

Relación temporal entre la incidencia de dengue y la incidencia de enfermedades neurológicas. Antioquia, 2006-2010

Temporal relationship between dengue incidence and incidence of neurological diseases. Antioquia, 2006-2010

| Relação temporal entre a incidência de dengue ea incidência de doenças neurológicas. antioquia, 2006-2010 |

Berta Nelly Restrepo¹, David Alejandro Calle²

¹Médica, Magister en Epidemiología Instituto Colombiano de Medicina Tropical. brestrepo@ces.edu.co, ²Bacteriólogo, Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia.

Recibido: Octubre 30 de 2014 Revisado: Noviembre 18 de 2014 Aceptado: Enero 26 de 2015

Resumen

Objetivo. Explorar la relación temporal entre la tasa de incidencia de infección por el virus del dengue y la tasa de incidencia de enfermedades neurológicas en el Departamento de Antioquia entre el 2006 y 2010. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio ecológico, exploratorio, de series de tiempo, basado en datos de fuente secundaria. Se incluyeron los diagnósticos de enfermedad neurológica de etiología viral, o no especificada, para un total de 23 diagnósticos, los cuales se agruparon en dos categorías “encefalitis y meningitis” y “enfermedad neuromuscular”. La relación entre las tasas se hizo mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman. Se aceptó un nivel de significancia mayor de 0,05. **Resultados.** La mediana de la tasa de incidencia de dengue por 1 millón de habitantes durante el período 2006-2010 fue de 645,7; la mediana de tasa de incidencia de “encefalitis y meningitis” fue 11,02 y de “enfermedad neuromuscular” fue 19,6. La tendencia de la tasa de incidencia para ambas categorías “encefalitis y meningitis” y “enfermedad neuromuscular” fue similar a la de dengue durante tres y cuatro años respectivamente, durante el período de estudio y, aunque se observó una correlación positiva entre la tasa de incidencia de dengue y la tasa de incidencia de “encefalitis y meningitis” y de “enfermedad neuromuscular”, esta correlación no fue estadísticamente significativa (Rho de Spearman = 0,300, $p=0,624$; Rho de Spearman = 0,600, $p=0,285$, respectivamente). **Conclusiones.** Aunque los resultados de este trabajo no fueron concluyentes, sí sugieren una posible relación entre dengue y enfermedad neurológica. Por lo tanto se propone que en zonas endémicas de dengue es necesario intensificar la vigilancia y la investigación de complicaciones neurológicas como consecuencia de la infección por el virus del dengue.

Palabras clave: Dengue, enfermedades del sistema nervioso, Colombia.

Abstract

Aim. Explore the temporal relationship between the incidence rate of dengue infection and the incidence rate of neurological diseases in Antioquia Department during the period 2006 and 2010. **Materials and methods.** An exploratory, ecological, and time series study, based on secondary sources, was conducted. Diagnosis of neurological disease of viral etiology were included, or not specified, for 23 diagnoses, which were grouped into two categories: “Encephalitis and Meningitis”, and “Neuromuscular disease”. The relationship between the rates was made using the Spearman’s Rho correlation coefficient. A significance level of >0.05 was accepted. **Results.** The median of incidence rate of dengue per 1 million inhabitants during the period 2006-2010 was 645.7, the median of incidence rate of “Encephalitis and Meningitis” was 11.02, and for “Neuromuscular disease” was 19.6. The trend of incidence rate for both categories “Encephalitis and Meningitis” and “neuromuscular disease” was similar to the dengue trend for three and four years respectively. Although the correlation was positive between the incidence rate of dengue and

the incidence rate of "Encephalitis and Meningitis" and "Neuromuscular disease" was observed, this correlation was not statistically significant (Spearman's $\rho = 0.300$, $p = 0.624$; Spearman's $\rho = 0.600$, $p = 0.285$, for "Encephalitis and Meningitis" and "Neuromuscular disease" respectively). **Conclusions.** Although the results of this study were not conclusive, it does suggest a possible relationship between dengue infection and neurological disease. Therefore, it is propose that in areas where dengue is endemic is necessary to intensify the surveillance and the research of neurological complications related to infection by dengue virus.

Key words: Dengue, Nervous System Diseases, Colombia.

Resumo

Objetivo. Explorar a relação temporal entre a incidência de infecção pelo vírus da dengue ea incidência de doenças neurológicas no Departamento de Antioquia entre 2006 e 2010. **Materiais e métodos.** Estudo ecológico e exploratório, séries temporais, baseado em dados de fontes secundárias foi conduzido. Diagnósticos de doenças neurológicas de etiologia viral foram incluídos, ou não especificado, para um total de 23 diagnósticos, os quais foram agrupados em duas categorias "encefalite e meningite" e "doenças neuromusculares". A relação entre as taxas foi feita pelo coeficiente de correlação de Spearman Rho. Um maior nível de significância de 0,05 foi aceito. **Resultados.** A taxa de incidência média de dengue por 1 milhão de habitantes ao longo do período 2006-2010 foi de 645,7; a taxa de incidência média de "encefalite e meningite", foi 11,02 e "doença neuromuscular" foi de 19,6. A tendência da taxa de incidência para as duas categorias "encefalite e meningite" e "doença neuromuscular" foi semelhante à de dengue durante três e quatro anos, respectivamente, durante o período do estudo e, embora tenha sido observado uma correlação positiva entre a taxa de incidência de dengue ea incidência de "encefalite e meningite" e "doença neuromuscular", esta correlação não foi estatisticamente significativa (Spearman $\rho = 0,300$, $p = 0,624$; Spearman $\rho = 0,600$, $p = 0,285$, respectivamente). **Conclusões.** Embora os resultados deste estudo não foram conclusivos, eles sugerem uma possível relação entre dengue e doenças neurológicas. Por isso, propõe-se que em áreas endêmicas de dengue é necessário intensificar a vigilância e investigação de complicações neurológicas da infecção pelo vírus da dengue.

Palavras chave: Dengue, Doenças do Sistema Nervoso, Colômbia.

Introducción

El dengue es una enfermedad viral febril aguda producida por cuatro serotipos del virus del dengue denominados DENV-1 a 4 (1). Este virus pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae* y es transmitido a los humanos a través de la picadura del mosquito *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti* (2).

El dengue es considerada como la arbovirosis de mayor importancia en términos de salud pública. Según proyecciones cartográficas se estima que al año se presentan 96 millones de casos sintomáticos de dengue en el mundo, de éstos el 14 % corresponden al continente Americano (3). En Colombia durante el periodo 2006-2010, el promedio anual de casos de dengue fue 65 972, correspondiendo el 2010 al año de mayor epidemia con 151 774 casos de los cuales 5 420 fueron dengue grave. Fallecieron 174 personas por esta causa (4). El departamento de Antioquia en el 2010 notificó 26 410 casos de dengue, el 1,6 % (431) de éstos fueron clasificados como dengue grave (5).

El espectro clínico de la infección por el virus del dengue es amplio, desde formas clínicas inaparentes o leves a severas que pueden comprometer la vida del paciente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la infección por el virus del dengue como dengue con o sin signos de alarma y dengue grave. Dengue grave se caracteriza por extravasación grave

del plasma que conduce a choque, acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria, hemorragias graves y compromiso de órganos como miocarditis, encefalitis, hepatitis (AST o ALT son superiores a 1000 UI (6).

La presencia del virus del dengue en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la producción intratecal de anticuerpos específicos han permitido demostrar que el DENV puede afectar el sistema nervioso central (SNC) (Revisado en 7). Además hay reportes cada vez más frecuentes de enfermedad neurológica asociada a la infección por DENV (8-13), correspondiendo la encefalitis a la complicación neurológica más frecuente.

Dada la elevada transmisión de dengue en el departamento de Antioquia y el escaso conocimiento de la frecuencia de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, se realizó un estudio ecológico de series de tiempo con el fin de explorar la posible relación entre la tasa de incidencia de infección por el virus del dengue y la tasa de incidencia de enfermedades neurológicas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio ecológico, exploratorio, de series de tiempo, basado en datos de fuente secundaria. El área de estudio fue el departamento de Antioquia,

ubicado en el noroccidente de Colombia, y agrupa 125 municipios. La población del departamento para el 2010, es de 6 065 846 habitantes (14). El período de estudio fue de cinco años (2006 a 2010)

Recolección de la información

Las bases de datos utilizadas para el desarrollo del presente estudio se describen a continuación:

1) La base de datos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica. La fuente de la información de esta base de datos fueron los Registros Individuales de Prestación de Servicios (RIPS) de morbilidad de consulta, urgencias y hospitalización de Instituciones Prestadoras de Salud del departamento de Antioquia. La codificación de la morbilidad se rigió por la Clasificación Internacional de Enfermedades 10°

(CIE 10°) (15). Esta base de datos fue suministrada por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia (DSSA).

2) La base de datos de los casos de dengue. La fuente de la información de los casos de dengue es el Sistema de Vigilancia epidemiológica (SIVIGILA) (5).

Para el presente estudio, se incluyeron los diagnósticos de enfermedad neurológica de etiología viral, o no especificada y se excluyeron los diagnósticos de enfermedad neurológica de etiología bacteriana, metabólica, endocrina, química, tumoral, por lesión y evolución crónica, para un total de 23 diagnósticos neurológicos incluidos. Los diagnósticos neurológicos se agruparon en dos categorías denominadas “Encefalitis y Meningitis” y “Enfermedad neuromuscular”. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Diagnósticos neurológicos seleccionados según CIE-10.

<i>Código</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Grupo</i>
A86X	Encefalitis viral no especificada	
A852	Encefalitis viral transmitida por artrópodos sin otra especificación	
A838	Otras encefalitis virales transmitidas por mosquitos	
A879	Meningitis viral sin otra especificación	
A89X	Infección viral del sistema nervioso central no especificada	
G030	Meningitis apiógena	“Encefalitis y Meningitis”
G040	Encefalitis aguda diseminada	
G048	Otras encefalitis mielitis y encefalomielitis	
G049	Encefalitis mielitis y encefalomielitis no especificadas	
G051	Encefalitis mielitis y encefalomielitis en enfermedades virales clasificadas en otra parte	
G369	Desmielinización diseminada aguda sin otra especificación	
G578	Otras mononeuropatías del miembro inferior	
G588	Otras mononeuropatías especificadas	
G589	Mononeuropatía no especificada	
G610	Síndrome de Guillain-Barre	
G64X	Otros trastornos del sistema nervioso periférico	
G810	Hemiplejia flácida	“Enfermedad neuromuscular”
G819	Hemiplejia no especificada	
G820	Paraplejia flácida	
G830	Diplejia de los miembros superiores	
G831	Monoplejia del miembro inferior	
G833	Monoplejia no especificada	
G838	Otros síndromes paralíticos especificados	

Análisis de los datos

Las bases de datos se realizaron en Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA). El procesamiento de la información se hizo en Statistical Package for the Social Sciences, SPSS (SPSS®, versión 21, Inc.01., Chicago, ILL). Se analizó la relación entre la variable independiente, la tasa de incidencia de dengue por 1 millón de habitantes, con la variable dependiente, la tasa de incidencia por 1 millón de habitantes de los dos grupos de enfermedades neurológicas seleccionadas “Encefalitis y Meningitis” y “Enfermedad neuromuscular”. A los datos se les calcularon la media, la desviación estándar, los valores mínimo y máximo, la

mediana y el rango intercuartílico (Q1-Q3). Se calculó en coeficiente de correlación no paramétrico, Rho de Spearman. Se aceptó un nivel de significancia > 0,05.

Resultados

La mediana de la tasa de incidencia de los casos de dengue durante el período 2006-2010 fue de 645,7, (Q1-Q3 = 184,3-2 657,5). La mediana de tasa de incidencia de “Encefalitis y Meningitis” fue 11,02 (Q1-Q3 =10,3-16,7) y la mediana de la tasa de incidencia de “Enfermedad neuromuscular” fue 19,6, (Q1-Q3 = 17,04-20,01). (Ver tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos neurológicos seleccionados según CIE-10.

Grupo de enfermedad	Media ± DE	Mínimo	Máximo	Mediana (Q1-Q3)
Dengue	1 265,9 ± 1 757,4	154,4	4353,9	645,7 (184,3-2657,5)
"Encefalitis y Meningitis"	13,03 ± 3,4	9,8	17,2	11,02 (10,3-16,7)
"Trastornos Neuromusculares"	18,7 ± 1,9	15,4	20,1	19,6 (17,04-20,01)

^aTasa de incidencia x 1 000 000 de habitantes. ^b Rango intercuartílico

La cinética de la tasa de incidencia de dengue muestra un leve ascenso en el segundo año de estudio para luego descender en el 2008 y ascender en 2009 y 2010 con una tasa de incidencia en este último año 85 % más elevada que la observada al inicio del periodo. La tasa de incidencia mayor en el grupo de “Encefalitis y Meningitis” se presentó en el 2006, desciende en 2007 y 2008, para luego ascender en el 2009. Este ascenso continúa en 2010, pero es inferior al del inicio del periodo. La tasa de incidencia del grupo de “Enfermedad neuromuscular” es elevada al inicio del periodo de estudio, luego desciende en el 2007 y 2008,

comienza un ascenso en el 2009 que continua en el 2010. Ver Figura 1 y Figura 2.

Durante el período de estudio se observó una correlación positiva entre la tasa de incidencia de dengue y la tasa de incidencia de “Encefalitis y Meningitis” y de “Enfermedad neuromuscular”. Esta correlación no fue estadísticamente significativa (Rho de Spearman = 0,300, p= 0,624; Rho de Spearman = 0,600, p = 0,285, para “Encefalitis y Meningitis” y “Enfermedad neuromuscular” respectivamente). (Ver Figura 1 y Figura 2).

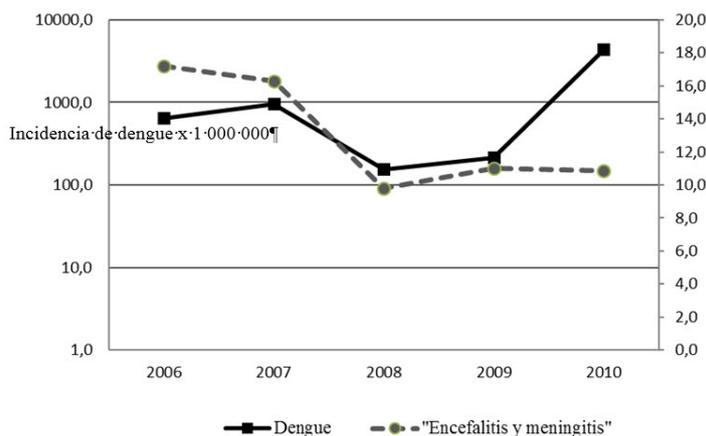


Figura 1. Relación entre la tasa de incidencia de dengue con la tasa de incidencia de “Encefalitis y Meningitis”. Antioquia 2006-2010.

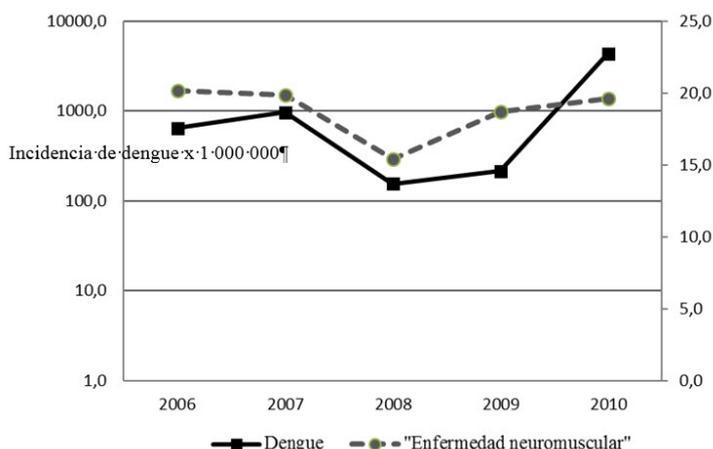


Figura 2. Relación entre la tasa de incidencia de dengue con la tasa de incidencia de "Encefalitis y Meningitis". Antioquia 2006-2010.

Discusión

Se realizó un estudio ecológico de series de tiempo con el objetivo de explorar la relación entre la tasa de incidencia de dengue y la tasa de incidencia de algunas enfermedades neurológicas clasificadas en dos categorías "Encefalitis y Meningitis" y "Enfermedad neuromuscular", encontrándose una similitud entre las tasas de dengue y "Encefalitis y Meningitis" durante dos años y durante tres años para el grupo de "Enfermedad neuromuscular", durante los cinco años de estudio. Relación que no fue estadísticamente significativa.

Cada vez hay mayor número de reportes en la literatura de complicaciones neurológicas relacionadas con infección por el virus del dengue. En la India se han descrito casos de Apoplejía pituitaria (8), epilepsia parcial continua por encefalitis (16), síndrome de Guillain-Barré (10), encefalitis (17), cuadriparesia hipotasémica aguda (18), cuadriparesia debido a una miopatía compresiva por un hematoma (9). En un estudio de 799 casos de dengue encontrando manifestaciones neurológicas en el 2,6 %. Los diagnósticos neurológicos fueron hipopotasemia con tetraparesia, miositis, encefalopatía y hemorragia intracraneal (19). Otros estudios en Asia han reportado casos de parálisis motora hipotasémica y parálisis flácida aguda (20), síndrome de Guillain-Barre, encefalopatía, mononeuropatía, neuropatía desmielinizante y mielitis (21), meningitis con o sin encefalitis (22), encefalitis y mielitis (23). Otras manifestaciones como neuritis óptica bilateral, síndrome cerebeloso, mielitis transversa y parálisis del nervio craneal fueron reportadas en un estudio en Sri Lanka (24) y síntomas de parkinsonismo (25).

En Brasil 48,8 % de 84 casos confirmados de dengue demostraron algún tipo de compromiso neurológico (7). En 913 casos de dengue hemorrágico en Colombia, 5,3 % tuvieron complicaciones de tipo neurológico como encefalopatía y encefalitis (26). Estas manifestaciones pueden incrementar la morbilidad y la mortalidad.

Los mecanismos propuestos de la patogénesis de la enfermedad neurológica son por el daño directo del virus (7, 27, 28), por efectos de las complicaciones sistémicas de la infección por dengue como edema cerebral, hemorragia intracerebral, hipoperfusión, acidosis metabólica e hipocalcemia (Revisado en 19) y por respuesta autoinmune (29). Los síntomas neurológicos se presentan entre 2 a 30 días después del inicio de la fiebre (revisado en 30).

En el presente estudio no se pudo obtener una comprobación estadísticamente significativa de la relación entre la tasa de incidencia de dengue y la tasa de incidencia de enfermedad neurológica, aunque la tendencia en los años 2007, 2008 y 2009 para la categoría "Encefalitis y Meningitis" y la tendencia en los años 2007, 2008, 2009 y 2010 para "Enfermedad neuromuscular" fueron similares a la de dengue. Una posible explicación es que el número de casos de enfermedad neurológica a consecuencia de la infección por dengue no fueron suficientes para demostrar una correlación estadísticamente significativa. Sin embargo los hallazgos de este estudio son un indicio que sugiere la vigilancia de los pacientes con dengue para la detección de complicaciones neurológicas, y también lo contrario, en pacientes con enfermedad neurológica de países endémicos se debe incluir el diagnóstico de dengue como agente causal.

El presente estudio fue un primer acercamiento para explorar la relación entre dengue y enfermedades neurológicas bajo el enfoque metodológico de un estudio ecológico de series de tiempo, teniendo en cuenta sus limitaciones: “La inferencia causal de este tipo de análisis de series de tiempo puede ser limitada debido a cambios en los criterios diagnósticos de enfermedad y por dificultades provenientes de los periodos de latencia entre la exposición y los efectos o de la medición de la exposición” (31), por lo cual se debe tener precaución en la interpretación de los resultados. Por lo tanto es necesario realizar estudios prospectivos con otras metodologías de investigación que permitan buscar la relación de la infección por el virus del dengue con enfermedades neurológicas.

Agradecimientos

Se agradece al personal de la Oficina de Información de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia por brindar las bases de datos de las enfermedades neurológicas.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaramos que no existen conflictos de intereses en la realización y difusión de este trabajo.

Financiación

Este proyecto fue financiado por el Instituto Colombiano de Medicina Tropical.

Referencias

1. Chang GJ. Molecular biology of dengue viruses. Gubler DJ, Kuno G, editores. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. London: CAB International. 1997:175–198.
2. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenoghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82:128-135. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0346.
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496(7446):504-507. doi: 10.1038/nature12060.
4. Instituto Nacional de Salud. Estadísticas en Salud Pública. Vigilancia rutinaria. Fecha de consulta: 10 de febrero de 2014. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=82534#>.
5. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Eventos en Salud Pública. Dengue. Fecha de consulta; 12 de julio de 2014. Disponible en: <http://www.dssa.gov.co/index.php/estadisticas/eventos-en-salud-publica>.
6. World Health Organization. Dengue, guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Edition 2009.
7. Araújo FM, Araújo MS, Nogueira RM, Brilhante RS, Oliveira DN, Rocha MF, et al. Central nervous system involvement in dengue: a study in fatal cases from a dengue endemic area. *Neurology* 2012; 78:736-742.
8. Kumar V, Kataria R, Mehta VS. Dengue hemorrhagic fever: a rare cause of pituitary tumor hemorrhage and reversible vision loss. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59:311-312.
9. Verma SP, Himanshu D, Tripathi AK, Vaish AK, Jain N. An atypical case of dengue haemorrhagic fever presenting as quadriparesis due to compressive myelopathy. *BMJ Case Rep* 2011; 25:2011. pii: bcr1020103421. doi: 10.1136/bcr.10.2010.3421.
10. Chaudhary SC, Mohanty D, Sonkar SK, Gupta DK, Gupta A. Unusual manifestation of dengue fever. *BMJ Case Rep* 2011; 2011. pii: bcr0220113839. doi: 10.1136/bcr.02.2011.3839.
11. Rao S, Kumar M, Ghosh S, Gadpayle AK. A rare case of dengue encephalitis. *BMJ Case Rep* 2013; 2013. pii: bcr2012008229. doi: 10.1136/bcr-2012-008229
12. Koshy JM, Joseph DM, John M, Mani A, Malhotra N, Abraham GM, et al. Spectrum of neurological manifestations in dengue virus infection in Northwest India *Trop Doct* 2012; 42:191-194.
13. Withana M, Rodrigo C1, Chang T, Karunanayake P, Rajapakse S. Dengue fever presenting with acute cerebellitis: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7:125. doi: 10.1186/1756-0500-7-125.
14. DANE. Boletín Censo general 2005. Fecha de consulta: 22 de agosto de 2014. Disponible en: https://www.dane.gov.co/files/censo2005/PERFIL_PDF_CG2005/05000T7T000.PDF
15. Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional de enfermedades CIE 10. Fecha de consulta: 17 de Marzo 2013. Disponible en : http://seguropopular.guanajuato.gob.mx/archivos/documentos_diversos/cie10_volumen1.pdf

16. Verma R, Varatharaj A. Epilepsia partialis continua as a manifestation of dengue encephalitis. *Epilepsy Behav* 2011; 20:395-397
17. Rao S, Kumar M, Ghosh S, Gadpayle AK. A rare case of dengue encephalitis. *BMJ Case Rep* 2013; 2013. pii: bcr2012008229. doi: 10.1136/bcr-2012-008229
18. Roy A, Tripathi AK, Verma SP, Reddy H, Jain N. Acute hypokalaemic quadripareisis in dengue fever. *BMJ Case Rep* 2011; 27.
19. Koshy JM, Joseph DM, John M, Mani A, Malhotra N, Abraham GM, Pandian J. Spectrum of neurological manifestations in dengue virus infection in Northwest India. *Trop Doct* 2012; 42:191-194.
20. Gupta DK, Vaish AK, Arya RK, Chaudhary SC. Hypokalaemic quadripareisis: an unusual manifestation of dengue fever. *BMJ Case Rep* 2011; 17.
21. Ratnayake EC, Shivanthan C, Wijesiriwardena BC. Diaphragmatic paralysis: a rare consequence of dengue fever. *BMC Infect Dis* 2012; 22:12-46.
22. Goswami RP, Mukherjee A, Biswas T, Karmakar PS, Ghosh A. Two cases of dengue meningitis: a rare first presentation. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6:208-211.
23. Murthy J. Neurological complications of dengue infection. *Neurol India* 2010; 58:581-584. doi: 10.4103/0028-3886.68654.
24. Weeratunga PN, Chandragomi Caldera M, Gooneratne IK, Gamage R, Perera P. Neurological manifestations of dengue: A cross sectional study. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12:189-193. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.11.001. Epub 2013.
25. Azmin S, Sahathevan R, Suehazlyn Z, Law ZK, Rabani R, Nafisah WY, et al. Post-dengue parkinsonism. *BMC Infect Dis* 2013; 13:179. doi: 10.1186/1471-2334-13-179.
26. Méndez A, González G. Abnormal clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in children. *Biomedica* 2006; 26:61-70.
27. Velandia-Romero ML1, Acosta-Losada O, Castellanos JE. In vivo infection by a neuroinvasive neurovirulent dengue virus. *J Neurovirol* 2012; 18:374-387. doi: 10.1007/s13365-012-0117-y. Epub 2012 Jul 24.
28. Solomon T, Mallewa M. Dengue and other emerging flaviviruses. *J Infect* 2001; 42:104-115.
29. Saraya A, Mahavihkanont A, Shuangshoti S, Sittidetboripat N, Deesudchit T, Callahan M, et al. Autoimmune causes of encephalitis syndrome in Thailand: prospective study of 103 patients. *BMC Neurol* 2013; 13:150. doi: 10.1186/1471-2377-13-150.
30. Puccioni-Sohler M, Rosadas C, Cabral-Castro MJ. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71:667-671. doi: 10.1590/0004-282X20130147.
31. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud pública Méx.* 2000; 42:533-538.
32. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 147:783.