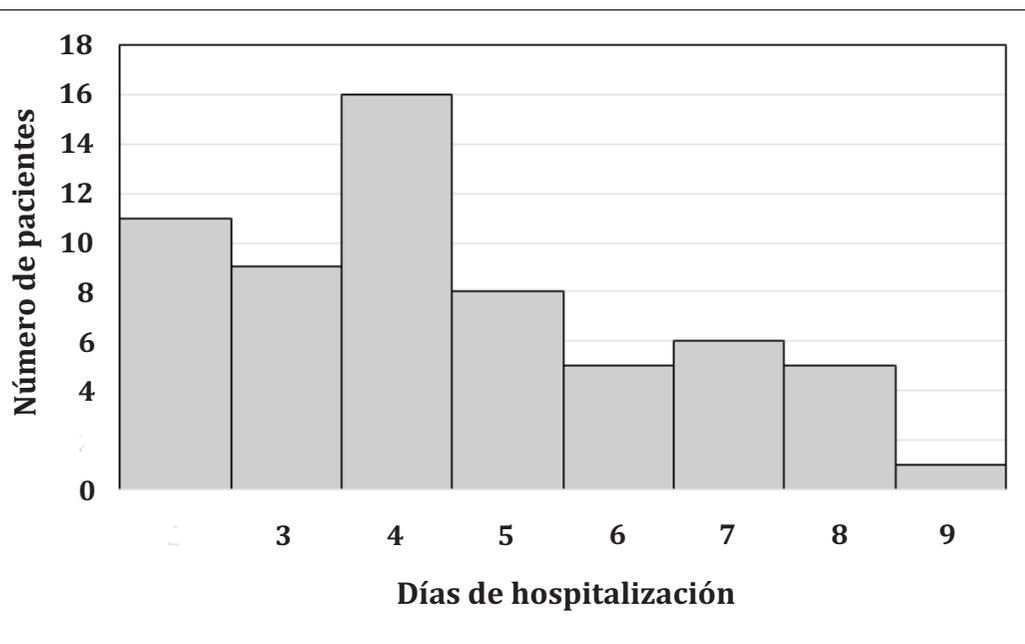
Al correlacionar el recuento plaquetario con la enzima hepática ALT, se determinó igualmente una correlación negativa débil: $r = -0,32$ (gráfico 2).

Gráfico 2. Correlación de plaquetas y ALT en pacientes con dengue (n 61)



La media de días de hospitalización de los pacientes fue $4,49 \pm 1,93$ (gráfico 3).

Gráfico 3. Días de hospitalización de los pacientes con dengue (n 61)



Sólo falleció una persona por complicaciones respiratorias además de tener varias comorbilidades (1,6%).

Discusión

En este estudio se internaron más mujeres que varones, coincidente con un estudio en donde el 63,23% de los afectados por dengue eran mujeres⁴⁵, similar además con otro donde el 65,8% de los pacientes eran mujeres³⁶. Hay dos posibles hipótesis que podrían explicar estos datos. Una es el hecho de que las mujeres accedan a los servicios de salud más que los hombres y por lo tanto el dengue sea notificado con mayor frecuencia entre ellas. Segunda, que las mujeres pasan más tiempo dentro de sus casas, el hábitat preferido del mosquito *Aedes aegypti*, por lo que están más expuestas a la enfermedad⁴⁶.

La edad media de los pacientes internados determinados en este estudio ($42,1 \pm 18,6$ años) es superior a dos estudios en donde en uno fue $34,5 \pm 15,3$ años⁴⁷ y 25 años³⁵, respectivamente. Sin embargo, es coincidente con un estudio similar realizado en nuestro país en el año 2013 donde se estudiaron a 202 sujetos, con edad media 43 ± 19 años⁴⁸. Estas diferencias pueden estar en el predominio de los serotipos circulantes en diferentes epidemias y la susceptibilidad de las personas expuestas.

En relación a la frecuencia de AgNS1+ determinada, coincide con la reportada en otro estudio realizado en nuestro país donde el 77,7% de los pacientes presenta este marcador serológico positivo⁴⁹. La plaquetopenia como signo de alarma constituye el criterio de internación más frecuentemente hallado, coincidente también con otro estudio a nivel nacional⁴⁹. Esto demuestra la facilidad de obtener un hemograma en los servicios de salud de nuestro país. El desarrollo de cualquier signo de alarma en pacientes con diagnóstico de dengue indica la necesidad de hospitalización y observación estrecha, con el uso de líquidos por vía parenteral en pacientes con una ingesta oral inadecuada o un hematocrito en ascenso^{50,51,52}. En otros estudios el dolor abdominal persistente fue la causa más frecuente de hospitalización³⁶.

La hipertensión arterial es la condición clínica asociada más frecuente, similar a estudios realizados anteriormente en nuestro país: 66%⁴⁸ y 58,5%⁴⁹. Esto se debe a la edad de nuestros pacientes y la prevalencia de hipertensión arterial en el país.

Se halló una correlación negativa aunque débil entre el recuento plaquetario y las enzimas hepáticas. Se sabe que ambas son manifestaciones de dengue grave^{16,48}.

El tiempo medio de internación fue similar a un estudio de nuestro país donde se observó 5 ± 2 días⁴⁸ pero superior a otro estudio realizado en Colombia donde fue 3 días³⁵. Durante los brotes epidémicos la rotación de camas es más alta debido a la rápida intervención médica y la consulta precoz.

Según sigan las condiciones ambientales, humedad y temperatura, se prevé una proyección aproximada de que en el año 2055 el 34% de la población mundial estará en riesgo de contraer dengue, es decir 3200 millones de personas, siendo que el dengue es una enfermedad prevenible. Por lo tanto, todos los actores sanitarios debemos promover la disminución de la circulación viral con medidas medioambientales. La vacuna contra el dengue aún no está disponible⁴⁹⁻⁵⁴.

Como conclusión, la edad media de los enfermos con dengue hospitalizados fue $42,1 \pm 18,6$ años, la mayoría fueron mujeres (70%). Todos los pacientes presentaban cuadro clínico compatible con dengue, en la mayoría de los casos el Ag NS1 fue positivo y un alto porcentaje fue diagnosticado por nexo epidemiológico. El 77,05% presentaron signos de alarma, siendo la trombocitopenia el más frecuente. Durante la fase crítica de la enfermedad se internaron 80,3% de los pacientes. La hipertensión arterial fue la comorbilidad asociada más frecuente (39%). Se halló una correlación negativa débil entre el recuento plaquetario y los valores de enzimas

hepáticas. La media de días de hospitalización fue de $4,4 \pm 1,9$ días. La mortalidad fue 1,6%.

Referencias bibliográficas

1. Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch Med Res.* 2002 Jul-Aug; 33(4): 330-42.
2. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect Genet Evol.* 2003 May; 3(1): 19-28.
3. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever /Internet/. Indian: WHO; 2011. (SEARO Technical Publication Series No. 60). /citado 9 oct 2014/. Disponible en: http://apps.searo.who.int/pds_docs/B4751.pdf?ua=1
4. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: An escalating problem. *BMJ.* 2002 Jun 29; 324(7353): 1563-6.
5. Chao DY, Liu YJ, Shen WF, Tu WC, Galula JU, Wu HC. Comparison of E and NS1 antigens capture ELISA to detect dengue viral antigens from mosquitoes. *J Vector Borne Dis.* 2015 Apr-Jun; 52(2): 134-41.
6. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Feb; 84(2): 200-7.
7. WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO report on neglected tropical diseases. /Internet/. Geneva: WHO; 2010. /citado 9 oct 2014/. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564090_eng.pdf
8. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckennooghe A, Dayan GH, Guzmán MG. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Jan; 82(1): 128-35.
9. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Feb; 84(2): 200-7
10. Ferreira Germano LC. Global dengue epidemiology trends. *Rev Inst Med Trop. S. Paulo [Internet].* 2012 Oct [cited 2015 March 10]; 54(Suppl 18): 5-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652012000700003&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S003646652012000700003>.
11. WHO. Dengue and severe dengue [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [cited 2013 March 4]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>
12. Pan American Health Organization. Number of reported cases of dengue and dengue severe (DS) in the Americas, by country: Figures for 2011 (to week noted by each country) /Internet/. *Epidemiological Week /EW49.* [up dated 9 December 2011; cited 2011 Dec 18]. Available from: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/dengue_cases_2011_January_21_EW_3.pdf
13. WHO. *Global strategy for dengue prevention and control, 2012-2020* /Internet/. Geneva: WHO Press; 2012. /cited 2013 nov 10/. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/5_Dengue_SAGE_Apr2013_Global_Strategy.pdf
14. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014 Mar; 22(3): 138-46.
15. Tapia-Conyer R, Betancourt-Cravioto M, Méndez-Galván J. Dengue: an escalating public health problem in Latin America. *Paediatr Int Child Health.* 2012 May; 32 Suppl 1:14-7.
16. Giménez V, Picagua E, Carpinelli M, Rovira C, Ferreira L. Hallazgos laboratoriales y referencia sintomatológica en población pediátrica durante la epidemia de dengue del año 2007. *Pediatr. (Asunción)* 2011; 38(1): 12-6.
17. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia Sanitaria. Dengue. Boletín epidemiológico /Internet/. 2014 /cited 2014 dec 17/;(51):3-6. Disponible en: <http://www.vigisalud.gov.py/images/documentos/boletines/2014.12.29%20boletin%20epidemiologico.pdf>
18. Chen LH, Wilson ME. The role of the traveler in emerging infections and magnitude of travel. *Med Clin North Am.* 2008 Nov; 92(6): 1409-32, xi.
19. Gubler DJ. Dengue, urbanization and globalization: The unholy trinity of the 21(st) century. *Trop Med Health.* 2011 Dec; 39(4 Suppl): 3-11.
20. Endy TP, Anderson KB, Nisalak A, Yoon IK, Green S, Rothman AL, et al. Determinants of inapparent and symptomatic dengue infection in a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar 1; 5(3): e975.

21. WHO. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. /Internet/. Geneva: WHO; 2009. /citado 12 ago 2013/. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
22. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis.* 1997 Aug; 176(2): 313-21.
23. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health.* 2011 Aug; 16(8): 936-48.
24. Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, Kroeger A, See LL, Farrar J, Ranzinger SR. Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: A systematic literature review. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Sep; 91(3): 621-34.
25. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992 Mar; 30(3): 545-51.
26. Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol.* 2002 Feb; 40(2): 376-81.
27. Young PR, Hilditch PA, Bletchly C, Halloran W. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. *J Clin Microbiol.* 2000 Mar; 38(3): 1053-7.
28. Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D, Matheus S, Baril L. Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008 Aug 20; 2(8): e280.
29. Leo YS, Thein TL, Fisher DA, Low JG, Oh HM, Narayanan RL, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2011 May 12; 11: 123.
30. Moraes GH, de Fátima Duarte E, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: A population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Apr; 88(4): 670-6.
31. Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, Lye DC. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: A case control study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(5): e1641.
32. Rajapakse S. Intravenous immunoglobulins in the treatment of dengue illness. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Sep; 103(9): 867-70.
33. Rajapakse S. Corticosteroids in the treatment of dengue illness. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Feb; 103(2): 122-6.
34. Ponte HJ, Pucci FH, Moreira Filho HF, Teófilo CR, Pires Neto RJ. Evaluation of pain manifestations in patients admitted to a reference hospital with presumptive dengue fever diagnosis. *Rev Dor.* 2011 Jun; 12(2): 104-7.
35. González AL, Martínez RA, Villar LA. Evolución clínica de pacientes hospitalizados por dengue en una institución de salud de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica.* 2008 Dic; 28(4): 531-43.
36. Fiestas Solórzano V, Sihuíncha Maldonado M, Donaires Toscano F, Durand Velazco S, García MM, Mamani E, Gómez de la Torre Pretell J. Características clínicas de pacientes internados en el Hospital de Apoyo de Iquitos "César Garayar García" durante la epidemia de dengue, enero-febrero de 2011. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011; 28(1):78-82.
37. Matondang AV, Widodo D, Zulkarnain I, Rengganis I, Trihandini I, Inada K, et al. The correlation between thrombopoietin and platelet count in adult dengue viral infection patients. *Acta Med Indones.* 2004 Apr-Jun; 36(2): 62-9.
38. Libraty DH, Endy TP, Houg HS, Green S, Kalayanarooj S, Suntayakorn S, et al. Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections. *J Infect Dis.* 2002 May 1; 185(9): 1213-21.
39. Saito M, Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MT, Robles AM, et al. Association of increased platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. *Clin Exp Immunol.* 2004 Nov; 138(2): 299-303.
40. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases.* 2015 Feb 16; 3(2): 125-31.
41. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: Analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis.* 2004 Apr; 8(2): 156-63.
42. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, Lye DC. Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6): e1676.
43. Saha AK, Maitra S, Hazra SCh. Spectrum of hepatic dysfunction in 2012 dengue epidemic in Kolkata, West Bengal. *Indian J Gastroenterol.* 2013 Nov; 32(6): 400-3.
44. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia Sanitaria. Dengue. Boletín epidemiológico /Internet/. 2015 /citado 10 jun 2015/ (18): 2-3. Disponible en: <http://www.vigisalud.gov.py/images/documentos/boletines/2015.05.15%20boletin%20epidemiologico.pdf>

45. Rodríguez Gómez JH, Calderón Moncloa JC. Dengue clásico: aspectos epidemiológicos en el Hospital de Apoyo Integrado Tarapoto-1990. *Acta Méd Peruana*. 1992; 16(3): 187-93.
46. Cardoso IM, Cabidelle Ade S, Borges P de C, Lang CF, Calenti FG, Nogueira L de O, et al. Dengue: Clinical forms and risk groups in a high incidence city in the southeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 Jul-Aug; 44(4): 430-5.
47. Ramírez-Zepeda MG, Velasco-Mondragón HE, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-Ceceña MA, Murillo-Llanes J, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of dengue cases: The experience of a general hospital in Culiacan, Sinaloa, Mexico. *Rev Panam Salud Pública*. 2009 Jan; 25(1): 16-23.
48. Real R, Rojas G, Correa D, Barrios MA, Aldama F, Pinchi L, et al. Manifestaciones sistémicas del dengue. *Rev Nac (Itauguá)*. 2013; 5(2):8-16
49. Fleitas Mendoza EE, Ortiz Ovelar C, Ferreira Gaona MI, Díaz Reissner CV. Caracterización epidemiológica del dengue en la Unidad de Terapia Intensiva Adultos. Hospital Central "Dr. Emilio Cubas" del Instituto de Previsión Social, Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [Internet]. 2015 Abr [citado 2015 Jun 28]; 13(1): 31-40. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282015000100006&lng=es. [http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013\(01\)31-040](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013(01)31-040).
50. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12; 366(15):1423-32.
51. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Dengue: Guía de manejo clínico [Internet]. Asunción: MSPBS; 2012 [citado 20 dic 2013]. Disponible en: http://www.mspbs.gov.py/documentacion/Dengue_guia_2012.pdf.
52. Silva MM, Gil LH, Marques ET Jr, Calzavara-Silva CE. Potential biomarkers for the clinical prognosis of severe dengue. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013 Sep; 108(6): 755-62.
53. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol*. 2002 Feb; 10(2): 100-3.
54. Flipse J, Smit JM. The complexity of a dengue vaccine: A review of the human antibody response. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Jun 11; 9(6): e0003749.