

ARTÍCULO ORIGINAL

# Corredores endémicos de infecciones gastrointestinales por *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. en pacientes pediátricos de un hospital de Buenos Aires

Molinari, César<sup>1\*</sup>; Aversa, Tatiana<sup>1</sup>; Rial, María José<sup>1</sup>; Sevilla, Eugenia<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Promoción y Protección, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\*Contacto: Molinari, César. Laboratorio de Microbiología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, Av. Montes de Oca 40 (C1270AAN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; cesaromolinari@gmail.com.

## Resumen

Introducción: la diarrea sanguinolenta bacteriana presenta mayor incidencia en verano y constituye una de las principales causas de internación en menores de 5 años. Para evaluar la situación de estas infecciones, es útil disponer de corredores endémicos. Objetivos: confeccionar los corredores endémicos para infecciones gastrointestinales por *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. en pacientes menores de 14 años. Comparar el número de casos resultantes con los obtenidos entre mayo de 2018 y mayo de 2019. Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. Se seleccionaron todos los pacientes ambulatorios menores de 14 años con diagnóstico de diarrea sanguinolenta y coprocultivos con aislamiento de *Shigella* spp. o *Campylobacter* spp., durante el período comprendido desde la semana epidemiológica [SE] 19 de 2018 hasta la SE 19 de 2019. Resultados: durante el período analizado para *Shigella* spp. la mayoría de los casos se mantuvo en zona de éxito, excepto en la SE 42 (octubre) de 2018 en que éstos alcanzaron zona de alerta. En la SE 3 (enero) de 2019, el número de casos alcanzó la zona de epidemia. Respecto de *Campylobacter* spp., la cantidad de casos se mantuvo predominantemente bajo la zona de seguridad, excepto en las SE 1 (enero) y SE 12 (marzo), en las que se ubicó en zona de alerta, y en las SE 5 (enero), SE 14 y SE 16 (abril), que alcanzó zona de epidemia. Discusión: si bien durante varias SE el número de casos de disentería se encuentra bajo la zona de seguridad, eventualmente, se producen incrementos que escaparían a esta zona y que deberían ser vigilados para reconocer probables brotes.

**Palabras clave:** *Shigella*, *Campylobacter*, pediatría, disentería, diarrea con sangre, corredor endémico.

## Endemic corridors of gastrointestinal infections by *Shigella* spp. and *Campylobacter* spp. in pediatric patients of a hospital in Buenos Aires, Argentina.

## Abstract

Introduction: Bacterial dysentery is endemic in places where the weather is tropical and warm. The incidence is greater during the summer and represents one of the main causes of hospitalization in children under 5 years old. To evaluate the situation of these infections, it is useful to study endemic corridors. Objectives: Draft the endemic corridors for gastrointestinal infections caused by *Shigella* spp. and *Campylobacter* spp. in patients under the age of 14 of a hospital of Buenos Aires, Argentina, and analyze the expected cases from the 19th epidemiologic week (EW19) of 2018 until the EW19 of 2019. Materials and methods: This study is retrospective, observational, cross-sectional and descriptive. All the outpatients below 14 years old diagnosed with dysentery and stool culture in which *Shigella* spp. or *Campylobacter* spp. were isolated from EW19 of 2018 until EW19 of 2019 were selected for the study. Results: Regarding *Shigella* spp, most of the cases remained in the success zone, except in EW42 (October) 2018, when they reached the alert zone. In EW3 (January) 2019, the number of cases reached the epidemic zone. Regarding *Campylobacter* spp., the number of cases reached the epidemic zone in EW5 (January), EW14 and EW16 (April). During the rest of the EW, the number of cases remained predominantly under the security zone, except in EW1 (January) and EW12 (March), during which they remained in the alert zone. Discussion: Although the number of cases of dysentery was below the security zone during several weeks, increases in the number of cases exceeding this zone were detected and should be monitored to identify possible outbreaks.

**Key words:** *Shigella*, *Campylobacter*, pediatrics, dysentery, bloody diarrhea, endemic corridors.

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, 1.9 millones de niños menores de 5 años de edad fallecen a causa de diarrea anualmente, fundamentalmente, en los países en desarrollo. Esta cifra corresponde al 18% de todas las muertes de niños menores de cinco años y significa que más de 5000 niños mueren cada día como resultado de enfermedades diarreicas [1].

Cada niño menor de 5 años de edad presenta un promedio de tres episodios anuales de diarrea aguda. A nivel mundial, en este grupo etario, la diarrea es la segunda causa de muerte (después de la neumonía) y presenta como complicación más importante la deshidratación, que puede llegar a ser grave, en especial en niños menores de 1 año o en aquellos niños que presentan desnutrición o inmunocompromiso [1, 2].

La diarrea sanguinolenta o disentería es la diarrea que presenta moco y sangre visible en la materia fecal. Su duración suele ser menor que 7 días y puede extenderse hasta 14 días. Cuando su etiología es bacteriana, el cuadro clínico cursa con fiebre alta, que puede ser mayor o igual a 40°C, dolor abdominal y, en algunos casos, compromiso del sistema nervioso central. Es endémica en climas tropicales y templados, presenta mayor incidencia en verano y constituye una de las principales causas de internación en niños menores de 5 años [3]. Según el boletín epidemiológico semanal de la ciudad de Buenos Aires emitido el 1 de marzo de 2019, se notificaron 57 casos de diarrea sanguinolenta en la ciudad, con una tasa de 1,9 por 100.000 habitantes en el año 2018.

Es ampliamente aceptado el hecho de que, en países en desarrollo, dos de los principales agentes etiológicos de diarrea con sangre en pacientes pediátricos son *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp [5]. La casuística de diarreas bacterianas en el Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HG NPE) de la Ciudad de Buenos Aires mostró que, entre marzo de 2013 y diciembre de 2016, *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. fueron los microorganismos con más prevalencia en pacientes menores de 5 años [6].

La Shigelosis afecta a 164,7 millones de personas por año con 1,1 millones de muertes asociadas; cerca de 163,2 millones de casos anuales se producen en los países en desarrollo y 69 % de los pacientes son niños menores de cinco años [5]. En los países en desarrollo, la alta incidencia de *Shigella* spp. es atribuida, generalmente, a la falta de agua potable, saneamiento deficiente, desnutrición y costo del tratamiento antibiótico. La transmisión es, comúnmente, la vía fecal - oral, que se ve favorecida por la inadecuada higiene de manos y el contacto persona - persona. En el HG NPE, *Shigella* spp. resultó ser el entero:patógeno que causó más internaciones por diarrea en el período de diciembre de 2017 a febrero de 2018. La infección en menores de 2 años de edad, en general, fue más grave, requirió más días de internación y, además, el 15 % de los pacientes internados por diarrea con sangre no contaba con agua de red ni cloacas en

sus domicilios [7].

La mayoría de las infecciones humanas por *Campylobacter* spp. son esporádicas [8], sin embargo, en varios países, existe un pico estacional en la distribución de las infecciones durante los meses de verano [9,10]. Se han identificado varios factores de riesgo asociados, entre los que se describieron consumo y manipulación de aves de corral y cerdos, consumo de agua no segura y de leche no pasteurizada [11].

La vigilancia epidemiológica provee información actualizada y oportuna sobre los problemas de salud y sus condicionantes, lo que permite definir acciones de prevención y control. Para la detección de brotes o epidemias, es útil disponer de corredores endémicos, que indican el número de casos esperados para un cuadro infeccioso en un momento determinado. Los corredores endémicos son herramientas estadísticas que se construyen a partir del número de casos por semana epidemiológica, durante un período no menor que 5 años [12]. Para la confección del corredor endémico, es necesario que se cumplan las siguientes premisas: no debe modificarse la metodología diagnóstica utilizada; no debe variar significativamente el tamaño poblacional y tampoco debe ocurrir ningún brote o epidemia durante el período con el que se construye el corredor.

En nuestro país, el Sistema integrado de Información Sanitaria Argentina (SIISA), a través de su sistema de registro SNVS 2.0, se ocupa de la notificación y el seguimiento de eventos de importancia sanitaria con la finalidad de intervenir precozmente en su prevención y/o control. El registro se realiza de manera nominalizada y agrupada para el seguimiento de eventos en el tiempo [13]. Dado que nuestro hospital participa en la carga de registros, se pudo obtener la información agrupada por semana epidemiológica que permitió realizar este trabajo.

Los objetivos de este estudio fueron confeccionar los corredores endémicos para infecciones gastrointestinales por *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. en pacientes pediátricos menores de 14 años, describir su comportamiento epidemiológico y analizar el número de casos registrados entre mayo de 2018 y mayo de 2019, utilizando el corredor endémico para ambos microorganismos.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de corte transversal.

### Elaboración del canal endémico

Un corredor o canal endémico es un instrumento epidemiológico que permite ver representada gráficamente la incidencia actual de una patología sobre la incidencia histórica de la misma, dando lugar a la detección temprana de cifras anormalmente altas (o bajas) de los casos de la enfermedad en estudio. En el corredor, se definen cuatro zonas: la zona de éxito: involucra el número de casos por debajo del cuartil inferior, la zona de seguridad: incluye el nú-

mero de casos que está dentro del cuartil inferior, la zona de alerta: abarca el número de casos que se ubican dentro de la mediana y la zona epidémica o zona de brote: representa el número de casos que se ubican en el cuartil superior [12] (Figuras 1 y 2).

La interpretación del corredor se realiza de la siguiente manera: un valor ubicado en la zona de éxito indica que el número de casos de infecciones gastrointestinales para esa semana presenta una frecuencia menor que la esperada. Uno ubicado en la zona de seguridad indica que el número de casos para esa semana presenta un comportamiento estable. Un valor ubicado en la zona de alerta indica que el número de casos obtenidos para esa semana presenta una frecuencia que está por encima de lo esperado y es necesario estudiar la situación para determinar si corresponde a un comportamiento aleatorio o está comenzando un período de brote. Un valor ubicado en la zona de epidemia indica que el número de casos de infecciones gastrointestinales para esa semana presenta una situación que requiere acciones inmediatas de control.

Una semana epidemiológica (SE) es el período en que se agrupan los eventos epidemiológicos y su duración es, generalmente, de una semana. Los 365 días del año se agrupan en 52 SE. La importancia de la división y, sobre todo, de la utilización de las SE radica en que permite la comparación de eventos epidemiológicos sucedidos en determinado año o período dentro de un año con los de años previos. Las SE inician un día domingo y terminan un sábado [13].

### Población seleccionada

Se seleccionaron todos los pacientes menores de 14 años con diagnóstico de disentería o diarrea con sangre de origen ambulatorio y con coprocultivos con aislamiento de *Shigella* spp o *Campylobacter* spp. en el Laboratorio de Microbiología del HGNPE, desde mayo de 2018 a mayo de 2019 (SE 19) y se consideró solamente un aislamiento por paciente en la misma SE.

### Metodología

Los datos demográficos de los pacientes y los resultados de los coprocultivos fueron extraídos del sistema informático del Laboratorio de Microbiología del HGNPE, COPERNICO (BioMérieux®). Todos los resultados y observaciones fueron registrados en formularios de recolección y de análisis de datos confeccionados en una planilla de cálculo de Microsoft Excel.

Los corredores endémicos fueron realizados mediante planilla de cálculo de Microsoft Excel, utilizando el método de cuartiles para establecer las zonas de seguridad, de éxito y de alerta [12]. Tanto para la confección de los mismos como para el análisis posterior, se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de disentería o diarrea con sangre de origen ambulatorio que tuvieron coprocultivos con aislamiento de *Shigella* spp. o *Campylobacter* spp. en el Laboratorio de Microbiología del HGNPE, durante un período de 6 años, desde enero de 2013 a mayo de 2019, consideran-

do sólo un aislamiento por paciente en la misma SE. Luego se analizó el período de mayo de 2018 a mayo de 2019, utilizando el corredor obtenido.

Las muestras de materia fecal fueron recibidas en frasco estéril sin conservantes o en medio de transporte Stuart (Meusser®). A todas las muestras se les realizó una observación directa utilizando objetivo de 40X y, posteriormente, fueron sembradas en: agar base Columbia sangre (Oxoid®) con 5 - 10 % de sangre de humana, agar eosina-azul de metileno (Levine) (Oxoid®) agar xilosa - lisina - desoxicolato (XLD) (Oxoid®), agar Mac conkey con sorbitol (Oxoid®) y agar para aislamiento de *Campylobacter* spp., *Campylobacter* agar base CM0689 (Oxoid®) suplementado con Modified Preston selective supplement SR0204 y 8 - 10 % de sangre humana. Todas las placas se incubaron 48 horas a 37°C, en atmósfera común, a excepción de las utilizadas para el aislamiento de *Campylobacter* spp., que fueron incubadas durante 48 hs a 42°C en microaerofilia (CampyGenOxoid®) Para la identificación de género y especie, se realizaron pruebas bioquímicas convencionales y con el sistema automatizado Vitek® 2 (BioMérieux®), utilizando las tarjetas VITEK 2 N y VITEK 2 NH y confirmación serológica para *Shigella sonnei/flexneri* BD Difco Shigella Antiserum Poly Group B/D.

Es de destacar que, durante el período analizado, no se modificó ninguna de las técnicas de estudio microbiológico ni existieron situaciones de brote que hubiesen afectado la construcción del corredor.

### Resultados

En el presente estudio, se elaboraron los corredores endémicos para infecciones gastrointestinales por *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. en pacientes pediátricos menores de 14 años, mediante el método de cuartiles [12], y se definieron los límites de control que permitieron analizar el período de estudio. Los límites de control conformaron las siguientes zonas: la zona de éxito, por debajo de la curva inferior; la zona de seguridad, entre la curva inferior y la media; la zona de alerta, entre la curva media y la superior, y la zona de epidemia, por encima de la curva superior.

En la tabla 1, se observan la cantidad de muestras estudiadas, el número de aislamientos positivos y el porcentaje de prevalencia de cada año para los dos enteropatógenos estudiados.

En el análisis del corredor endémico semanal de diarrea sanguinolenta causada por *Shigella* spp. 2018/2019 (Ver Figura 1), se observó que, durante el período analizado de 2018 SE 19 (mayo) - SE 52 (diciembre), la cantidad de casos se mantuvo, mayoritariamente, en zona de éxito, excepto en la SE 42 (octubre), que alcanzó zona de alerta. Durante el período analizado de 2019 SE 1 (enero) - SE 19 (marzo), se observó que, durante la SE 3 (enero), el número de casos alcanzó la zona de epidemia - brote, pero luego, en la SE 4 (enero), descendió bruscamente a zona de seguridad. Durante el resto del período, el número de casos se ubicó entre zona de seguridad y de alerta.

**Tabla I.** Aislamientos de *Shigella spp.* y *Campylobacter spp.* en coprocultivos de pacientes con diagnóstico de diarrea con sangre de origen ambulatorio.

Año	<i>Shigella spp.</i>		<i>Campylobacter spp.</i>		Analizados (N)
	Positivos (N)	Prevalencia (%)	Positivos (N)	Prevalencia (%)	
2013	168	19	82	9	869
2014	186	21	79	9	882
2015	133	17	60	8	799
2016	149	18	62	8	820
2017	156	19	64	8	830
2018	162	20	73	9	824

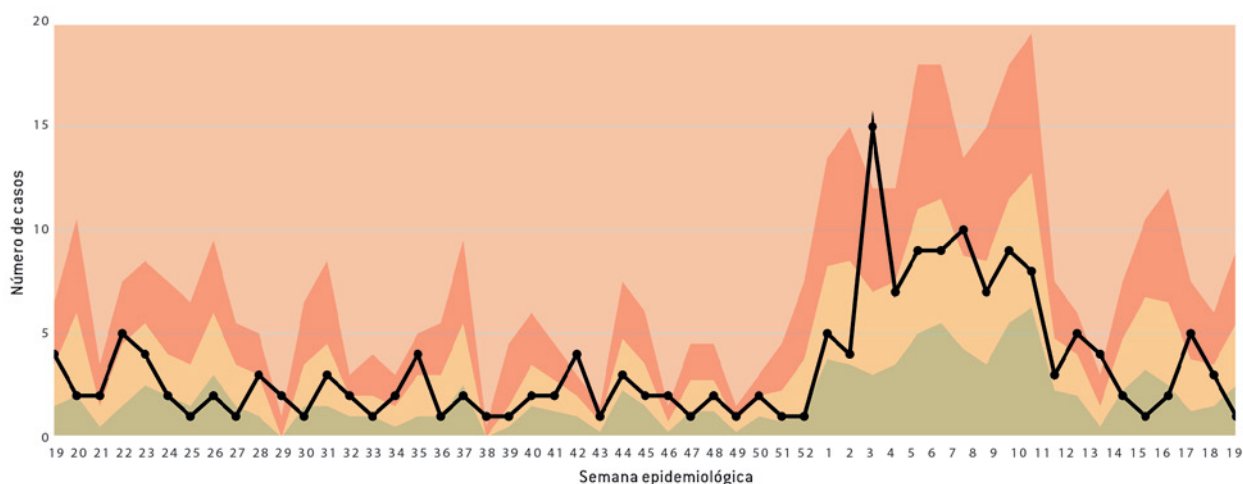
Respecto de *Campylobacter spp.* (Figura 2), se observó que el número de casos alcanzó la zona de epidemia - brote en: SE 5 (enero), SE 14 (abril), SE 16 (abril) y SE 48 (noviembre). Durante el resto de las semanas analizadas, la cantidad de casos se mantuvo predominantemente por debajo de la zona de seguridad, a excepción de las SE 1 (enero), SE 25 (junio), SE 35 (agosto) y SE 39 (septiembre) en las que el número de casos se ubicó en zona de alerta

### Discusión

La elaboración de corredores endémicos constituye una herramienta fundamental que permite reunir información para conocer la conducta o historia natural de las enfermedades y para detectar precozmente cifras anormales de casos [12, 15]. El principio fundamental del corredor implica que la vigilancia debe ser una práctica continua donde estén involucradas tanto la vigilancia clínica como la del laboratorio. Sin

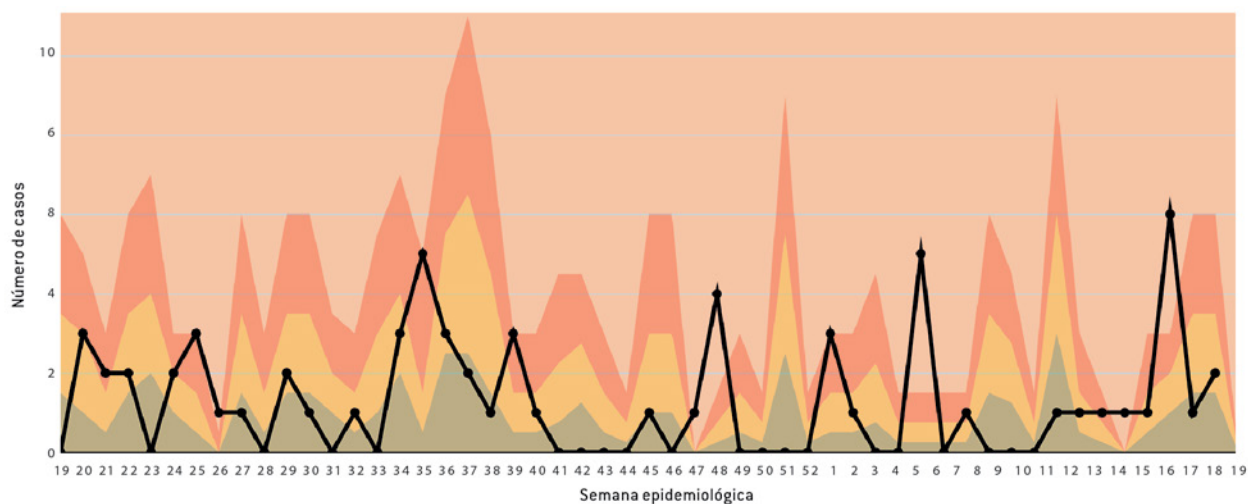
embargo, dado que la investigación de un brote es retrospectiva, se requiere que la recolección de los datos se realice en un período lo más cercano posible a la ocurrencia del evento, de manera de poder optimizar los recursos disponibles y tomar las medidas necesarias para su control y prevención.

Consideramos de suma importancia contar con corredores endémicos propios que grafiquen la dinámica de estas infecciones, dado el impacto que tienen las mismas en nuestro medio y en la población involucrada. Aunque en nuestro análisis, durante varias semanas epidemiológicas, el número de casos de diarrea sanguinolenta por *Shigella spp.* o por *Campylobacter spp.* se ubicó en la zona de éxito, se observa que, eventualmente, se registran incrementos en el número de casos que sobrepasan esta zona e incluso alcanzan niveles de brote o epidemia. Dado que estos niveles se abandonan rápidamente, nos permitimos suponer que estos incrementos en el número de casos se dan debido a cambios aleatorios que

**Figura 1.** Corredor endémico semanal, diarrea sanguinolenta causada por *Shigella spp.*

► Color verde, zona de éxito; amarillo, zona de seguridad; rojo, zona de alerta; rosa, zona epidemia-brote. Línea negra: aislamientos de *Shigella spp.* en el período comprendido entre SE 19 del año 2018 y SE 19 del año 2019.

**Figura 2.** Corredor endémico semanal, diarrea sanguinolenta por *Campylobacter* spp.



► Verde, zona de éxito; amarillo, zona de seguridad; rojo, zona de alerta; rosa, zona epidemia-brote. Línea negra: aislamientos de *Campylobacter* spp. en el período comprendido desde SE 19 del año 2018 a SE 19 del año 2019.

responden a variables de índole operativa, pero que, sin embargo, deben ser vigilados para reconocer probables brotes.

El corredor de *Shigella* spp. (Figura 1) muestra un pico que comienza en la SE 52 y finaliza en la SE 15. Esto indica que, durante esas semanas, existe un marcado aumento de casos. Dado que esas semanas corresponden a la época de verano y que *Shigella* spp. se transmite de persona a persona a través de la ruta fecal - oral y de agua contaminada [4-6], este aumento de casos, en esa época del año, podría deberse principalmente a que existe un mayor uso estacional de agua no segura (es decir, no apta microbiológicamente) para consumo o uso recreacional y que sumado a la falta de adhesión a las medidas de higiene de manos hacen que *Shigella* spp alcance el mayor número de casos en verano, como ocurre en los países en vías de desarrollo [3-4]. Es importante reconocer la existencia de factores ambientales, porque se pueden instaurar medidas de saneamiento que reduzcan la exposición de la población vulnerable a las infecciones gastrointestinales.

En cuanto al corredor de *Campylobacter* spp. (Figura 2), muestra picos agudos reiterados a lo largo del año. Sobre la base de esto, podemos suponer que, a diferencia de lo que ocurre con *Shigella* spp., en el comportamiento epidemiológico de *Campylobacter* spp., no existe un marcado aumento de casos durante el verano. Dado que *Campylobacter* spp. se transmite a través de la ruta fecal - oral, pero también a través del consumo de alimentos contaminados [9-11], podríamos suponer que, en nuestro medio, a diferencia de lo que ocurre en países desarrollados [11], esta última vía de transmisión tendría más relevancia en la infección por *Campylobacter* spp. que la vía asociada al uso de agua recreacional no segura.

Se debe recordar que, aunque exista un aumento en el número de casos con respecto a los esperados, esto no siempre

es indicativo de brote, ya que el número reportado puede verse incrementado por cambios en el procedimiento de reporte local, cambios en la definición de caso o mejora en los procedimientos diagnósticos, entre otros factores.

#### Agradecimientos

Se agradece especialmente a la Dra. Marisa Almuzara de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (FFYB-UBA) por su importante colaboración.

#### Referencias bibliográficas

- [1]. Farthing M, Salam M, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E et al. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. Diarrea aguda en adultos y niños: una perspectiva mundial. Febrero de 2012. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-spanish-2012.pdf>
- [2]. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases. Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. JPGN 2014 Jul;59(1):132-152.
- [3]. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades diarreicas. Nota descriptiva. 2 de mayo 2017. Disponible en: [www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease)
- [4]. Fletcher SM, McLaws ML, Ellis JT. Prevalence of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: systematic review and meta-analysis. J Public Health Res. 2013; 2(1):42-53.
- [5]. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swedlow

- DL, Sansonetti PJ et al. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ.* 1999;77(8):651-66.
- [6]. Molinari C, Pereda R, Baich-Fernandez A, Kuzawka M, Rial MJ. Infección gastrointestinal en pacientes pediátricos de CABA. Análisis de resultados de coprocultivos del Hospital General de niños Dr. Pedro de Elizalde CABA, Argentina, mediante el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SIVILA). XIV Congreso Argentino de Microbiología septiembre 2016, Rosario, Santa Fe, Argentina,
- [7]. Aversa T, Wenk G, Molinari C. Infección por *Shigella spp.* como causa de internación por diarrea sanguinolenta y/o deshidratación en pediatría. 7º Congreso Internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas, Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica (SADIP), abril 2018, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- [8]. Nylen G, Dunstan F, Palmer SR, Andersson Y, Bager F, Cowden J et al. The seasonal distribution of *Campylobacter* infection in nine European countries and New Zealand. *Epidemiol Infect.* 2002; 128:383-90.
- [9]. Friedman CR, Neimann J, Wegener HC, Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In *Campylobacter*. 2 ed. Vol. II/6. Washington, USA: ASM International. 2000. p. 121-138.
- [10]. Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* an emerging food borne pathogen. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5:28–35.
- [11]. Neimann J, Engberg J, Mølbak K, Wegener HC. A case-control study of risk factors for sporadic *Campylobacter* infections in Denmark. *Epidemiol Infect.* 2003; 130:353-66.
- [12]. Bortman, M. Elaboración de corredores o canales endémicos mediante planillas de cálculos. *Rev Panam Salud Pública.* 1999;5(1):1-8.
- [13]. Sistema Integrado de Atención Sanitaria Argentino (SISA). Secretaría de Gobierno de Salud. Fundamentos y objetivos del proyecto SISA. Julio 2007. Disponible en: <https://sis.ms.gov.ar/sisa/#sis>.
- [14]. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud (CHA) Información y Análisis de Salud (CHA/HA). Calendario Epidemiológico 2016: Un elemento básico para el uso de la variable tiempo en la Vigilancia de la Salud. Año 2016. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-calendario-epidemiologico.pdf>.
- [15]. Hernández M, Arboleda D, Arce S, Benavides A, Tejada PA, Ramírez SV et al. Metodología para la elaboración de canales endémicos y tendencia de la notificación del dengue, Valle del Cauca, Colombia, 2009-2013. *Biomédica.* 2016;36(2):98-107.