

# Factores de riesgo asociados a mortalidad por Dengue en menores de 15 años. Paraguay, periodo 2010-2013

## *Risk factors associated with dengue mortality in children under 15 years of age in Paraguay, 2010-2013*

Celia Martínez de Cuellar<sup>(1,2)</sup>, Dolores Lovera<sup>(1)</sup>, Antonio Arbo<sup>(1,2)</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El dengue es la enfermedad transmitida por vectores más importante en las Américas, y principalmente en Paraguay, habiéndose observado en los últimos 10 años un incremento sostenido de los casos ambulatorios, las hospitalizaciones y muertes por dengue, afectando a todos los grupos de la edad pediátrica. **Objetivo:** Identificar los factores asociados a mortalidad en niños menores de 15 años con diagnóstico de dengue en el periodo 2010-2013. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Los datos fueron obtenidos de los boletines de epidemiología del Ministerio de Salud Pública, de donde se obtuvieron las características demográficas y clínicas de todos los casos de dengue en menores de 15 años. **Resultados:** Durante el periodo 2010 al 2013, se han reportado 57.483 niños menores de 15 años con diagnóstico de dengue, requirieron hospitalización el 12,2% (7.029/57.483). La letalidad (Nº de muertes/Nº de casos totales) en el periodo de estudio fue de 0.055% (32/57.483), variando la letalidad por año de estudio de 0,03%, 0,05%, 1,3% y 0,05%, respectivamente, en los años 2010 al 2013 respectivamente. Los factores asociados con incremento de la mortalidad fueron edad <1 año ( $p<0.001$ ; RR=6,22, IC 95% 3-12,9), manifestaciones clínicas hemorrágicas ( $p<0,01$ , RR 4,5, 95% CI 1,6 - 12,8), presencia de Síndrome de shock por dengue ( $p<0,01$ , RR 83,5, 95% CI 40,6 - 172,1) y pacientes con patologías de base ( $p<0.001$ ; RR=86,32, IC 95% 38,2-194,8). La mayor frecuencia de hospitalización se observó en el grupo etario <1 año (591/3475, 17%), significativamente mayor comparado con los grupos de 1 a 4 años (6,5%) y 5 a 14 años (5687/42455. 13.4%) ( $p<0.00001$ ; RR=2,51; IC 95% 2,3 -2,7). **Conclusiones:** Los factores de riesgo asociados con el incremento de la mortalidad fueron la edad <1 año, las manifestaciones

### ABSTRACT

**Introduction:** Dengue is the most important vector-borne disease in the Americas, and especially in Paraguay, with a sustained increase in outpatient cases, hospitalizations, and dengue deaths in the last 10 years, affecting all groups of the pediatric age group. **Objective:** To identify factors associated with mortality in children less than 15 years of age with diagnosis of dengue in the period 2010-2013. **Materials and Methods:** An observational, descriptive, retrospective study. The data were obtained from the weekly epidemiological bulletin of the Ministry of Public Health. **Results:** During the period 2010 to 2013, 57,483 children under the age of 15 years were diagnosed with dengue, requiring hospitalization in 12.2% (7,029 / 57,483). The mortality (number of deaths / number of total cases) in the study period was 0.055% (32 / 57,483), with a case-fatality rate of 0.03%, 0.05%, 1.3% and 0.05%, respectively, in the years 2010 to 2013 respectively. The factors associated with increased mortality were age <1 year ( $p<0.001$ , RR = 6.22, 95% CI 3-12.9), hemorrhagic clinical manifestations ( $p<0.01$ , RR 4.5, 95% CI 1.6 - 12.8), presence of dengue shock syndrome ( $p<0.01$ , RR 83.5, 95% CI 40.6 - 172.1) and patients with baseline pathologies ( $p<0.001$ , RR = 86.32, 95% CI 38.2-194.8). The highest frequency of hospitalization was observed in the age group <1 year (591/3475, 17%), significantly higher compared to the groups of 1 to 4 years (6.5%) and 5 to 14 years (5687/42455. 13.4%) ( $p<0.00001$ ; RR = 2.51; 95% CI 2.3-2.7). **Conclusions:** Risk factors associated with increased mortality were age <1 year, clinical manifestations of hemorrhagic fever, presence of shock syndrome due to dengue on admission, and underlying pathologies. The present study shows the great impact of dengue in Paraguay in terms of morbidity and mortality. The identification of factors associated with mortality may

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical, Ministerio de salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay.

<sup>2</sup>Cátedra de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

**Correspondencia:** Dra. Celia Martínez de Cuellar. E-mail: zhelia.martinez@yahoo.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Recibido: 18/08/2017. Aprobado: 4/09/2017.

Doi: 10.18004/ped.2017.agosto.136-142

clínicas hemorrágicas, la presencia de síndrome de choque por dengue al ingreso y las patologías de base. El presente estudio muestra el gran impacto del dengue en Paraguay en términos de morbilidad y mortalidad. La identificación de factores asociados a mortalidad puede contribuir a la detección oportuna de los grupos de alto riesgo, buscando disminución de la mortalidad.

**Palabras claves:** Dengue; mortalidad; factores de riesgo; choque por dengue.

contribute to the timely detection of high-risk groups, seeking to reduce mortality.

**Keywords:** Dengue; mortality; risk factors; dengue shock.

## 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<sup>(1,2,3)</sup>.

El agente causal es el virus del Dengue (DENV), pertenece al género de los *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Existen cuatro serotipos antigénicamente distintos denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Aunque el *Aedes aegypti* es el principal transmisor de esta arbovirosis, otras especies del género *Aedes*, como el *Aedes albopictus*, pueden ser vectores de la enfermedad<sup>(4)</sup>.

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 riesgo de la enfermedad, y aproximadamente el 50% vive en países con dengue endémico<sup>(1)</sup>. 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<sup>(1,5)</sup>.

La dramática expansión geográfica mundial y el aumento en la incidencia de dengue epidémico coincidieron exactamente con el crecimiento urbano y la globalización<sup>(3,6)</sup>. Actualmente, unas 3.600 millones de personas en 124 países viven en zonas de riesgo para esta enfermedad<sup>(6)</sup>. Anualmente se estima que ocurren unos 34 millones de casos de dengue clínico, 2 millones de casos de dengue hemorrágico y más de 20.000 muertes<sup>(3)</sup>.

En el siglo pasado, los países asiáticos fueron los más afectados por la enfermedad; sin embargo, a partir de la década de los 80 se ha observado un incremento progresivo de la transmisión de la enfermedad en las Américas, con el consiguiente incremento significativo de casos<sup>(7)</sup>.

En Paraguay la primera epidemia de dengue fue reportada en el país en los años 1989 – 1990 con circulación del serotipo 1. Luego de un silencio epidemiológico de una década, casos de dengue se volvieron a observar a partir del año 2000, con una segunda gran epidemia en el año 2007 causado por el serotipo 3. A partir del 2009 se observa una co-circulación de serotipos 1 y 2, reportándose entre los años 2009 al 2015 un incremento sostenido de casos y una tercera gran epidemia en el año 2013, año en el que se observaron 145429 casos reportados<sup>(8)</sup>. Entre los más de 300000 casos de dengue reportados al Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS) en este periodo, se identificaron un centenar de fallecidos.

El dengue puede causar una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que van desde la infección inaparente a enfermedades graves y mortales<sup>(9,10,11)</sup>. Los cuatro serotipos del dengue pueden causar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde leves a muy severas, como sangrados, extravasación plasmática y choque<sup>(6,8)</sup>. Existen varias publicaciones, que demuestran que la edad avanzada, las infecciones secundarias, las comorbilidades, el tiempo de protrombina prolongado, la hemoconcentración y la rabdomiolisis se asociaron estadísticamente con mortalidad<sup>(12,13,14,15)</sup>. En nuestro país, no existe infor-

mación en cuanto a los factores asociados a mortalidad, atendiendo a esta situación, el objetivo del presente estudio fue identificar los factores asociados a mortalidad en niños menores de 15 años con diagnóstico de dengue en el periodo 2010-2013.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Población de estudio:** Pacientes menores de 15 años, que reunían los criterios de casos probables y casos confirmados de dengue notificados al MSPBS y publicado en los boletines de epidemiología, de donde se obtuvieron las variables demográficas y clínicas.

**Definiciones:** se utilizaron las definiciones de Dengue de OPS/OMS, 2013.

**Caso sospechoso:** Toda persona que presenta aparición aguda de fiebre con menos de 7 días de duración, sin foco aparente.

**Casos probable:** Toda persona que presenta aparición aguda de fiebre con una duración de hasta 7 días, sin afección de vías aéreas superiores y sin foco aparente, y dos o más de los criterios siguientes: cefalea, dolor retro-orbitario, mialgia, artralgia, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas leves, y que resida o haya viajado a área endémica, o con transmisión activa de dengue o presencia del vector.

**Caso confirmado:** Es el caso sospechoso de dengue con confirmación laboratorial o nexo epidemiológico (en periodo epidémico o en el contexto del brote). Se consideró confirmación laboratorial al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio: i) seroconversión de anticuerpos IgM o IgG en muestras pareadas, o ii) aislamiento de virus, o iii) prueba histoquímica, o iv) identificación del virus por reacción de polimerasa en cadena (PCR).

**Clasificación de los casos:** Los pacientes fueron clasificados según la Guías de dengue del año 2009 de la OMS. Brevemente, esta nueva clasificación diferencia las formas clínicas del dengue en casos de: fiebre dengue con o sin signos de alarma (dolor o sensibilidad abdominal, vómitos persistentes, acumulación de líquido, mucosa sangrante, letargo, inquietud, agrandamiento del hígado > 2 cm,

aumento de hematocrito concurrente con una rápida disminución del número de plaquetas); y en casos de dengue grave (shock, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, hemorragia grave y/o afectación grave de órganos)<sup>(9)</sup>. Igualmente se incluyen entre los casos graves los referidos a los anteriormente conocidos como dengue visceral o dengue con presentaciones atípicas, que incluye la afectación de órganos, como encefalitis, miocardiopatías, hepatitis severa e insuficiencia renal<sup>(9)</sup>.

**Diseño del estudio y análisis estadístico:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se determinó el universo de casos, que se clasificaron según las Guías 2009 de la OMS de dengue, determinándose las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad. El análisis de factores potenciales asociados a mortalidad consideró como variables independientes al sexo, edad, hospitalización, presencia de dolor abdominal, manifestaciones hemorrágicas, presencia de choque, patología de base, distrito de residencia, y como variables dependientes los óbitos por dengue. Para describir variables categóricas se utilizó frecuencias y porcentajes, para las cuantitativas se empleó medias, desviación estándar, medianas y rangos, según corresponda. Para el contraste de proporciones de utilizó la prueba de chi cuadrado, determinándose además el riesgo relativo y el valor de la p. Se consideró como significativo una  $p < 0,05$ .

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Medicina Tropical. No se obtuvo consentimiento informado de los padres o tutores legales, debido a que se trata de un estudio retrospectivo basado en datos secundarios y no utilizó datos de identificación del paciente.

## RESULTADOS

Durante el periodo 2010 al 2013, se han reportado al Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay 246.903 casos de dengue, de los cuales el 23,3% (57.483/246.903) fueron niños menores de 15 años. Durante ese periodo, se observó que el porcentaje anual de niños afectados y notificados aumentó progresivamente entre los años 2010 a 2013 (*Tabla 1*).

**Tabla 1.** Número y porcentaje de casos de Dengue notificados en  $\leq 14$  años. Paraguay 2010–2013.

Año	Total de casos		$\leq 14$ años	
	N	N	N	%
2010	20288	3599	3599	17,7
2011	46099	9327	9327	20,2
2012	35267	8712	8712	24,7
2013	145249	35850	35850	24,7
<b>Total</b>	<b>246903</b>	<b>57488</b>	<b>57488</b>	<b>23,3</b>

Al analizar la frecuencia de casos por grupos de edad en esta franja etaria, se pudo observar que en los grupos de  $<1$  año y de 1 a 4 años el porcentaje de casos anuales de dengue se incrementó progresivamente, a diferencia de los casos anuales de dengue ocurridos en el grupo de edad de 5 a 14 años (*Tabla 2*).

**Tabla 2.** Número de casos de dengue por grupo de edad. Paraguay 2010–2013.

Año	Grupo de edad			Total
	$<1$	1 a 4	5 a 14	
	n (%)	n (%)	n (%)	
2010	98 (2,7)	465 (12,9)	3036 (84,3)	3599 (100)
2011	292 (3,1)	1426 (15,2)	7609 (81,5)	9327 (100)
2012	414 (4,7)	1577 (18,1)	6721 (77,1)	8712 (100)
2013	2671 (6,8)	8090 (22,5)	25089 (69,9)	35850 (100)
<b>Total</b>	<b>3475 (6,04)</b>	<b>11558 (20,1)</b>	<b>42455 (73,85)</b>	<b>57488 (100)</b>

El 12,2% (7.029/57.483) de los casos reportados requirieron ser hospitalizados. La frecuencia de hospitalización fue significativamente mayor en el grupo etario  $<1$  año (591/3475, 17%), comparado con los grupos de 1 a 4 años (6,5%) y 5 a 14 años (13,4%) ( $p < 0.00001$ ; RR=2,51; IC 95% 2,3–2,7) (*Tabla 3*).

**Tabla 3.** Número de casos de dengue y de casos hospitalizados. Paraguay 2010–2013.

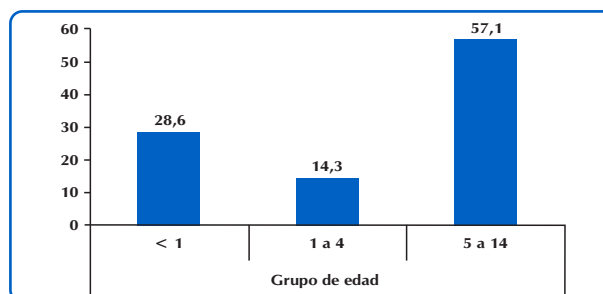
Grupo de edad	Casos		Hospitalizados	
	N	N	N	%
$<1$ año*	3475	591	591	17,0
1 a 4 años	11558	751	751	6,5
5 a 14 años	42455	5687	5687	13,4
<b>TOTAL</b>	<b>57488</b>	<b>7029</b>	<b>7029</b>	<b>12,2</b>

\*  $p < 0.00001$  (RR=2,51; IC 95% 2,3–2,7)

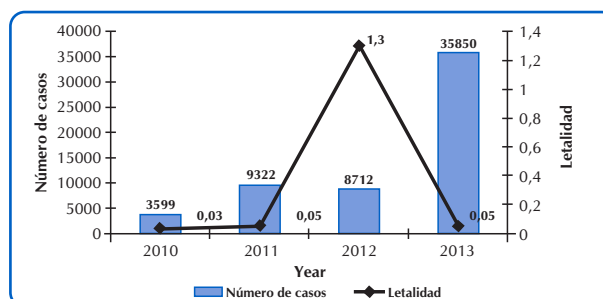
Durante el periodo de estudio se produjeron 35 muertes por dengue, de los cuales el 57,1% (20/35) se observó en el grupo etario de 5 a 14 años (*Figura 1*).

Al analizar el número y porcentaje de fallecidos por grupo de edad se observó que estas figuras fueron significativamente mayor entre los  $<1$  año (*Tabla 4*).

La letalidad (Nº de muertes/ Nº de casos totales) observada en el periodo de estudio fue de 0,055% (32/57.483), variando la letalidad anual de 0,03%, 0,05%, 1,3% y 0,05%, respectivamente en los años 2010 al 2013 respectivamente (*Figura 2*).

**Figura 1.** Porcentaje de muertos por dengue según edad. Paraguay 2010–2013.**Tabla 4.** Número y porcentaje de muertos por dengue por grupo de edad. Paraguay 2010–2013.

Año	Grupos de edad					
	$<1$ año		1 a 4 años		5 a 14 años	
	Total	Muertos	Total	Muertos	Total	Muertos
	N=	N (%)	N=	N (%)	N=	N (%)
2010	98	0 (0)	465	1 (0,2)	3036	0 (0)
2011	292	0 (0)	1426	0 (0)	7609	4 (0,05)
2012	414	3 (0,7)	1577	2 (0,12)	6721	6 (0,09)
2013	2671	7 (0,3)	8090	2 (0,02)	25089	10 (0,04)
<b>Total</b>	<b>3475</b>	<b>10 (0,3)</b>	<b>11558</b>	<b>5 (0,04)</b>	<b>42455</b>	<b>20 (0,05)</b>

\*  $p < 0,01$  (RR=6,22, IC 95% 3–12,9)**Figura 2.** Número de casos de dengue y letalidad por año en  $<15$  años. Paraguay 2010–2013.

Al analizar factores asociados con la mortalidad, se observó que la mortalidad fue significativamente mayor en los  $<1$  año ( $p < 0.01$ ; RR=6,22, IC 95% 3–12,9), en pacientes con manifestaciones hemorrágicas ( $p < 0.01$ ; RR=4,5; IC 95% 1,6–12,8), en pacientes que ingresaron en shock ( $p < 0.01$ ; RR=83,5; IC 95% 40,6–172,1) y en pacientes con patologías de base ( $p < 0.01$ ; RR=86,32, IC 95% 38,2–194,8). No hubo asociación con el sexo (letalidad sexo masculino y femenino de 0,059% y 0,062%, respectivamente), con la presencia

de dolor abdominal (dolor abdominal en fallecidos y no fallecidos, 22,8% y 23,9%, respectivamente) ni con el tamaño de la población del distrito de residencia (letalidad en municipios <100.000 habitantes y > de 100.000 habitantes de 0,064% y 0,058% respectivamente). (Tabla 5).

**Tabla 5.** Factores asociados con mortalidad por dengue. Paraguay 2010–2013

Factor de riesgo	N	%	p	RR	IC
Edad <1 año	10	0,3	<0,01	6,22	3-12,9
Sexo (M/F)	18/17	0,059/0,062	0,6	--	--
Sangrados (muertos/vivos)	4/906	11,4/3,4	<0,01	4,5	1,6 - 12,8
Dolor abdominal	8/7712	22,8/23,9	0,3	--	--
Choque (muertos/vivos)	12/319	34,3/0,8	<0,01	83,5	40,6 - 172,1
Patología de base (muertos/vivos)	7/159	20/0,24	<0,01	86,32	38,2-194,8
Distrito de residencia					
(<100.000 hab/>100.000 hab)	11/21	0,064/0,058	0,7	--	--

Datos significantes p<0,05

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, se analizaron los factores de riesgo asociados a mortalidad por dengue en la población de <15 años, en casos notificados al Ministerio de Salud en las epidemias ocurridas en el Paraguay durante los años 2010 – 2013. Los factores asociados con incremento de la mortalidad fueron edad <1año, presencia de manifestaciones hemorrágicas, presencia de síndrome de shock al ingreso y la presencia de patologías de base.

El virus del Dengue puede causar una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que van desde la infección inaparente a enfermedades graves y mortales<sup>(10,11,16)</sup>, cuadros que pueden ser causados por los cuatro serotipos pero con diferente grado de asociación.

Los casos de dengue en >15 años representaron entre el 17.7% y 24.7% de los casos totales, reportados entre los años 2010 - 2013. Sin embargo al analizar la distribución etaria en esta franja de edad se observó que una minoría de casos se observaron en los menores de 1 año (entre 2.7% y 6.8%), en tanto que la mayoría estuvo incluida en el grupo de niños mayores de 5 años (entre 69.9% y 84.3%). Aunque el número de casos de dengue fue menor en el grupo de niños de 1 año, la frecuencia de hospitalización como expresión de severidad fue mayor en este grupo etario (17%), contrastando con la frecuencia

de hospitalización en el grupo de 1 a 4 años que fue tres veces menor (6.5%) (p<0.00001).

Además, en el grupo etario <1 año se observó una letalidad significativamente mayor (0,3%) que en los grupos de edad de 1 a 4 años (0,04%) y 5 a 14 años (0,05%) (p<0.01; RR=6,22, IC 95% 3–12,9). Esta observación de la mayor severidad del dengue en los menores de 1 año ya fue reportada por otros grupos<sup>(17,18,19,20)</sup>. Varios estudios han demostrado un mayor riesgo de que los niños pequeños, desarrollen dengue severo<sup>(17,18,19)</sup> probablemente dado por la fragilidad microvascular<sup>(12)</sup>.

En nuestro estudio, el sexo no mostró asociación con mortalidad al comparar la frecuencia de mortalidad en niños < 15 años con la condición de sexo masculino y femenino. Si bien el meta-análisis realizado por Huy y colaboradores<sup>(13)</sup> que incluyó 37 estudios, identificó que el sexo femenino tiene una asociación significativa con el dengue grave (OR 1,37, 95% IC 1,17 – 1,60), el estudio realizado por Brito Campos et al<sup>(14)</sup>, en un grupo de pacientes de 0 a <65 años no ha demostrado una mayor mortalidad asociada al sexo femenino.

No observamos diferencias en cuanto a la presencia de dolor abdominal en pacientes fallecidos, cuando comparados con aquellos pacientes que no fallecieron, a diferencia de lo reportado por Thein y col<sup>(15)</sup>, quienes comparando los factores de riesgo en casos (pacientes fallecidos) y controles (pacientes no fallecidos), han demostrado que la presencia de dolor abdominal fue significativamente más frecuente en los casos que en los controles (p<0,05).

La presencia de manifestaciones hemorrágicas fue significativamente más frecuente en los pacientes con dengue que fallecieron (11,4% vs 3,4%, p<0,01. RR 4,5; 1,6 – 12,8). Sin embargo, Mallhi y colaboradores<sup>(21)</sup>, describen un incremento en la estancia hospitalaria (p<0,01, OR 2.3) no así de mortalidad en los pacientes que presentaron manifestaciones hemorrágicas. Asimismo, Thein y colaboradores no demostraron una asociación de la presencia de manifestaciones hemorragias con mortalidad<sup>(15)</sup>.

Al comparar la presencia de choque, observamos que los pacientes fallecidos lo presentaron

significativamente con mayor frecuencia (34,3% vs 0,8%,  $p < 0,01$ ) que aquellos que no fallecieron, coincidiendo con lo reportado por otros autores que han demostrado una asociación significativa de mortalidad con la presencia de choque<sup>(13,14)</sup>.

Si bien el manejo terapéutico del dengue, diagnosticado oportunamente, no requiere de una gran infraestructura hospitalaria, requiere de médicos entrenados, es así que en este estudio comparamos la mortalidad en pacientes con residencia en distritos de <100.000 habitantes con aquellos de >100.000 habitantes, teniendo en cuenta que aquellos con <100.000 habitantes, en general, son distritos que cuentan con establecimientos de salud con una menor cantidad de profesionales de la salud, así como profesionales de salud menos entrenados y menor calidad de atención para dar respuesta a los casos de dengue grave. En tal sentido, no hemos encontrado diferencia significativa con el tamaño de la población del distrito de residencia (letalidad en municipios <100.000 habitantes y > de 100.000 habitantes de 0,064% y 0,058% respectivamente; a diferencia de lo reportado por Brito y colaboradores<sup>(14)</sup> en Minas Gerais, donde la mortalidad fue mayor en

los municipios con una población <100.000 habitantes (OR 2,3, 95%- IC 1,66–3,19).

La presencia de una patología de base como la diabetes, patologías cardíacas y renales fueron asociadas a una mayor mortalidad, así Thein y colaboradores<sup>(15)</sup> han demostrado que los pacientes con patologías cardíacas y las patologías renales, tienen un riesgo de morir de 10 y 20 veces superior, respectivamente que aquellos que no la presentan, coincidiendo con nuestro estudio donde aquellos pacientes con una patología de base, presentaron una mortalidad significativamente superior comparado con aquellos que no presentaron patologías de base ( $p < 0,001$ ;  $RR = 86,32$ ,  $IC\ 95\% 38,2-194,8$ ).

En conclusión, el presente estudio muestra el gran impacto del dengue en nuestro país en términos de morbilidad y mortalidad. Nuestro estudio sugiere la importancia de la identificación de factores asociados a mortalidad como son la edad <1 año y la presencia de una o más patologías de base en los afectados de manera a implementar una atención médica oportuna a los pacientes con los mencionados factores de riesgo.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz, Bolivia;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 (Suppl 4):3-11.
4. Chang G-J. Molecular biology of dengue viruses. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and dengue hemorrhagic fever.* London: CAB International; 1997. p. 175-98.
5. Anne Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical Epidemiology.* 2013;5:299-309.
6. 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. p. 117–129.
7. San Martín JL, 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.* 2010;82(1):128-135.
8. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social Dirección General de Vigilancia de la Salud. *Enfermedades transmitidas por vectores.* Boletín Epidemiológico. 2016;30:11. Disponible en: [http://vigisalud.gov.py/boletines/21\\_09\\_2016\\_11\\_18\\_01\\_Boletin-Epidemiologico\\_SE-34.pdf](http://vigisalud.gov.py/boletines/21_09_2016_11_18_01_Boletin-Epidemiologico_SE-34.pdf)
9. WHO. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control.* Geneva, Switzerland: WHO; 2009.
10. Halstead SB. Dengue. *Lancet.* 2007;370:1644-1652.

11. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366:1423-32.
12. Gamble J, Bethell D, Day NP, Loc PP, Phu NH, Gartside IB, Farrar JF, White NJ. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock? *Clin Sci (Lond)*. 2000;98:211-216.
13. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kibuchi M, Hien TT, Zamora J and Hirayama K. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013;7(9):e2412.
14. Brito Campos K, Figueiredo Amancio F, Miranda de Araujo VE, Carneiro M. Factors associated with death dengue in the state of Minas Gerais, Brasil: historial cohort study. *Tropical Medicine and International Health*. 2015;20:2:211-218.
15. Thien TL, Leo YS, Fisher DA, Low JG, Oh HML, Gan VC, Wong JG, Lye DC. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue inpatients in Singapore: a matched case-control study. *PLoS One* 2013;8(11):e81060.
16. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med*. 2005;353:924-32.
17. Shah I, Deshpande GC, Tardeja PN. Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr*. 2004;50:301-5.
18. Hung NT, Lan NT, Lei H-Y, Lin Y-S, Lien LB, Huang K-J, Lin CF, Do QH, Vu TQ, Lam TM, Yeh TM, Huang JH, Liu CC, Halstead SB. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:370.
19. Guzman MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis*. 2002;6:118-124.
20. Martínez de Cuellar C, Arbo A. Características epidemiológicas del Dengue en niños menores de 15 años en el Paraguay 2008 – 2013. *Rev Inst Med Trop*. 2016;11(2):4-14.
21. Mallhi TH, Khan AH, Sarriff A, Adnan AS, Khan YH. Determinants of mortality and prolonged hospital stay among dengue patients attending tertiary care hospital: a cross-sectional retrospective analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016805.