

La situación del dengue

Felipe Peraza-Garay,^{a*} Fred Morgan-Ortiz,^a René Castro-Montoya,^a Rolando López-Gómez,^b José A. Penné-Madrid^a

^aUniversidad Autónoma de Sinaloa. México

^bSecretaría de Salud. Gobierno del Estado de Sinaloa. México

Recibido 25 Febrero 2014; aceptado 19 Abril 2014

1. Dengue

El dengue es una enfermedad infecciosa producida por la inoculación de un virus, llamado el virus del dengue, a través de la picadura de un mosquito, el *Aedes aegypti*. La mayoría de las infecciones de dengue son asintomáticas. Los síntomas del dengue van desde una fiebre moderada a una incapacitante, puede evolucionar a la forma grave del dengue e incluso a la muerte. Actualmente, no hay vacunas autorizadas o tratamientos específicos para su control.¹⁻³

En el mundo, las especies de mosquitos asociadas a la transmisión del virus del dengue pertenecen al subgénero *Aedes*. Especialmente el *A. aegypti*, principal transmisor en el mundo y el *A. albopictus*, *A. scutellaris* y *A. polynesiensis*. El *A. albopictus* fué importado desde Asia a Estados Unidos en 1985, después se observó en Brasil y en algunos estados fronterizos de México, mas su importancia como vector en América no ha sido comprobada. Generalmente los mosquitos se reproducen en zonas a nivel del mar. Son mosquitos hematófagos diurnos y se vuelven infectantes de 8 a 12 días tras alimentarse con sangre virémica y permanecen infectantes el resto de su vida. El virus del dengue no se trasmite por vía oral, respiratoria o sexual, sin embargo se encuentra reportes de transmisión vertical y transfuncional.¹⁻⁶

Existen cuatro serotipos etiquetados como DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. La infección por un serotipo produce inmunidad contra la reinfección por ese serotipo (serotipo homólogo), pero son susceptibles a una segunda infección con un serotipo diferente (serotipo heterólogo). Y el experimentar una se-

gunda infección por dengue con un nuevo serotipo, es un factor de riesgo para desarrollar otras formas graves de la enfermedad y hasta morir. Una teoría que explica el incremento en el riesgo se llama Mejora de anticuerpos dependiente (Antibody dependent enhancement (ADE)).⁷⁻⁸ Sin embargo, se han observado casos graves en infección por primera vez, en los serotipos mas asociados son DENV-2 y DENV-3 seguidos de DENV-2 y DENV-4.¹⁰

2. Clasificación

La OMS clasifica la enfermedad con base a la gravedad de los síntomas en: Fiebre indiferenciada, Fiebre por dengue (FD) y Fiebre hemorrágica por dengue (FHD), la cual si se acompaña de shock se llama Síndrome de choque por dengue (SCD). En México, para la vigilancia epidemiológica del Dengue, la Secretaría de Salud (SSA) maneja la siguiente clasificación operacional: Caso sospechoso de fiebre por dengue, Caso probable de fiebre por dengue, Caso confirmado de fiebre por dengue, Caso estimado, Caso probable de fiebre hemorrágica por dengue (FHD), Caso confirmado de fiebre hemorrágica por Dengue, Caso probable de síndrome de choque por dengue (SCHD) y Caso descartado.¹¹⁻¹²

Debido a la dificultad en la aplicación de los criterios clínicos para la FHD, la clasificación: fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue es la que se utiliza más ampliamente.¹³

3. Situación en el mundo

En las últimas décadas, la incidencia de dengue en el mundo ha presentado un gran incremento. Actual-

*Dr. Felipe Peraza Garay. Eustaquio Buelna No.91 Col. Gabriel Leyva, CP: 80030, Culiacán, Sinaloa, México. Tel-fax: (667)7137978. E-mail: fperaza@uas.edu.mx

mente, la OMS calcula que cada año se producen entre 50 y 100 millones de infecciones por el virus del dengue en el mundo. Y más de 2,500 millones de personas (más del 40% de la población mundial) están en riesgo de contraer el dengue. Un estudio publicado en abril de 2013 estima que ocurren 390 millones de infecciones por dengue en el mundo, incluyendo las sospechosas.¹⁴

4. Situación en el América

Desde su reemergencia en América en 1968, el dengue se ha incrementado, de 1,033,417 casos en la década de los ochenta, a 2,725,405 en la década de los noventa y hasta 4,759,007 entre el 2002 y el 2007. En América entre 2009 y 2012 se notificaron en promedio más de un millón de casos anuales, en los que se incluyen 33,900 casos graves y 835 muertes. Y en el 2013 se observaron más de 2.3 millones de casos de los cuales 37,705 fueron graves y se presentaron 1,289 muertes asociadas a la enfermedad; es decir cinco veces más que los 517,617 casos en 2003 y una incidencia de 430.8 por cada 100 mil. En el año 2014, hasta la semana epidemiológica número 14, se habían reportado un total de 275,787 casos de dengue en todo el continente para una incidencia de 52.7/100 mil habitantes. En México y Centroamérica se reportaron 35,197 casos. Actualmente, se estima que cerca de 500 millones de personas en América están en riesgo de contraer dengue. En América, el mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector para el dengue y en México, Guatemala, Nicaragua, Perú, Venezuela y Brasil se ha confirmado la circulación de los cuatro serotipos y, en algunos casos estos circulan de manera simultánea. Entre 2001 y 2009, Venezuela, Brasil, Costa Rica, Colombia, Honduras y México presentaron más del 75% de todos los casos en toda la región.¹⁵⁻¹⁶

5. Situación en México

En el continente americano, el primer caso sospechoso de dengue data de 1635 y se observó en Martinica y Guadalupe. Entre los años de 1824 y 1828 se presentó la primera pandemia de dengue registrada en la región del Caribe y Golfo del Atlántico, la cual dio inicio en las islas Vírgenes. Durante esta pandemia se observaron casos en el estado de Veracruz, México en 1828. En 1963 la Organización Panamericana de

la Salud (PAHO por sus siglas en inglés) certificó la erradicación del *A. aegypti* en México, sin embargo en 1967 se presentaron casos nuevos de infección por dengue.

En cuanto al año que se reportaron en México los serotipos, el DEN-1 en 1978, DEN-4 en 1980, DEN-2 en 1981 y DEN-3 en 1995. El primer caso reportado de DHF en México ocurrió en 1984 y estuvo asociado a DEN-4. Sin embargo en la epidemia de dengue y DHF en México en 1995 esta se asociaron a DEN-2 y DEN-1.¹⁷

En México en el año 2013 hubo un total de 18,667 casos de FHD (confirmados), 43,663 FD y 104 defunciones comparado con los 17,706, 32,662, 50,368 y 170 con respecto al 2012; esto significa un incremento del 23.7% en casos confirmados (FHD+FD) en un año. Del total de 62,330 casos de dengue confirmados en México en 2013, 1458 casos (FD 946, FHD 512) ocurrieron en el estado de Sinaloa comparado con los 125 casos observados en el 2012. Cabe hacer notar que estas estadísticas forman parte de un total de 5,780 casos probables de Dengue en 2013 y de 906 en 2012. Los serotipos observados fueron DEN-1 y DEN-2.

En México en el año 2013 hubo un total de 18,667 casos de FHD (confirmados), 43,663 FD y 104 defunciones comparado con los 17,706, 32,662, 50,368 y 170 con respecto al 2012; esto significa un incremento del 23.7% en casos confirmados (FHD+FD) en un año. Del total de 62,330 casos de Dengue confirmados en México en 2013, 1458 casos (FD 946, FHD 512) ocurrieron en Sinaloa comparado con los 125 casos observados en el 2012. Cabe hacer notar que estas estadísticas forman parte de un total de 5,780 casos probables de Dengue en 2013 y de 906 en 2012. Los serotipos observados fueron DEN-1 y DEN-2.¹⁸ La Figura 1 muestra la tasa de incidencia del dengue en México para los años 2009 al 2013, y la Figura 2 en número de casos y la incidencia de dengue (FHD+FD) en México en 2013.

6. Vacunas

Actualmente no existe vacuna autorizada contra el Dengue pero se han logrado avances y varias propuestas se encuentran en diferentes fases.^{8,19} Una de las principales vacunas es la vacuna tetravalente constituida con las proteínas M y E del virus del dengue. Otras vacunas que están en desarrollo son aquel-

las que contienen virus vivos atenuados y vacunas recombinantes.²⁰

Fig. 1. Tasa de incidencia de dengue en México

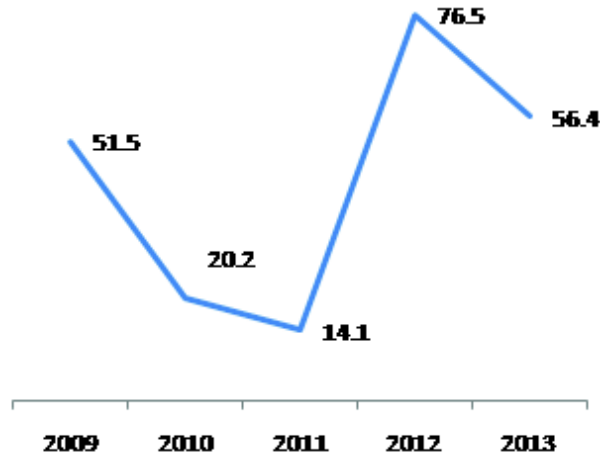


Fig. 2. Casos y tasa de incidencia (recuadro) de dengue en México, 2013



7. El costo del dengue

Es difícil medir la carga económica de la enfermedad del dengue por diversos factores tales como la baja tasa de letalidad, diagnósticos erróneos, falta de vigilancia entre otros.²¹ Se han realizado estudios para estimar el costo anual del dengue; un estudio realizado por la OPS para América con datos de 2000 al 2007 lo estimó en \$2.1 miles de millones de dólares, mientras que otro llevado a cabo en el Sureste de Asia, el cual involucró a 12 naciones lo estimó en 959 millones de dólares, alrededor de la mitad relacionado a la pérdida de productividad y sin incluir costos de control y prevención.¹⁴ Otro estudio que involucra parámetros tales como casos no reportados, estima el costo

en América entre uno y cuatro miles de millones de dólares. Y para México un costo estimado de 486 dólares por paciente ambulatorio y de 1,209 dólares por paciente hospitalizado, en dólares al año 2010.²² Similares estudios se realizaron en el sureste de Asia.²³

8. Control

Actualmente, el control del vector es la mejor arma para disminuir la incidencia del dengue y sus manifestaciones severas; para llevarla a cabo se requiere una estrategia integral con métodos que incluyan control químico, biológico y físico, donde participen todos los sectores involucrados y de la participación activa de la comunidad.^{8,13,24-26} Sin embargo, para que la participación sea efectiva es importante contar con información entomológica, epidemiológica y social, que incluya áreas de riesgo para focalizar las acciones. Se deben constituir redes de localidades de manera que la estrategia de control sea más eficaz.²⁷ Para lograr la participación de la comunidad se debe mejorar la estructura y organización de los programas de prevención y control.²⁸

Se debe informar a la población sobre las acciones preventivas de manera práctica. La OMS propone sustituir la información por la práctica. La comunidad académica definitivamente debe involucrarse en buscar soluciones y modelos que permitan mejorar estas acciones generando y divulgando evidencia científica del fenómeno en su comunidad, dado que la manera en que se percibe y actúa sobre una enfermedad así como el patrón patológico puede variar de una comunidad a otra. En fin, todas las instancias de la sociedad deben participar en los programas de prevención del dengue. La OMS recomienda promover cambios en el comportamiento, al mismo tiempo que establecer la vigilancia sanitaria y articular protocolos de tratamiento.^{9,23,29-31}

Por supuesto, la OMS y la OPS en el continente americano y con la participación de los gobiernos, han desarrollado programas e implementado estrategias contra el dengue. La OMS entre otros aspectos, proporciona apoyo técnico para el mejor control de las epidemias, apoya con la red de laboratorios colaboradores, ofrece capacitación, formula estrategias, apoya la investigación y realiza publicaciones.^{13,33}

Con campañas de erradicación del mosquito en los años 50 y 60, a partir de una resolución de la OPS en

1947, se logró la erradicación en 21 países en el año de 1972, sin embargo esta perdió fuerza. En 1985 la OPS aprobó una estrategia de control del mosquito y al continuar creciendo el problema del Dengue en 1995 la OPS aprueba una estrategia para la prevención y control de FD/FHD para que sus miembros intensifiquen el combate contra el *Aedes aegypti* con cinco componentes fundamentales: 1) el control selectivo del vector con participación comunitaria e intersectorial; 2) la vigilancia activa basada en un fuerte sistema de información; 3) la preparación y control de emergencias; 4) la construcción de capacidades y el entrenamiento y 5) la investigación.^{19,34,35}

Un informe detallado de las acciones que la OMS/OPS han implementado en América, se puede revisar en el informe de la 28.ª CONFERENCIA SANITARIA PANAMERICANA. Donde se destaca la búsqueda de políticas públicas para el control de Dengue y el fortalecimiento de las estrategias nacionales de gestión integrada para su prevención y control (EGI-dengue).³⁶

9. Investigación en busca de factores de riesgo

Una breve revisión histórica de la investigación sobre el dengue puede encontrarse en Nishiura H y Halstead SB (2007) y la investigación sobre el dengue durante la segunda guerra mundial en Sabin AB (1952).^{37,38}

Pero ante la situación del creciente incidencia y propagación del dengue, queda claro que son necesarias acciones preventivas para disminuir el avance del fenómeno. Acciones, de las que se han intentado muchas y están activas otras tantas. Los resultados no han sido alentadores por diversos factores, algunos atribuidos al cambio climático, otros asociados con los cambios sociales y demográficos, como el crecimiento poblacional, urbanización y la modernización del transporte contribuyen a la dispersión geográfica de la incidencia del dengue. En general, los factores asociados con la aparición y distribución del dengue son una larga lista que incluyen factores ambientales (localización, temperatura, humedad), sociales (densidad de la población, tipo de vivienda, suministro de agua) y microfactores como el hospedero (sexo, edad, grado de inmunidad, condición de salud, ocupación), agente (cepas, nivel de viremia) y vector (abundancia del mosquito, densidad de hembras adultas).³⁹⁻⁴⁰

Se han elaborado modelos de predicción del dengue utilizando Métodos de simulación; por ejemplo el modelo de simulación del dengue CIMSIM y DEN-SiM (Dengue Simulation Model) el cual de acuerdo al autor, los parámetros estimados por DEN-SiM incluye demográficos, entomológicos, serológicos y otros. Vélez S, Núñez CP y Ruiz D (2006) presentan una aplicación de este modelo en Colombia.³⁹⁻⁴²

Otras investigaciones utilizan estadística espacial o espacial-temporal para considerar la relación que existe entre la incidencia/prevalencia, considerando además de los factores mencionados antes, el sitio del evento. También existen numerosos estudios de casos y controles con o sin componente espacial.⁴³⁻⁴⁷

10. Conclusiones

El fenómeno del dengue se ha convertido en un grave problema de salud pública lo cual propicia una carga económica fuerte en muchos países. En particular afecta a casi todos los países de América latina, en los cuales los recursos económicos son escasos y estos deben distribuirse en programas prioritarios como el control de esta enfermedad. Aunado a la falta de una vacuna para el dengue es necesario que la sociedad se involucre, para ello se le debe informar que el dengue es potencialmente mortal, que existen cuatro serotipos y lo que ello significa: cuatro oportunidades de sufrir dengue y con cada una un incremento en el riesgo de que sea mortal. La población debe contar con mapas de riesgo de dengue, o al menos sobre la incidencia de casos en su comunidad. Las universidades y cámaras de comercio podrían ayudar en esa tarea. Puede consultarse Parks W y Linda Lloyd L (2004) para estrategias de planificación.³² Si estas ya se realizan, entonces se deben reforzar, mientras los científicos encuentran una vacuna que sea eficaz para la prevención del dengue.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Accesado el 25 de Julio de 2014. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=264&Itemid=363&lang=e.
2. Ortega S. La lucha contra el Dengue en

- Paraguay. *RevSaludPublicaParag* 2012; 2(2): 06-08.
3. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasr Ch, Patumanond J. Prognostic Indicators for Dengue. *Infection Severity. Int J ClinPediatr*2013;2(1):12-18).
 4. Murillo-Llanes J, Soto-Valenzuela H, Flores-Flores P, Peraza-Garay F. Caracterización clínica y epidemiológica del dengue. *RevMedInstMex Seguro Soc.* 2007; 45 (5): 485-491.
 5. Martínez-Torres E. Dengue. *Estudiosavanzados* 2008; 22(64).
 6. Ibañez-Bernal S, Gómez-Dantés H. Los vectores del Dengue en México: una revisión crítica. *SaludPublicaMex* 1995; 37 (supl):53-65.
 7. Wahala WM, Silva AM. The Human Antibody Response to Dengue Virus Infection. *Viruses* 2011, 3: 2374-2395; doi:10.3390/v3122374.8.- Tuiskunen-Bäck A, Lundkvist A. Dengue viruses an overview. *Infection Ecology and Epidemiology* 2013,3:19839-<http://dx.doi.org/10.3402/iee.v3i0.19839>
 8. Tuiskunen-Bäck A, Lundkvist A. Dengue viruses an overview. *Infection Ecology and Epidemiology* 2013; 3 (19839): 1-21. - <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v3i0.19839>:
 9. San Martín JL, Prado M. Percepción del riesgo y estrategias de comunicación social sobre el dengue en las Américas. *RevPanam Salud Publica* [online]. 2004; 15(2):135-139. ISSN 1020-4989.
 10. Fajardo-Dolci G, Meljem-Moctezuma J, Vicente-González E, Venegas-Páez F, Mazón-González B, Aguirre-Gas G. El dengue en México. Conocer para mejorar la calidad de la atención. *RevMedInstMex Seguro Soc* 2012; 50 (6): 631-639.
 11. Secretaría de Salud. Manual de Procesos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores (2012). Secretaría de Salud: México.
 12. Secretaría de Salud. Dengue y Dengue hemorrágico. Guía práctica para su diagnóstico, manejo y tratamiento. (2003) Secretaría de Salud: México. Disponible en www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7477.doc.
 13. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Dengue. Guías para el diagnóstico, Tratamiento, prevención y Control. (2010). Bolivia: OPS/OMS).
 14. Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *ClinEpidemiol* 2013;5: 299–309.
 15. Organización Panamericana de la Salud. Los casos de dengue en las Américas se quintuplicaron en diez años, según nuevos datos de la OPS/OMS. Consultado el 25 de Marzo de 2014. Disponible en:http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9657&Itemid=1926).
 16. OPS. Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas. OPS/OMS. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&lang=es. Consultado el 25 de Febrero 2014.
 17. Pan American Health Organization. A timeline for dengue in americas to december 31, 2000 and noted first occurences. OMS: 2001. Disponible en http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue_history.htm.)
 18. Secretaría de Salud. Panorama Epidemiológico de Fiebre por Dengue y Fiebre Hemorrágica por Dengue. (2014) Secretaría de Salud. México. Disponible http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/panodengue/PANORAMAS_2013/Pano_dengue_sem52_sem2013.pdf. Consultado 20 febrero de 2014.
 19. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico. Nota

- descriptiva N° 117 Marzo de 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/> .Consultado el 01 de febrero 2014.
20. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue: Current concepts. *NEnglJMed* 2012; 366:1423-1432.
 21. Gubler DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21st Century. *Trop MedHealth* 2011; 39(4) Supplement: 3-11. doi:10.2149/tmh.2011-S05.
 22. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *Am J Trop MedHyg* 2011, 84(2):200-207. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0503.
 23. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. Economic and Disease Burden of Dengue in Southeast Asia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(2): e2055. doi:10.1371/journal.pntd.0002055.
 24. Mosquera M, Obregón R, Lloyd LS, Orozco M, Peña A. Comunicación, movilización y participación: lecciones aprendidas en la prevención y control de la fiebre dengue (fd). *Investigación y desarrollo* 2006;14(1): 120-51.
 25. Caballero-Hoyos R, Torres-López T, Chong-Villarreal F, Pineda-Lucatero A, Altuzar-González M, López-B. Concepciones culturales sobre el dengue en contextos urbanos de México. *RevSaúde Pública* 2006;40(1):126-33.
 26. Diéguez-Fernández L, Sosa-Cabrera I, Pérez-Arruti AE. La impostergable participación comunitaria en la lucha contra el dengue. *Rev Cubana MedTrop.* 2013; 65(2): 272-276.
 27. Zúñiga-Vega C, Peraza-Moraga J; Hernández-Carvajal E. Abordando la problemática del Dengue desde una perspectiva ambiental *Tecnología en Marcha* 2009, 22(1): 81-89
 28. Gómez-Dantés H, San Martín JL, Danis-Lozano R, Manrique-Saide P, Grupo de dengue. La estrategia para la prevención y el control integrado del dengue en Mesoamérica. *Salud PublicaMex* 2011;53 (sup.3)
 29. Lemos-Pérez G. Dengue, un problema social reemergente en América latina. *Estrategia para su erradicación. Biotecnología Aplicada* 2006;23:130-136.
 30. Mosquera M, Obregón R, Lloyd LS, Orozco M, Peña A. Reflexiones sobre el alcance de la investigación formativa en comunicación en salud en los programas de prevención y control de dengue. El caso de Barranquilla (Colombia). *Investigación y desarrollo* 2010; 18(1):186-216.
 31. Kourí G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. *Rev Cubana Salud Pública* 2011;37(Supl):616-618.
 32. Sánchez L, Pérez D, Alfonso L, Castro M, Sánchez LM, Van der Stuyft P, et al. Estrategia de educación popular para promover la participación comunitaria en la prevención del dengue en Cuba. *RevPanamSalud Publica* 2008;24(1):61-9.
 33. Parks W, Lloyd L. Planificación de la movilización y comunicación social para la prevención y el control del dengue. *Organización Mundial de la Salud* 2004: China.
 34. Rodríguez-Cruz R. Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegyptien* las Américas. *RevCubMedTrop* 2002;54(3):189-201.
 35. Cueva-Alcívar JJ. Promoción de la salud y prevención del dengue en la Comunidad Divino Niño del cantón Manta 2010 - 2011. Tesis de grado no publicada. Universidad Técnica Particular de Loja. Ecuador, 2012.
 36. OPS/OMS. 28.a CONFERENCIA SANITARIA PANAMERICANA . 64.a SESIÓN DEL COMITÉ REGIONAL. CSP28/INF/3 (Esp.) . 2012, Washington. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18725&Itemid=270&lang=es. Accesado 02 de Febrero 2014.
 37. Nishiura H, Halstead SB. Natural history of dengue virus (DENV)-1 and DENV-4 *Infections: Reanalysis of Classic Studies. JID* 2007; 195:1007-13.

38. Sabin AB. Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg* 1952; 1:30–50.
39. Vélez S, Núñez CP, Ruiz D. Hacia la construcción de un modelo de simulación de la transmisión del dengue en Colombia. *Revista EIA* 2006; Número 5:23-43. Junio.
40. Mena N, Troyo A, Bonilla-Carrión R, Calderón-Arguedas Ó. Factores asociados con la incidencia de dengue en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(4):234–42
41. Focks DA, Daniels E, Haile DH, Keesling JE. A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: Literature analysis, model development, preliminary validation, and samples of simulation results. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:489-50.
42. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in Microbiology* 2002;10(2):100-103.
43. Siqueira JB, Martelli CMT, Maciel IJ, Oliveira RM, Ribeiro MG, Amorim FP, Moreira BC, Cardoso DDP, Souza WB, Andrade ALSS. Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment. *Am J Trop Med Hyg* 2004, 71(5):646–651.
44. Cynthia Braga C, Luna CF, Turchi-Martelli CM, Vieira de Souza W, Tenório- Cordeiro M, Alexander N, Pessoa MS, Silveira- Júnior JC. Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socioeconomically distinct areas of Recife, Brazil. *Acta Trop*. 2010 March; 113(3):1-16. doi:10.1016/j.actatropica.2009.10.021.
45. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(8): e1760. doi:10.1371/journal.pntd.0001760.
46. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496: 504–507. doi:10.1038/nature12060.
47. García-Gutiérrez MR, Romero-Zepeda H, Romero-Márquez RS. Factores de riesgo en la epidemia de dengue en Querétaro. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(6):628-34.