



**Instituto de Medicina Tropical**

**“Pedro Kourí”**

**Subdirección de Atención Médica**

**“Caracterización del dengue hemorrágico en adultos.  
Epidemia de dengue 3, Ciudad de La Habana,  
2001-2002”**

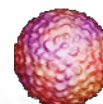
*Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas*

**Autor:** Dr. Daniel González Rubio. M.Sc.

**Asesores:** Dr. María G. Guzmán Tirado. Dr.Cs.

Dr. Eric Martínez Torres. Dr.Cs.

Dr. Gustavo Kourí Flores. Dr.Cs.



**Ciudad de La Habana  
2009**

*Dedicado a:*

*Mi Danita, a Thalía, a Heidy, a las niñas y niños de mi familia y amigos, en fin, a toda la infancia (el gran tesoro de este planeta).*

## *Agradecimientos*

Ya casi terminando este trabajo comencé a meditar sobre cómo reflejar los agradecimientos. Sabía que sería un acápite muy difícil de escribir y que incluso me llevaría varios días hacerlo. Sin dudas, este tipo de investigación no hubiera sido posible realizarla sin el apoyo de otras personas que aportaron ideas o que sencillamente me dieron el ánimo suficiente para continuar.

Quiero comenzar con los profesores Guadalupe Guzmán y Gustavo Kourí, ellos no solo son asesores de este estudio, también fueron los promotores de la idea. Mientras estábamos inmersos ocupados con los casos de la epidemia (2001-2002) ya ellos estaban pensando en el futuro, en convertir ese gran trabajo asistencial en ciencia. Fue un gran honor recibir su asesoría. **Muchas gracias** a los dos.

A mi tercer asesor, el profesor Eric Martínez y al profesor Francisco Zamora les agradezco todo lo que he aprendido de sus magistrales conferencias o discusiones de casos. También les agradezco contar con el privilegio de su amistad.

La gratitud para el personal del Hospital del IPK, el cual tuvo un papel protagónico durante la epidemia que estudiamos. Fue extraordinario el trabajo que realizaron los compañeros de laboratorio, radiología, admisión y de servicios. Nuestras enfermeras y médicos una vez más se consagraron.

A ese, mi querido colectivo de médicos, le pido que vea en estos resultados el fruto de su propio trabajo. La base de esta tesis es el trabajo asistencial que todos aportamos en la epidemia. No recuerdo que uno solo de mis compañeros se haya disgustado cuando se le pidió una guardia adicional o pasar visita un fin de semana. Quisiera que este trabajo estimule a muchos de esos excelentes médicos a que incrementen su desarrollo científico sin dejarse “ahogar” por la carga asistencial que todos tenemos.

Otro colectivo ha sido muy importante para mí, se trata del personal de la Sala B. Iliana y sus enfermeras, así como las empleadas, pantristas y médicos hemos hecho de la sala una verdadera “Unidad de Dengue”.

Trabajar este tema permitió mi inclusión en el grupo multidisciplinario de dengue del Instituto. Este grupo tiene a la investigación científica como una de sus prioridades. He aprendido mucho trabajando en compañía de virólogos, epidemiólogos, entomólogos, inmunólogos, comunicadores sociales y otros especialistas, todos liderados por la Dra. Lupe.

Las gracias para los doctores Rolando Tápanes, Virginia Capó y Carlos Fernández por sus constantes consejos y estímulos para continuar y concluir la investigación.

Un grupo de médicos que a la vez son amigos, han estado trabajando en el tema conmigo. Con Osvaldo Castro estuvimos desde el inicio compartiendo las responsabilidades asistenciales, investigativas y docentes relacionadas con la clínica del dengue. Posteriormente se incorporaron Francisco Rodríguez, Osmín Lazo, René Díaz y más recientemente Orlando Suárez, Betsy Pacheco, Reinaldo López Barroso y Arnaldo Izquierdo.

Otra inestimable ayuda he recibido en todo este tiempo de mis lindas amigas Alina y Margarita. Alina trabajó en la base de datos y en el análisis de algunos resultados. La ayuda de Margarita ha sido su constante e incondicional amistad.

Un trío de parasitología hizo muchos aportes a este trabajo: Yovania, Ñiquito y Maureen.

Sin la ayuda de los epidemiólogos un trabajo de esta característica no se hubiera podido realizar, es por eso que agradezco la ayuda de los doctores Ángel Álvarez, Otto Peláez y Alex González.

Fueron muy útiles los aportes de Liset Sánchez en el análisis estadístico de los resultados y de Daniel Limonta, Armandito y el equipo de la biblioteca en la búsqueda bibliográfica. Por otra parte, el Dr. Malfred Rodríguez dio un importante aporte para el diseño de la presentación del documento.

Dentro del grupo de virología recibí ayuda de Maylin, Sheyla, Lídice y Luisito, pero de forma general le agradezco a todo el departamento por su constante preocupación y consejos.

Un agradecimiento especial para los doctores María Pilar Rodríguez y Reinaldo Menéndez, los oponentes del ejercicio de predefensa. Sus críticos comentarios, fueron útiles para enriquecer y mejorar la calidad de este trabajo. Además, fueron muy estimulantes las palabras de elogio, sobre esta investigación, que ambos pronunciaron durante dicho ejercicio.

También quiero agradecer de forma especial a la talentosa doctora Lisset Hermida, por sus útiles consejos.

Me quedan dos amigos que considero fueron los que más aportaron a este trabajo. Ambos tienen mucho talento y siempre mostraron gran interés en ayudarme. Muchas gracias a Rosmari y Ariel.

Un párrafo aparte para todos mis amigos, algunos ya han sido mencionados. Los amigos son como la familia, con la diferencia de que se tiene la posibilidad de escogerlos. No voy a mencionar a ninguno, mis amigos de verdad saben que lo son y saben cuanto les agradezco. Por suerte para mí, puedo decir que tengo más de “un mejor amigo”.

Y llegó el espacio para la familia, lo más importante que tiene cualquier persona. Mi papá sin tener mucho nivel académico supo criarme como un

hombre honrado, a pesar de muchas influencias negativas que tuve en mi adolescencia. La preciosa de mi mamá influyó mucho en mi vocación de médico.

La malcriada de la familia mi hermanita Zaida ha sido una inspiración constante de este trabajo. Mis otros hermanos Miguelito y Jose también han aportado mucha inspiración. Al resto de mi familia no lo mencionaré pero todos saben que están aquí en este documento.

Si logro el Grado de Doctor, este realmente será más merecido para mi maravillosa esposa Anabel, sin ella no estuviera escrito ni el 20 % de este trabajo. Ella ha sido a quién más tiempo le he "robado". Ha tenido mucha paciencia y sobre todo comprensión y amor. A su linda familia también le agradezco muchísimo.

Danita a ti te dejé para el final, pero no pienses que ocupas ese lugar, todo lo contrario, además de ser tan importante para mí, eres la personita que inspiras todo lo bueno y bello que puedo hacer.

Debo haber olvidado mencionar a algunas personas, si ocurrió fue por eso, solo por un insignificante olvido. De seguro al recordarlo le expresaré mi agradecimiento personalmente.

A todos les repito, **MUCHAS GRACIAS.**

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**ADA:** amplificación dependiente de anticuerpos.

**ALT:** alanin aminotransferasa.

**APP:** antecedentes patológicos personales.

**ARN:** ácido ribonucleico.

**AST:** aspartato aminotransferasa.

**CH:** Ciudad de La Habana.

**CID:** coagulación intravascular diseminada.

**DEN:** virus dengue.

**DHSC:** Dengue hemorrágico sin choque.

**dL:** decilitro.

**EPV:** engrosamiento de la pared de la vesícula biliar.

**FD:** Fiebre del dengue.

**FHD/SCD:** Fiebre hemorrágica del Dengue/ Síndrome de choque por Dengue.

**g:** gramo.

**Hb:** hemoglobina.

**HC:** historia clínica.

**HTA:** hipertensión arterial.

**Hto:** hematocrito.

**IC:** intervalo de confianza.

**IFI:** inmunofluorescencia indirecta.

**IgM:** inmunoglobulina M.

**IgG:** inmunoglobulina G.

**IL:** interleuquina.

**IPK:** Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”.

**LCR:** líquido cefalorraquídeo.

**L:** litro.

**MINSAP:** Ministerio de Salud Pública de Cuba.

**nm:** nanómetro.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud.

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa (siglas en inglés).

**RR:** riesgo relativo.

**SA:** signos de alarma.

**SCD:** Síndrome de choque por Dengue.

**SE:** semana epidemiológica.

**TDR:** Programa para el adiestramiento y las investigaciones en enfermedades tropicales  
(siglas en inglés).

**UI:** unidades internacionales.

## SÍNTESIS

Se presenta la caracterización de la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD) en adultos durante la epidemia de dengue 3, Ciudad de La Habana 2001-2002. Se realizó un estudio de caso y control para analizar variables demográficas que incluyó 76 pacientes con FHD/SCD y 152 con FD ingresados en el Instituto “Pedro Kourí” durante dicho evento. Se evaluó además, la relación dengue hemorrágico/infección por dengue en las diferentes semanas que duró la epidemia. Los factores de riesgo para la FHD/SCD identificados con esos dos diseños fueron el sexo masculino (RR 1,94; IC 1,29 - 2,89), el asma bronquial (RR 1,68; IC 1,11 - 2,55) y el tiempo transcurrido durante la epidemia. El diseño de caso y control se utilizó también para identificar los principales elementos clínicos relacionados con la fase aguda de la FHD/SCD. Para ello, se analizaron variables clínicas, de laboratorio e imagenológicas. Las manifestaciones predominantes en la FHD/SCD fueron las hemorrágicas y las digestivas. La citolisis hepática y algunos hallazgos del ultrasonido se relacionaron con la FHD/SCD. Las manifestaciones que precedieron al SCD fueron dolor abdominal, vómitos, dolor torácico e irritabilidad. Finalmente, se estudió de forma prospectiva un grupo de estos pacientes con FHD/SCD, para describir la fase de convalecencia de la enfermedad. Se evaluaron durante seis meses parámetros clínicos, de laboratorio e imagenológicos. Manifestaciones como la astenia, cefalea y artromialgias se prolongaron en algunos casos por varias semanas o meses. Los resultados contribuyen al conocimiento en aspectos clínicos y factores de riesgo de la FHD/SCD.



# TABLA DE CONTENIDOS

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Antecedentes</b>	<b>1</b>
1.1.1 FHD/SCD en Cuba	2
<b>1.2 Hipótesis</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Objetivos</b>	<b>3</b>
1.3.1 General	3
1.3.2 Específicos	3
<b>1.4 Novedad científica</b>	<b>4</b>
<b>1.5 Valor teórico</b>	<b>4</b>
<b>1.6 Valor práctico</b>	<b>4</b>
<b>CAPÍTULO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Historia</b>	<b>6</b>
2.1.1 Situación epidemiológica mundial	7
2.1.2 El dengue en Cuba	9
<b>2.2 Agente etiológico</b>	<b>10</b>
2.2.1 Genoma viral	10
<b>2.3 Ciclo de transmisión del virus</b>	<b>11</b>
<b>2.4 Manifestaciones clínicas y de laboratorio</b>	<b>12</b>
2.4.1 Factores asociados a la FHD/SCD	12
2.4.2 Curso clínico	13
2.4.3 Signos de alarma para el choque por dengue	15
2.4.4 Formas clínicas	16
<b>2.5 Patogenia</b>	<b>18</b>
<b>2.6 Diagnóstico de dengue</b>	<b>23</b>
2.6.1 Muestras utilizadas	23
2.6.2 Aislamiento viral	23
2.6.3 Identificación viral	24
2.6.4 Diagnóstico serológico	24
2.6.5 Detección molecular	25
2.6.6 Detección antigénica	26
<b>2.7 Tratamiento</b>	<b>26</b>
<b>CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Diagnóstico de infección por dengue</b>	<b>28</b>
<b>3.2 Definición de caso con FHD/SCD</b>	<b>28</b>
<b>3.3 Factores de riesgo asociados a la FHD/SCD</b>	<b>29</b>
3.3.1 Estudio de los aspectos demográficos	29
3.3.2 Relación dengue hemorrágico/casos de dengue según el tiempo de transcurrida la epidemia	30
<b>3.4 Elementos clínicos relacionados con la FHD/SCD en la fase aguda de la enfermedad</b>	<b>30</b>
<b>3.5 Descripción de la fase de convalecencia de la FHD/SCD</b>	<b>32</b>
<b>3.6 Variables estudiadas</b>	<b>33</b>
<b>3.7 Consideraciones éticas</b>	<b>33</b>
<b>3.8 Control semántico</b>	<b>33</b>
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>37</b>
<b>4.1 Factores de riesgo asociados a la FHD/SCD</b>	<b>37</b>
4.1.1 Estudio de los aspectos demográficos	37

4.1.2 Relación dengue hemorrágico/casos de dengue según el tiempo de transcurrida la epidemia	44
<b>4.2 Elementos clínicos relacionados con la FHD/SCD en la fase aguda de la enfermedad</b>	<b>47</b>
4.2.1 Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio e Imagenológicos	47
4.2.2 Elementos relacionados con el choque	57
4.2.3 Hallazgos anatómo-patológicos	69
<b>4.3 Descripción de la fase de convalecencia de la FHD/SCD</b>	<b>75</b>
4.3.1 Manifestaciones clínicas	75
4.3.2 Hallazgos de laboratorio e imagenológicos	78
<b>4.4 Consideraciones generales</b>	<b>80</b>
<b>CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES</b>	<b>82</b>
<b>CAPÍTULO 6. RECOMENDACIONES</b>	<b>83</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>84</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR</b>	<b>103</b>
8.1 Bibliografía relacionada directamente con la investigación	103
8.2 Bibliografía relacionada indirectamente con la investigación	103
8.3 Presentación de los resultados en eventos científicos	104
8.4 Tesis relacionadas con la investigación tutoradas o asesoradas por el autor	106
<b>9. ANEXOS</b>	<b>107</b>



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 ANTECEDENTES

El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos de mayor importancia médica en los humanos. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año ocurren entre 50 a 100 millones de infecciones por el virus que produce dicha entidad, en los cuales se incluyen alrededor de 500 000 casos que requieren atención médica y más de 15 000 muertes (1-3). El dengue es además, la fiebre hemorrágica viral de mayor extensión geográfica mundial. Se reporta en las zonas tropicales y subtropicales del planeta, donde viven alrededor de 2 500 millones de personas. Su distribución geográfica se relaciona al hábitat de su principal vector transmisor, el mosquito *Aedes aegypti* (4).

El agente causal es el virus dengue (DEN), que posee cuatro serotipos (DEN 1, 2, 3 y 4), todos capaces de provocar la enfermedad (5). Los cuatro serotipos circulan en las zonas endémicas e incluso hay regiones donde aparecen varios de ellos simultáneamente (6, 7).

La infección por dengue se manifiesta con un amplio espectro que incluye desde los infectados asintomáticos hasta casos muy severos. Se reconocen varias formas clínicas: la fiebre indiferenciada, la fiebre del dengue (FD) o dengue clásico, y la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD), también conocida como dengue hemorrágico (8). Un escaso número de pacientes presenta afectación severa de algún órgano (encéfalo, miocardio, hígado, u otros), que provoca las formas clínicas conocidas como presentaciones inusuales del dengue. La muerte se produce en la mayoría de los casos, como consecuencia del síndrome de choque por dengue (SCD), aunque en algunos pacientes ocurre por algunas de las mencionadas formas inusuales de la enfermedad (9, 10).

El mecanismo fisiopatológico de la FHD/SCD está relacionado con aumento de la permeabilidad a nivel del endotelio capilar que produce escape de plasma hacia los espacios extravasculares. Esta pérdida de líquido, según su intensidad, puede



sobrepasar los mecanismos compensatorios del enfermo y llevarlo a un estado de choque (11).

La reposición de líquidos y electrolitos es la conducta indicada para evitar el SCD y con ello evitar la muerte del paciente, puesto que cuando ya está instaurado el choque, muchas veces el tratamiento es insuficiente para prevenir otras complicaciones propias del mismo, tales como grandes hemorragias, coagulación intravascular diseminada (CID) o distrés respiratorio (10).

El SCD puede estar precedido por manifestaciones clínicas que “anuncian” su inminente aparición. Son los llamados signos de alarma (SA), cuya identificación en los días u horas previas al choque es fundamental para establecer una correcta y oportuna reposición de líquidos y electrolitos al enfermo. Esta precoz intervención terapéutica es, hasta el momento, la medida más eficaz para disminuir la probabilidad de muerte del paciente (12-14). Es por esa razón, que cada vez adquieren mayor importancia los estudios y descripciones clínicas dirigidas a la detección de signos tempranos de severidad en el dengue.

En los últimos 30 años, Cuba ha presentado varias epidemias de dengue que han sido eliminadas, sin presentar transmisión del virus en los períodos interepidémicos. Esta es una situación excepcional en el mundo, la cual ha permitido realizar numerosos estudios y observaciones que han contribuido al conocimiento de diferentes aspectos de la enfermedad (5).

Una de estas observaciones es la hipótesis integral sobre la patogenia de la FHD/SCD que relaciona factores epidemiológicos, del virus y del huésped para el desarrollo de esa forma clínica (15, 16). Las descripciones clínicas en las diferentes epidemias que han ocurrido en el país han sido muy importantes para sustentar dicha hipótesis.

### **1.1.1 FHD/SCD en Cuba**

Cuba, a pesar de no ser un país endémico de dengue, ha sido afectada por varias epidemias en las que se han reportado casos de FHD/SCD. En 1981 se identificó por primera vez la FHD/SCD en el país, en el contexto de una epidemia de DEN 2 que se extendió a todo el territorio nacional y en la cual se reportaron más de 10 000 casos de FHD/SCD con 158 muertes (17). Dieciséis años después se produjo un nuevo brote por DEN 2, limitado al municipio de Santiago de Cuba, en el cual se reportaron 205 pacientes con FHD/SCD entre ellos, 12 fallecidos (18).



Durante los años 2001-2002 nuevamente se notificaron casos de FHD/SCD, en esta ocasión durante una epidemia que afectó fundamentalmente a la provincia Ciudad de La Habana (CH) y en la cual se demostró la circulación del serotipo 3. Se diagnosticaron 81 enfermos con FHD/SCD, todos adultos, incluyendo tres muertes (19). Esta fue la primera vez que se reportó dengue hemorrágico relacionado con DEN 3 en el país (19). Más del 90% de los pacientes con la forma clínica FHD/SCD y cientos de casos con la forma FD de dicho evento, fueron hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK).

Algunas interrogantes derivadas de esta epidemia, quedaron pendientes de respuesta. Se desconoce cuál fue la presentación clínica de la FHD/SCD. No se conoce cuáles fueron los factores de riesgo asociados a la misma. Tampoco se ha descrito cómo se presentó el choque por dengue en estos pacientes.

Las respuestas a estas interrogantes contribuirán a incrementar el conocimiento en aspectos clínicos de la FHD/SCD y con ello mejorar el manejo de los casos, lo que motivó realizar la presente investigación.

## **1.2 HIPÓTESIS**

La caracterización de la FHD/SCD ocurrida durante la epidemia de dengue de 2001-2002 en CH permite identificar factores de riesgo y parámetros clínicos asociados a la severidad de la enfermedad.

Para confirmar esta hipótesis los objetivos trazados fueron los siguientes:

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 General**

Caracterizar la FHD/SCD en un grupo de adultos de la epidemia por DEN 3 que ocurrió en CH en los años 2001-2002.

### **1.3.2 Específicos**

- 1- Identificar los factores de riesgo asociados a la FHD/SCD.
- 2- Identificar los principales elementos clínicos relacionados con la FHD/SCD en la fase aguda de la enfermedad.
- 3- Describir los principales hallazgos clínicos en la fase de convalecencia de la FHD/SCD.



#### **1.4 NOVEDAD CIENTÍFICA**

- Se caracteriza el cuadro clínico del dengue hemorrágico asociado al DEN 3 por primera vez en Cuba.
- Se identifica por primera vez en Cuba el género masculino como factor de riesgo para el desarrollo de la FHD/SCD.
- Se identifican dos elementos clínicos relacionados al síndrome de choque por dengue no descritos con anterioridad en Cuba: el dolor torácico como un síntoma asociado y la aparición de las manifestaciones que se asocian al choque en los diferentes días de la enfermedad con énfasis en el día de la caída de la fiebre.

#### **1.5 VALOR TEÓRICO**

- El actual estudio contribuye al conocimiento en aspectos clínicos del dengue.
- Algunos resultados de esta investigación, tales como los relacionados con el género y los antecedentes patológicos, apoyan la hipótesis integral para la patogenia del dengue hemorrágico, enunciada en 1987 por Kourí y colaboradores.
- Se describen hallazgos clínicos y de laboratorio que apoyan el concepto de que la fiebre de dengue y el dengue hemorrágico constituyen una única entidad.

#### **1.6 VALOR PRÁCTICO**

- La identificación de elementos clínicos relacionados al SCD constituye una herramienta fundamental para el correcto manejo de los enfermos y con ello disminuir la mortalidad producida por esta entidad.
- Las experiencias derivadas de esta investigación contribuyeron a la elaboración de las “Guías Cubanas para la Atención Integral al Dengue” publicadas en el año 2006. Este es el documento por el que se orientan los centros de atención médica de Cuba para el manejo de los pacientes con dengue en caso de epidemias.
- Se demuestra, por tercera vez en Cuba, que existe un aumento progresivo de la incidencia de la FHD/SCD con relación a la evolución en el tiempo de la epidemia, lo que corrobora la importancia vital de eliminar la transmisión en los momentos iniciales de una epidemia.



- Han sido publicados cinco artículos en diferentes revistas científicas con los resultados parciales de este estudio.
- Los resultados se han presentado además, en nueve eventos científicos.
- La actual investigación ha sustentado tres tesis de maestría ya discutidas.
- Los resultados de este estudio forman parte del trabajo: “Detección, alerta y seguimiento de las epidemias de dengue en Ciudad de La Habana. 2000 y 2001-2002”, que resultó Premio Anual de la Academia de Ciencias (enero 2003) y resultó además el Premio Especial Nacional del CITMA al trabajo de mayor impacto social.



## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El dengue es una enfermedad infecciosa de origen viral que se transmite al hombre a través de la picadura de una especie de mosquito del género *Aedes*. Es en la actualidad, la enfermedad viral transmitida por artrópodos (arbovirosis) de mayor importancia en el hombre (11).

### 2.1 HISTORIA

La primera descripción de una enfermedad compatible con dengue se publicó en la Enciclopedia China en el año 992. Sin embargo, no fue hasta 1635 que en las Indias Francesas del Oeste se conoció un reporte similar, donde la enfermedad fue nombrada “Coup de Barre”. En 1779 se reportó en Indonesia una epidemia de casos febriles llamada “fiebre de huesos”; en el mismo año en El Cairo, Egipto, se le denominó “problemas de rodilla”. El primer informe donde se describió detalladamente la enfermedad fue realizado por Benjamín Rush, durante un brote de casos con síndrome febril que afectó a la ciudad de Filadelfia, Estados Unidos, en 1780 (20, 21).

La ocurrencia casi simultánea de epidemias en Asia, África y América del Norte, indicó una distribución mundial del virus y de su vector. En sus inicios se consideró una enfermedad benigna de los visitantes a los trópicos. Las epidemias se producían a intervalos de 10-40 años, principalmente porque los virus y su vector transmisor sólo podían transportarse entre los centros de la población a través de la navegación (20).

La enfermedad ha tenido tanta variedad de nombres como regiones o países que ha afectado. De esta forma se ha denominado, entre otras, “La Piadosa” y “Fiebre quebrantahuesos” en España (1784-86), “*Ephemeral fever*” en Calcutta, India (1824), “*Dandy fever*” en Santo Tomás, Islas Vírgenes (1827), “*Polka fever*” en Brasil, (1845-49), “*Three-day or Seven-day fever*” en la India, 1909, “*Ban-Sha*” en Taiwán, 1916 y “*Five-day fever*” en Indonesia (1960s). Resulta interesante que fue precisamente en Cuba, durante una epidemia que azotó al país en el año 1828, donde parece que comenzó a difundirse en la literatura mundial el término Dengue. A partir de la década





1960-70 se denominó FD a la forma clásica y FHD/SCD a la forma severa de la enfermedad (20, 22, 23).

Graham en 1902 demostró la capacidad de los mosquitos para transmitir el dengue (24). El virus dengue se aisló por primera vez en Hawai en 1944, se denominó DEN 1 y en el mismo año se aisló en Nueva Guinea otra cepa relacionada antigénicamente a la que se denominó DEN 2 (25, 26). En Manila, 1956 y 1960, se aislaron los serotipos 3 y 4 a partir de muestras clínicas de pacientes con sintomatología compatible con dengue hemorrágico (27).

Hasta 1981 la forma FHD/SCD era exclusiva del continente asiático, pues solo casos aislados se habían reportado en la región de Las Américas. Sin embargo, en dicho año se produjo un gran brote de dengue hemorrágico en Cuba, que constituyó la primera epidemia de dengue hemorrágico en el hemisferio occidental (17).

La segunda epidemia de FHD/SCD en la región ocurrió en Venezuela en 1989-90 con más de 6 000 casos y 79 fallecidos (28). Posterior a ese evento el dengue hemorrágico se ha mantenido en América, con reportes de casos de la mayoría de los países de la región y una tendencia constante al aumento de su incidencia (6).

### **2.1.1 Situación epidemiológica mundial**

El dengue es una enfermedad descrita desde el siglo XVII. Sin embargo, no fue hasta después de la Segunda Guerra Mundial que se produjo un notable incremento en la transmisión de la enfermedad. Después de dicho evento histórico, la pandemia global de la entidad empezó en el Sudeste de Asia y se ha intensificado durante los últimos 30 años, con frecuentes epidemias causadas por los cuatro serotipos (6).

En el Sudeste Asiático, la FHD/SCD en su forma epidémica apareció por primera vez en los años cincuenta (27, 29). En esta región el dengue hemorrágico es considerado una enfermedad de la niñez, se observan dos picos de mayor incidencia, niños menores de un año y niños entre tres y cinco años. La enfermedad en recién nacidos se asocia a infecciones primarias, mientras que la mayoría de los casos observados en niños mayores son el resultado de infecciones secundarias (20, 30).

La FHD/SCD comenzó su segunda expansión por Asia en los años ochenta, cuando Sri Lanka y la India, tenían sus primeras epidemias de dengue hemorrágico (20). Las epidemias en Sri Lanka y la India han estado asociadas con múltiples serotipos de los virus del dengue, siendo el DEN 3 predominante y genéticamente distinto de los DEN



3 aislados previamente en esos países (31, 32). En otros países de Asia donde el dengue hemorrágico es endémico, las epidemias han sido progresivamente de mayor extensión en los últimos años (33-36).

Los factores responsables de la emergencia de la FHD/SCD como una enfermedad epidémica en Asia en los años cincuenta y el reciente incremento en su incidencia incluyen: el crecimiento poblacional, la urbanización no planificada, el pobre saneamiento ambiental, el inadecuado suministro de agua, el rápido incremento de los viajes aéreos y el aumento de una situación de hiperendemicidad con aumento de frecuencia de infecciones secundarias en niños (30).

En el Pacífico, los virus del dengue fueron reintroducidos tempranamente en la década del setenta después de una ausencia de más de 25 años. La actividad epidémica causada por los cuatro serotipos se ha intensificado en los años recientes con epidemias de FHD/SCD en varias islas de esa región (33, 37-39).

África presenta una situación peculiar puesto que la vigilancia del dengue ha sido extremadamente insuficiente. Previo a los años 80 la mayoría de los brotes no eran reportados, actualmente aunque la vigilancia no ha mejorado, sí se ha incrementado el número de reportes. Más recientemente, la mayor actividad epidémica ha ocurrido en países del África Oriental (40-43).

Los factores descritos como determinantes de la emergencia del dengue hemorrágico en Asia, también fueron responsables de su emergencia en las Américas algunos años después. Al final de la década de los años 70; la distribución de *Aedes aegypti* cambió dramáticamente debido al colapso de los esfuerzos para el control del vector. El patrón de las infecciones por dengue en la región latinoamericana cambió de brotes producidos por un serotipo con intervalos interepidémicos largos a brotes anuales y cocirculación de varios serotipos del dengue (20). En 1977, se introdujo el DEN 1 en América provocando epidemias de FD a lo largo de toda la región y aún se encuentra circulando. El DEN 3 por su parte estuvo circulando en la región entre los años 1963 y 1977 (44).

Ya en la década de los años 80, la FHD/SCD se presentó como un problema de salud de gran envergadura. La mencionada epidemia cubana de 1981 fue causada por una cepa de DEN 2 de origen asiático (15, 45, 46). En ese mismo año también se introdujo el DEN 4 en la región. En dicho período, ambos serotipos causaron epidemias siendo



relevantes las causadas por el DEN 2 en Venezuela y Brasil (47, 48). Por su parte, el DEN 4, afectó notablemente a Puerto Rico, México, Surinam y El Salvador (20). En 1994, tras una ausencia de 17 años, el DEN 3 fue reintroducido en Latinoamérica. Se realizaron aislamientos casi simultáneamente en Nicaragua y Panamá; posteriormente, en Costa Rica en el año 1995 (49). Los estudios filogenéticos realizados muestran que el virus aislado tuvo su origen en Asia, este se relacionó genéticamente con los virus aislados en la India y Sri Lanka en los años ochenta (32, 50), y por tanto diferente del que circuló previamente en la región durante los años 1963-1977. Debido a la susceptibilidad de la población en los trópicos americanos, esta nueva cepa de DEN 3 se extendió rápidamente a lo largo de la región causando numerosas epidemias (19, 51). Actualmente, la enfermedad se reporta en más de cien países y es endémica en América, Sudeste de Asia, Pacífico Oeste, África y Mediterráneo Oriental, con mayor carga en las tres primeras regiones (1, 11, 13, 52).

### **2.1.2 El dengue en Cuba**

Desde el año 1828 se han reportado en Cuba varios brotes compatibles con dengue (53). Sin embargo, en 1975 un estudio serológico nacional demostró una baja prevalencia de anticuerpos contra los virus de dengue en la población, lo cual sugirió una baja circulación en el país de dichos virus, desde el último brote que se había descrito en 1945 (54).

En 1977 se produjo una epidemia por DEN 1, se diagnosticaron alrededor de medio millón de casos, aunque estudios sero - epidemiológicos posteriores demostraron que realmente fueron más de cuatro millones las personas infectadas. Solo se observaron casos con la forma de FD (54, 55).

En 1981 se produjo una epidemia por DEN 2. Se reportaron más de 300 000 casos, de los cuales 10 312 fueron considerados como casos severos. Hubo 158 fallecidos, de ellos 101 niños (56).

Después de controlada la epidemia de 1981 se estableció una intensa campaña contra el agente transmisor de la enfermedad, el mosquito *Aedes aegypti*, además de un estricto sistema de vigilancia que permitieron que el país se mantuviera libre de circulación de dengue por más de 15 años (57).

En 1997 varios factores presentes en el municipio de Santiago de Cuba, en la provincia de igual nombre, permitieron la reemergencia del dengue con la circulación nuevamente



del serotipo 2. En la epidemia se confirmaron 3012 casos, 205 fueron clasificados como FHD/SCD, todos adultos, entre ellos, 12 fallecidos (58).

Posterior a la eliminación de la epidemia de Santiago de Cuba no circuló dengue en el país, hasta que en el año 2000 se confirmó un pequeño brote que afectó a tres áreas de salud de la provincia CH, fue la primera vez que se demostró circulación de DEN 3 en Cuba. Se diagnosticaron 138 casos, todos con la forma FD, se aisló además el serotipo 4 (5).

A pesar de que el brote del año 2000 fue eliminado en pocas semanas, meses después se detecta en la misma ciudad otro de mayor intensidad, en el cual se aisló al DEN 3 como agente etiológico. Este brote se extendió por toda la provincia de CH, donde se reportaron 12 889 casos, aunque también hubo transmisión local en otras cinco provincias del país. En total se diagnosticaron 14 443 casos, con 81 FHD/SCD (todos adultos), entre ellos tres fallecidos (19).

Otros brotes han afectado al país en los años 2005, 2006, 2007 y 2008 (datos no publicados). Todos los cuales han sido controlados. Actualmente el país se mantiene libre de transmisión.

## **2.2 AGENTE ETIOLÓGICO**

Los virus del dengue pertenecen a la familia Flaviviridae, género Flavivirus el cual agrupa alrededor de 70 miembros. Existen cuatro serotipos (DEN 1, 2, 3 y 4), para los cuales se ha descrito una homología de secuencia de un 70% aproximadamente (59).

Los viriones maduros son partículas esféricas de 40-60 nanómetros (nm) de diámetro, que contienen un núcleo de 30 nm de diámetro rodeado por una bicapa lipídica. La envoltura es de 10 nm de espesor y contiene dos proteínas que dan lugar a proyecciones localizadas en la superficie del virión de aproximadamente 7 nm de longitud. La bicapa lipídica se deriva de la membrana celular del hospedero. La nucleocápside icosaédrica contiene una molécula de ácido ribonucleico (ARN) de simple cadena (60).

### **2.2.1 Genoma viral**

La molécula de ARN (+) se comporta como ARN mensajero durante la síntesis de las proteínas virales. Presenta un marco de lectura abierto que codifica para una poliproteína precursora que es procesada pre y post-traduccionalmente por proteasas celulares y virales. Los genes ubicados hacia el extremo 5' codifican para las tres



proteínas estructurales: la proteína de la cápside (C) y dos proteínas de superficie: la de membrana (M), no glicosilada y la proteína de envoltura (E), glicosilada. Las proteínas no estructurales son codificadas por genes situados hacia el extremo 3' y se denominan NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 (60).

### **2.3 CICLO DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS**

El dengue es una enfermedad de transmisión casi siempre vectorial. El huésped, cuando está infectado y se encuentra en fase de viremia (aproximadamente cinco días), constituye el reservorio de la enfermedad. Los vectores, que se conoce pueden transmitir los cuatro serotipos del virus, pertenecen al género *Aedes*, de los cuales el *Aedes aegypti* es el más importante. Dicho mosquito es esencialmente doméstico, de agua limpia, diurno y antropofílico. Luego de la ingestión de sangre infectada, el mosquito hembra puede transmitir el agente después de un período de 8 a 12 días de incubación extrínseca. La transmisión puede ocurrir de forma mecánica cuando se interrumpe la alimentación y el mosquito se alimenta de inmediato de un hospedero susceptible cercano. Los síntomas de la enfermedad comienzan después de un período de incubación intrínseca en el humano que dura entre tres y ocho días (61, 62).

La otra especie de importancia epidemiológica es el mosquito *Aedes albopictus*, oriundo de Asia y actualmente presente en la mayoría de los países de la región de América (62). Los virus del dengue solamente son capaces de infectar al hombre y a otros primates no humanos. La vía de transmisión de mayor importancia clínico-epidemiológica es la vectorial. No obstante, existen reportes que documentan otras vías de transmisión como la vertical, la sanguínea y la mucocutánea (63-65). No se ha demostrado la transmisión del dengue por vía oral, respiratoria o sexual.

Los virus del dengue se mantienen en la naturaleza mediante un ciclo de transmisión hombre-mosquito-hombre, aunque existe un ciclo selvático (66-68). El ciclo de transmisión selvático ha sido demostrado en Asia, entre especies de monos *Presbytis* y *Macaca* principalmente a través de mosquitos del género *Ochlerotatus*. También, ha sido demostrado en África, con los monos *Erythrocebus patas* y varios vectores selváticos incluyendo *Aedes taylori-furcifer*, *Aedes leuteocephalus* y *Aedes opok* (69).



## **2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO**

La infección tiene un espectro clínico que incluye desde la forma inaparente o asintomática, hasta los casos fatales. En el intermedio de estas dos formas extremas se ubican la fiebre indiferenciada, el dengue clásico, el dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas y la FHD/SCD. Un número menor de pacientes se presentan con formas inusuales de la enfermedad, tales como miocarditis, encefalitis y hepatitis aguda, entre otras (70-72).

A pesar de tanta variedad de formas clínicas, el dengue es una sola enfermedad que se expresa clínicamente en cada individuo en dependencia de determinados factores. En las epidemias las formas clínicas más severas son las menos frecuentes ya que su aparición depende de la coincidencia de varios factores en un mismo individuo (1, 45).

### **2.4.1 Factores asociados a la FHD/SCD**

Como ya ha sido mencionado, diferentes factores influyen en la evolución del enfermo, agrupados en factores relacionados al huésped, epidemiológicos, o dependientes del agente etiológico (15, 73).

Es conocido que la presencia de anticuerpos previos, producto de una primera infección por cualquiera de los serotipos del dengue, es uno de los principales factores asociados al huésped, cuando este sufre una infección secundaria (74, 75). Pero este no es el único factor, ya que es una minoría de los casos con infección secundaria (2-6%), la que llega a desarrollar FHD/SCD, y por otra parte, se ha descrito dicha variante clínica en algunos enfermos durante la infección primaria (76, 77).

La edad es otro factor que se ha relacionado con la aparición del dengue hemorrágico. La entidad se presenta en el Sudeste Asiático fundamentalmente en niños, donde el intervalo entre la infección primaria y la secundaria es relativamente corto. Esto sucedió en la epidemia cubana de 1981 con la circulación previa del DEN 1 entre 1977 y 1980. Sin embargo, en las siguientes epidemias en la región de las Américas se ha observado una incidencia cada vez mayor de la FHD/SCD en adultos, principalmente jóvenes (52, 78).

Estudios previos han asociado a factores raciales al riesgo para desarrollar el dengue hemorrágico, lo cual también se ha evidenciado en algunas epidemias cubanas (45).

Otro aspecto importante relacionado con el huésped resulta la comorbilidad, o sea, el antecedente de determinadas entidades patológicas. Un ejemplo de estas ha sido el



asma bronquial, asociada a la FHD/SCD quizás por las característica respuesta inmune exaltada de los pacientes asmáticos (45, 79). El incremento del número de pacientes adultos con dengue hemorrágico, ha hecho que cada vez tenga más importancia la asociación de casos severos con determinadas enfermedades crónicas: diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, hepatopatías , entre otras (9).

Otra entidad que ha sido asociada con los casos más severos es la anemia de células falciformes o sickleemia (45, 80).

El grupo sanguíneo ABO, el déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y la obesidad también han sido referidos como factores de riesgo para la FHD/SCD (81-83).

La virulencia del agente etiológico es otro elemento que puede influir en la forma de presentación de la enfermedad. El serotipo circulante o sus variantes genéticas se han asociado a diferentes grados de severidad (84-86). Otro elemento importante se refiere a los serotipos que intervienen en la secuencia de la infección secundaria, describiéndose como más severas las secuencias 1-2 y 1-3 (5).

#### **2.4.2 Curso clínico**

El curso de la enfermedad, desde el punto de vista clínico, puede dividirse en cuatro fases: inicial, crítica, de recuperación y de convalecencia (87). Los primeros síntomas aparecen después de un período de incubación relativamente corto que dura de 4 a 7 días como promedio (13).

**Fase inicial o febril:** Se presenta como un síndrome febril agudo sin focalización, sin ninguna evidencia clínica o por complementarios de que el proceso infeccioso esté ubicado en algún órgano o zona anatómica específica. El inicio generalmente es brusco y la manifestación inicial casi siempre es la fiebre, que es elevada y puede estar precedida por escalofríos. Además de la hipertermia, predominan los síntomas generales como cefalea, artromialgias, dolor retroocular o al movimiento de los ojos, astenia y malestar general. Puede aparecer un eritema generalizado o localizado en algunas zonas de la piel. Las manifestaciones digestivas son muy frecuentes: anorexia, sabor metálico, náuseas, vómitos aislados y diarreas.

En los complementarios el hallazgo más frecuente es la leucopenia con linfopenia. También puede aparecer ligera trombocitopenia (87, 88).

Esta etapa es muy similar en cada paciente independiente a la forma clínica que presentará. Suele durar alrededor de 3 días, tras lo cual la fiebre cede y algunos casos comienzan a presentar manifestaciones hemorrágicas leves, pero la mayoría tienden a



mejorar. Otro grupo menor de pacientes desarrollará la FHD/SCD. Algunos de los llamados SA para el choque pueden aparecer al final de esta fase (12).

**Fase crítica:** Comienza habitualmente cuando la fiebre empieza a ceder. No todos los enfermos presentan esta etapa, puesto que la mayoría mejoran después del cese del período febril. Transcurre aproximadamente entre el cuarto y octavo día desde el inicio de la fiebre. En ella se presentan las manifestaciones que caracterizan a la FHD/SCD, que son las hemorragias, la extravasación de plasma y la trombocitopenia.

Las manifestaciones hemorrágicas pueden ser tan leves que solo se hacen evidentes con la prueba del lazo, o muy severas como un sangramiento digestivo alto con afectación de la hemodinámica del enfermo. Las hemorragias más frecuentes son en piel (petequias, equimosis o hematomas) o en algunas mucosas: gingivorragia, epistaxis y metrorragia, entre otras. Resulta poco frecuente la presencia de sangrado en un órgano vital del organismo.

La extravasación de plasma es la alteración más grave de esta etapa, puesto que es el mecanismo que con mayor frecuencia puede llevar al estado de choque. Se caracteriza fundamentalmente por derrames serosos (pleural, ascítico o pericárdico), aumento del hematocrito (Hto) o disminución de la albúmina en sangre. La extravasación de plasma, en los períodos iniciales, se expresa clínicamente por una serie de manifestaciones que constituyen los SA para el choque por dengue. En algunos casos esta salida de plasma provoca disminución del volumen intravascular, que de no compensarse puede llevar al paciente a que desarrolle el SCD, la causa más frecuente de muerte por dengue.

En la fase crítica además de la trombocitopenia y de la hemoconcentración (evidenciada por aumento del Hto), es muy frecuente la elevación de las transaminasas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanin aminotransferasa (ALT). La leucopenia sigue presente en esta etapa, con conteo normal de leucocitos ya alrededor del séptimo día de la enfermedad a expensas del aumento de linfocitos y monocitos (87, 89, 90).

Los derrames serosos, que son consecuencia de la extravasación de plasma, pueden evidenciarse con más certeza mediante los estudios imagenológicos (ultrasonido y radiología) que a través del examen físico del paciente (91).

**Fase de recuperación:** Se inicia cuando cesa el escape de plasma y las manifestaciones de sangrado comienzan a disminuir, esto ocurre generalmente alrededor del séptimo u octavo día de la enfermedad, aunque hay casos en los que la fase crítica tiene una duración mayor y por tanto la recuperación es de comienzo más tardío.





Uno de los primeros elementos que denota la mejoría del paciente es la recuperación del apetito. En esta etapa también puede aparecer un eritema muy pruriginoso, generalizado. El prurito es típico que afecte las palmas de las manos y plantas de los pies. Pueden aparecer edemas en las manos, principalmente en pacientes que recibieron grandes dosis de líquidos por vía parenteral. Por otra parte, se normaliza el número de plaquetas y se estabiliza el valor del Hto.

En esta etapa pueden presentarse algunas complicaciones tales como distrés respiratorio (principalmente en niños) e infecciones sobreañadidas (87, 90).

**Fase de convalecencia:** Clásicamente se ha descrito el dengue como una enfermedad aguda de corta duración. Sin embargo, algunos casos mantienen una serie de síntomas posterior a la fase aguda de la enfermedad que se prolongan durante varias semanas o meses.

Los síntomas más descritos son: cefalea, cansancio y artromialgias. La aparición de estos síntomas se relaciona la mayoría de las veces con el ejercicio físico o intelectual.

También es referida otra variedad de manifestaciones que incluye trastornos del sueño, alteraciones de la memoria, dificultad para concentrarse, depresión, caída del cabello y trastornos menstruales.

Los síntomas de algunas enfermedades crónicas, como la artrosis o la artritis reumatoide, pueden empeorar en esta fase (87, 92).

### **2.4.3 Signos de alarma para el choque por dengue**

Constituyen una serie de manifestaciones que aparecen previas al choque y por tanto pueden alertar al médico para instaurar una terapéutica que evite dicho evento.

Los SA más frecuentemente descritos son el dolor abdominal y los vómitos. El dolor abdominal tiene la característica de ser muy intenso, incluso muchas veces es la manifestación que predomina en el cuadro y resulta el motivo de consulta del enfermo. Su intensidad es tal que en ocasiones obliga a realizar el diagnóstico diferencial con un síndrome abdominal agudo quirúrgico (93, 94).

Los vómitos considerados como signo de alarma son los persistentes, ya que en un inicio pueden presentarse de forma aislada incluso en las formas benignas de la enfermedad. Además de ser una manifestación que precede al choque, la pérdida adicional de líquidos y electrolitos que provocan los vómitos pueden contribuir a la severidad del cuadro.



También se ha descrito la caída brusca de la fiebre que lleva hasta la hipotermia, acompañada de sensación de malestar en el enfermo.

La irritabilidad, somnolencia y otros síntomas neurológicos pueden presentarse, posiblemente como consecuencia del inicio del deterioro de la circulación cerebral. Habitualmente los signos neurológicos se presentan en los casos más severos.

Otras manifestaciones consideradas SA son las lipotimias o desmayos y la astenia extrema.

Existen además algunas alteraciones, detectadas a través de exámenes de laboratorio clínico, consideradas como SA. La hemoconcentración es una evidencia objetiva de la pérdida de plasma del espacio intravascular, por tanto el aumento progresivo del valor del Hto es un elemento a tener en cuenta para iniciar la reposición de líquidos y electrolitos al enfermo. Dicho aumento tiene más valor si se acompaña simultáneamente de una disminución progresiva del valor del conteo de plaquetas (12, 87, 90, 95).

El estudio de imágenes a través del ultrasonido constituye en la actualidad un efectivo método para detectar signos de salida de plasma (SA imagenológicos). La mayoría de los derrames serosos o viscerales que se producen en la FHD/SCD son imperceptibles al examen físico que pudiera realizar el médico de asistencia. De ahí el valor que adquiere el estudio ultrasonográfico, a través del cual se pueden detectar cantidades mínimas de líquido en las cavidades abdominal o torácica (91).

#### **2.4.4 Formas clínicas**

Se conoce que el dengue es una entidad única que incluye una amplia variedad de formas clínicas. Estudios seroepidemiológicos han demostrado que la infección asintomática es la forma más usual, lo que hace más complejo el control de las epidemias ya que las personas infectadas asintomáticas no desarrollan síntomas pero sí tienen la capacidad de transmitir el virus al vector que las pique (55, 96).

***Fiebre indiferenciada:*** La fiebre aparece como única manifestación. El enfermo no tiene otros elementos clínicos o de laboratorio que sugieran focalizar la causa del cuadro febril. El contexto epidémico es muy importante, o sea, el lugar donde vive el enfermo o los lugares que haya visitado en las dos últimas semanas.

***Fiebre del dengue:*** A la fiebre se le suman los síntomas clásicos de la enfermedad, tales como cefalea, dolor retroocular o al movimiento de los ojos, dolores osteomioarticulares y erupción en la piel. El enfermo siente gran malestar general. Son frecuentes algunas



manifestaciones digestivas como anorexia, sabor metálico, náuseas, vómitos y diarreas. En esta forma clínica pueden aparecer algunas hemorragias ligeras en piel o mucosas. La leucopenia es un hallazgo de laboratorio muy frecuente, mientras algunos casos presentan trombocitopenia.

***Fiebre hemorrágica del dengue:*** En ella se presentan las manifestaciones que definen la gravedad de la enfermedad, dadas por la pérdida de líquido plasmático. Esta forma, también conocida como dengue hemorrágico, incluye al SCD.

Las manifestaciones hemorrágicas habitualmente no son severas, las más frecuentes son el síndrome purpúrico, epístaxis, gingivorragia y metrorragia. Los grandes sangramientos digestivos por lo general ocurren en estadios avanzados como complicación del choque. Algunas condiciones intervienen en la presencia e intensidad de las hemorragias. Como ejemplo de lo anterior están la úlcera péptica, el uso de aspirina, hemopatías e intervenciones quirúrgicas recientes, entre otras.

Las manifestaciones digestivas son muy comunes en esta forma clínica, predominan los vómitos, el dolor abdominal y las diarreas.

El escape de plasma tiene diferentes grados de intensidad en cada enfermo, en ocasiones solo se hace evidente con la medición del Hto o a través del ultrasonido pero en otras induce al choque.

Los hallazgos de laboratorio que caracterizan al dengue hemorrágico son la trombocitopenia y la hemoconcentración. También aparecen hipoalbuminemia y elevación de las transaminasas hepáticas. Se pueden evidenciar mediante el ultrasonido derrames serosos, así como edema perivesicular y de otras vísceras (11, 12, 87, 89, 97).

La actual definición de caso de FHD/SCD establecida por la OMS incluye cuatro criterios: fiebre, algún tipo de sangrado, trombocitopenia y evidencia objetiva de salida de plasma.

La FHD/SCD es clasificada a su vez en cuatro grados. En el grado I el sangramiento solo se evidencia mediante la prueba del lazo, mientras que en el grado II el sangramiento es espontáneo. Los grados III y IV corresponden al SCD (98).

***Síndrome de choque por dengue:*** El choque es un síndrome clínico provocado por una inadecuada perfusión de los tejidos como consecuencia de una insuficiencia circulatoria sistémica.

Este síndrome constituye, en el caso del dengue, su presentación clínica más severa. Uno de los primeros signos del choque que se presenta es el estrechamiento de la



tensión arterial diferencial. De forma progresiva aparecen los signos típicos del síndrome (sudoración, piel fría y pegajosa, frialdad distal, hipotensión arterial, taquicardia, disnea, oliguria), hasta que finalmente la tensión y el pulso arterial se hacen imperceptibles.

Desde el punto de vista fisiopatológico el SCD es un choque de tipo hipovolémico. La hipovolemia que ocurre es relativa, ya que realmente se produce salida de líquidos desde el espacio intravascular hacia otros espacios y tejidos y no hacia el exterior del organismo.

El choque en el curso del dengue tiene la peculiaridad de evolucionar rápidamente hacia el estado de choque progresivo, donde comienzan a aparecer una serie de complicaciones y daño de diferentes órganos, que culminan en el estado evolutivo de choque irreversible en el cual la muerte es casi inevitable.

La muerte se produce por las complicaciones propias del choque (insuficiencia renal aguda, distrés respiratorio, sangramiento digestivo severo y CID), que pueden llegar a provocar finalmente un fallo multiórgano (10, 12, 87, 90, 97).

**Formas clínicas inusuales:** Un pequeño grupo de pacientes puede presentarse con alguna de las denominadas manifestaciones inusuales de la enfermedad. Son formas clínicas que afectan algún órgano o sistema en particular.

La mayoría de las veces estas formas clínicas son muy severas, por lo que Martínez y colaboradores recientemente las denominaron formas severas del dengue que se presentan de forma inusual (10).

Se han reportado, entre otras, la encefalitis, miocarditis, insuficiencia hepática, sangramiento de un órgano vital y sangramiento digestivo severo no secundario al choque. Todas estas presentaciones clínicas requieren de atención médica intensiva (70, 72, 99, 100).

Otras presentaciones, también atípicas, pero menos graves se han descrito en el curso del dengue en su fase aguda o de convalecencia, entre ellas, manifestaciones oculares y neurológicas periféricas (101-103).

## **2.5 PATOGENIA**

La alteración distintiva del dengue hemorrágico es un incremento en la permeabilidad capilar sin daño morfológico de su endotelio, lo que provoca salida de plasma hacia los espacios tisulares y hacia varias cavidades serosas del cuerpo. Este fenómeno es



consecuencia de un proceso complejo y multifactorial cuya patogenia no está completamente conocida debido principalmente a la ausencia de un modelo animal de la enfermedad (104, 105).

Son varios los órganos y células que pueden ser afectados por el virus. Jessie y colaboradores demostraron antígeno viral en hígado (células de Kupffer y endoteliales), bazo (macrófagos, neutrófilos y linfocitos), pulmón (macrófagos y endotelio vascular), túbulos renales y sangre (monocitos y linfocitos) (106).

Sin embargo, la etapa crítica de la enfermedad coincide con el período afebril, o sea, cuando la viremia comienza a ceder. Esto sugiere que el aumento de la permeabilidad del endotelio capilar es mediado por la respuesta del huésped más que por daño tisular directo del virus (105).

En este capítulo (acápito 2.4) se han mencionado algunos factores del huésped que influyen en la aparición de las diferentes formas clínicas de la entidad (edad, color de la piel, enfermedades previas y otros). Entre todos los factores los más importantes parecen ser los asociados a la respuesta inmune del enfermo. La infección secundaria (infección por un serotipo de dengue diferente al de una infección previa), es considerada por numerosos autores el principal factor en la patogenia de la severidad en el dengue (11, 107).

La respuesta inmune a la infección por los virus del dengue puede estar asociada tanto a la prevención y recuperación como a la inmunopatología de la FHD/SCD (108). La infección con un serotipo de dengue induce inmunidad homóloga de larga duración, pero solamente hay protección cruzada transitoria contra el resto de los serotipos, por lo que el individuo que se infectó primariamente en breve será susceptible a una infección secundaria por otro serotipo. Se ha comprobado que el desarrollo de la forma severa de la enfermedad, en un alto porcentaje de los casos, está relacionada con la presencia de anticuerpos heterotípicos debido a una infección anterior (75, 109).

A pesar de los numerosos estudios que han demostrado la importancia de la infección secundaria esta no es el único factor que interviene en la patogenia de la FHD/SCD, ya que la misma se puede presentar, aunque en un porcentaje menor, en pacientes con infección primaria (110, 111). Por otra parte, de los pacientes que sufren una infección secundaria solamente una fracción relativamente pequeña (2-6 %) desarrolla FHD/SCD (76, 77).



La infección primaria por un serotipo determinado, origina anticuerpos capaces de neutralizar a los virus homólogos y por tanto deben proteger al individuo a largo plazo; pero igualmente origina anticuerpos heterólogos neutralizantes de corta duración, los cuales al perder su capacidad neutralizante pueden inducir al efecto de amplificación dependiente de anticuerpos (ADA) (112).

La ADA es un fenómeno serológico demostrado *in vitro*, donde la infección viral de células susceptibles es modificada por la adición de anticuerpos que reconocen al virus. Este fenómeno podría estar relacionado con los procesos inmunopatológicos que ocurren *in vivo* (113). Los anticuerpos heterólogos formados durante la infección primaria, en concentraciones subneutralizantes son capaces de reconocer epítopes presentes en el virus que ocasiona la infección secundaria y pueden formar inmunocomplejos con el virus y facilitar la entrada a las células mononucleares. La infección se amplifica ya que los inmunocomplejos infecciosos pueden acceder con más facilidad a los receptores Fc de los monocitos, lo que provoca que un mayor número de células sean infectadas (84, 112). La importancia de la ADA en el desarrollo de la FHD/SCD ha sido sustentada fundamentalmente por evidencias epidemiológicas (57, 114).

Los anticuerpos son considerados los elementos más importantes de protección en la infección por los virus del dengue; no obstante, el desarrollo de células de memoria es un evento dependiente de linfocitos T (115). Ante la infección primaria con un serotipo de los virus del dengue se genera un patrón linfocitario heterogéneo en el que se encuentran tanto los linfocitos T de memoria serotipo-específicos como los de reactividad cruzada. Ambos linfocitos juegan un papel importante en el desarrollo de la FHD/SCD y en la inmunopatogenia de la enfermedad (116).

Se ha observado que la respuesta es mayor contra el serotipo homólogo; sin embargo, después de una infección secundaria con uno de los virus del dengue, los linfocitos T de memoria de reactividad cruzada proliferan rápidamente (117, 118). Estas células T tienen poca avidéz por el serotipo circulante, por lo que no cumplen a plenitud la función de protección. Por el contrario, las mismas provocan una elevada producción de citoquinas mediante diversos mecanismos inmunes (105).

La proliferación de células T es proporcional al número de células infectadas por el virus. Por tanto, la actividad de estas células se relaciona con la ADA. Ambos mecanismos se interrelacionan para provocar un exceso de citoquinas y otros



mediadores en la circulación del enfermo. Mathew y Rothman plantean que la respuesta inmune de células T, generada durante la infección secundaria, es un contribuyente crítico de la enfermedad (105).

El exceso de citoquinas en la circulación parece ser el elemento principal que lleva al aumento de la permeabilidad capilar. Chaturvedi plantea que la FHD/SCD es el resultado de un “tsunami de citoquinas” desarrollado en los pacientes (84).

Raghupathy y colaboradores encontraron que elevados niveles de interleuquina (IL) 8 en sangre periférica están asociados con el dengue hemorrágico y con casos fallecidos. Estos autores sugieren que los altos niveles de esta IL pueden ser un indicador útil de la posible evolución fatal del enfermo (119).

Otras IL o mediadores químicos aparecen en altas concentraciones en pacientes con dengue hemorrágico severamente enfermos: IL 4, IL 6, IL 10 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (104, 120, 121)

Por otra parte, se han encontrado altos niveles de IL 12 en pacientes con FD y muy bajos o ausentes en pacientes con SCD. Esto ha sugerido que la IL 12 puede desempeñar un importante papel en prevenir la severidad de la enfermedad (122).

Se conoce que los neutrófilos activados liberan proteinasas tal como la elastasa, la cual provoca daño endotelial mediado por neutrófilos, que a su vez activa el sistema de complemento y puede alterar el sistema coagulación-fibrinólisis. Se han encontrado altos niveles de elastasa e IL 8 en pacientes con infección severa por dengue (123).

Diversas investigaciones han evidenciado otras consecuencias de la respuesta inmune generada contra los virus del dengue: la neutralización (124), la citotoxicidad celular (125) y la citólisis mediada por complemento (126).

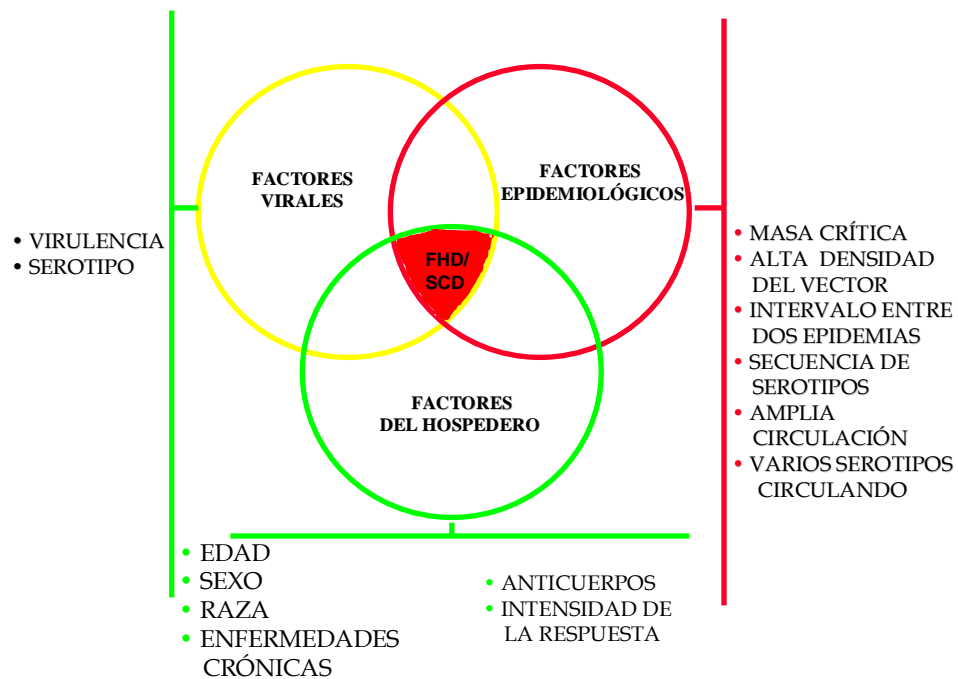
Otros autores han considerado que las formas graves de la enfermedad son el resultado de la infección por cepas muy virulentas. Tales cepas podrían ser originadas en circunstancias de circulación concomitante de múltiples serotipos virales y presentar mutaciones producto de sucesivas replicaciones en hospederos filogenéticamente tan distintos, como el hombre y el artrópodo. Según esta hipótesis, no sería necesaria una infección previa para desarrollar FHD/SCD.

Ciertamente, existen algunas evidencias que apuntan hacia la existencia de cepas con mayor o menor potencial virulento. Un ejemplo es la cepa DEN 2 (Genotipo Americano) que provocó la epidemia de Iquitos, Perú en 1995, en una población inmune a DEN 1 y no se reportó un solo caso de dengue hemorrágico (127, 128). Por el



contrario, la epidemia cubana de 1981, provocada igualmente por una cepa de DEN 2, pero Genotipo Asiático, en el mismo contexto inmunológico (personas inmunes a DEN 1) ocasionó un brote extremadamente severo (15).

Recientemente, Limonta y colaboradores mostraron la presencia de células apoptóticas en pulmones, intestino, cerebro, y leucocitos en fallecidos por dengue de la epidemia cubana de 1997 (129), por lo que la apoptosis también pudiera ser un mecanismo relacionado en la patogenia de la FHD/SCD.



**Figura 1. Hipótesis integral en la patogenia de dengue hemorrágico, según Kourí y colaboradores. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue.**

En resumen, son varios los mecanismos involucrados en la génesis del dengue hemorrágico, entre otros se mencionan a la ADA en la infección secundaria; la respuesta de memoria de células T; el llamado “tsunami” de citoquinas y otros.

Además de estos, influyen la virulencia de la cepa viral y diferentes condiciones del huésped. Independiente a los mecanismos y factores relacionados, está bien definido que la diana final de todo el fenómeno es el endotelio capilar, el cual ha sido considerado “el campo de batalla” en la infección por dengue (104).

Desde 1987 ya había sido planteada por Kourí y colaboradores la denominada hipótesis integral. En la misma, tomando en cuenta la experiencia cubana con relación a la FHD/SCD, así como las observaciones en otros países afectados por la entidad; se le da un carácter multifactorial al desarrollo de la forma grave del dengue, donde se





involucran factores dependientes del huésped, el virus, y epidemiológicos (figura 1) (15, 16).

En resumen, la patogenia de la forma severa de la enfermedad es multifactorial y depende de la combinación de la genética, de la base inmune del huésped y de factores virales (105). No obstante, quedan aún muchas interrogantes por aclarar en este aspecto del conocimiento médico.

## **2.6 DIAGNÓSTICO DE DENGUE**

Para el diagnóstico de dengue se combinan el cuadro clínico del enfermo, los antecedentes epidemiológicos y los resultados de laboratorio. En este epígrafe se hará referencia al diagnóstico de laboratorio.

### **2.6.1 Muestras utilizadas**

Para el aislamiento del agente causal del dengue se recomienda la toma de muestras de sangre durante el período febril y sobre todo antes del quinto día de comienzo de la fiebre. En los fallecidos, se pueden utilizar muestras frescas de tejidos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, sangre de cavidades cardíacas) las que son homogenizadas y procesadas según el sistema diagnóstico a emplear. Además se pueden utilizar muestras de tejidos fijadas en formalina e incluidas en parafina para la detección de antígenos virales, por métodos inmunohistoquímicos y la detección del genoma viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (130, 131). Para el diagnóstico serológico a partir de la determinación de anticuerpos IgM, se recomienda la toma de la muestra de suero después del quinto día de comienzo de los síntomas. Mientras que para determinar el incremento en título o la seroconversión de anticuerpos IgG se utilizan muestras pareadas de sueros (tomadas en los primeros siete días de comienzo de los síntomas y 14 a 21 días después). Adicionalmente, se ha demostrado la utilidad de las muestras de sangre seca sobre papel de filtro, tanto para la detección de anticuerpos IgM como IgG específicos contra los virus del dengue; así como la utilidad de la saliva para la detección de dichos anticuerpos, IgM e IgG (132).

### **2.6.2 Aislamiento viral**

Existen varios sistemas disponibles para el aislamiento viral: los ratones recién nacidos inoculados por la vía intracerebral, en los que la infección produce parálisis y otros signos de afectación del sistema nervioso central; los cultivos celulares, tanto líneas de



mamíferos como de mosquitos siendo estas últimas las más sensibles y por último los mosquitos del género *Aedes albopictus* y *Toxorhynchites amboinensis* han demostrado ser de gran utilidad en el aislamiento de estos agentes. Los cultivos celulares de mosquitos son el sistema de elección para diagnóstico de rutina del dengue, por su adecuada sensibilidad y la posibilidad de procesar un elevado número de muestras a relativamente bajo costo (133, 134).

### **2.6.3 Identificación viral**

Para la identificación viral se utiliza la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI). Henchal y colaboradores (135) han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos de grupo (Flavivirus), complejo (dengue), subcomplejo y tipo. La identificación en la siembra primaria es en algunos casos imposible, por lo que se necesitan uno o dos pases en el mismo sistema celular con el objetivo de incrementar la concentración viral.

La utilización de un anticuerpo policlonal (líquido ascítico hiperinmune de ratón o un suero humano de alto título de anticuerpos contra los virus del dengue) permite realizar un pesquiasaje inicial para detectar las muestras positivas mediante IFI. Un segundo ensayo, con la utilización de anticuerpos monoclonales específicos para cada uno de los cuatro serotipos del virus, permite la tipificación (136).

### **2.6.4 Diagnóstico serológico**

El diagnóstico serológico del dengue es complicado, por causa de los determinantes antigénicos de reactividad cruzada compartidos entre los cuatro serotipos y los Flavivirus en general. Por otra parte, considerando los elevados niveles de anticuerpos observados en los individuos que desarrollan una infección de tipo secundaria, el estudio de monosueros tomados en la fase aguda o en la convaleciente temprana puede ser de utilidad como criterio de caso probable o presuntivo de dengue (130).

La prueba de neutralización por reducción de placas es considerada de gran utilidad en estudios seroepidemiológicos por su elevada especificidad, lo que permite identificar el serotipo causante de una infección pasada. También ha sido utilizada en la identificación de los virus del dengue. Resulta un ensayo sensible y específico, que permite la detección de anticuerpos neutralizantes. Se ha planteado que en un individuo con una infección secundaria, el título de anticuerpos neutralizantes al serotipo que produjo la infección primaria, es anamnesticamente mayor que contra el serotipo



infectante durante la segunda infección, lo que ha sido llamado el “fenómeno del pecado original” (130).

En los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas ELISA para el diagnóstico del dengue. Estos sistemas son económicos, rápidos, fáciles de ejecutar y muestran a su vez elevada sensibilidad y especificidad cruzada, por lo que son de gran utilidad como pruebas de pesquisa. Todas estas características permiten que puedan ser utilizados para determinar la presencia de anticuerpos totales anti-flavivirus en estudios seroepidemiológicos y en el diagnóstico serológico (137, 138).

El ELISA de captura de IgM ha constituido uno de los sistemas más importantes y útiles para el diagnóstico y la vigilancia del dengue. Los anticuerpos IgM anti-dengue se producen transitoriamente durante las infecciones primaria y secundaria y su detección indica una infección reciente por dengue. La detección de anticuerpos IgM se ha convertido en una herramienta de incalculable valor para la vigilancia del dengue y resulta el método de elección en la mayoría de los laboratorios (131).

Recientemente, se ha desarrollado un sistema visual de tira reactiva que se basa en una cromatografía (PanBio, Australia), el cual permite la detección de anticuerpos IgM en menos de 5 min. Dicho sistema muestra niveles de sensibilidad y especificidad de 99 y 96%, respectivamente (139, 140).

Otro sistema que ha sido ampliamente utilizado en el diagnóstico es el ELISA de inhibición, que permite detectar la presencia de inmunoglobulinas totales contra los virus del dengue, así como determinar los títulos de anticuerpos (141).

### **2.6.5 Detección molecular**

La hibridación de ácidos nucleicos ha sido aplicada tanto en el diagnóstico como en los estudios epidemiológicos (142). Por ejemplo, se han realizado ensayos a partir del ARN extraído de células infectadas con el virus o de homogenizados de mosquitos *Aedes albopictus* infectados, utilizando para la hibridación sondas específicas biotiniladas o radioactivas. La detección utilizando sondas biotiniladas es menos sensible que la que utiliza sondas radioactivas y no es de gran utilidad en la identificación directa del virus en muestras clínicas, a menos que se haya realizado una amplificación previa del material genético (142).

La PCR ha sido ampliamente difundida y utilizada en el diagnóstico del dengue debido a la rapidez con que se obtienen resultados, pudiéndose detectar el ácido nucleico



genómico viral de forma directa en muestras de suero, células infectadas, sobrenadantes celulares y en larvas infectadas, así como en muestras de tejidos frescos o embebidas en parafina tomadas de fallecidos por dengue hemorrágico (143, 144).

### **2.6.6 Detección antigénica**

Un método alternativo para el diagnóstico rápido del dengue es la detección directa del antígeno viral en el suero del paciente o en muestras de tejidos de fallecidos, con la utilización de sistemas inmunoenzimáticos y técnicas inmunohistoquímicas. En general, los sistemas inmunoenzimáticos diseñados para detección de antígeno viral muestran baja sensibilidad, sobre todo cuando se estudian muestras procedentes de individuos que sufren una segunda infección por dengue (145). En este sentido, Young y colaboradores (146) sugirieron que la detección de la proteína NS1 en suero de los pacientes pudiera servir como un marcador para medir la viremia.

## **2.7 TRATAMIENTO**

No existe tratamiento específico para la enfermedad, es decir, hasta donde llega el conocimiento actual ninguna droga antiviral u otro medicamento han sido verdaderamente efectivos contra el virus e inoocuos para el paciente (147). Por otra parte, se trabaja a nivel mundial en investigaciones encaminadas a obtener una vacuna eficaz que proteja contra los cuatro serotipos del virus, pero todavía no se cuenta con dicho producto (148).

A pesar de la ausencia de medicamentos específicos resulta un error plantear que el dengue no tiene tratamiento. El principal objetivo del manejo terapéutico está dado en evitar las complicaciones de la entidad.

Para ello, es vital clasificar adecuadamente al enfermo. Una clasificación útil para el manejo del caso debe estar basada en la presencia de signos de severidad, o sea, signos que puedan predecir que las complicaciones son inminentes (95). También es importante conocer en qué fase de la enfermedad se encuentra el paciente.

Las principales medidas en la fase inicial o febril están basadas en el alivio de la fiebre y de los dolores generalizados. Debe evitarse el uso de salicilatos, esteroides y otros antiinflamatorios. Se sugiere indicar abundantes líquidos por vía oral con vistas a que el enfermo llegue a una posible fase crítica lo mejor hidratado posible.

Es muy importante en dicha fase febril la vigilancia en busca de elementos que sugieran alguna futura complicación, incluso en ocasiones es preferible ingresar en un



centro médico al enfermo para garantizar su mejor observación. En el curso del dengue hemorrágico la salida de plasma de los vasos sanguíneos puede ser de magnitud suficiente para llevar al enfermo a un estado de choque. Este choque se considera hipovolémico ya que ocurre una hipovolemia relativa al pasar líquidos y electrolitos desde el espacio intravascular a otros espacios del organismo. Es por esa razón que la reposición, por vía intravenosa, de dichas pérdidas resulta la principal medida terapéutica para el tratamiento e incluso la prevención del choque por dengue (95).

Existen numerosas soluciones o preparados útiles para la hidratación intravenosa. En las guías cubanas para la atención integral al dengue se sugiere como primera alternativa el uso de sustancias cristaloides. La sustancia cristaloides más utilizada es la solución salina fisiológica, compuesta principalmente por cloruro de sodio y agua. Existen otros productos en este grupo, las llamadas sustancias polielectrolíticas tales como el dextroringer y el ringer lactato, entre otros. La administración de dichos compuestos terapéuticos es esencial en el momento que aparecen en el paciente los elementos que denotan una futura severidad o deterioro de su estado clínico. Este simple proceder puede evitar el SCD que se avecina (95).

El tratamiento del choque por dengue ya instaurado resulta muy complejo. El pronóstico del enfermo con esta complicación es reservado y no solo depende de la habilidad del equipo de salud, también influye en la evolución la manera en la que sea capaz de responder el propio paciente. En el manejo del choque se justifica en ocasiones el uso transitorio de sustancias coloides, así como la administración de drogas vasoactivas. Es vital la protección de órganos que son muy sensibles al estado de hipoxia tisular generalizada tales como riñones, asas intestinales, pulmones y corazón. Las principales complicaciones pueden aparecer (CID, insuficiencia renal, sangramiento digestivo, distrés respiratorio) haciendo aun más complejo el tratamiento del caso (10).

Recientemente (año 2006), un grupo de investigadores a solicitud del Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP), elaboraron las mencionadas guías para la atención integral de pacientes con dengue. Dicha atención parte de una clasificación práctica, cuyo elemento fundamental es la presencia o no de los signos de alarma para el choque por dengue. Es además una clasificación muy dinámica que sugiere al médico vigilar a su enfermo de manera constante (anexo 1).



### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR DENGUE**

El diagnóstico de infección por dengue se realizó a través de alguno de los siguientes métodos:

- Serológico: IgM positiva para dengue mediante la técnica ELISA de captura de anticuerpos IgM (141).
- Aislamiento del virus en sangre o tejidos del paciente (134).
- Detección de ARN viral, a través de la PCR, en sangre o tejidos del paciente (144, 149).

Estos métodos fueron los mismos que empleó el MINSAP para dicho diagnóstico durante la epidemia.

#### **3.2 DEFINICIÓN DE CASO CON FHD/SCD**

Se definió como FHD/SCD a todo paciente con diagnóstico de infección por dengue, que reuniera además, los cuatro criterios que recomienda la OMS/OPS para dicha definición (98):

- Fiebre.
- Algún tipo de sangramiento.
- Trombocitopenia: cifra de plaquetas igual o inferior a  $100 \times 10^9$ .
- Extravasación de plasma demostrada por alguno de los siguientes elementos:
  - Hemoconcentración evidenciada por un valor de Hto 20% mayor que el de una cifra basal del paciente.
  - Derrame seroso (derrame pleural, pericárdico o ascitis)
  - Hipoalbuminemia.

Los pacientes con FHD/SCD fueron además clasificados en cuatro grados de severidad, según la clasificación de la OMS/OPS (98).

- Grado I. Los cuatro criterios para FHD/SCD, pero que el sangramiento haya sido evidenciado solo por una prueba del lazo positiva.



- Grado II. Los cuatro criterios para FHD/SCD y que el sangramiento haya sido espontáneo.
- Grado III. Los cuatro criterios para FHD/SCD más signos iniciales de choque.
- Grado IV. Los cuatro criterios para FHD/SCD más choque profundo, o sea, tensión y pulso arterial indetectables.

Los grados III y IV pertenecen a la forma clínica SCD.

### **3.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FHD/SCD**

Para la identificación de los factores de riesgo asociados a la FHD/SCD se emplearon dos diseños experimentales: el estudio de los aspectos demográficos y la relación dengue hemorrágico/casos de dengue según el tiempo de transcurrida la epidemia.

#### **3.3.1 Estudio de los aspectos demográficos**

**Diseño:** estudio retrospectivo, observacional, analítico, de tipo caso y control.

**Universo y muestra:** el universo de estudio fue de 921 pacientes, que constituyeron la totalidad de los casos ingresados en el IPK, en el período de junio de 2001 a marzo de 2002 y en los cuales además fue demostrada la infección por dengue (ver el acápite 3.1 diagnóstico de infección por dengue, en este capítulo).

Del universo se estudiaron todos los casos clasificados con la forma clínica FHD/SCD, que fueron 76 pacientes, entre ellos dos fallecidos. Se incluyó además, un grupo de casos con FD que constituyó el grupo control.

Para seleccionar los controles se calculó un tamaño de muestra de 152 pacientes, o sea, dos controles por caso, al estimarse una prevalencia de 20% del factor de exposición en los no enfermos, para un 95% de confiabilidad. Los controles fueron finalmente seleccionados por un método de muestreo simple aleatorio.

**Recolección y procesamiento de los datos:** se revisaron las historias clínicas (HC) de todos los pacientes incluidos en el estudio. Se estudiaron las variables edad, género, color de la piel y antecedentes patológicos personales (APP) (tabla 1). Los datos extraídos fueron introducidos en una planilla de recogida de datos (anexo 2). La información obtenida se introdujo en una base de datos en formato Access, la cual se procesó sobre Windows<sup>XP</sup>.

**Análisis estadístico:** para el análisis de los datos fueron utilizados los paquetes estadísticos Epiinfo (150) y Statistica (151). Se calcularon porcentajes como medidas



de resumen. Para comparar la FHD/SCD y la FD, se realizó una prueba de Chi cuadrado de comparación de proporciones. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

Se construyeron además, tablas de contingencia para determinar las diferencias de riesgo entre los dos grupos y se calcularon la estimación de riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza (IC). Se tomaron los valores de  $RR > 1$  para denotar la asociación entre el factor de exposición y la enfermedad. Se consideraron como significativos los valores de  $p < 0,05$ .

### **3.3.2 Relación dengue hemorrágico/casos de dengue según el tiempo de transcurrida la epidemia**

*Diseño:* estudio retrospectivo, observacional, analítico.

*Recolección y procesamiento de los datos:* se agruparon según semanas epidemiológicas (SE) los 76 casos de FHD/SCD que estuvieron ingresados en el IPK. Esta cifra constituyó más del 90% del total de los 81 casos definidos como FHD/SCD en la epidemia de CH 2001-2002 (19). Para ello, se tuvo en cuenta la fecha de inicio de los síntomas de cada caso. El número de casos de FHD/SCD se relacionó con el número total de casos confirmados por dengue en CH en cada semana, este último dato fue suministrado por la Dirección Provincial de Epidemiología.

*Análisis estadístico:* se calculó el porcentaje de casos de FHD/SCD contra casos totales confirmados como infección por dengue en cada semana. Se ajustó además un modelo de regresión para la progresión de los casos de FHD/SCD con relación al tiempo expresado en SE.

## **3.4 ELEMENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA FHD/SCD EN LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD**

Los elementos clínicos relacionados con la FHD/SCD en la fase aguda de la enfermedad incluyeron el estudio de las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio e imagenológicos, los elementos relacionados con el choque y los hallazgos anatómopatológicos.

El diseño, universo y muestras fueron los mismos que se utilizaron en el estudio de los aspectos demográficos (subacápite 3.3.1 de este capítulo), o sea, se trató de un estudio





de caso y control que incluyó 76 pacientes con FHD/SCD (casos) y 152 pacientes con FD (controles).

**Recolección y procesamiento de los datos:** se revisaron las HC y los protocolos de autopsia (en el caso de los fallecidos) de todos los pacientes incluidos en el estudio. Dichos documentos contienen el interrogatorio y examen físico realizado a los enfermos durante el ingreso hospitalario; así como los informes de los estudios de laboratorio, ultrasonido y los hallazgos anatómo-patológicos. Ambos documentos se encuentran en el departamento de archivos del hospital del IPK.

Fueron estudiadas las variables: síntomas y signos, leucopenia, valor del conteo de plaquetas, trombocitopenia, valor del Hto, hemoconcentración, anemia, valor de transaminasas hepáticas, citolisis hepática, leucocituria, hematuria, proteinuria, cilindruria y hallazgos del ultrasonido (tabla 1). Los datos extraídos de los documentos revisados fueron introducidos en una planilla de recogida de datos (anexo 2). La información obtenida se introdujo en una base de datos en formato Access, la cual se procesó sobre Windows<sup>XP</sup>.

**Análisis estadístico:** para el análisis de los datos fue utilizado el paquete estadístico Statistica (151). Se calcularon porcentajes como medidas de resumen para las variables cualitativas y las medias para las variables cuantitativas.

Para comparar la FHD/SCD y la FD con respecto a las variables cualitativas se realizó la prueba de Chi cuadrado de comparación de proporciones. Para el análisis de las variables cuantitativas se calcularon las medias y desviaciones estándar y se utilizó la prueba de ANOVA para la comparación de medias. En ambos casos se tomaron como significativos los valores de  $p < 0,05$ .

Para desarrollar el análisis de los elementos relacionados con el choque, se subdividió la FHD/SCD en dos grupos: dengue hemorrágico sin choque (DHSC) y SCD. Por tanto, quedaron tres grupos: DHSC que incluyó 58 casos, SCD (18 casos) y FD (152 casos). En este aspecto también se utilizaron las pruebas de comparación de proporciones (variables cualitativas) y de ANOVA (variables cuantitativas). Se realizó además, un análisis de correspondencia para relacionar al SCD con diferentes variables clínicas en los días -1 y 0 de la enfermedad, en este caso se tuvo en cuenta que el día 0 para todos los pacientes, fue el día de la caída de la fiebre.



### **3.5 DESCRIPCIÓN DE LA FASE DE CONVALECENCIA DE LA FHD/SCD**

**Diseño:** estudio observacional, prospectivo, de corte transversal y de tipo descriptivo.

**Universo y muestra:** el universo incluyó a todos los pacientes egresados del IPK con el diagnóstico de FHD/SCD durante la epidemia del estudio, que fueron un total de 74. Posterior al egreso, todos estos egresados se citaron para ser atendidos de forma ambulatoria en las consultas del IPK. La muestra quedó constituida por 47 pacientes que acudieron a dichas consultas.

**Recolección, procesamiento y análisis de los datos:** las consultas se efectuaron en el propio IPK. Los casos se citaron al pasar el primer mes desde el inicio de los síntomas de la fase aguda. Posteriormente, se efectuó otra consulta pasados seis meses desde el inicio de la enfermedad.

A todos los casos se les realizó en ambas consultas un interrogatorio y examen físico completos. En la consulta de los seis meses se les realizó además los siguientes estudios:

- Hematológico: hemoglobina (Hb), Hto, plaquetas y leucograma.
- Hemoquímica: AST, ALT, creatinina y glucosa.
- Imagenológico: radiografía de tórax y ultrasonido abdominal.

Se revisaron las HC de todos los casos para obtener los síntomas, signos y hallazgos de laboratorio e imagenológicos que se presentaron en la fase aguda (primera semana) de la enfermedad. Se interrogó sobre la duración por semanas o meses de los síntomas y signos y sobre la posible aparición de nuevas manifestaciones clínicas que no se habían presentado en la fase aguda. Se compararon los hallazgos de laboratorio e imagenológicos obtenidos a los seis meses con los que aparecieron en dicha fase aguda. Se estudiaron las mismas variables utilizadas para el objetivo 2 (elementos clínicos relacionados con la FHD/SCD en la fase aguda de la enfermedad) (tabla 1).

Los datos de las HC y los obtenidos en las consultas fueron introducidos en una planilla de recogida de datos (anexo 3). Con la información obtenida se confeccionó una base de datos en formato Access, la cual se procesó sobre Windows<sup>XP</sup>. Se calcularon porcentajes como medidas de resumen para todas las variables analizadas.

### **3.6 VARIABLES ESTUDIADAS**

En la tabla 1 se muestran las definiciones, tipos de medición y escalas de las variables utilizadas en los diferentes diseños experimentales de este trabajo.



### **3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La revisión de las HC y de los protocolos de autopsias se realizó bajo el consentimiento de los pacientes o de sus familiares.

La participación de los enfermos en el estudio del seguimiento en consulta externa (convalecencia) fue precedida por la firma de un consentimiento informado por parte de los mismos (anexo 4).

### **3.8 CONTROL SEMÁNTICO**

- Adenomegalias o adenopatías: aumento de volumen de los ganglios linfáticos, de cualquier localización.
- Anorexia: disminución o pérdida total del apetito.
- Artralgias: dolor en una o varias articulaciones.
- Astenia: debilidad, cansancio, espontáneo o al realizar esfuerzos físicos.
- Cefalea: dolor de las estructuras de la cabeza, reflejado principalmente en la región del cráneo.
- Diarreas: aumento de la frecuencia de las deposiciones fecales con cambio en la calidad de las mismas (blandas o líquidas).
- Disnea: sensación de falta de aire.
- Disuria: dificultad o molestias al orinar, principalmente ardor.
- Dolor abdominal: dolor en cualquier zona de la región abdominal, de variada intensidad.
- Dolor retroocular: dolor detrás de los globos oculares y/o a los movimientos de los ojos.
- Dolor torácico: dolor en cualquier zona de la región torácica, de variada intensidad.
- Edema de las manos: aumento de volumen de las manos por presencia de líquido en el tejido subcutáneo.



**Tabla 1. Definiciones, tipos de medición y escalas de las variables utilizadas en los diferentes diseños experimentales de la investigación.**

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de medición</b>	<b>Escala</b>
Edad	Edad en años en el momento del ingreso.	Cuantitativa continua	Menos de 20, 20-29, 30- 39, 40- 49, 50- 59 y 60 o más.
Género	Evaluated según características fenotípicas.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Color de la piel	Evaluated según examen físico.	Cualitativa nominal	Blanca Mestiza Negra
Antecedentes patológicos personales	Evaluated según interrogatorio el dato de: asma bronquial, diabetes mellitus, HTA y otras.	Cualitativa nominal	Sí No
Síntomas y signos	Evaluated según interrogatorio y examen físico el dato de: fiebre, cefalea, dolor abdominal, vómitos, petequias y otros.	Cualitativa nominal	Sí No
Leucopenia	Valor del leucograma menor de $5 \times 10^9$ .	Cualitativa nominal	Sí No
Valor del conteo de plaquetas	Valor del conteo de plaquetas $N \times 10^9$ .	Cuantitativa discreta	Normal $> 150 \times 10^9$
Trombocitopenia	Valor del conteo de plaquetas $\leq 150 \times 10^9$ .	Cualitativa nominal	Sí No
Valor del Hto	Valor del Hto expresado en porcentaje	Cuantitativa discreta	Normal 38-45%, con variación según género.
Hemoconcentración	Aumento de 20% del Hto por encima de un valor basal	Cualitativa nominal	Sí No
Anemia	Valor de la Hb (g/L) inferior a 110.	Cualitativa nominal	Sí No
Valor de transaminasas hepáticas (ALT y AST)	Valor medido en el suero del paciente expresado en UI/L	Cuantitativa continua	Normal $<$ de 40 UI/L
Citolisis hepática	ALT, AST o ambas con valor mayor de 40 UI/L	Cualitativa nominal	Sí No
Leucocituria	Presencia de leucocitos en el sedimento urinario	Cualitativa nominal	Sí No
Hematuria	Presencia de hematíes en el sedimento urinario	Cualitativa nominal	Sí No
Proteinuria	Presencia de proteínas en el sedimento urinario	Cualitativa nominal	Sí No
Cilindruria	Presencia de cilindros en el sedimento urinario	Cualitativa nominal	Sí No
Hallazgos del ultrasonido	Evaluated según informe del ultrasonido el dato de: derrame pleural, ascitis y otros.	Cualitativa nominal	Sí No



- Enterorragia: salida de sangre roja y rutilante por el recto, no necesariamente mezclada con las heces.
- Epistaxis: sangrado por la mucosa nasal.
- Fiebre: temperatura corporal (tomada en la axila) igual o mayor de 37,5 grados centígrados.
- Fotofobia: molestia ocular ante la luz, puede estar acompañada de dolor en los ojos o en la cabeza.
- Gingivorragia: sangrado por las encías, espontáneo o al cepillado de las piezas dentarias.
- Hematemesis: sangrado que proviene de las estructuras intestinales altas (esófago, estómago, duodeno o intestino delgado), se acompaña de vómito.
- Hematuria: sangrado con la orina. Puede ser microscópica (eritrocitos en el sedimento urinario con orinas claras) o macroscópica (orinas rojas u oscuras).
- Hemoconcentración: elevación del valor del Hto 20% o más por encima de un valor basal del paciente.
- Hemorragia subconjuntival: hemorragia de una o ambas conjuntivas oculares.
- Hipoalbuminemia: Valor de albúmina en sangre inferior a 3,4 g/dL.
- Íctero: coloración amarilla de piel, mucosas y/o escleróticas.
- Inyección conjuntival: enrojecimiento de las conjuntivas.
- Irritabilidad: tendencia inexplicable a la agresividad.
- Leucocitosis: cifra de leucocitos, en sangre periférica, superior a  $10 \times 10^9 /L$ .
- Leucocituria: presencia de leucocitos en la orina.
- Leucopenia: cifra de leucocitos, en sangre periférica, inferior a  $5 \times 10^9 /L$ .
- Lipotimia: desmayo, caída breve al suelo no accidental.
- Mareos: sensación de vértigos, sensación de desvanecimiento.
- Melena: heces fecales de color muy oscuras o negras. Denota sangramiento de estructuras intestinales altas.
- Metrorragia: sangrado vaginal mayor que el habitual o que aparece adelantado al ciclo normal de la paciente.
- Mialgias: dolor en uno o varios músculos.
- Náuseas: sensación desagradable del deseo de vomitar.

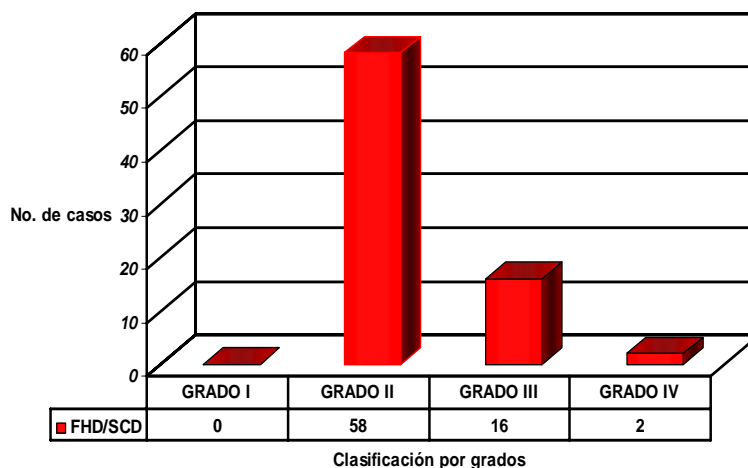


- Parestesias: sensación de calambres, dolor o adormecimiento, principalmente en las extremidades.
- Prurito: sensación de picazón localizada o generalizada en toda la piel.
- Odinofagia: dolor de garganta.
- Erupción: erupción en la piel, habitualmente en forma de eritema, generalizada o localizada en tronco, cara o extremidades.
- Prueba del lazo positiva: aparición de petequias en regiones del brazo o antebrazo, después de mantener en el brazo del mismo lado y durante cinco minutos el esfigmomanómetro inflado con la presión arterial media del paciente.
- Púrpura: cualquier tipo de sangrado en la piel. Incluye las petequias (lesiones pequeñas y redondeadas), equimosis (igual a la petequia pero de mayor tamaño) y hematomas (lesiones más grandes e irregulares).
- Sangramiento por el sitio de venopunción: salida de sangre por alguna zona de abordaje venoso realizada al enfermo.
- Sicklemia: entidad congénita caracterizada por anemia hemolítica producto de una alteración estructural de la Hb. Esta alteración ocasiona cambios en la estructura y solubilidad del eritrocito (célula que contiene a la Hb) que a vez provocan graves fenómenos vasooclusivos que pueden afectar a cualquier órgano del paciente. La molécula Hb normal contiene cuatro cadenas de polipéptidos (dos cadenas alfa y dos beta, Hb AA). En la Hb S hay sustitución de un aminoácido (ácido glutámico por valina) en la cadena beta. Si la sustitución se produce en una sola cadena ocurre el estado heterocigótico (AS), si esta ocurre en las dos el resultado se conoce como estado homocigótico (SS). Es posible que una de las cadenas sufra una sustitución diferente (ácido glutámico por lisina) y de origen al estado conocido como doble heterocigótico (SC). La entidad tiene otras sinonimias (anemia drepanocítica, drepanocitemia y anemia de células falciformes), el nombre de sicklemia se piensa que surgió en Cuba, del inglés *sickle cell anemia*.
- Trombocitopenia: valor de plaquetas igual o inferior a  $150 \times 10^9 /L$ . También se le denomina plaquetopenia. Se considera que esta alteración es severa cuando el valor es inferior a  $50 \times 10^9 /L$ .
- Vómitos: salida al exterior involuntaria del contenido gástrico en una o varias ocasiones.



## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante la epidemia en estudio fueron clasificados por el MINSAP oficialmente 81 casos como FHD/SCD según los criterios de la OMS/OPS (98). De ellos se incluyeron en este estudio todos los casos clasificados que estuvieron ingresados en el IPK, que en total fueron 76 (93,8% de todos los enfermos clasificados como FHD/SCD de la epidemia), los restantes cinco pacientes estuvieron ingresados en otros hospitales de la provincia CH. Se estudiaron además, 152 pacientes con la forma clínica FD.



**Figura 2. Distribución de pacientes con FHD/SCD según clasificación en grados de la enfermedad. IPK 2001-2002. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue.**

Cincuenta y ocho pacientes (76,4%) fueron clasificados como FHD/SCD grado II. Los 18 restantes presentaron el SCD, de ellos 16 grado III (21%) y dos grado IV (2,6%). No hubo casos clasificados con grado I (figura 2). Los dos pacientes con grado IV fallecieron.

### 4.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FHD/SCD

#### 4.1.1 Estudio de los aspectos demográficos



Los aspectos incluidos en este estudio fueron grupos de edades, género, color de la piel y APP.

El grupo etario que predominó en la FHD/SCD fue el de 30-39 años con 34 pacientes (44,7%), el caso más joven tenía 16 años, que además, fue el único con dengue hemorrágico de menos de 20 años de edad. El de más edad tenía 64 años. En la FD el grupo de edad que predominó fue el de 20 -29 años (45 pacientes, 29,6%), con un rango de 16 a 72 años. Solo hubo diferencia significativa al comparar ambas formas clínicas en el grupo menores de 20 años con predominio de casos en la FD (9,2%) por solo un caso (1,3%) en la FHD/SCD. Más del 65% de todos los casos estudiados tenían menos de 40 años de edad (tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de los pacientes según grupos de edad y formas clínicas, IPK 2001-2002.**

Grupos de edades	FD		FHD/SCD	
	Nº	%	Nº	%
< 20	14	9,2 <sup>a</sup>	1	1,3
20-29	45	29,6	21	27,6
30-39	42	27,6	34	44,7
40-49	21	13,8	10	13,2
50-59	19	12,6	7	9,2
60 ó más	11	7,2	3	4,0
<b>TOTAL</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ . FD: Fiebre del dengue. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue.

Hubo predominio del género masculino en la FHD/SCD (51 casos, 67,1%) sobre el femenino (25, 32,9%). La proporción hombres: mujeres fue 2:1. En la FD predominó el género femenino, 66 hombres (43,4%) y 86 mujeres (56,6%), con una proporción hombre: mujer de 0,7:1 El género masculino constituyó 1,9 de riesgo para desarrollar la forma de dengue hemorrágico, RR 1,94 (IC 1,29 – 2,89)  $p < 0,05$  (tabla 3).

La distribución de los casos según el color de la piel fue similar en la FHD/SCD y la FD; en la primera hubo 47 pacientes (61,8%) de piel blanca, con 16 (21,1%) mestizos y 13 (17,1%) de piel negra. En la FD la distribución fue: blancos 108 pacientes (70,9%), mestizos 19 (12,6%) y negros 25 (16,5%). En ambas formas clínicas predominó el color blanco de la piel (figura 3). Quince (83,3%) entre los 18 casos con el SCD fueron de piel blanca, distribución que no tuvo diferencia significativa.



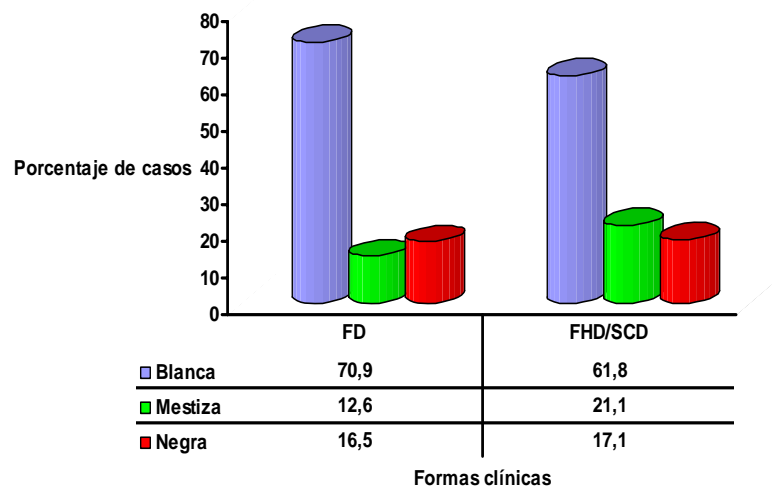


**Tabla 3. Relación del género de los pacientes con el riesgo de desarrollar FHD/SCD. IPK 2001-2002.**

Género	FHD/SCD		FD		RR
	No.	%	No.	%	
Masculino	51	67,1	66	43,4	1,94 (1,29 – 2,89) <sup>a</sup>
Femenino	25	32,9	86	56,6	
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	

Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ . FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue. FD: Fiebre del dengue. RR: riesgo relativo.

Entre los APP, el asma bronquial predominó en la FHD/SCD (14 casos, 18,4%) con relación a la FD en la cual apareció en 13 casos (8,6%). Esta enfermedad resultó un riesgo de 1,6 veces para desarrollar dengue hemorrágico, RR 1,68 (IC 1,11- 2,55)  $p < 0,05$ . Los otros antecedentes recogidos no constituyeron riesgo para la FHD/SCD (tabla 4).



**Figura 3. Distribución de frecuencias de pacientes según color de la piel y formas clínicas, IPK 2001-2002. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue. FD: Fiebre del dengue. Fuente: historias clínicas IPK.**

La sickleemia estuvo presente en dos casos. Uno era portador de la enfermedad (heterocigoto, SA), el otro caso padecía la enfermedad con la variedad SC. Ambos casos desarrollaron el SCD y fallecieron.



**Tabla 4. Relación entre los principales antecedentes patológicos personales y el riesgo de desarrollar FHD/SCD. IPK 2001-2002.**

Antecedentes patológicos personales	Casos		RR
	FHD/SCD N= 76 (%)	FD N= 152 (%)	
Asma bronquial	14 (18,4)	13 (8,5)	1,68 (1,11 - 2,55) <sup>a</sup>
Hipertensión arterial	9 (11,8)	22 (14,4)	0,85 (0,48 - 1,53)
Diabetes mellitus	2 (2,6)	5 (3,2)	0,85 (0,26 - 2,70)

Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ . FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue. FD: Fiebre del dengue. RR: riesgo relativo.

En la provincia CH se había reportado transmisión de dengue en los años 1977 y 1981 por los serotipos 1 y 2 respectivamente (17, 54). Por tanto, durante la epidemia del 2001- 2002 en la población de dicha región, además de la infección primaria por DEN 3, existían las posibles secuencias de infección secundaria 1- 3 y 2- 3, así como la posibilidad de infección terciaria 1-2-3 (152).

Desde la mencionada epidemia de 1981 hasta el año 2001, no se había demostrado circulación de dengue en CH., solo un pequeño brote de apenas 138 casos se reportó en el año 2000 (5). Por tales razones, la mayoría de las personas residentes en la provincia y menores de 20 años no debían tener anticuerpos previos contra el virus dengue.

La actual investigación mostró que solo un caso menor de 20 años reunió todos los criterios para FHD/SCD. Este hecho, constituye una observación que apoya indirectamente la teoría de que la infección previa por un serotipo diferente de dengue es uno de los factores de riesgo fundamentales asociados al desarrollo de las formas graves de la enfermedad (153).

Otras observaciones epidemiológicas y estudios serológicos, que sustentan la teoría de la infección secundaria como un importante factor del huésped en la patogenia del dengue hemorrágico, se han descrito previamente en Cuba. Después de varias décadas en las que había existido una baja o ausente circulación de dengue en el país, comenzó en el año 1977, un brote de DEN 1. A pesar de lo extenso del mencionado brote no aparecieron casos con FHD/SCD. Cuatro años después se presenta, en esta población ya sensibilizada por el DEN 1, una nueva epidemia pero esta por DEN 2. A diferencia del anterior brote, en este se clasificaron más de 10 000 casos con dengue severo.



Posteriormente (1997), en Santiago de Cuba reaparece la circulación del serotipo 2, donde se diagnosticaron 205 casos de dengue hemorrágico, con la característica común de que todos estos pacientes ya estaban nacidos en 1977, o sea, que todos pudieron haber estado infectados previamente por el serotipo 1 del virus (54, 56, 79, 154).

En este trabajo el género masculino se reporta por primera vez en Cuba como un factor de riesgo para la FHD/SCD, ya que en la epidemia de DEN 2 de 1981, predominó en esa forma clínica el género femenino (45) y en el año 1997 en Santiago de Cuba, donde también circuló el serotipo 2, la distribución fue similar para los dos géneros (155).

Este autor desconoce el por qué predominaron los hombres con dengue hemorrágico en la epidemia estudiada.

En la literatura mundial aparece un reporte que asocia el género masculino con el riesgo de severidad clínica. Se trata de una serie de 14 fallecidos por dengue estudiados en Recife, Brasil, en el año 2002; la mayoría fueron hombres adultos, se detectó además, el DEN 3 como agente etiológico en el 76% de los casos (156). En otra descripción, esta realizada en Karachi, Pakistán, en el año 2006, también se relaciona al género masculino con la FHD/SCD, pero sin definirse el serotipo involucrado (157).

Por el contrario, en una descripción realizada por Salgado y colaboradores aparece el género femenino como uno de los factores asociados a las formas severas del dengue. Lo mismo se describió en Nueva Delhi durante un brote ocurrido en el 1996. Ambos estudios fueron en pacientes de edad pediátrica (158, 159).

En contraste con estos aislados reportes, la mayoría de las investigaciones consultadas no asocian al género como factor de riesgo para el desarrollo de la FHD/SCD (83, 160-162).

En el presente estudio no hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución según el color de la piel, al comparar la FHD/SCD y la FD. Dicha distribución en ambas formas clínicas coincidió con la encontrada en la población de CH, según una investigación realizada en 1997 (163).

Bravo y colaboradores al estudiar la epidemia cubana de 1981, incluyeron a la raza blanca como un factor de riesgo individual para desarrollar dengue hemorrágico (45). Por otra parte, en determinados países o regiones como Haití y África no existen prácticamente reportes de FHD/SCD en personas nativas de piel negra, a pesar de existir transmisión de dengue local (164). Estas observaciones epidemiológicas, unidas a una investigación realizada por Sierra y colaboradores en la población cubana (165),



sugieren que los factores genéticos tienen una importante influencia sobre la expresión clínica de la enfermedad.

En este trabajo, la relación del color de la piel con la severidad de la enfermedad no quedó sustentada estadísticamente. Sin embargo, resultó de interés que la mayoría de los casos con el SCD fueron blancos. También fue interesante que los únicos dos pacientes de piel negra que desarrollaron dicho síndrome presentaban enfermedades crónicas asociadas a severidad en el dengue (47, 107), uno asmático y el otro con el antecedente de sicklemlia.

Numerosos autores han descrito la asociación de algunas enfermedades crónicas con la severidad en el dengue. Este hecho ha adquirido mayor valor en las últimas décadas debido a la aparición cada vez más frecuente del dengue severo en la población adulta, la cual tiene una mayor incidencia de entidades como la diabetes, HTA y cardiopatías, entre otras (9, 166, 167).

En el 70 % de todas las muertes relacionadas con dengue en Puerto Rico en los años 1992 – 1996 se encontraron otras patologías asociadas. Entre ellas la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, anomalías congénitas, arritmias cardíacas, el asma bronquial, hemopatías y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (9).

Durante la epidemia de Taiwán de 2002, Lee y colaboradores encontraron como factores de riesgo para la FHD/SCD a la diabetes mellitus, la HTA y la uremia (161).

Observaciones de la epidemia cubana de 1981 relacionaron el asma bronquial, la diabetes mellitus y la anemia de células falciformes como factores de riesgo en la FHD/SCD (45). Similares hallazgos se encontraron en Santiago de Cuba, 1997, donde también fue asociada la HTA (80).

Las enfermedades crónicas propias del adulto no se presentaron con mayor frecuencia en los casos de dengue hemorrágico en el actual estudio, en el mismo se encontraron como antecedentes más importantes, asma bronquial (asociada a morbilidad) y sicklemlia (asociada a mortalidad). Estas dos entidades generalmente se expresan desde las primeras edades de la vida. La primera se observó con una frecuencia dos veces mayor en la FHD/SCD comparada con la FD de los casos estudiados. El asma bronquial en el dengue hemorrágico también fue el doble de la prevalencia de la enfermedad en CH (168). La sicklemlia estuvo presente en los dos casos fatales. Ambos hallazgos, como ya se mencionó, han sido relacionados con el dengue hemorrágico en las anteriores epidemias cubanas (45, 80).



El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, que se caracteriza por un aumento de la respuesta del árbol traqueobronquial a múltiples estímulos. Es una entidad episódica, en la cual las exacerbaciones agudas se intercalan con períodos asintomáticos. Los eventos clínicos ocurren como consecuencia de una interacción entre células inflamatorias y mediadores químicos en el epitelio de superficie de las vías respiratorias (169).

El paciente asmático posee una serie de células localizadas en el epitelio bronquial o circulando, capaces por un mecanismo previo de sensibilización, de liberar mediadores químicos. Entre los mediadores o citoquinas producidos se encuentran la histamina, proteasas, heparina, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas y otros. Las células que parecen tener más importancia en la respuesta inflamatoria de la enfermedad son: mastocitos, basófilos, macrófagos, eosinófilos y células T. Cada uno de los tipos principales de células contribuyen al inicio y amplificación, tanto de la inflamación aguda, como de los cambios patológicos a largo plazo (169).

En la literatura revisada no aparecen investigaciones que demuestren objetivamente el papel del asma bronquial en la patogenia del dengue hemorrágico, excepto un trabajo de Guzmán y colaboradores en el que se demostró *in vitro* una mayor ADA frente a una cepa de DEN 2 en leucocitos de pacientes asmáticos comparados con leucocitos de pacientes no asmáticos (170).

En opinión de este autor, el virus dengue no debe desencadenar una crisis de asma bronquial, puesto que no constituye un agente externo que llega al epitelio de las vías respiratorias. Sin embargo, el virus sí puede “aprovechar” la condición del asmático de tener grupos de células sensibilizadas para liberar mediadores químicos y con ello, multiplicar los efectos que llevan al aumento de la permeabilidad capilar y a la pérdida de plasma intravascular.

Pang y colaboradores en un artículo de revisión sobre la patogenia del dengue, plantearon que dentro de “la tormenta perfecta” que ocurre en el cuadro severo, pudiera existir un fenómeno de autoinmunidad (107). Teniendo en cuenta tal afirmación, se deriva la pregunta: ¿Pudiera ocurrir también un fenómeno de hipersensibilidad en pacientes con cierta predisposición, como es el caso de los asmáticos?

Se requieren de futuros estudios para esclarecer la interrelación de ambas entidades, justificados en la evidente relación del dengue severo con el asma bronquial encontrada reiteradamente en Cuba (18, 45).



La sickleemia, también llamada anemia drepanocítica, drepanocitemia o anemia de células falciformes, es una enfermedad genética caracterizada por una alteración estructural de la molécula de Hb (ver control semántico en el capítulo 3 materiales y métodos). La entidad entra dentro del grupo de las hemoglobinopatías congénitas y su presentación clínica depende principalmente del grado de alteración de la Hb del paciente. El estado heterocigótico o portador sicklémico (Hb AS) solo desarrolla síntomas clínicos en determinadas situaciones que provoquen hipoxia. El estado homocigótico (Hb SS) desarrolla una entidad crónica con graves complicaciones clínicas. Existe el estado de doble heterocigótico (Hb SC), en el cual la Hb sufre una alteración diferente en cada una de sus cadenas beta, este estado también se considera una variedad de la sickleemia (171, 172). La asociación de la sickleemia con mortalidad encontrada en este estudio será discutida posteriormente (ver el subacápite 4.2.3 hallazgos anatómo- patológicos en este capítulo).

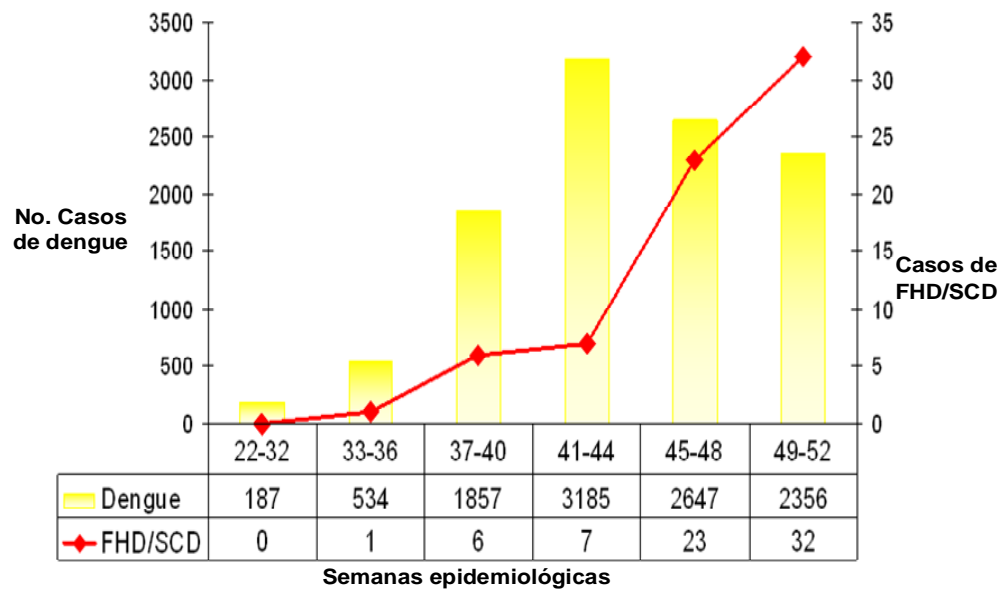
#### **4.1.2 Relación dengue hemorrágico/casos de dengue según el tiempo de transcurrida la epidemia**

Para la realización de este estudio se tuvo en cuenta la aparición de los casos clasificados como FHD/SCD según la evolución en el tiempo de la epidemia.

La epidemia comenzó en la primera semana de junio (SE 22) del año 2001. Sin embargo, el primer caso de FHD/SCD comenzó con los síntomas el 5 de septiembre de dicho año. Es decir, 14 semanas transcurrieron para la aparición del primer caso de dengue hemorrágico.

En los períodos iniciales del brote, que correspondieron a las SE 22-24, 25-28 y 29-32 del año 2001, se confirmaron los primeros 187 casos de dengue en la ciudad, sin casos de dengue hemorrágico.

En el período de las SE 33-36 apareció el primer paciente con FHD/SCD, en este se detectaron 534 casos de dengue, para un porcentaje de dengue hemorrágico de 0,1. En las semanas 37-40 se presentaron seis pacientes con FHD/SCD entre 1857 casos confirmados (0,3%). Durante las semanas 41-44 ocurrió el mayor incremento de casos confirmados de dengue en la ciudad (3 185) con solo 7 clasificados como FHD/SCD (0,2%).



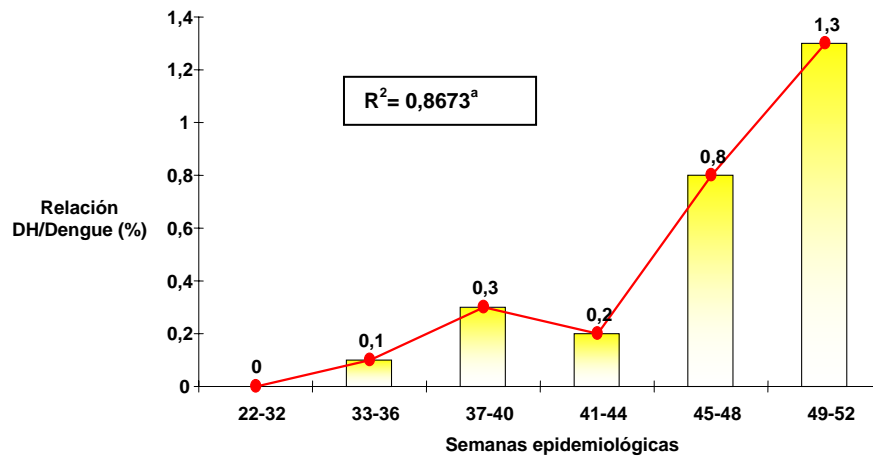
**Figura 4. Distribución de la FHD/SCD y de los casos de dengue según semanas epidemiológicas. Epidemia de Ciudad de La Habana 2001-2002. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/Síndrome de choque por dengue. Fuentes: archivos del IPK y Dirección Provincial de Epidemiología.**

En el período de las SE 45-48 comenzó una tendencia a la disminución de los casos de dengue en la provincia (2 647). Sin embargo, el número de pacientes con FHD/SCD fue 23, con un porcentaje de 0,8.

En las últimas semanas del año, 49 a la 52, se mantuvo la tendencia a la disminución de los casos diagnosticados con dengue (2 356), pero hubo un aumento de la forma clínica FHD/SCD (32 casos), con una incidencia de 1,3% (figuras 4 y 5).

Los últimos siete casos de dengue hemorrágico incluidos en el estudio se presentaron en las primeras tres semanas del año 2002 (cinco de ellos en la primera). En ese período, la tendencia progresiva de la epidemia ya era a la eliminación, hasta que en marzo de ese año se oficializó por el MINSAP el final de la transmisión.

En resumen, el primer caso de FHD/SCD se presentó después de pasadas catorce semanas de epidemia. A partir de este primer caso, el aumento en la frecuencia de la mencionada forma clínica siguió un modelo exponencial ( $R^2 = 0,8673$ ) ( $p < 0,05$ ) (figura 5).



**Figura 5. Frecuencia de la FHD/SCD según semanas epidemiológicas. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ . DH: dengue hemorrágico. Fuentes: archivos del IPK y Dirección Provincial de Epidemiología.**

El aumento progresivo de la severidad en una epidemia de dengue, a medida que la misma avanza en el tiempo, es un hecho que se observó en la epidemia cubana de 2001-2002, que se repite por tercera vez, ya que en epidemias anteriores (1981 y 1997) producidas por el DEN 2 se observó el mismo fenómeno (173).

En 1981, la proporción de FHD/SCD por casos de dengue en el mes de junio fue de 1,9%, en julio aumentó a 3,4% y en agosto a 4,9%. Mientras en Santiago de Cuba, 1997 esta proporción fue desde mayo a julio de 5,2%, 7,4% y 11,9% respectivamente. La tasa de mortalidad por dengue también aumentó de forma progresiva en esta última epidemia (173).

En el año 2000, fue aislado el DEN 3 en CH, produciendo un pequeño brote que afectó a tres áreas de salud de la ciudad (5). En el mes de junio de 2001 el DEN 3 fue nuevamente reportado en CH. Sin embargo, un estudio posterior evidenció que la cepa aislada en el año 2000 fue diferente a la del 2001 y que no existió transmisión en el período entre ambos brotes (174). Por tanto, se evidenció que el comienzo de la epidemia 2001-2002 fue efectivamente en junio del año 2001, momento del cual parten los datos de la actual investigación.

La observación epidemiológica sobre el aumento progresivo de la proporción de la FHD/SCD durante epidemias severas ha generado investigaciones en búsqueda de explicaciones sobre este fenómeno. Una hipótesis ha sido formulada por los investigadores cubanos Guzmán y Kourí, en la cual se trata de explicar el hecho por cambios en el virus al pasar a través de diferentes individuos aumentando con ello su virulencia de forma progresiva (173).





En este sentido, la epidemia en la que más se ha profundizado es la de 1997, la más severa ocurrida en Cuba hasta la fecha, a pesar de que estuvo circunscrita a un único municipio del país. Los estudios realizados por Rodríguez-Roche y colaboradores demuestran que el virus cambió con el transcurso de la epidemia, ya que se observó un claro patrón de evolución viral que diferencia a los aislamientos obtenidos al inicio de la epidemia de los obtenidos meses después. Con la obtención de la secuencia nucleotídica del genoma completo, de aislamientos obtenidos en distintos momentos de la epidemia, se demostró que las proteínas estructurales se mantenían invariables. Sin embargo, se apreciaron cambios nucleotídicos para las proteínas no estructurales, que conllevaron a cambios aminoacídicos los que pudieran corresponderse con determinantes de virulencia (175).

Actualmente, se encuentran en estudio los aislamientos obtenidos en diferentes momentos de la epidemia de 2001-2002. Se espera que de la misma forma que ocurrió para los aislamientos de DEN 2 en 1997, pueda observarse una evolución viral que pudiera estar relacionada con el incremento de severidad observado en este trabajo (Dra. Rosmari Rodríguez-Roche, IPK. Comunicación personal). No obstante, se requieren de estudios que demuestren el posible papel de estos cambios en el virus con relación a la mayor virulencia que se observa en el transcurso del tiempo de la epidemia. La no existencia de un modelo animal que reproduzca la enfermedad obstaculiza la demostración de estos aspectos relacionados con virulencia (1).

## **4.2 ELEMENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA FHD/SCD EN LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD**

Este aspecto de la investigación incluyó el estudio de las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio e imagenológicos, los elementos relacionados con el choque y los hallazgos anatómo-patológicos.

### **4.2.1 Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio e imagenológicos**

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron agrupadas en generales, digestivas, dermatológicas y hemorrágicas.

Dentro de las manifestaciones generales, la fiebre se encontró en todos los casos estudiados. Su promedio de duración en la FHD/SCD fue 4,4 días (rango de 2 a 8 días). En la FD el promedio fue de 4,6 con un rango de 1 a 9 días. Los otros síntomas generales (cefalea, mialgias, artralgias y dolor retroocular) tuvieron una distribución



similar en las dos formas clínicas. Solo el decaimiento o astenia fue más significativo en la FHD/SCD.

**Tabla 5. Distribución de frecuencia de las manifestaciones clínicas más frecuentes, en la FD y la FHD/SCD. IPK 2001-2002.**

Manifestaciones clínicas	FD N= 152		FHD/SCD N= 76	
	No.	%	No.	%
Fiebre	152	100	76	100
Cefalea	144	94,7	70	92,1
Mialgias	127	83,5	58	76,3
Artralgias	122	80,2	56	73,6
Dolor retroocular	101	66,4	44	57,8
Erupción o rash	59	38,8	37	48,6
Astenia	51	33,5	37	48,6 <sup>a</sup>
Vómitos	45	29,6	45	59,2 <sup>a</sup>
Náuseas	42	27,6	29	38,1
Dolor abdominal	32	21,0	37	48,6 <sup>a</sup>
Anorexia	30	19,7	26	34,2 <sup>a</sup>
Diarreas	30	19,7	22	28,9
Prurito	22	14,4	13	17,1

Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup> p < 0,05. FD: Fiebre del dengue. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue.

Entre las manifestaciones digestivas, los vómitos (59,2%), el dolor abdominal (48,6%) y la anorexia (34,2%) tuvieron un predominio significativo en la FHD/SCD. Las diarreas y las náuseas se distribuyeron igual en las dos formas clínicas al igual que las manifestaciones dermatológicas erupción y prurito (tabla 5).

Las manifestaciones hemorrágicas se presentaron en los 76 casos con FHD/SCD. Apareció además, algún tipo de sangrado en 59 pacientes (38,8%) con FD. En ambas formas clínicas, las hemorragias más frecuentes fueron púrpura (incluye petequias, hematomas o prueba del lazo positiva), gingivorragia, metrorragia y epístaxis (tabla 6). En los casos estudiados se presentaron otros síntomas y signos, pero con menos frecuencia: escalofríos, tos seca, inyección conjuntival, mareos, dolor torácico, adenopatías, odinofagia, disnea, fotofobia, lipotimias, irritabilidad y edemas en las manos, entre otros (tabla 7).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio (ver anexo 5), la leucopenia fue la alteración más frecuentemente observada en ambas formas clínicas, apareció en 108 casos con FD (71%) y 54 (también 71%) con FHD/SCD (tabla 8).



**Tabla 6. Distribución de frecuencias de manifestaciones hemorrágicas en la FD y la FHD/SCD. IPK 2001-2002.**

Hemorragias	FD N=152		FHD/SCD N=76	
	No.	%	No.	%
Púrpura	34	22,5	42	55,2
Gingivorragia	21	13,9	34	44,7
Metrorragia	11	12,7 <sup>a</sup>	16	64 <sup>a</sup>
Epístaxis	7	4,6	15	19,7
Hematemesis	3	1,9	11	14,4
Hematuria	2	1,3	7	9,2
Melena	1	0,6	6	7,8
Enterorragia	1	0,6	5	6,5
Hemorragia subconjuntival	1	0,6	1	1,3
Sangrado por sitio de venopunción	1	0,6	1	1,3

Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup> Porcentaje calculado en base al total de pacientes del género femenino. FD: Fiebre del dengue. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue.

Los pacientes con aumento de las enzimas hepáticas ALT y AST (citólisis hepática) predominaron de forma significativa en la FHD/SCD con 63 casos (82,8%) por 46 (30,2%) en la FD. La leucocituria y otros hallazgos del sedimento urinario tuvieron una distribución similar en las dos formas clínicas (tabla 8).

**Tabla 7. Distribución de frecuencia de otras manifestaciones clínicas en pacientes con FD y con FHD/SCD. IPK 2001-2002.**

Manifestaciones clínicas	FD N= 152		FHD/SCD N=76	
	No.	%	No.	%
Escalofríos	9	5,9	11	14,4
Tos seca	7	4,6	9	11,8
Inyección conjuntival	8	5,2	7	9,2
Mareos	10	6,5	5	6,5
Dolor torácico	1	0,6	8	10,5
Adenopatías	6	3,9	3	3,9
Odinofagia	5	3,2	4	5,2
Disnea	1	0,6	7	9,2
Fotofobia	5	0,6	7	9,2
Lipotimias	1	0,6	4	5,2
Irritabilidad	0	0,0	3	3,9
Edemas manos	2	1,3	1	1,3
Disuria	1	0,6	2	2,6
Parestesias	1	0,6	1	1,3
Íctero	1	0,6	1	1,3

Fuente: historias clínicas IPK. FD: Fiebre del dengue. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue.

La trombocitopenia (valor del conteo de plaquetas inferior a  $150 \times 10^9/L$ ) apareció en el 100% de los casos con FHD/SCD, en todos los casos menor o igual a  $100 \times 10^9/L$ ,



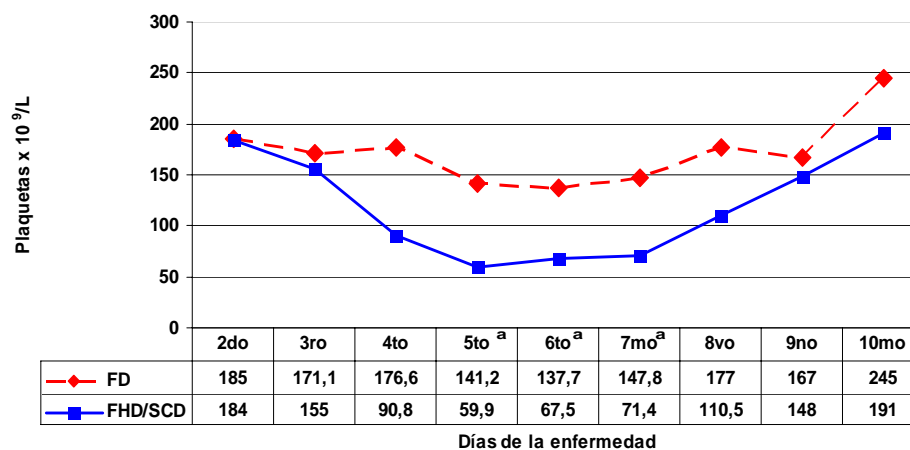
incluso, 50 pacientes (65,7%) tuvieron en algún momento de la evolución de la enfermedad una trombocitopenia considerada severa (conteo menor de  $50 \times 10^9 /L$ ). En la FD 50 pacientes (32,8%) presentaron trombocitopenia, incluyendo 23 (15,1%) con valores inferiores a  $50 \times 10^9 /L$  (tabla 8).

**Tabla 8. Frecuencia de los principales hallazgos de laboratorio en la FD y la FHD/SCD. IPK 2001-2002.**

Hallazgos	FD N= 152		FHD/SCD N= 76	
	No	%	No	%
Trombocitopenia	50	32,8	76	100,0 <sup>a</sup>
Hemoconcentración	5	3,2	70	92,1 <sup>a</sup>
Citolisis hepática	46	30,2	63	82,8 <sup>a</sup>
Leucopenia	108	71,0	54	71,0
Leucocituria	20	21,0	12	15,7
Hematuria	13	8,5	12	15,7
Proteinuria	9	5,9	8	10,5
Cilindruria	1	0,6	5	6,5

Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ . FD: Fiebre del dengue. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue.

Al calcular el promedio del conteo de plaquetas de todos los pacientes según los días de la enfermedad (se consideró como primer día el del comienzo de la fiebre), se puso de manifiesto que en ambas formas clínicas los valores menores ocurrieron en los días cinco y seis.



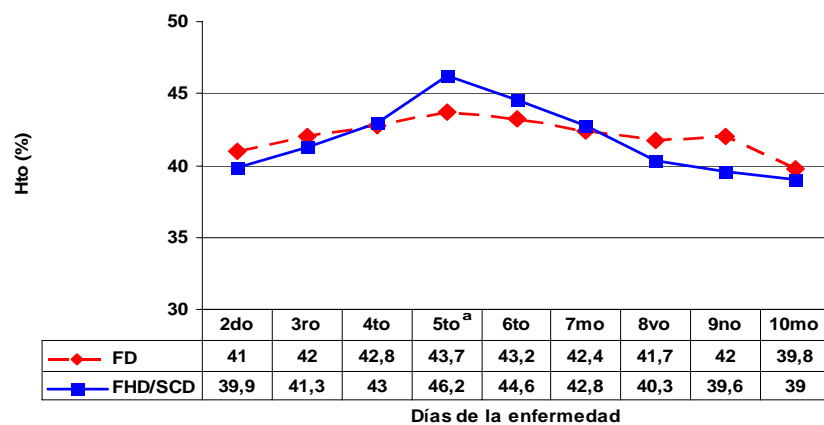
**Figura 6. Distribución de las medias de los valores de plaquetas en la FD y la FHD/SCD, según días de la enfermedad. IPK 2001-2002. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ . FD: Fiebre del dengue. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue. Fuente: historias clínicas IPK.**



A partir del tercer día el valor medio del conteo de plaquetas en la FHD/SCD fue menor comparado con la FD, pero solo esta diferencia fue significativa en los días cinco, seis y siete (figura 6).

La hemoconcentración, demostrada por el valor del Hto igual o mayor al 20% sobre el de una cifra basal del paciente, apareció en 70 casos con FHD/SCD (92,1%) y solo en 5 enfermos (3,2%) con FD (tabla 8). Sin embargo, 59 pacientes con FD (38,8%) tuvieron algún grado de aumento del Hto entre 10 y 19%.

En los seis pacientes con FHD/SCD que no presentaron hemoconcentración, la extravasación de líquido plasmático fue demostrada por la presencia de derrame pleural a través del estudio del ultrasonido.



**Figura 7. Distribución de las medias de los valores de Hto en la FD y la FHD/SCD, según días de la enfermedad. IPK 2001-2002. <sup>a</sup> p < 0,05. FD: Fiebre del dengue. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue. Hto: hematocrito. Fuente: historias clínicas IPK.**

Por otra parte, los promedios del valor del Hto por días de la enfermedad de todos los pacientes mostraron que, en ambas formas clínicas, este fue mayor en los días cinco y seis del comienzo de la fiebre. Al comparar ambas formas clínicas, se encontró que solo en el quinto día, hubo un aumento significativo del valor del Hto en la FHD/SCD (figura 7).

Entre los hallazgos del ultrasonido, el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (EPV) fue la alteración más frecuente, se presentó en 19 pacientes (35,1%) en la FHD/SCD y en 5 (7,5%) en la FD. Este hallazgo, conjuntamente con el derrame pleural, aparecieron con mayor frecuencia, de forma significativa, en la FHD/SCD. La esplenomegalia fue la alteración más frecuente en la FD (16,6%) y también se presentó



en el 12,9% de los casos con FHD/SCD. Solo cinco pacientes (cuatro de FD y uno con FHD/SCD) presentaron hepatomegalia. La ascitis apareció en un solo caso, el cual presentó dengue hemorrágico (Tabla 9).

**Tabla 9. Distribución de frecuencia de los hallazgos del ultrasonido en la FD y la FHD/SCD. IPK 2001-2002.**

Hallazgos	FD N=66 <sup>a</sup>		FHD/SCD N=54 <sup>a</sup>	
	No.	%	No.	%
EPV	5	7,5	19	35,1 <sup>b</sup>
Derrame pleural	1	1,5	11	20,3 <sup>b</sup>
Esplenomegalia	11	16,6	7	12,9
Hepatomegalia	4	6,0	1	1,8
Ascitis	0	0,0	1	1,8

Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup> Cantidad de pacientes con examen realizado. <sup>b</sup>  $p < 0,05$ . FD: Fiebre del dengue. FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue/ Síndrome de choque por dengue. EPV: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar.

Tanto en la FHD/SCD como en la FD, la fiebre y los síntomas generales (cefalea, dolor retroocular y artromialgias) fueron las manifestaciones más frecuentemente encontradas en la actual investigación. Hallazgos similares han sido reportados para ambas formas clínicas en diferentes brotes de dengue en adultos (161, 176-178).

En este trabajo algunas manifestaciones digestivas como los vómitos, el dolor abdominal y la anorexia predominaron en la FHD/SCD. Basado en este hallazgo y en lo encontrado en varios reportes internacionales, en los cuales se incluye a los síndromes digestivos dentro del contexto clínico del dengue hemorrágico (9, 177, 179-181), este autor considera que la presencia de manifestaciones digestivas es una de las peculiaridades clínicas más importante del dengue hemorrágico con respecto a la FD.

Las manifestaciones hemorrágicas fueron encontradas con más frecuencia en la FHD/SCD. Este es un hallazgo esperado, teniendo en cuenta que la propia definición de esa forma clínica incluye la presencia de algún tipo de sangrado (98). Por tanto, el dengue hemorrágico debe estar siempre incluido en el diagnóstico diferencial de un enfermo febril con hemorragias de cualquier localización e intensidad.

Fue llamativo que en la serie estudiada apareciera un grupo de enfermos con FD que también presentaron manifestaciones hemorrágicas.

La explicación más aceptada para las hemorragias en el transcurso del dengue es la trombocitopenia, pero, en ocasiones no existe relación entre la intensidad de la



trombocitopenia y la presencia o magnitud de los diferentes sangramientos que se presentan en el dengue (182). Se sugieren otros mecanismos relacionados con alteraciones de la calidad en las funciones de las propias plaquetas o trastornos de algunos de los factores de la coagulación, estos últimos principalmente en pacientes con daño hepático importante (183).

Los mecanismos antes expuestos no parecen tener relación con el proceso de extravasación plasmática. Por eso, es posible que aparezcan sangrados en pacientes que no cumplen todos los criterios de FHD/SCD, o en casos que no tienen severas complicaciones (184, 185).

La excepción lo constituyen los grandes sangrados, procedentes del tubo digestivo, que ocurren producto a la necrosis tisular después que el enfermo ha estado varias horas en choque, o los que se producen en el estado de CID también secundario al choque. En ambas situaciones, las hemorragias están muy relacionadas a la severidad del cuadro (10, 186).

Al revisar la caracterización clínica de las epidemias cubanas ocurridas anteriormente, se encontró una descripción del cuadro clínico de la FHD/SCD por DEN 2 en 130 adultos, que incluyó 26 fallecidos, durante la epidemia de Cuba de 1981, descrita por Díaz y colaboradores. La frecuencia de los síntomas generales y de la mayoría de las manifestaciones digestivas y hemorrágicas en dicha descripción fue similar a la encontrada en la actual investigación. Sin embargo, la hepatomegalia, la hematemesis (como manifestación de sangramiento digestivo alto) y la ascitis aparecieron con una mayor frecuencia, principalmente en los casos fatales. Por otra parte, fueron menos frecuentes la erupción y la gingivorragia (187).

En Santiago de Cuba, 1997, el cuadro clínico de la FHD/SCD en adultos se caracterizó, comparado con CH 2001-2002, por mayor frecuencia de la ascitis, la hepatomegalia, el derrame pleural, y la hematemesis. El porcentaje de fallecidos fue mayor aunque el choque tuvo una frecuencia similar. En esta epidemia circuló también el serotipo 2 (79, 80).

Existen pocos reportes en la literatura internacional que identifiquen las diferencias del cuadro clínico del DEN 3 comparado con otros serotipos, mucho menos, descripciones en adultos.

Entre los años 1987-88 se reportó en Jakarta, Indonesia una serie en niños en la cual se demostró infección por los cuatro serotipos. En 20 de los 23 casos con choque estuvo



asociado el DEN 3, sin embargo, este serotipo fue también el más frecuente (70% de los casos). Los 3 casos fatales se relacionaron al serotipo 2. Las conclusiones de este reporte fueron que el DEN 3 fue el de mayor circulación y el asociado a mayor severidad de las manifestaciones clínicas (188).

En la actual investigación la mayoría de los casos descritos no se presentaron con formas clínicas inusuales. Sin embargo, sí existen varios reportes internacionales sobre estas presentaciones asociadas al serotipo 3. Lum y colaboradores estudiaron seis niños con infección comprobada por dengue asociada a encefalitis. La encefalitis se diagnosticó por el cuadro clínico, las alteraciones microscópicas del líquido cefalorraquídeo (LCR) y por la presencia de alteraciones electroencefalográficas. En cuatro niños se cultivó DEN 3 en el LCR. Se evidenció que el virus dengue es potencialmente neurovirulento, comportamiento similar a otros miembros de la familia de flavivirus (189).

Otra investigación, también en niños, realizada en un hospital pediátrico de Madras, India, se basó en el estudio de nueve casos con miocarditis en el período de 1989-93. En uno de los pacientes se comprobó que el agente etiológico fue el DEN 3 (190).

También en la literatura se describe un caso, reportado en Brasil, que se presentó con una encéfalomiелitis diseminada aguda en un paciente con dengue clásico y en el cual, se aisló DEN 3 en el LCR (191).

Un importante aspecto descrito en el actual trabajo, fue el relacionado con los hallazgos de laboratorio. La leucopenia constituyó la alteración hematológica más frecuente tanto en la FHD/SCD como en la FD. Otros autores también han descrito una alta frecuencia de leucopenia en cualquiera de las formas clínicas de la enfermedad (176, 192, 193). Apoyado en los hallazgos mencionados, este autor considera que la leucopenia es una alteración de laboratorio de gran utilidad para el ejercicio clínico de diagnóstico diferencial del dengue.

Las alteraciones de laboratorio más típicamente descritas en el dengue hemorrágico han sido trombocitopenia y hemoconcentración (194-196). Ambas incluso, son imprescindibles para clasificar a un enfermo como FHD/SCD, según la actual definición de caso de la OMS (98).

Varios son los posibles mecanismos sugeridos para la génesis de la trombocitopenia en el dengue. En todos están involucradas la respuesta inmune del enfermo o la propia acción del virus. Entre ellos, se ha planteado la presencia de anticuerpos





antiplaquetarios generados después de la infección, capaces de causar destrucción plaquetaria. Otros mecanismos son: la supresión de la médula ósea por la infección viral y la unión del virus a las plaquetas humanas en presencia de anticuerpos específicos contra el dengue (182, 197, 198).

Según Lin y colaboradores, ante la infección por dengue se producen anticuerpos contra la proteína no estructural del virus NS1, los cuales a su vez muestran también actividad contra plaquetas humanas (197).

Ninguno de dichos mecanismos aparentemente está involucrado en la génesis de la extravasación de plasma. Por tanto, un enfermo puede tener trombocitopenia, incluso severa, y no presentar evidencias de salida de líquido plasmático intravascular; o pudiera ocurrir lo contrario, o sea, que un enfermo en choque por dengue tenga un conteo de plaquetas normal.

Ya en este trabajo se había mencionado algo similar con relación a las hemorragias. Todos estos elementos y otros, que a veces resultan contradictorios, han llevado a la necesidad de realizar diferentes proyectos de investigación para revisar la actual definición de FHD/SCD que tiene la OMS/OPS (199, 200).

Actualmente se está realizando un proyecto con dicho objetivo liderado por la OMS y el TDR (Programa para el adiestramiento y la investigaciones en enfermedades tropicales, siglas en inglés) y en el cual están involucrados varios países de las regiones de América (Cuba incluida) y del Sudeste Asiático. Se está proponiendo una nueva clasificación sintetizada en las definiciones de dengue y dengue severo (201). Esta nueva clasificación está acorde con la patogenia de la enfermedad y sus definiciones parten del concepto de que el dengue es una entidad única.

La hemoconcentración es consecuencia directa de la salida de plasma del espacio intravascular, su identificación se realiza a través de la medición del Hto (160). Sin embargo, el aumento del Hto no es la única alteración que denota extravasación de líquido plasmático. Esta también puede ser sospechada al identificar derrames serosos o cifras bajas de albúmina en la sangre.

Tanto la trombocitopenia como la hemoconcentración aparecieron en este trabajo con más frecuencia en la FHD/SCD. Dicho resultado era esperado, sin embargo, hubo un grupo de casos con FD que presentaron estas alteraciones, la mayoría con menor grado de intensidad. Estos hallazgos, al igual que lo mencionado anteriormente relacionado con las manifestaciones hemorrágicas que aparecieron en un grupo de casos con FD,



ponen de manifiesto el criterio de que el dengue es una sola enfermedad con diferentes niveles de expresión clínica en cada persona (10, 87, 202). Dicho criterio sustenta la nueva clasificación de dengue que propone la OMS /TDR ya referida anteriormente.

La detección de las enzimas hepáticas ALT y AST fue otro de los aspectos estudiados en este trabajo. En la FHD/SCD se encontraron con más frecuencia niveles superiores a los valores normales de dichas enzimas. Esta alteración, también llamada citolisis hepática, es uno de los hallazgos de laboratorio más frecuente en el dengue hemorrágico aunque también puede aparecer en la FD (203-205).

Es muy común que exista daño del hígado en el curso del dengue, este tiene un rango de severidad que varía desde una discreta elevación de las enzimas de los hepatocitos hasta casos con franca insuficiencia hepática. Las alteraciones más reportadas son la elevación de las cifras de las enzimas hepáticas, que sugiere citolisis hepática, y la hepatomegalia, mientras que el hallazgo de hepatitis fulminante se presenta de forma excepcional. Se ha sugerido que la afectación del hígado en el dengue es debido a un efecto directo del virus sobre las células hepáticas o a una alteración de la respuesta inmune del huésped contra el propio virus. Se consideran además, otros factores contribuyentes como diabetes, hemoglobinopatías, trastornos previos del hígado y el uso drogas hepatotóxicas (206-208).

Wong y colaboradores plantean que la elevación de las enzimas ALT y AST en el dengue habitualmente es ligera (menos de cinco veces su valor normal). Dichos autores en su investigación, realizada en Singapur, encontraron con significación estadística niveles más elevados de estas enzimas en pacientes con infección secundaria, vómitos, sangrados, hepatomegalia, trombocitopenia o elevación del Hto (209).

En el actual estudio que se analiza, el incremento de las enzimas hepáticas no estuvo asociado a hepatomegalia o a síndrome icterico. Varios autores reportan la hepatomegalia como un hallazgo común en la FHD/SCD, principalmente en niños (205, 210), mientras otros solo la han encontrado en un porcentaje muy bajo (179).

El íctero es una manifestación poco usual en el dengue (159). Bruce y colaboradores, por ejemplo, realizaron una investigación para encontrar elementos clínicos y de laboratorio que ayudaran a diferenciar el dengue de la leptospirosis, encontrando al íctero entre las manifestaciones relacionadas con la segunda (211).

Otro aspecto incluido en la actual investigación fue la detección de hallazgos a través del estudio de ultrasonido. El derrame pleural y el EPV fueron las alteraciones más



frecuentes en el dengue hemorrágico. La segunda no es una alteración exclusiva del dengue hemorrágico, esta ha sido reportada en otras condiciones con ascitis e hipoalbuminemia y en diversas infecciones virales (212).

Es de resaltar que alteraciones como la hepatomegalia y la ascitis aparecieran con menos frecuencia en casos de la epidemia de CH 2001-2002, que en los casos de dengue hemorrágico de la epidemia de Santiago de Cuba del año 1997, incluso el EPV y el derrame pleural también resultaron menos frecuentes (18).

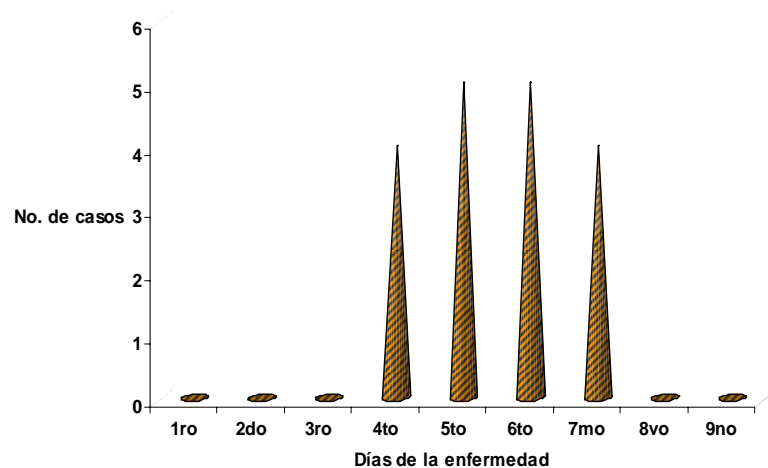
Thulkar y colaboradores en un estudio realizado en la India también encontraron mayor frecuencia de alteraciones ultrasonográficas como el derrame pleural y la ascitis en casos con FHD/SCD en adultos, pero sin precisar el serotipo involucrado (213). Setiawan y colaboradores reportaron en niños del Sudeste Asiático con dengue hemorrágico la presencia de colecciones líquidas para y prerrenales, así como derrame en pericardio y aumento de tamaño del páncreas (91), alteraciones no encontradas en el actual estudio.

Es notorio el hecho de que en el actual estudio no apareciera ningún caso con derrame pericárdico. Esto es contradictorio con otras descripciones en las que el derrame pericárdico fue un hallazgo frecuente, aunque en dichos estudios no se especifica el serotipo de dengue involucrado (91, 214, 215).

#### **4.2.2 Elementos relacionados con el choque**

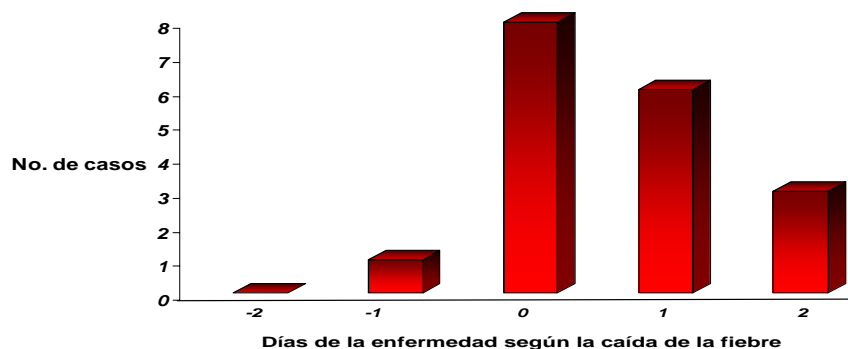
Para analizar los elementos relacionados con el choque se hizo una subdivisión del grupo de la FHD/SCD, quedando conformados los grupos DHSC y SCD. Se mantuvo incluido en el estudio el grupo de FD. Se analizaron las manifestaciones clínicas y algunos hallazgos de laboratorio y del ultrasonido.

De los pacientes estudiados 18 presentaron el síndrome de choque por dengue. Dicha complicación clínica apareció en todos los casos entre el cuarto y el séptimo día de la enfermedad al considerar el primer día el del comienzo de la fiebre (figura 8).



**Figura 8. Días de aparición del choque, a partir del primer día del comienzo de la fiebre. IPK 2001-2002. Fuente: historias clínicas IPK.**

Para el estudio de las manifestaciones clínicas relacionadas con el choque se realizó primeramente un análisis donde se relacionó la aparición del mismo con el día de la caída de la fiebre, ese día se consideró el día 0. De este análisis resultó que el choque se presentó en ocho pacientes el día que cedió la fiebre (día 0) y seis en el siguiente día (día +1). O sea, 14 pacientes (77,7% de los 18) presentaron el choque el día de la caída de la fiebre o el día posterior (figura 9).



**Figura 9. Aparición del choque con relación al día de la caída de la fiebre (día 0). IPK 2001- 2002. Fuente: historias clínicas IPK.**

Para comparar la frecuencia de los síntomas y signos en las diferentes formas clínicas se hizo entonces el análisis en los días -1 y 0 con relación a la caída de la fiebre, que fueron los días que más frecuentemente precedieron al choque.



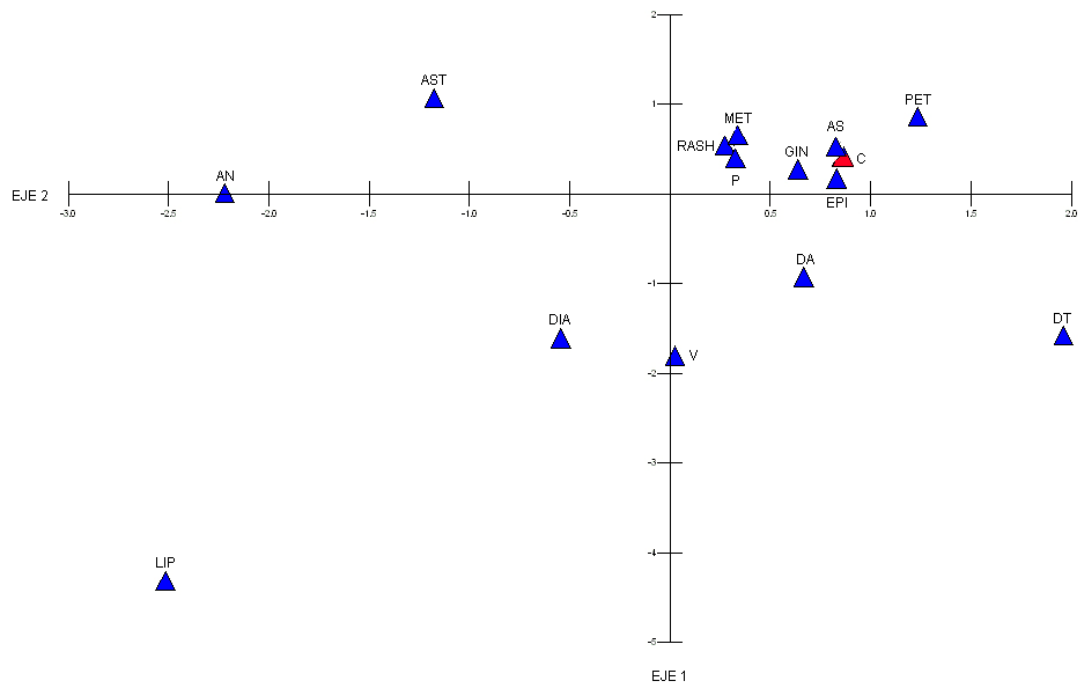
**Tabla 10. Frecuencia de manifestaciones clínicas el día antes de la caída de la fiebre (-1) en el SCD, el DHSC y la FD. IPK 2001- 2002.**

Manifestaciones clínicas	SCD N= 18		DHSC N= 58		FD N = 152	
	No	%	No	%	No	%
Vómitos	11	61,1 <sup>a</sup>	14	24,1	26	17,1
Dolor abdominal	8	44,4 <sup>a</sup>	14	24,1	17	11,1
Algún sangrado	9	50,0 <sup>a</sup>	30	51,7	26	17,1
Gingivorragia	5	27,7 <sup>a</sup>	13	22,4	7	4,6
Prurito	3	16,6 <sup>a</sup>	1	1,7	7	4,6
Dolor torácico	2	11,1	0	0	0	0
Anorexia	6	33,3	13	22,4	22	14,4
Diarreas	4	22,2	8	13,7	15	9,8
Petequias	4	22,2	10	17,2	14	9,2
Epistaxis	2	11,1	6	10,3	3	1,9
Astenia	7	38,8	21	36,2	33	21,7
Náuseas	5	27,7	9	15,5	25	16,4
Erupción	6	33,3	13	22,4	39	25,6
Artralgias	13	72,2	34	58,6	104	68,4
Cefalea	14	77,7	46	79,3	126	82,8
Mialgias	11	61,1	41	70,6	96	63,1
Metrorragia	1	5,5	10	17,2	4	2,6

Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ . SCD: Síndrome de choque por dengue. DHSC: Dengue hemorrágico sin choque. FD: fiebre del dengue.

En el análisis univariado con respecto al día -1 las manifestaciones que predominaron significativamente en el grupo SCD fueron los vómitos, el dolor abdominal, algún tipo de sangrado, la gingivorragia y el prurito. El dolor torácico apareció solo en dos casos, pero ambos en el grupo de choque (tabla 10).

Se realizó además, un análisis multivariado, específicamente un análisis de correspondencia, donde se relacionaron los diferentes síntomas y signos de todos los casos estudiados que aparecieron en el día -1. En este análisis se incluyó el choque como una variable más. Resultó que las variables más relacionadas con el choque fueron algún sangrado, epístaxis y gingivorragia, o sea, manifestaciones hemorrágicas (figura 10).



**Figura 10. Análisis de correspondencia de diferentes manifestaciones clínicas en el día -1 de la enfermedad, según datos en HC, IPK, 2001- 2002. AN: anorexia. AS: algún sangrado. AST: astenia. C: choque. DA: dolor abdominal. DIA: diarreas. DT: dolor torácico. EPI: epístaxis. GIN: gingivorragia. LIP: lipotimias. MET: metrorragia. P: prurito. PET: petequias. V: vómitos.**

En el día de la caída de la fiebre (día 0) predominaron de forma significativa (análisis univariado) en el choque las siguientes manifestaciones: dolor abdominal, dolor torácico, irritabilidad, vómitos, gingivorragia, anorexia, algún sangrado, astenia y petequias (tabla 11).

Al realizar el análisis multivariado (análisis de correspondencia) resultó que las manifestaciones más asociadas al choque fueron el dolor abdominal, la irritabilidad, el dolor torácico y los vómitos (figura 11).

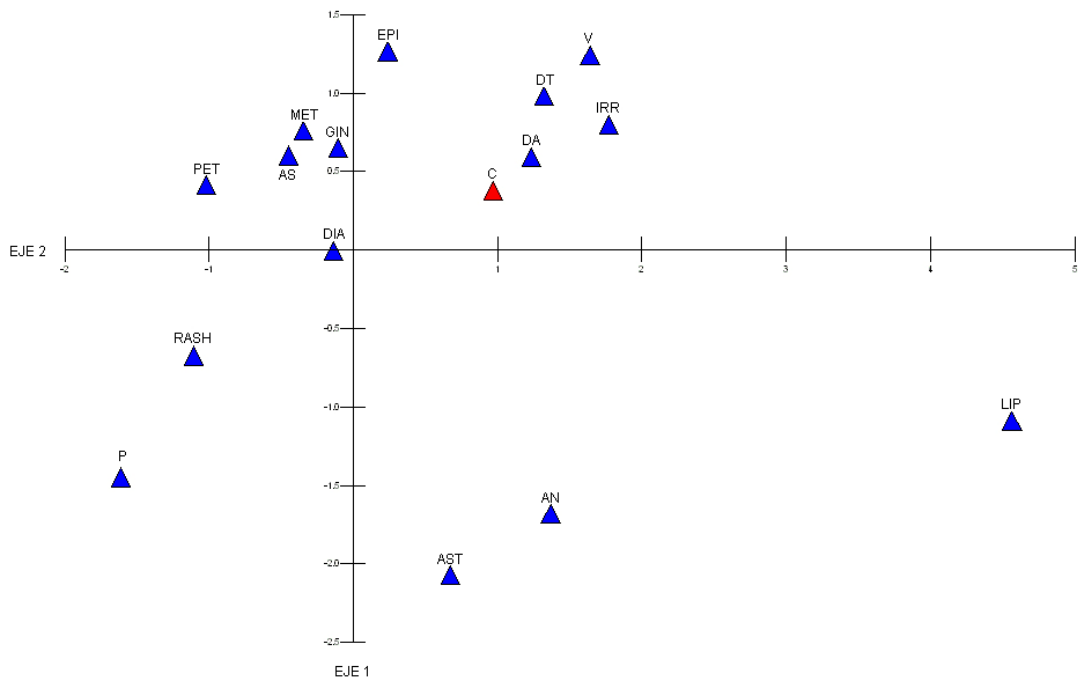


**Tabla 11. Frecuencia de manifestaciones clínicas el día de la caída de la fiebre (día 0) en el SCD, el DHSC y la FD. IPK 2001-2002.**

Manifestaciones clínicas	SCD N= 18		DHSC N= 58		FD N = 152	
	No	%	No	%	No	%
Dolor abdominal	12	66,6 <sup>a</sup>	16	27,5	10	6,5
Dolor torácico	3	16,6 <sup>a</sup>	0	0	0	0
Irritabilidad	2	11,1 <sup>a</sup>	0	0	0	0
Vómitos	7	38,8 <sup>a</sup>	13	22,4	7	4,6
Gingivorragia	8	44,4 <sup>a</sup>	14	24,1	15	9,8
Anorexia	7	38,8 <sup>a</sup>	12	20,6	11	7,2
Algún sangrado	13	72,2 <sup>a</sup>	40	68,9	36	23,6
Astenia	7	38,8 <sup>a</sup>	13	22,4	18	11,8
Petequias	7	38,8 <sup>a</sup>	18	31,0	19	12,5
Epistaxis	3	16,6	8	13,7	3	1,9
Diarreas	3	16,6	7	12,0	6	3,9
Náuseas	3	16,6	6	10,3	10	6,5
Cefalea	9	50,0	20	34,4	54	35,5
Metrorragia	3	16,6	10	17,2	7	4,6
Mialgias	6	33,3	13	22,4	46	30,2
Erupción	6	33,3	19	32,7	44	28,9
Artralgias	6	33,3	14	24,1	51	33,5
Prurito	1	5,5	1	1,7	11	7,2

**Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup> p < 0,05. SCD: Síndrome de choque por dengue. DHSC: Dengue hemorrágico sin choque. FD: fiebre del dengue.**

Se analizaron también algunos hallazgos de laboratorio. Se calcularon las medias del conteo de plaquetas, según días de la enfermedad, se encontró que en todas las formas clínicas hubo una disminución progresiva de ese valor, la cual fue más acentuada entre los días cuarto al séptimo. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p \geq 0,05$ ) al comparar el choque con el DHSC y la FD (tabla 12).



**Figura 11. Análisis de correspondencia de diferentes manifestaciones clínicas en el día 0 de la enfermedad, según datos en HC, IPK, 2001- 2002. AN: anorexia. AS: algún sangrado. AST: astenia. C: choque. DA: dolor abdominal. DIA: diarreas. DT: dolor torácico. EPI: Epístaxis. GIN: gingivorragia. IRR: irritabilidad. LIP: lipotimias. MET: metrorragia. P: prurito. PET: petequias. V: vómitos.**

Adicionalmente se calcularon las medias diarias del valor del Hto. Al comparar el choque con las otras dos formas clínicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes días de la enfermedad ( $p \geq 0,05$ ) (tabla 13).

**Tabla 12. Distribución de las medias de los valores de plaquetas, según días de la enfermedad en el SCD, DHSC y FD. IPK 2001-2002.**

Formas clínicas	Media del conteo de plaquetas ( $n \times 10^9$ )							
	Días de la enfermedad							
	1ro	2do	3ro	4to	5to	6to	7mo	8vo
<b>SCD</b>	-	192,0	159,3	99,2	63,0	47,5	52,9	108,5
<b>DHSC</b>	-	182,8	150,0	83,4	58,7	73,4	77,0	111,2
<b>FD</b>	229,6	185,0	171,8	176,6	141,2	137,7	147,8	177,0

Fuente: historias clínicas IPK. SCD: Síndrome de choque por dengue. DHSC: dengue hemorrágico sin choque. FD: Fiebre del dengue.





**Tabla 13. Distribución de las medias de los valores del Hto, según días de la enfermedad en el SCD, DHSC y FD. IPK 2001-2002.**

Formas clínicas	Promedio del valor del Hto (%)							
	Días de la enfermedad							
	1ro	2do	3ro	4to	5to	6to	7mo	8vo
<b>SCD</b>	-	48,0	42,3	43,6	49,3	43,5	41,7	40,7
<b>DHSC</b>	-	38,8	41,4	46,4	46,8	45,7	43,2	41,3
<b>FD</b>	40,0	41,1	41,4	40,9	43,2	42,6	41,6	41,9

Fuente: historias clínicas IPK. SCD: Síndrome de choque por dengue. DHSC: dengue hemorrágico sin choque. FD: Fiebre del dengue. Hto: hematocrito.

Se promedió además, la cifra de las enzimas hepáticas en cada forma clínica. En la mayoría de los pacientes esta determinación fue realizada en una sola ocasión durante el ingreso hospitalario. En los casos que tuvieron más de una determinación se escogió la del mayor valor. Tanto el promedio de la AST como el de la ALT resultaron mayores en los pacientes con choque, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p \geq 0,05$ ) (tabla 14).

**Tabla 14. Promedio del valor de las enzimas AST y ALT según formas clínicas. IPK 2001-2002.**

Formas clínicas	AST (UI/L)	ALT (UI/L)
<b>SCD</b>	271,0	136,1
<b>DHSC</b>	227,1	109,2
<b>FD</b>	163,2	80,4
<b>p</b>	0,333	0,179

Fuente: historias clínicas IPK. SCD: Síndrome de choque por dengue. DHSC: dengue hemorrágico sin choque. FD: Fiebre del dengue. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanin aminotransferasa.

En cuanto al estudio de ultrasonido, la mayoría de los hallazgos encontrados a través del mismo predominaron en el SCD. El EPV se detectó en siete pacientes (53,8% de los 13 casos con dicho estudio realizado) y el derrame pleural en el 38,4% (cinco pacientes), ambos fueron estadísticamente significativo más frecuentes en el SCD (tabla 15).

La detección de los hallazgos de ultrasonido tuvo la limitación de que esta prueba no fue realizada a cada paciente diariamente, por tanto, no se pudo determinar la relación con los diferentes días de la enfermedad.



**Tabla 15. Relación de los hallazgos del ultrasonido según formas clínicas. IPK 2001- 2002.**

Hallazgos	SCD N= 13 <sup>a</sup>		DHSC N= 41 <sup>a</sup>		FD N= 66 <sup>a</sup>	
	No	%	No	%	No	%
EPV	7	53,8 <sup>b</sup>	12	29,2	5	7,5
Derrame pleural	5	38,4 <sup>b</sup>	6	14,6	1	1,5
Esplenomegalia	3	23,0	4	9,7	11	16,6
Hepatomegalia	1	7,6	0	0,0	4	6,0
Ascitis	0	0,0	1	2,4	0	0,0

**Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup> Cantidad de pacientes con examen realizado. <sup>b</sup> p < 0,0001. SCD: Síndrome de choque por dengue. DHSC: dengue hemorrágico sin choque. FD: Fiebre del dengue. EPV: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar.**

Uno de los aspectos más importantes investigados en este trabajo fue la identificación de los elementos asociados al choque. Estos elementos fueron agrupados en manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y alteraciones encontradas por el ultrasonido.

Se conoce que la mayoría de las muertes por dengue ocurren debido al choque secundario a la salida de plasma intravascular hacia otros espacios del organismo. La duración de este fenómeno es breve, en ocasiones solo algunas horas y puede ser reversible si los líquidos y electrolitos perdidos son repuestos adecuadamente, o sea, antes que aparezca el choque o en etapas muy iniciales de este (13, 14, 216). El choque por dengue rápidamente se convierte en el llamado choque evolutivo donde aparecen complicaciones irreversibles tales como, insuficiencia renal, CID y distrés respiratorio; además, de que aumenta la tendencia a que se produzcan grandes hemorragias, principalmente del aparato digestivo. En este estado la mortalidad es muy elevada incluso con la aplicación de medidas terapéuticas intensivas (10, 95, 216).

Por tales razones, es vital durante el manejo de los casos identificar el momento en el cual el paciente ha comenzado a perder líquidos y aún no ha desarrollado el síndrome de choque. Es en ese momento cuando la reposición de líquidos y electrolitos resulta verdaderamente eficaz para aumentar las probabilidades de supervivencia del enfermo (87, 95, 160).

Es conocido también, que en la historia natural de la enfermedad, el comienzo del SCD es habitualmente en el período cercano o posterior al cese de la fiebre (87, 90), tal como ocurrió en los casos de la actual investigación. Por esas razones, se decidió en este trabajo estudiar la presencia de manifestaciones clínicas alrededor de este período, también denominado defervescencia.



Durante el día de la caída de la fiebre, que fue el día que más se relacionó al choque, el dolor abdominal, el dolor torácico, los vómitos y la irritabilidad se asociaron al mencionado síndrome. Por tanto, la aparición de alguna de esas manifestaciones durante el día de la defervescencia debe llevar al médico a tomar una conducta terapéutica rápida basada en la hidratación intravenosa con vistas a prevenir el SCD.

Los vómitos y el dolor abdominal son manifestaciones que han sido reiteradamente mencionadas como elementos clínicos asociados al choque por dengue (9, 10, 87, 95). La causa del dolor abdominal no está bien aclarada. En opinión de este investigador hay dos mecanismos que pudieran estar involucrados: la irritación del plexo solar por la salida de líquido y la hipoxia de las asas y otras estructuras intestinales en los primeros estadios del choque. En contra del segundo planteamiento, está el hecho de que en el choque de otras etiologías, en los que la hipoxia tisular también ocurre, no se presenta el dolor abdominal con tanta intensidad o frecuencia.

En el caso de los vómitos, este autor considera que la causa de los mismos pudiera estar en relación con la irritación que la salida de plasma provoca a las estructuras del aparato digestivo. Los vómitos constituyen además, una pérdida adicional de líquidos para el enfermo.

El hallazgo del dolor torácico como elemento clínico asociado al choque se describe por primera vez en Cuba y posiblemente en el mundo, ya que dicha asociación tampoco fue encontrada en la revisión de la literatura internacional realizada para este trabajo. El mismo pudo estar relacionado con la salida de líquido a la cavidad pleural (87).

Todas las manifestaciones asociadas al SCD que se han descrito, pudieran considerarse signos clínicos de alarma para dicho síndrome. Posterior a la epidemia cubana de 1981, algunos investigadores del país realizaron un exhaustivo análisis de los casos más severos y/o fallecidos. En el mismo, encontraron con elevada frecuencia la presencia de algunos elementos clínicos, entre ellos vómitos, dolor abdominal, descenso brusco de la temperatura y desmayos. A estos signos se le ha denominado SA para el choque por dengue y su precoz identificación ha permitido mejorar el pronóstico de los casos (12). Durante la epidemia de Santiago de Cuba, 1997, los vómitos y el dolor abdominal también aparecieron relacionados al choque o a los casos fallecidos (58). En la actualidad también se hace referencia a los SA en artículos internacionales (9, 216).



Pham y colaboradores en un estudio con niños en Vietnam encontraron un grupo de manifestaciones predictivas del síndrome del choque por dengue, entre ellos, la sensibilidad abdominal, la hepatomegalia y la letargia (217).

Esos mismos investigadores incluyeron como signo de predicción del choque a la frialdad extrema (217). Por otra parte, Agarwual y colaboradores identificaron como el principal SA antes del choque a la hipotensión súbita (179). Para nuestro grupo de trabajo, estos signos realmente no son signos de alarma, sino que forman parte del cuadro clínico del choque.

Es importante conocer esta diferencia puesto que la utilidad de los SA radica exactamente en que estos pueden aparecer antes que comiencen los verdaderos signos de choque (hipotensión arterial, piel fría y pegajosa, sudoración, palidez extrema, taquicardia, cianosis distal, etc.) y por tanto, las medidas terapéuticas que se aplican en la fase en la cual aparecen los signos de alarma son más efectivas, si se inician en un enfermo que ya está en choque, es decir, severamente complicado.

La importancia de identificar los SA para el manejo de los casos ha sido demostrada en diferentes observaciones clínicas realizadas en Cuba, en las cuales se incluyen los resultados del actual estudio. Consecuentemente, los SA son el elemento principal de la clasificación operativa por grupos que aparece en las “Guías Cubanas para la Atención Integral al Dengue” publicadas por el MINSAP en el año 2006 (95).

Este aporte ha sido también reconocido a nivel internacional con tal magnitud que la actual clasificación ya referida en este trabajo, que propone la OMS/TDR quedará de la siguiente manera: dengue severo y dengue no severo; a su vez, este último quedará subdividido en dengue no severo con y sin SA. Dicha subdivisión está basada principalmente en la experiencia que Cuba ha aportado al conocimiento de aspectos clínicos del dengue a escala mundial (201).

En la actual investigación se puso de manifiesto que algunos tipos de sangrados se asociaron al choque, principalmente en el día antes de la defervescencia. Algunos reportes internacionales también relacionan a las manifestaciones hemorrágicas con la severidad de la enfermedad.

En una serie estudiada en el *Bangkok Metropolitan Administration Medical College* de Tailandia y que incluyó 110 niños con dengue hemorrágico además de 55 con choque por dengue, los autores describieron como factores de riesgo para desarrollar el SCD a los sangramientos, la infección por un segundo serotipo del dengue y la



hemoconcentración mayor del 22% (160). Otros estudios han incluido a los sangramientos como predictivos del choque o de mortalidad por dengue (178).

Por otra parte Ranjit y colaboradores plantean que las manifestaciones de sangrado son uno de los elementos más importantes para diferenciar el choque por dengue del choque séptico (218).

Hasta donde llega el conocimiento actual de la patogenia de la enfermedad, los mecanismos de las hemorragias parecen no tener relación con la extravasación de plasma que es el fenómeno que lleva al choque en el dengue (10). A pesar de tal afirmación, todos los reportes mencionados anteriormente, incluido el hallazgo de este trabajo, llevan a la interrogante de considerar a los sangrados como SA, o sea, como criterio para iniciar en el enfermo una terapia de líquidos y electrolitos con el objetivo de evitar posibles complicaciones.

Además de los elementos clínicos, han sido considerados como signos predictivos de choque algunas alteraciones encontradas a través del laboratorio. Es clásica la combinación del aumento progresivo del hematocrito con la disminución progresiva del conteo de plaquetas (87). Esta doble tendencia fue observada en este estudio, sin embargo en ninguno de los días de la enfermedad tuvo una diferencia con significación estadística en el grupo de enfermos con choque.

La falta de asociación estadística en el caso de la intensidad de la trombocitopenia se justifica por la diferencia de los mecanismos patogénicos de ambas alteraciones, es por eso que en el dengue sin choque pueden presentarse casos con cifras muy bajas de plaquetas o viceversa. En cuanto a la hemoconcentración quizás la intervención terapéutica de soluciones cristaloides recibida por los enfermos que presentaban SA, hizo que los valores del Hto no ascendieran a cifras tan elevadas. Precisamente en ese detalle radica la importancia de monitorizar la posible pérdida plasmática a través del seguimiento con el Hto, puesto que es un parámetro cuantificable con el que se puede evaluar de forma objetiva la eficacia del tratamiento.

La asociación de estos dos parámetros de laboratorio a la severidad del dengue ha sido identificada en numerosos estudios. Uno de ellos, realizado en niños de Vietnam, incluye como elementos asociados al choque las alteraciones de laboratorio Hto de 50% y trombocitopenia igual o menor a  $70\,000/\text{mm}^3$  (217).

Díaz- Quijano y colaboradores encontraron una fuerte asociación entre la trombocitopenia menor de  $50\,000/\text{mm}^3$  y las manifestaciones de choque, en un estudio



realizado en Colombia entre los años 1993 y 1995 (219). De igual manera otro grupo de autores, realizaron una investigación en Nueva Caledonia en la que encontraron como variable biológica asociada a los casos más severos la trombocitopenia menor de 50 000 / mm<sup>3</sup> (220).

Por el contrario, Wiwanitkit y Manusvanich concluyeron que los valores del Hto y del conteo de plaquetas no fueron predictivos del choque, en un estudio realizado en niños tailandeses (195).

Con anterioridad se hizo referencia a que la elevación de las enzimas hepáticas apareció con más frecuencia en la FHD/SCD en comparación con la FD. Al ser la citolisis hepática una alteración cuantitativa, se pudo analizar en este trabajo el valor de las medias de las enzimas AST y ALT en el SCD y compararlas con el DHSC y con la FD. Los valores resultaron mayores en el SCD, pero sin diferencia estadísticamente significativa.

La elevación de los niveles de enzimas hepáticas es una alteración referida en numerosas descripciones de brotes de dengue. Algunos autores la asocian al choque y otros, no.

Una revisión, que incluyó 191 niños de Tailandia con diagnóstico de dengue, mostró que el 34% tenían aumento de las enzimas hepáticas. Sin embargo, no fue significativamente mayor la presencia de esta alteración humoral en los casos que tuvieron choque (72).

Uehara y colaboradores realizaron en Brasil un estudio basado en los daños del hígado producidos durante la infección por el virus dengue. Estos investigadores no encontraron relación entre el aumento de las enzimas hepáticas y las diferentes formas clínicas de la enfermedad (221).

Por otra parte, Wichmann y colaboradores estudiaron un grupo de viajeros alemanes que adquirieron el dengue en áreas endémicas y entre las alteraciones asociadas a severidad incluyeron los altos niveles de ALT y AST (222). Otros autores también mencionan a esta alteración asociada al choque por dengue (156, 223).

En la búsqueda de elementos asociados al SCD del presente estudio se incluyeron los hallazgos ultrasonográficos. El desarrollo de la imagenología sin dudas ha contribuido al manejo clínico del dengue. Específicamente el ultrasonido abdominal se ha convertido en una herramienta para la detección temprana de signos de severidad en la entidad. Constituye además, una técnica relativamente barata y no invasiva para el



enfermo. La utilidad mayor de este estudio es su eficacia para detectar signos de salida de plasma con una mayor sensibilidad que el examen físico del médico asistente (91, 215, 224).

Un grupo de investigadores midieron la cantidad de líquido pleural, ascítico y la magnitud del EPV en pacientes con diferentes formas clínicas de dengue y demostraron que la intensidad fue significativamente mayor en pacientes con choque y en pacientes con mayor grado de hemoconcentración. La mayoría de los hallazgos ultrasonográficos que denotaron salida de plasma intravascular aparecieron alrededor de la defervescencia. Estos hallazgos fueron detectados un día antes del pico máximo de hemoconcentración y de que aparecieran los signos clínicos de la salida de plasma, se concluyó que el estudio de ultrasonido puede ser útil en la detección temprana de severidad (225).

Por otra parte, la correlación del EPV con el choque encontrada en la actual investigación, coincide con lo encontrado por otros autores que también han incluido a este hallazgo como un marcador predictivo de severidad en el dengue (226, 227).

En el presente trabajo se reportan una serie de manifestaciones asociadas al choque, incluyendo algunas que no se habían reportado con anterioridad, como el dolor torácico. También se realiza por primera vez en Cuba un análisis de la aparición de las manifestaciones que se asocian al choque en los diferentes días de la enfermedad con énfasis en el día de la caída de la fiebre. Por otra parte, se señala la importancia del laboratorio clínico y del ultrasonido, principalmente del segundo, en la detección temprana de los signos de severidad. En todo lo anterior radica uno de los aportes de esta investigación, que es demostrar la importancia de integrar el interrogatorio, examen físico y otras herramientas complementarias para encontrar signos tempranos de severidad antes de que aparezca el síndrome de choque.

#### **4.2.3 Hallazgos anatómo -patológicos**

Durante la epidemia estudiada hubo dos pacientes fallecidos (casos A y B), ambos del sexo masculino y con el antecedente referido de sicklemlia. El caso A era heterocigótico AS sin síntomas previos relacionados con la enfermedad y el caso B doble heterocigótico SC, con crisis frecuentes de dolor torácico y articular. En la tabla 16 se muestran otros datos generales de ambos pacientes.



**Tabla 16. Datos generales de los casos fallecidos por dengue. IPK. 2001- 2002.**

<b>Datos generales</b>	<b>Caso A</b>	<b>Caso B</b>
Edad en años	25	34
Género	Masculino	Masculino
Color de la piel	Blanca	Negra
Antecedente patológico	Sickleimia SA (heterocigótico)	Sickleimia (SC)
Día del ingreso <sup>a</sup>	Tercero	Segundo
Día del fallecimiento <sup>a</sup>	Quinto	Sexto

**Fuente: historias clínicas IPK. <sup>a</sup> Se consideró el primer día de fiebre como el inicio de la enfermedad.**

Los dos casos comenzaron su sintomatología con un cuadro en el que predominaron la fiebre elevada y la astenia marcada, en los primeros días ambos presentaron vómitos y diarreas. Los dos fallecieron con el síndrome de choque, precedido horas antes por dolor abdominal intenso, vómitos, cefalea intensa e irritabilidad. El caso A tuvo sangramiento en la piel (hematoma en escroto) como única manifestación hemorrágica, mientras que el paciente B tuvo gingivorragia y una intensa hematemesis posterior al choque. Este segundo caso presentó una crisis dolorosa sicklémica el día antes de choquearse. En el caso A el aumento de la intensidad de los signos de alarma como irritabilidad y dolor abdominal ocurrió 3 horas antes del inicio del choque. En el caso B la manifestación más relevante antes del choque fue la irritabilidad y apareció aproximadamente 9 horas antes del mismo (tabla 17).

**Tabla 17. Diferencias y semejanzas clínicas de los casos fallecidos por dengue. IPK. 2001-2002.**

<b>Semejanzas</b>	<b>Fase inicial:</b> fiebre, cefalea, astenia marcada, vómitos, diarreas, anorexia, erupción. <b>Horas antes del choque:</b> cese de la fiebre, cefalea intensa, astenia marcada, vómitos, anorexia, dolor abdominal intenso, irritabilidad.
<b>Diferencias</b>	<b>Caso A:</b> orinas oscuras, púrpura, distensión abdominal. <b>Caso B:</b> dolor torácico (crisis sicklémica), gingivorragia, hematemesis.

**Fuente: historias clínicas IPK.**





El caso A presentó cifras de Hto de 48%, plaquetopenia de  $35 \times 10^9$  /L, ligero aumento de la creatinina (137  $\mu$ mol/L), así como hematuria, leucocituria y cilindruria. Tenía el leucograma normal.

El caso B tuvo una progresión en los valores del Hto y las plaquetas que se muestra en la tabla 18. Además, presentó un incremento notable de las transaminasas hepáticas: AST en 1592 UI/L y ALT en 739 UI/L. Al tercer día de la enfermedad presentó leucocitosis de  $17 \times 10^9$  /L, en el quinto día esta alteración aumentó a  $21 \times 10^9$  /L con 25% de normoblastos en sangre periférica. El estudio de orina y de la creatinina fueron normales.

En ambos casos se aisló DEN 3 por cultivo del suero. Se detectó además, en el caso A por PCR, ARN del propio serotipo en tejidos de hígado, riñón y bazo. Mediante estudios de IgG antidengue se demostró la presencia de una infección secundaria en los dos pacientes.

**Tabla 18. Progresión de los valores del Hto y las plaquetas en el caso B. IPK. 2001- 2002.**

Parámetros	Días de la enfermedad				
	2do	3ro	4to	5to	6to
Hto (%)	42	36	34	48	30
Plaquetas ( $n \times 10^9$ /L)	210	150	140	144	80

**Fuente: historia clínica IPK. Hto: hematocrito.**

En cuanto a los hallazgos anatómicos en el caso A predominaron las manifestaciones de extravasación de líquido plasmático y en el caso B un severo sangramiento digestivo alto sumado a las alteraciones propias de la crisis sicklémica. En la tabla 19 se resumen los principales hallazgos y conclusiones anatomo - patológicas en ambos casos.



**Tabla 19. Principales hallazgos y conclusiones anatómo-patológicas de los casos fallecidos por dengue. IPK. 2001- 2002.**

<b>Datos</b>	<b>Caso A</b>	<b>Caso B</b>
Causa directa de muerte	Choque	Choque
Causa básica de muerte	Dengue	Dengue
Causa contribuyente	Portador de Sicklemia	Drepanocitemia. Crisis sicklémica
Derrames serosos	Ascitis. Hidrotórax bilateral	
Sangrado	Equimosis subendocárdica y del mesenterio.	Sangramiento digestivo alto severo.
Otros	Congestión visceral generalizada. Adenitis aguda	Congestión visceral generalizada. Edema pulmonar moderado. Bazo sicklémico. Linfadenopatía

**Fuentes: historias clínicas e informes de necropsias IPK.**

Las muertes por dengue se producen por dos causas fundamentales: el SCD con sus complicaciones secundarias, que constituye la causa de la mayoría de las muertes y las formas clínicas inusuales que afectan un órgano en particular (miocarditis, encefalitis, sangramiento de un órgano vital, hepatitis fulminante, entre otras) (10, 228).

Otras causas o factores pueden influir en la evolución fatal de los enfermos; entre ellos están las infecciones sobreañadidas, la iatrogenia y la comorbilidad (9, 10, 110).

La comorbilidad es un fenómeno al que se le ha dado mucho valor en los últimos años, principalmente en la población adulta (87). Rigau y Laufer, por ejemplo, describieron algunos hallazgos de las muertes relacionadas con dengue en Puerto Rico durante cinco años. Dentro de los 23 casos fallecidos por dengue confirmado o sospechado estudiados, encontraron otra entidad contribuyente en 16 de ellos (9).

En la actual investigación ambos casos presentaron el antecedente de sicklemia, enfermedad que se caracteriza clínico-patológicamente por la triada de anemia hemolítica, daño crónico de diferentes órganos y crisis vaso-oclusivas (171). Estas últimas aparecen como fenómenos episódicos que son desencadenados por el proceso de falciformación de los hematíes y ocurren en situaciones en las que la Hb pierde el oxígeno (229).



Las condiciones principales que se relacionan con mortalidad en la sicklemlia son el daño crónico de algunos órganos, las crisis de secuestro, el síndrome agudo torácico y las infecciones concomitantes (171). En Cuba, las causas más frecuentes de muerte en los últimos 25 años por esta entidad son, el daño hepático, los accidentes vasculares encefálicos y las infecciones (230).

El caso B previo al fallecimiento, presentó un incremento en sangre periférica de leucocitos, principalmente de células jóvenes. Esta alteración es característica de las crisis vaso-oclusivas, ya que el conteo de leucocitos en un enfermo con padecimiento de sicklemlia puede fluctuar de forma sustancial durante las crisis dolorosas (172). Es decir, la sicklemlia al parecer tuvo influencia en la evolución fatal del enfermo.

El aumento de leucocitos de manera súbita del caso B también pudo estar relacionado con el sangramiento digestivo severo que presentó (Dr. Francisco Zamora, MINSAP. Comunicación personal). Dicho sangramiento apareció posterior al cuadro de choque, o sea, la hemorragia fue complicación del SCD. Martínez y colaboradores refieren que los grandes sangrados del dengue habitualmente corresponden a complicaciones del choque, producto de la hipoxia y posterior necrosis tisular que se produce en el mismo (10).

Otro dato a resaltar encontrado en el caso B fue la presencia de una severa citolisis hepática. Es conocido que el hígado del paciente sicklémico presenta daño crónico, debido a múltiples causas; entre ellas, infecciones virales, depósito de hierro, colestasis y cirrosis (231). Sin embargo, los hallazgos macroscópicos no denotaron en el caso una patología hepática previa lo que sugiere que el daño hepático ocurrió en el curso de la propia infección por dengue.

Pudiera plantearse entonces, que el caso B tuvo una presentación clínica inusual del dengue con una serie de complicaciones relacionadas a la sicklemlia y con daño hepático agudo asociado.

El estado heterocigótico o de portador de la sicklemlia habitualmente cursa sin las crisis características de la entidad. Sin embargo, dichas crisis pueden aparecer en situaciones que se asocian a hipoxia tisular. El choque de cualquier etiología o mecanismo es uno de los procesos que pueden hacer emerger las complicaciones agudas del portador sicklémico (171). Este fenómeno pudo haber ocurrido en el caso A.

La asociación de sicklemlia y mortalidad en dengue ha sido encontrada en otras epidemias en Cuba. La Dra. Pantoja, estudió un total de 67 niños fallecidos de la



epidemia de 1981, de ellos cinco (7,5%) eran sicklémicos y dos (3%) portadores de dicha entidad (232). Otro reporte, que abarcó los doce fallecidos de la epidemia de Santiago de Cuba, 1997, mostró también que uno de los casos (8,3%) padecía de sicklemia (80). Dichos hallazgos contrastan con la incidencia en Cuba de la sicklemia, la cual es de 0,03% (230).

La explicación para la severidad de la combinación sicklemia y dengue no fue encontrada en la literatura revisada. Sin embargo, sí están descritos los mecanismos fisiopatológicos de ambas entidades por separado.

Ambas son enfermedades sistémicas, que afectan de forma importante al sistema hematológico y provocan además, daño severo de algunos órganos.

En el dengue el aumento de la permeabilidad capilar es la principal alteración relacionada con severidad. En la sicklemia la alteración cardinal es la aparición de crisis vaso-oclusivas por obstrucción de la microcirculación (13, 171). Es decir, que la diana de la severidad de ambas entidades está en el lecho microvascular.

Cuando ambas enfermedades concomitan puede ocurrir una cascada de acontecimientos patológicos. Si el dengue se acompaña de salida de plasma esta puede llevar a la hemoconcentración, lo que provoca un aumento de la viscosidad de la sangre y un consecuente enlentecimiento de la microcirculación, estos dos últimos fenómenos son desencadenantes del mecanismo de falciformación y por tanto, de las crisis vaso-oclusivas.

Si dicha salida de plasma es tan intensa que provoca el SCD, se produce un estado de hipoxia tisular sistémico, por lo tanto, disminuye la oxigenación de la Hb y se desencadena, también por esta vía, el proceso de falciformación.

Por otra parte, a nivel del sitio de la vaso-oclusión se activan plaquetas, monocitos, macrófagos y células endoteliales, que producen varias citoquinas tales como, IL 6, IL 8, IL 10 y factor de necrosis tumoral (229). Estas citoquinas teóricamente pudieran perpetuar la severidad del dengue (233).

En resumen, aunque en este trabajo la sicklemia no fue identificada como un factor de riesgo para la FHD/SCD, sin dudas estuvo relacionada con los casos fallecidos, o sea, con los casos más severos. Resulta recomendable por tanto, manejar siempre de forma hospitalizada a todo paciente con el antecedente de sicklemia y que además, presente la sospecha clínica de infección por dengue.



Finalmente, resultó relevante en la actual investigación que en una serie corta de solo dos fallecidos, los hallazgos patológicos fueran tan demostrativos de las dos situaciones más importantes del cuadro terminal del SCD (10, 90); en un caso predominaron los signos de extravasación de plasma y en el otro los grandes sangrados.

### 4.3 DESCRIPCIÓN DE LA FASE DE CONVALECENCIA DE LA FHD/SCD

Del total de 74 casos egresados con la forma FHD/SCD, se estudiaron 47 (63,3%) pacientes que acudieron a la consulta con posterioridad al egreso. Treinta y uno fueron hombres (66%) y 16 mujeres (34%).

#### 4.3.1 Manifestaciones clínicas

**Tabla 20. Duración de las manifestaciones clínicas de la FHD/SCD durante el primer mes de la enfermedad. IPK 2001- 2002.**

Manifestaciones clínicas	1ra semana No (%)	2da semana No (%)	3ra semana No (%)	4ta semana No (%)
Fiebre	47 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cefalea	45 (95,7)	14 (29,7)	13 (23,4)	13 (23,4)
Mialgias	36 (76,5)	12 (25,5)	8 (17,0)	3 (6,3)
Artralgias	36 (76,5)	16 (34,0)	12 (25,5)	7 (14,8)
Astenia	32 (68,0)	25 (53,1)	19 (40,4)	17 (36,1)
Vómitos	29 (61,7)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dolor retroocular	27 (57,4)	4 (8,5)	4 (8,5)	2 (4,2)
Dolor abdominal	23 (48,9)	3 (6,3)	2 (4,2)	0 (0,0)
Petequias	23 (48,9)	10 (21,1)	2 (4,2)	0 (0,0)
Gingivorragia	21 (44,6)	9 (19,1)	5 (10,6)	2 (4,2)
Erupción	21 (44,6)	7 (14,8)	4 (8,5)	0 (0,0)
Náuseas	20 (42,5)	2 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anorexia	19 (40,4)	16 (34,0)	8 (17,0)	3 (6,3)
Prurito	16 (34,0)	10 (21,1)	4 (8,5)	1 (2,1)
Diarreas	16 (34,0)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Sangrado intestinal	14 (29,7)	4 (8,5)	2 (4,2)	0 (0,0)
Sangrado vaginal	10 (21,1)	3 (6,3)	2 (4,2)	0 (0,0)
Epistaxis	8 (17,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mareos	5 (10,6)	4 (8,5)	3 (6,3)	2 (4,2)

Fuente: historias clínicas IPK.

Las manifestaciones clínicas se agruparon según semanas o meses de duración desde el inicio de la enfermedad. En la tabla 20 se muestra la duración de las diferentes manifestaciones en el transcurso del primer mes. La fiebre y la epistaxis fueron las únicas manifestaciones que cesaron en la primera semana. Las náuseas y los vómitos



cedieron en la segunda semana. Hasta la tercera semana aparecieron casos con algunas de las siguientes manifestaciones: erupción, petequias, dolor abdominal (no constante), diarreas, sangramiento intestinal (melena y enterorragia) y sangramiento vaginal.

Algunas manifestaciones duraron más de cuatro semanas. Hasta la quinta semana se reportaron la anorexia y el prurito. Un caso tuvo gingivorragia (principalmente al cepillado de las piezas dentarias) hasta la novena semana, se trató de una mujer de 55 años de edad, con el antecedente de artritis reumatoide y que desarrolló el SCD en la fase aguda de la enfermedad.

**Tabla 21. Distribución de frecuencia de síntomas presentes seis meses después del inicio de la enfermedad. IPK 2001- 2002.**

<b>Síntomas</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Astenia	13	27,6
Cefalea	7	14,8
Artralgias	5	10,6
Mialgias	3	6,3
Mareos	2	4,2
Dolor retroocular	1	2,1

**Fuente: historias clínicas IPK.**

Las otras manifestaciones reportadas en la fase aguda (astenia, cefalea, artralgias, mialgias, mareos y dolor retro ocular) se mantuvieron por un tiempo más prolongado. Un total de 22 pacientes (46,8%) todavía referían algunos de dichos síntomas seis meses después del egreso (tabla 21). La aparición de esta sintomatología no era en ningún caso constante y siempre estuvo relacionada con el ejercicio físico o intelectual.

**Tabla 22. Distribución de frecuencia de manifestaciones que comenzaron en el período posterior a la fase aguda de la FHD/SCD. IPK 2001- 2002.**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Insomnio	6	12,8
Irritabilidad	4	8,5
Catarros frecuentes	4	8,5
Empeoramiento de artropatía crónica	2	4,2
Caída del cabello	1	2,1
Irregularidad menstrual	1	2,1
Palpitaciones	1	2,1
Debilidad en las manos	1	2,1
Pérdida de la memoria	1	2,1
Avidez por alimentos dulces	1	2,1
Aumento de frecuencia de cólicos nefríticos	1	2,1

**Fuente: historias clínicas IPK.**



Además de lo anterior, 12 pacientes (25,5%) refirieron algunos síntomas o signos que aparecieron en algún momento posterior al egreso y que los propios enfermos aseguran relacionarlos con la enfermedad porque aparentemente no presentaron en ese tiempo otra enfermedad. Muchos de estos síntomas se agrupan en la esfera psicológica: insomnio, irritabilidad o dificultad para concentrarse por pérdidas esporádicas de la memoria (tabla 22).

La entidad dengue ha sido descrita clásicamente como una enfermedad de corta duración y poco se conoce del estado clínico de los enfermos cuando termina la fase aguda. Se pudo determinar en esta investigación que prácticamente la mitad de los casos con FHD/SCD todavía presentaban algún tipo de manifestación incluso seis meses después de la fase aguda o febril.

Es evidente que el organismo requiere un período relativamente prolongado para recuperarse totalmente. Para el médico asistencial es importante no perder de vista este hecho, pues el dengue es sin dudas un diagnóstico diferencial a tener en cuenta ante la presencia del cuadro sintomático que caracteriza a esta etapa de convalecencia, muchas veces confundida con otras entidades como las hepatitis virales o infecciones por herpes virus, entre otras.

Sin embargo, existen muy pocas descripciones de la etapa de convalecencia del dengue. Tampoco hay evidencias previas de que la sintomatología de esta fase tenga relación con la forma clínica presentada en la fase aguda. En la actual investigación solo se describió a un grupo de enfermos con FHD/SCD, sin existir un grupo control, por lo que no se pudo realizar asociaciones relacionadas a la forma clínica de presentación del dengue.

Seet y colaboradores en un estudio realizado en Singapur en el año 2007, se refirieron al “síndrome de fatiga post infeccioso” producido por el dengue, describiendo la presencia de fatiga o astenia durante los primeros dos meses posteriores a la fase febril. Encontraron asociación entre la presencia de esta sintomatología y el género femenino, así como, con el incremento de la edad. No hubo asociación en cuanto a la severidad de la enfermedad en la fase aguda (92).

En Santiago de Cuba, posterior a la epidemia de 1997, se realizó un estudio de seguimiento clínico, humoral e imagenológico durante un año a 37 pacientes que habían padecido dengue hemorrágico y hepatitis reactiva. Se reportó en general una rápida mejoría de los principales síntomas. El dolor abdominal no fue referido por ningún



paciente después de la octava semana, ni la anorexia o la astenia después de la duodécima (234).

En la investigación actual algunos síntomas y signos fueron referidos por los pacientes, después de la fase aguda, como relacionados con la enfermedad. Resultó interesante tal descripción a pesar de la baja frecuencia con que se presentaron, sobre todo por la insistencia de los pacientes en asociarlos al dengue. Considerando la naturaleza de muchos de ellos se pueden explicar por alteraciones en la esfera psicológica, teniendo en cuenta que se trata de personas que sufrieron una enfermedad grave, incluso amenazante para sus vidas.

Al revisar la literatura resaltó el hallazgo de que estas manifestaciones propias de la esfera neuro- psíquica, ya habían sido señaladas por Benjamín Rush cuando detalló en 1780 un brote de casos febriles que afectó a la ciudad de Filadelfia, Estados Unidos, el cual ha sido considerado la primera descripción mundial del cuadro clínico del dengue. El mencionado autor describió: presencia de fiebre, exantema, dolor en la cabeza, a veces en los globos oculares, un pequeño grupo aquejaron dolor de garganta, náuseas, vómitos con un gusto desagradable en la boca. El rash apareció entre el tercer y cuarto días. La mayoría de los síntomas cesaron. Pero, el principal síntoma posterior a la enfermedad fue un extraordinario “desánimo espiritual”. El autor comenta además, que en algunos casos la depresión era tal que un paciente le propuso ponerle el nombre a la enfermedad de *break-heart fever* (fiebre rompe corazones) y cambiarle el nombre por el cual muchos la conocían de *break-bone fever* (fiebre quebrantahuesos) (21).

Otros hallazgos similares fueron descritos por un grupo de investigadores, los cuales caracterizaron una epidemia de dengue en China ocurrida en 1985-1986. Ellos reportaron la presencia de insomnio, temores, depresión y trastornos del habla en adultos jóvenes al final de la primera semana de la fase aguda de la enfermedad (235).

#### **4.3.2 Hallazgos de laboratorio e imagenológicos**

Seis meses después de la fase aguda de la enfermedad, el 100% de los pacientes que habían presentado los hallazgos de laboratorio trombocitopenia, anemia, leucocituria y hematuria, ya no mostraban dichas alteraciones. Treinta y ocho pacientes presentaron aumento de enzimas hepáticas en la fase aguda, de ellos cuatro (10,5%) aún presentaban incremento de las mismas en el momento del estudio (ALT entre 43 a 63 UI/L y AST





entre 44 a 99 UI/L). En tres casos (8,5% de los 35 que la presentaron en la fase aguda) persistía la leucopenia (tabla 23).

**Tabla 23. Distribución de frecuencias de las alteraciones de laboratorio en la fase aguda y seis meses después del inicio de la enfermedad. IPK 2001- 2002.**

Alteraciones de laboratorio	Número de pacientes en la fase aguda	Número de pacientes seis meses después de la fase aguda (%) <sup>a</sup>
Trombocitopenia	47	0 (0,0)
Citolisis hepática	38	4 (10,5)
Leucopenia	35	3 (8,5)
Anemia	5	0 (0,0)
Leucocituria	3	0 (0,0)
Hematuria	2	0 (0,0)

**Fuente: historias clínicas IPK.** <sup>a</sup> Porcentaje con relación al número de pacientes que tuvo la alteración en la fase aguda.

En cuanto al estudio imagenológico en los casos estudiados se había reportado en la fase aguda de la enfermedad los hallazgos: derrame pleural (10 casos), EPV (nueve casos), esplenomegalia (tres casos) así como hepatomegalia y ascitis (cada una con un caso), todos encontrados a través del ultrasonido. El 100% de dichas alteraciones ultrasonográficas habían desaparecido en el momento del estudio.

Existen muy pocos reportes en la literatura relacionados con la evolución de los parámetros humorales e imagenológicos en la convalecencia del dengue. En uno de los escasos estudios encontrados, realizado en Taiwán, se reporta que después de alcanzar un pico al séptimo u octavo días de la enfermedad, los valores de transaminasas retornan a la normalidad en aproximadamente tres semanas. Así mismo, se realizó un seguimiento ultrasonográfico encontrándose en dos casos persistencia del engrosamiento de la pared vesicular, debido al parecer, a la presencia de litiasis y hepatitis crónica. En un caso se encontró esplenomegalia persistente (236).

En el mencionado estudio posterior a la epidemia de Santiago de Cuba de 1997, que constituyó el seguimiento durante un año de 37 pacientes con FHD/SCD y hepatitis reactiva, se reportó a los nueve meses aumento de las transaminasas hepáticas en 10 de los casos estudiados. En cuanto a los hallazgos imagenológicos, la ascitis y la esplenomegalia habían desaparecido en todos los pacientes a la octava semana, mientras que al año se reportó hepatomegalia y edema de la pared vesicular en siete y dos pacientes, respectivamente (234).

En un reporte del departamento de pediatría del hospital *Jawaharlal Nehru Medical College* en la India se describieron dos niños en los cuales la trombocitopenia persistió



durante un mes. En ambos se demostró a través del medulograma que estaba íntegro el sistema megacariocítico. La alteración mejoró rápidamente después de la administración de metilprednisolona en los dos casos (237).

En la actual investigación un grupo de pacientes presentaban leucopenia y elementos de citolisis hepática pasados seis meses de la fase aguda. Sin embargo, no se puede afirmar que dichas alteraciones sean consecuencia exclusiva del dengue. No existe la certeza de que estos enfermos hayan padecido otra entidad intercurrente o que tengan una hepatopatía de base no diagnosticada que justifique, por ejemplo, el aumento de las transaminasas hepáticas.

Lo cierto es que los hallazgos tanto clínicos como por complementarios de esta investigación constituyen una evidencia de que la etapa de convalecencia del dengue puede ser prolongada en algunos pacientes, con persistencia de una serie de alteraciones que pueden ser muy molestas para los mismos incluso con disminución de su rendimiento físico o intelectual.

#### **4.4 CONSIDERACIONES GENERALES**

Este trabajo constituye la primera caracterización clínica de la FHD/SCD, producida por el DEN 3, realizada en Cuba, puesto que el dengue hemorrágico sólo se había presentado en el país en dos epidemias anteriores y en ambas causadas por el DEN 2 (79).

El estudio solo incluyó adultos, ya que en la epidemia no se reportó la FHD/SCD en la edad pediátrica. Un solo paciente menor de 20 años presentó dengue hemorrágico, en una provincia donde no se había notificado transmisión de dengue desde el año 1981 (20 años atrás). Este hecho constituye una observación que apoya indirectamente la teoría de que la infección previa por un serotipo diferente de dengue es uno de los factores de riesgo fundamentales asociados al desarrollo de las formas graves de la enfermedad (238).

Por otra parte, se puso de manifiesto que otros factores del huésped como el género y algunas entidades patológicas, constituyen elementos que pueden influir en la variedad de formas clínicas que se presentan en el dengue. Particularmente, tuvieron mucha importancia antecedentes como el asma bronquial y la sicklemia. Estos hallazgos corroboran la hipótesis enunciada por Kourí y colaboradores sobre la participación integral de varios factores en la patogenia del dengue hemorrágico (15).



Formando parte de dicha hipótesis, se encuentran también los factores epidemiológicos. Un elemento llamativo encontrado en esta investigación, resultó el aumento de la severidad de la enfermedad, de forma proporcional a la evolución de la epidemia en el tiempo. Este hecho también fue observado en las epidemias cubanas de 1981 y 1997, lo cual ha sugerido un aumento progresivo de la virulencia del agente etiológico a su paso por diferentes individuos (173). La utilidad de este conocimiento radica en que resalta la importancia práctica de detener un brote de dengue en sus inicios, para evitar que aparezcan los casos más severos.

Otros resultados de la actual investigación sustentan el criterio de que las diferentes formas clínicas del dengue son parte de una misma entidad. O sea, el dengue clásico y la FHD/SCD no son dos entidades diferentes. Alteraciones que son comunes en el dengue hemorrágico como la trombocitopenia, las hemorragias y la hemoconcentración fueron también observadas en pacientes con FD, aunque con menos grado de intensidad. Los diferentes factores mencionados con anterioridad (del huésped, del virus y epidemiológicos), influyen en la expresión clínica de la enfermedad en cada individuo.

El estudio de elementos asociados al SCD constituyó uno de los aportes más importantes de este trabajo. La identificación de los diferentes SA, principalmente durante la defervescencia, resulta de vital importancia para decidir el momento en el cuál se deben tomar las medidas para evitar la aparición de dicha complicación.

En estos SA está basada la clasificación actual para el manejo integral de los casos con dengue en Cuba, la cual fue elaborada en el año 2006, al tener en cuenta la experiencia clínica obtenida de las diferentes epidemias de dengue que han azotado al país incluyendo las descripciones de este trabajo (95). Los SA formarán parte también de la actual clasificación de dengue que propone la OMS/TDR (201).

Los resultados de la presente investigación se resumen en la descripción de las peculiaridades clínicas y de algunos factores de riesgo de la FHD/SCD producida por el DEN 3 en adultos de CH; así como, la identificación de elementos relacionados con la severidad de los casos. Todos estos hallazgos constituyen una herramienta útil para el manejo clínico del dengue, cuyo objetivo principal es evitar la muerte del enfermo.



## **5. CONCLUSIONES**

1. Los factores de riesgo relacionados con la FHD/SCD, en la epidemia cubana de dengue de 2001-2002, son el asma bronquial, el género masculino y el tiempo transcurrido durante la epidemia.
2. Adicionalmente a las manifestaciones hemorrágicas, consideradas como uno de los criterios de clasificación de la FHD/SCD, las manifestaciones digestivas (dolor abdominal y vómitos) también son frecuentes en esta forma de la enfermedad.
3. El aumento de las enzimas hepáticas y la detección de derrame pleural y EPV por imagenología, son parámetros relacionados con la FHD/SCD.
4. El dolor abdominal, los vómitos, el dolor torácico y la irritabilidad son manifestaciones clínicas previas al desarrollo del choque por dengue.
5. La fase de convalecencia de la FHD/SCD puede prolongarse por varias semanas o meses, con la persistencia de algunas manifestaciones clínicas tales como astenia, cefalea, artralgias y mialgias.



## **6. RECOMENDACIONES**

- Capacitar periódicamente al personal médico responsabilizado en la atención de pacientes con dengue en los diferentes niveles del sistema de salud de Cuba, sobre aspectos que contribuyan a disminuir la mortalidad por la enfermedad.
- Incluir entre los criterios de ingreso de las actuales guías cubanas para la asistencia integral del dengue, la comorbilidad con entidades como asma bronquial, sickleimia y otras que puedan influir en la evolución del enfermo.
- Enfatizar la importancia que tiene, para evitar un elevado número de casos severos, detener en sus inicios un brote de dengue.



## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rico-Hesse R. Dengue virus evolution and virulence models. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1462-6.
2. WHO. Dengue/dengue hemorrhagic fever. Fact sheet no.117. 2002. En <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>; [Citado: 8 junio 2008].
3. Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp.* 2006;277:3-16; discussion 16-22, 71-3, 251-3.
4. Halstead SB. More dengue, more questions. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(5):740-1.
5. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(1):33-42.
6. Guzmán M, Kourí G, Díaz M, Llop A, Vázquez S, González D, et al. Dengue, one of the great emerging health challenges of the 21st century. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3(5):511-20.
7. Bharaj P, Chahar HS, Pandey A, Diddi K, Dar L, Guleria R, et al. Concurrent infections by all four dengue virus serotypes during an outbreak of 2006 in Delhi, India. *Virol J.* 2008;5(1):1.
8. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007;30(5-6):329-40.
9. Rigau-Pérez JG, Laufer MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):1241-6.
10. Martínez E, Polanco A, Pleites E. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? *Rev Cub Med Trop.* 2008;60(1):40-7.
11. Halstead SB. Dengue. *Lancet.* 2007;370(9599):1644-52.
12. Martínez-Torres E. Dengue and hemorrhagic dengue: the clinical aspects. *Salud Publica Mex.* 1995;37 Suppl:S29- S44.
13. Calisher CH. Persistent emergence of dengue. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(5):738-9.



14. Singhi S, Kisson N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S22-S35.
15. Kourí GP, Guzmán MG, Bravo JR. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(5):821-3.
16. Guzmán G, Kourí G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(6):522-3.
17. Kourí G, Guzmán MG, Bravo J. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ*. 1986;20(1):24-30.
18. Valdés L, Guzmán MG, Kourí G, Delgado J, Carbonell I, Cabrera MV, et al. La epidemiología del dengue y del dengue hemorrágico en Santiago de Cuba, 1997. *Rev Panam Salud Pública*. 1999;6(1):16-25.
19. Peláez O, Guzmán MG, Kourí G, Pérez R, San Martín JL, Vázquez S, et al. Dengue 3 epidemic, Havana, 2001. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(4):719-22.
20. Gubler D. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. In: Gubler D, Kuno G, editors. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*: CAB International; 1997. p. 1-22.
21. Rush AB. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. *Medical Inquiries and Observations*. Prichard & Hall, Philadelphia. 1789:104-117.
22. Carey DE, Causey OR, Reddy S, Cooke AR. Dengue viruses from febrile patients in Nigeria, 1964-68. *Lancet*. 1971;1(7690):105-6.
23. Rigau-Pérez JG. The early use of break-bone fever (Quebranta huesos, 1771) and dengue (1801) in Spanish. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(2):272-4.
24. Graham H. The dengue. A study of its pathology and mode of propagation. *J Trop Med*. 1903;6:209.
25. Sabin AB. The dengue group of viruses and its family relationships. *Bacteriol Rev*. 1950;14(3):225-32.
26. Sabin AB. Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg*. 1952;1(1):30-50.
27. Hammon WM. Dengue hemorrhagic fever. Do we know its cause? *Am J Trop Med Hyg*. 1973;22(1):82-91.
28. Ramos C, García H, Villaseca JM. Hemorrhagic fever and the dengue shock syndrome. *Salud Pública Mex*. 1993;35(1):39-55.



29. Halstead SB. Dengue haemorrhagic fever a public health problem and a field for research. *Bull World Health Organ* 1980;58(1):1-21.
30. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):480-96.
31. Messer WB, Gubler DJ, Harris E, Sivananthan K, de Silva AM. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(7):800-9.
32. Messer WB, Vitarana UT, Sivananthan K, Elvtigala J, Preethimala LD, Ramesh R, et al. Epidemiology of dengue in Sri Lanka before and after the emergence of epidemic dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(6):765-73.
33. Nuegoonpipat A, Berlioz-Arthaud A, Chow V, Endy T, Lowry K, Mai le Q, et al. Sustained transmission of dengue virus type 1 in the Pacific due to repeated introductions of different Asian strains. *Virology.* 2004;329(2):505-12.
34. Klungthong C, Zhang C, Mammen MP, Jr., Ubol S, Holmes EC. The molecular epidemiology of dengue virus serotype 4 in Bangkok, Thailand. *Virology.* 2004;329(1):168-79.
35. Thomas SJ, Strickman D, Vaughn DW. Dengue epidemiology: virus epidemiology, ecology, and emergence. *Adv Virus Res.* 2003;61:235-89.
36. Bartley LM, Donnelly CA, Garnett GP. The seasonal pattern of dengue in endemic areas: mathematical models of mechanisms. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96(4):387-97.
37. Saugrain J, Moreau JP, Rosen L. Dengue epidemic in Tahiti in 1971. Evolution of hemorrhagic tendency and comparisons with previous epidemics. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1973;66(3):381-5.
38. Barnes WJ, Rosen L. Fatal hemorrhagic disease and shock associated with primary dengue infection on a Pacific island. *Am J Trop Med Hyg.* 1974;23(3):495-506.
39. Ashford DA, Savage HM, Hajjeh RA, McReady J, Bartholomew DM, Spiegel RA, et al. Outbreak of dengue fever in Palau, Western Pacific: risk factors for infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69(2):135-40.
40. Kanesa-thasan N, Iacono-Connors L, Magill A, Smoak B, Vaughn D, Dubois D, et al. Dengue serotypes 2 and 3 in US forces in Somalia. *Lancet.* 1994;343(8898):678.
41. Hyams KC, Oldfield EC, Scott RM, Bourgeois AL, Gardiner H, Pazzaglia G, et al. Evaluation of febrile patients in Port Sudan, Sudan: isolation of dengue virus. *Am J Trop Med Hyg.* 1986;35(4):860-5.





42. Calisher CH, Nuti M, Laznick JS, Ferrari JD, Kappus KD. Dengue in the Seychelles. *Bull World Health Organ.* 1981;59(4):619-22.
43. Rodier GR, Parra JP, Kamil M, Chakib SO, Cope SE. Recurrence and emergence of infectious diseases in Djibouti city. *Bull World Health Organ.* 1995;73(6):755-9.
44. PAHO. Dengue in the Caribbean, 1977. Proceedings of a Workshop held in Montego Bay, Jamaica, 8-11 May, 1978. PAHO Scientific Publication. 375. 1979.
45. Bravo JR, Guzmán MG, Kourí GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81(5):816-20.
46. Guzmán MG, Deubel V, Pelegrino JL, Rosario D, Marrero M, Sariol C, et al. Partial nucleotide and amino acid sequences of the envelope and the envelope/nonstructural protein-1 gene junction of four dengue-2 virus strains isolated during the 1981 Cuban epidemic. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52(3):241-6.
47. Osanai CH, Travassos da Rosa AP, Tang AT, do Amaral RS, Passos AD, Tauil PL. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1983;25(1):53-4.
48. Hospedales CJ. An update on Dengue fever in the Caribbean. *West Indian Med J.* 1990;39(2):131.
49. Guzmán MG, Vázquez S, Martínez E, Álvarez M, Rodríguez R, Kourí G, et al. Dengue in Nicaragua, 1994: reintroduction of serotype 3 in the Americas. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1996;121(2):102-10.
50. Guzmán MG, Rosario D, Muné M, Álvarez M, Rodríguez R, Kourí G. Genetic relatedness of the dengue 3 virus isolated in the outbreak of dengue hemorrhagic fever in Nicaragua, 1994. *Rev Cubana Med Trop.* 1996;48(2):114-7.
51. Rocco IM, Kavakama BB, Santos CL. First isolation of dengue 3 in Brazil from an imported case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001;43(1):55-7.
52. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 1998;352(9132):971-7.
53. Pittaluga G. Sobre un brote de dengue en la Habana. *Rev Med Trop Paras Bact Clin y Lab.* 1945;11(1).
54. Mas P. Dengue fever in Cuba in 1977:some laboratory aspects. PAHO Scientific Publication. 1979;375:40-43.



55. Cantelar de Francisco N, Fernández A, Albert Molina L, Pérez Balbis E. Survey of dengue in Cuba. 1978-1979. *Rev Cubana Med Trop.* 1981;33(1):72-8.
56. Guzmán MG, Kourí G, Martínez E, Bravo J, Riverón R, Soler M, et al. Clinical and serologic study of Cuban children with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Bull Pan Am Health Organ.* 1987;21(3):270-9.
57. Kourí G, Guzmán MG, Valdés L, Carbonel I, del Rosario D, Vázquez S, et al. Reemergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(1):89-92.
58. Guzmán MG, Álvarez M, Rodríguez R, Rosario D, Vázquez S, Valdés L, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *Int J Infect Dis.* 1999;3(3):130-5.
59. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet.* 2008;371(9611):500-9.
60. Condit RC. Principles of Virology. In: Howley PM, editor. *Fields Virology.* Fourth edition ed. London-New York-Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
61. Gubler DJ, Clark GG. Community-based integrated control of *Aedes aegypti*: a brief overview of current programs. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50(6 Suppl):S50-60.
62. Halstead SB. Dengue virus-mosquito interactions. *Annu Rev Entomol.* 2008;53:273-91.
63. Chen LH, Wilson ME. Transmission of dengue virus without a mosquito vector: nosocomial mucocutaneous transmission and other routes of transmission. *Clin Infect Dis.* 2004;39(6):56-60.
64. Tambyah P, Koay ES, Poon M, Lin R, Ong B. Dengue Hemorrhagic Fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1526-27.
65. Apisarnthanarak A, Mundy L. Is dengue virus infection an occupational health problem? *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):135-37.
66. McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect.* 2000;2(9):1041-50.
67. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect Genet Evol.* 2003;3(1):19-28.
68. Nogueira RM, Miagostovich MP, Schatzmayr HG. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2000;16(1):205-11.
69. Wang E, Ni H, Xu R, Barrett AD, Watowich SJ, Gubler DJ, et al. Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses. *J Virol.* 2000;74(7):3227-34.



70. Mendez A, González G. Abnormal clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in children. *Biomédica*. 2006;26(1):61-70.
71. Angibaud G, Luaute J, Laille M, Gaultier C. Brain involvement in Dengue fever. *J Clin Neurosci*. 2001;8(1):63-5.
72. Wiwanitkit V. Liver dysfunction in Dengue infection: an analysis of the previously published Thai cases. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007;19(1):10-2.
73. Holmes EC, Burch SS. The causes and consequences of genetic variation in dengue virus. *Trends Microbiol*. 2000;8(2):74-7.
74. Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. *J Exp Med*. 1977;146(1):201-17.
75. Halstead SB. Immune enhancement of viral infection. *Prog Allergy*. 1982;31:301-64.
76. Guzmán MG, Kourí GP, Bravo J, Soler M, Vázquez S, Morier L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42(2):179-84.
77. Porter KR, Beckett CG, Kosasih H, Tan RI, Alisjahbana B, Rudiman PI, et al. Epidemiology of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in a Cohort of Adults Living in Bandung, West Java, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(1):60-6.
78. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20(6):407-15.
79. Guzmán G, Kourí G, Vázquez S, Rosario D, Bravo J, Valdés L, et al. DHF in Cuba, 1981 and 1997: Some interesting observations. *Dengue Bulletin*. 1999;23:39-43.
80. Valdés L, Guzmán MG, Kourí G, Delgado J, Carbonell I, Cabrera MV, et al. Epidemiology of dengue and hemorrhagic dengue in Santiago, Cuba 1997. *Rev Panam Salud Pública*. 1999;6(1):16-25.
81. Tanphaichitr VS, Chonlasin R, Suwantol L, Pung-Amritt P, Tachavanich K, Yogsan S, et al. Effect of red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on patients with dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai*. 2002;85 Suppl 2:S522-9.
82. Kalayanarooj S, Gibbons RV, Vaughn D, Green S, Nisalak A, Jarman RG, et al. Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. *J Infect Dis* 2007;195(7):1014-7.



83. Pichainarong N, Mongkalangoon N, Kalayanarooj S, Chaveepojnkamjorn W. Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37(2):283-8.
84. Chaturvedi UC, Shrivastava R, Tripathi RK, Nagar R. Dengue virus-specific suppressor T cells: current perspectives. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;50(3):285-99.
85. Cologna R, Armstrong PM, Rico-Hesse R. Selection for virulent dengue viruses occurs in humans and mosquitoes. *J Virol*. 2005;79(2):853-9.
86. Lin CF, Chiu SC, Hsiao YL, Wan SW, Lei HY, Shiao AL, et al. Expression of Cytokine, Chemokine, and Adhesion Molecules during Endothelial Cell Activation Induced by Antibodies against Dengue Virus Nonstructural Protein 1. *J Immunol*. 2005;174(1):395-403.
87. Castro O, González D, Pelegrino JL, Guzmán M, Kourí G. Dengue y dengue hemorrágico en Cuba. Aportes a la clínica y manejo de casos. *Rev Panam Infectol* 2004;6(2):39-42.
88. Kabra SK, Jain Y, Singhal T, Ratageri VH. Dengue hemorrhagic fever: clinical manifestations and management. *Indian J Pediatr*. 1999;66(1):93-101.
89. George R, Lum L. Clinical spectrum of dengue infection. In: Gubler D, Kuno G, editors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. London: CAB International, UK; 1997. p. 89-113.
90. Martínez E. *Dengue Hemorrágico en niños*. Ministerio de Salud e Instituto Nacional de Salud de Colombia. Bogotá; 1990.
91. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol*. 1998;28(1):1-4.
92. Seet RC, Quek AM, Lim EC. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clin Virol*. 2007;38(1):1-6.
93. Premaratna R, Bailey MS, Ratnasena BG, de Silva HJ. Dengue fever mimicking acute appendicitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(7):683-5.
94. Khor BS, Liu JW, Lee IK, Yang KD. Dengue hemorrhagic fever patients with acute abdomen: clinical experience of 14 cases. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(5):901-4.
95. Zamora F, Castro O, González D, Martínez E, Sosa A. Guías prácticas para la asistencia integral al dengue, Ciudad de La Habana 2006. En: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/desastres/guiadengue/pdf>; [Citado 2 Noviembre 2006].



96. Guzmán Tirado MG, Kourí Flores G, Bravo González J, Silva LC, Vázquez Ramudo S. National serological survey of dengue virus. Cuba, 1982. *Rev Cubana Med Trop.* 1984;36(2):124-31.
97. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1987;18(3):392-7.
98. PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. Scientific publication no.548. Washington: PAHO. 1994.
99. Witayathawornwong P. Fatal dengue encephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;36(1):200-2.
100. Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2001;32(2):341-5.
101. Chang PE, Cheng CL, Asok K, Fong KY, Chee SP, Tan CK. Visual disturbances in dengue fever: an answer at last? *Singapore Med J.* 2007;48(3):e71-3.
102. Esack A, Teelucksingh S, Singh N. The Guillain-Barre syndrome following dengue fever. *West Indian Med J.* 1999;48(1):36-7.
103. Seet RC, Quek AM, Lim EC. Symptoms and risk factors of ocular complications following dengue infection. *J Clin Virol.* 2007;38(2):101-5.
104. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53(3):287-99.
105. Mathew A, Rothman A. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunological Reviews.* 2008;225:300-13.
106. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis.* 2004;189(8):1411-8.
107. Pang T, Cardoso MJ, Guzmán MG. Of cascades and perfect storms: the immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Immunol Cell Biol.* 2007;85(1):43-5.
108. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J Virol.* 2006;80(23):11418-31.
109. Screaton G, Mongkolsapaya J. T cell responses and dengue haemorrhagic fever. *Novartis Found Symp.* 2006;277:164-71.
110. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Dis.* 2007;11(3):263-7.



111. Palacios Serrano H, Vargas Caballero ME, Aguirre Portuondo TM. Hemorrhagic dengue in primary dengue. *Rev Cubana Med Trop.* 2001;53(1):59-62.
112. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis.* 1989;11 Suppl 4:S830-9.
113. Morens DM. Antibody-dependent enhancement of infection and the pathogenesis of viral disease. *Clin Infect Dis.* 1994;19(3):500-12.
114. Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;38(2):411-9.
115. Bielefeldt-Ohmann H. Pathogenesis of dengue virus diseases: missing pieces in the jigsaw. *Trends Microbiol.* 1997;5(10):409-13.
116. Rothman AL. Immunology and immunopathogenesis of dengue disease. *Adv Virus Res.* 2003;60:397-419.
117. Kurane I, Ennis FE. Immunity and immunopathology in dengue virus infections. *Semin Immunol.* 1992;4(2):121-7.
118. Sierra B, García G, Pérez AB, Morier L, Rodríguez R, Álvarez M, et al. Long-term memory cellular immune response to dengue virus after a natural primary infection. *Int J Infect Dis.* 2002;6(2):125-8.
119. Raghupathy R, Chaturvedi UC, Al-Sayer H, Elbishbishi EA, Agarwal R, Nagar R, et al. Elevated levels of IL-8 in dengue hemorrhagic fever. *J Med Virol.* 1998;56(3):280-5.
120. Chaturvedi UC, Elbishbishi EA, Agarwal R, Raghupathy R, Nagar R, Tandon R, et al. Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures. *J Med Virol.* 1999;59(3):335-40.
121. Juffrie M, Meer GM, Hack CE, Haasnoot K, Sutaryo, Veerman AJ, et al. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-6 and its relation to C-reactive protein and secretory phospholipase A2. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(1):70-5.
122. Pacsa AS, Agarwal R, Elbishbishi EA, Chaturvedi UC, Nagar R, Mustafa AS. Role of interleukin-12 in patients with dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2000;28(2):151-5.
123. Juffrie M, van Der Meer GM, Hack CE, Haasnoot K, Sutaryo, Veerman AJ, et al. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-8 and its relationship to neutrophil degranulation. *Infect Immun.* 2000;68(2):702-7.



124. Gentry MK, Henchal EA, McCown JM, Brandt WE, Dalrymple JM. Identification of distinct antigenic determinants on dengue-2 virus using monoclonal antibodies. *Am J Trop Med Hyg.* 1982;31(3):548-55.
125. Kurane I, Hebblewaite D, Ennis FA. Characterization with monoclonal antibodies of human lymphocytes active in natural killing and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of dengue virus-infected cells. *Immunology.* 1986;58(3):429-36.
126. Falgout B, Bray M, Schlesinger JJ, Lai CJ. Immunization of mice with recombinant vaccinia virus expressing authentic dengue virus nonstructural protein NS1 protects against lethal dengue virus encephalitis. *J Virol.* 1990;64(9):4356-63.
127. Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinoza A, Felices V, et al. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 2002;360(9329):310-2.
128. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 1999;354(9188):1431-4.
129. Limonta D, Capó V, Torres G, Pérez AB, Guzmán MG. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. *J Clin Virol.* 2007;40(1):50-4.
130. Guzmán MG, Kourí G. Advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996;3(6):621-7.
131. Guzmán MG, Kourí G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis.* 2004;8(2):69-80.
132. Balmaseda A, Guzmán MG, Hammond S, Robleto G, Flores C, Tellez Y, et al. Diagnosis of dengue virus infection by detection of specific immunoglobulin M (IgM) and IgA antibodies in serum and saliva. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(2):317-22.
133. Wei W, Shao D, Huang X, Li J, Chen H, Zhang Q, et al. The pathogenicity of mosquito densovirus (C6/36DENV) and its interaction with dengue virus type II in *Aedes albopictus*. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(6):1118-26.
134. Rodríguez-Roche R, Álvarez M, Guzmán MG, Morier L, Kourí G. Comparison of rapid centrifugation assay with conventional tissue culture method for isolation of dengue 2 virus in C6/36-HT cells. *J Clin Microbiol.* 2000;38(9):3508-10.
135. Henchal EA, McCown JM, Seguin MC, Gentry MK, Brandt WE. Rapid identification of dengue virus isolates by using monoclonal antibodies in an indirect immunofluorescence assay. *Am J Trop Med Hyg.* 1983;32(1):164-9.



136. Henchal EA, McCown JM, Burke DS, Seguin MC, Brandt WE. Epitopic analysis of antigenic determinants on the surface of dengue-2 virions using monoclonal antibodies. *Am J Trop Med Hyg.* 1985;34(1):162-9.
137. Vázquez S, Bravo JR, Pérez AB, Guzmán MG. Inhibition ELISA. Its utility for classifying a case of dengue. *Rev Cubana Med Trop.* 1997;49(2):108-12.
138. Vázquez S, Valdés O, Pupo M, Delgado I, Álvarez M, Pelegrino JL, et al. MAC-ELISA and ELISA inhibition methods for detection of antibodies after yellow fever vaccination. *J Virol Methods.* 2003;110(2):179-84.
139. Sathish N, Manayani DJ, Shankar V, Abraham M, Nithyanandam G, Sridharan G. Comparison of IgM capture ELISA with a commercial rapid immunochromatographic card test & IgM microwell ELISA for the detection of antibodies to dengue viruses. *Indian J Med Res.* 2002;115:31-6.
140. Parida MM, Upadhyay C, Saxena P, Dash PK, Jana AM, Seth P. Evaluation of a dipstick ELISA and a rapid immunochromatographic test for diagnosis of Dengue virus infection. *Acta Virol.* 2001;45(5-6):299-304.
141. Vázquez S, Saenz E, Huelva G, González A, Kourí G, Guzmán M. Detection of IgM against the dengue virus in whole blood absorbed on filter paper. *Rev Panam Salud Publica.* 1998;3(3):174-8.
142. Deubel V. The contribution of molecular techniques to the diagnosis of dengue infection. In: Kuno G, editor. *Dengue and Dengue hemorrhagic fever.* New York: CAB International; 1997. p. 335-366.
143. Sariol CA, Pelegrino JL, Martínez A, Arteaga E, Kourí G, Guzmán MG. Detection and genetic relationship of dengue virus sequences in seventeen-year-old paraffin-embedded samples from Cuba. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61(6):994-1000.
144. Rosario D, Álvarez M, Díaz J, Contreras R, Rodríguez R, Vázquez S, et al. Polymerase chain reaction for rapid detection and serotyping of dengue virus in clinical samples. *Rev Panam Salud Publica.* 1998;4(1):1-5.
145. Sithiprasasna R, Strickman D, Innis BL, Linthicum KJ. ELISA for detecting dengue and Japanese encephalitis viral antigen in mosquitoes. *Ann Trop Med Parasitol.* 1994;88(4):397-404.
146. Young PR, Hilditch PA, Bletchly C, Halloran W. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. *J Clin Microbiol.* 2000;38(3):1053-7.
147. Guzmán MG, García G, Kourí G. Dengue and dengue hemorrhagic fever: research priorities. *Rev Panam Salud Pública.* 2006;19(3):204-15.





148. Hombach J, Barrett AD, Cardoso MJ, Deubel V, Guzmán M, Kurane I, et al. Review on flavivirus vaccine development. Proceedings of a meeting jointly organised by the World Health Organization and the Thai Ministry of Public Health, 26-27 April 2004, Bangkok, Thailand. *Vaccine*. 2005;23(21):2689-95.
149. Prado I, Rosario D, Bernardo L, Álvarez M, Rodríguez R, Vázquez S, et al. PCR detection of dengue virus using dried whole blood spotted on filter paper. *J Virol Methods*. 2005;125(1):75-81.
150. Dean J, JA. D, Coulombier D, Brendel K, Smith D, Beaton A. Epiinfo. A Word Processing Database and Statistic Program for Epidemiology. In. 6 ed. Atlanta: CDC; 1994.
151. Inc. SS. Statistica (data analysis software system). In. 6 ed; 2001.
152. Álvarez M, Rodríguez-Roche R, Bernardo L, Vázquez S, Morier L, González D, et al. Dengue hemorrhagic Fever caused by sequential dengue 1-3 virus infections over a long time interval: Havana epidemic, 2001-2002. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(6):1113-7.
153. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*. 1988;239(4839):476-81.
154. Vaughn DW. Invited commentary: Dengue lessons from Cuba. *Am J Epidemiol*. 2000;152(9):800-3.
155. Guzmán MG, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Álvarez M, Vázquez S, et al. Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol*. 2000;152(9):793-9.
156. Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Oliveira DS, Lima AA, Guimaraes MJ, et al. Clinical and epidemiological aspects of the dengue epidemic in Recife, PE, 2002. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(1):9-13.
157. Khan E, Siddiqui J, Shakoor S, Mehraj V, Jamil B, Hasan R. Dengue outbreak in Karachi, Pakistan, 2006: experience at a tertiary care center. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(11):1114-9.
158. Salgado DM, Rodríguez JA, Garzón M, Cifuentes G, Ibarra M, Vega MR, et al. Clinical and epidemiological characterisation of dengue haemorrhagic fever in Neiva, Colombia, 2004. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2007;9(1):53-63.
159. Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, Madhulika, Singhal T, Tripathi P, et al. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93(3):294-8.
160. Tantracheewathorn T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(2):272-7.



161. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, Chen TP. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39(2):121-9.
162. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, Lin YS, Le BL, Huang KJ, et al. 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(4):370-4.
163. Pérez G. La cuestión racial en Cuba: algunas consideraciones. *Rev Sociología.* 1997;52:57-65.
164. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russell K, Sun W, et al. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(3):180-3.
165. Sierra B, Kourí G, Guzmán MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol.* 2007;152(3):533-42.
166. Guzmán MG, Kourí G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;27(1):1-13.
167. Cunha RV, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Barbosa AM, Paiva FG, Miranda RM, et al. Dengue epidemic in the State of Rio Grande do Norte, Brazil, in 1997. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(3):247-9.
168. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico. La Habana: MINSAP; 2000.
169. McFadden E. Asma In Kasper D, Branwald E, Fancy A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16<sup>a</sup> Ed.; 2006.
170. Guzmán MG, Kourí G, Soler M, Bravo J, Rodríguez de La Vega A, Vázquez S, et al. Dengue 2 virus enhancement in asthmatic and non asthmatic individual. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1992;87(4):559-64.
171. Honing G. Alteraciones de la hemoglobina. En Berhrman RE, Kliegman RM, Arving AM ed. *Nelson Tratado de Pediatría.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001 p. 1686-90.
172. Benz E. Hemoglobinopatias. In Kasper D, Branwald E, Fancy A, Hauser S, Lungo D, Jameson JL, ed. *Harrison 's Principles of Internal Medicine* 16a Ed; 2006.
173. Guzmán MG, Kourí G, Halstead SB. Do escape mutants explain rapid increases in dengue case-fatality rates within epidemics? *Lancet.* 2000;355(9218):1902-3.



174. Rodríguez-Roche R, Álvarez M, Holmes EC, Bernardo L, Kourí G, Gould EA, et al. Dengue virus type 3, Cuba, 2000-2002. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(5):773-4.
175. Rodríguez-Roche R, Álvarez M, Gritsun T, Halstead S, Kourí G, Gould EA, et al. Virus evolution during a severe dengue epidemic in Cuba, 1997. *Virology.* 2005;334(2):154-9.
176. Ying RS, Tang XP, Zhang FC, Cai WP, Chen YQ, Wang J, et al. Clinical characteristics of the patients with dengue fever seen from 2002 to 2006 in Guangzhou. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2007;21(2):123-5.
177. Khan NA, Azhar EI, El-Fiky S, Madani HH, Abuljadial MA, Ashshi AM, et al. Clinical profile and outcome of hospitalized patients during first outbreak of dengue in Makkah, Saudi Arabia. *Acta Trop* 2007.
178. Navarrete-Espinosa J, Gómez-Dantes H, Celis-Quintal JG, Vázquez-Martínez JL. Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2005;47(3):193-200.
179. Agarwal R, Kapoor S, Nagar R, Misra A, Tandon R, Mathur A, et al. A clinical study of the patients with dengue hemorrhagic fever during the epidemic of 1996 at Lucknow, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999;30(4):735-40.
180. Anuradha S, Singh NP, Rizvi SN, Agarwal SK, Gur R, Mathur MD. The 1996 outbreak of dengue hemorrhagic fever in Delhi, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1998;29(3):503-6.
181. Aggarwal A, Chandra J, Aneja S, Patwari AK, Dutta AK. An epidemic of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi. *Indian Pediatr.* 1998;35(8):727-32.
182. Schexneider KI, Reedy EA. Thrombocytopenia in dengue Fever. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(2):145-8.
183. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000;13(2):261-76.
184. Harris E, Videa E, Pérez L, Sandoval E, Tellez Y, Pérez ML, et al. Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;63(1-2):5-11.
185. Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Assessment of the World Health Organization Scheme for Classification of Dengue Severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(6):1059-62.



186. Nimmannitya S. Dengue haemorrhagic fever: Current issues and future research. *Asian Ocean J Ped Child Health*. 2002;1:1- 22.
187. Díaz A, Kourí G, Guzmán MG, Lobaina L, Bravo J, Ruiz A, et al. Description of the clinical picture of dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) in adults. *Bull Pan Am Health Organ*. 1988;22(2):133-44.
188. Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Bartz CR, Tan R, Sie A. Some clinical and epidemiological observations on virologically confirmed dengue hemorrhagic fever. *Paediatr Indones*. 1990;30(11-12):293-303.
189. Lum LC, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54(3):256-9.
190. Gowrishankar K, Rajajee S. Varied manifestations of viral myocarditis. *Indian J Pediatr*. 1994;61(1):75-80.
191. Brito CA, Sobreira S, Cordeiro MT, Lucena-Silva N. Acute disseminated encephalomyelitis in classic dengue. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(2):236-8.
192. Kularatne SA, Gawarammana IB, Kumarasiri PR. Epidemiology, clinical features, laboratory investigations and early diagnosis of dengue fever in adults: a descriptive study in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(3):686-92.
193. Sung V, O'Brien DP, Matchett E, Brown GV, Torresi J. Dengue Fever in travelers returning from southeast Asia. *J Travel Med*. 2003;10(4):208-13.
194. Ng CF, Lum LC, Ismail NA, Tan LH, Tan CP. Clinicians' diagnostic practice of dengue infections. *J Clin Virol*. 2007;40(3):202-6.
195. Wiwanitkit V, Manusvanich P. Can hematocrit and platelet determination on admission predict shock in hospitalized children with dengue hemorrhagic fever? A clinical observation from a small outbreak. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10(1):65-7.
196. Tanner L, Schreiber M, Low JG, Ong A, Tolfvenstam T, Lai YL, et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(3):e196.
197. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei HY, Lin YS. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. *Viral Immunol*. 2006;19(2):127-32.
198. Sun DS, King CC, Huang HS, Shih YL, Lee CC, Tsai WJ, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2291-9.



199. Bandyopadhyay S, Lum L, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med and International Health*. 2006;11(8):1238 - 55.
200. Rigau-Pérez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(5):297-302.
201. Martínez E. Dengue. *Estud av Sao Paulo*. 2008;22(64).
202. González D, Castro O, Rodríguez F, Portela D, Garcés M, Martínez A, et al. Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3, Ciudad de La Habana, 2001- 2002. *Rev Cubana Med Trop*. 2008;60(1):48-54.
203. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47(3):265-70.
204. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(2):156-63.
205. Wahid SF, Sanusi S, Zawawi MM, Ali RA. A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31(2):259-63.
206. Suksanpaisan L, Cabrera-Hernandez A, Smith DR. Infection of human primary hepatocytes with dengue virus serotype 2. *J Med Virol*. 2007;79(3):300-7.
207. Ling LM, Wilder-Smith A, Leo YS. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *J Clin Virol*. 2007;38(3):265-8.
208. Gasperino J, Yunen J, Guh A, Tanaka KE, Kvetan V, Doyle H. Fulminant liver failure secondary to haemorrhagic dengue in an international traveller. *Liver Int*. 2007;27(8):1148-51.
209. Wong M, Shen E. The Utility of Liver Function Tests in Dengue. *Annals Academy of Medicine*. 2008;37(1):82-3.
210. Mohan B, Patwari AK, Anand VK. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatr*. 2000;46(1):40-3.
211. Bruce MG, Sanders EJ, Leake JA, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta Trop*. 2005;96(1):36-46.
212. Kaftori J, Pery M, Green J, Gaitini D. Thickness of the gallbladder wall in patients with hypoalbuminemia: a sonographic study of patients on peritoneal dialysis. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148:1117-18.



213. Thulkar S, Sharma S, Srivastava DN, Sharma SK, Berry M, Pandey RM. Sonographic findings in grade III dengue hemorrhagic fever in adults. *J Clin Ultrasound*. 2000;28(1):34-7.
214. Pelupessy JM, Allo ER, Jota S. Pericardial effusion in dengue haemorrhagic fever. *Paediatr Indones*. 1989;29(3-4):72-5.
215. Venkata Sai PM, Dev B, Krishnan R. Role of ultrasound in dengue fever. *Br J Radiol*. 2005;78(929):416-8.
216. Moxon C, Wills B. Management of severe dengue in children. *Adv Exp Med Biol*. 2008;609:131-44.
217. Pham TB, Nguyen TH, Vu TQ, Nguyen TL, Malvy D. Predictive factors of dengue shock syndrome at the children Hospital No. 1, Ho-chi-Minh City, Vietnam. *Bull Soc Pathol Exot*. 2007;100(1):43-7.
218. Ranjit S, Kissoon N, Gandhi D, Dayal A, Rajeshwari N, Kamath SR. Early differentiation between dengue and septic shock by comparison of admission hemodynamic, clinical, and laboratory variables: a pilot study. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(6):368-75.
219. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Complications associated to severe thrombocytopenia in patients with dengue. *Rev Med Chil*. 2006;134(2):167-73.
220. Bouldouyre MA, Baumann F, Berlioz-Arthaud A, Chungue E, Lacassin F. Factors of severity at admission during an epidemic of dengue 1 in New Caledonia (South Pacific) in 2003. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):675-81.
221. Uehara PM, da Cunha RV, Pereira GR, de Oliveira PA. Liver involvement in patients with dengue hemorrhagic fever: a rare phenomenon? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(6):544-7.
222. Wichmann O, Gascón J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjorup I, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis*. 2007;195(8):1089-96.
223. Chacko B, Subramanian G. Clinical, Laboratory and Radiological Parameters in Children with Dengue Fever and Predictive Factors for Dengue Shock Syndrome. *J Trop Pediatr*. 2007.
224. Balasubramanian S, Janakiraman L, Kumar SS, Muralinath S, Shivbalan S. A reappraisal of the criteria to diagnose plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr*. 2006;43(4):334-9.



225. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanarooj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):283-90; discussion 291-2.
226. Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, Silva S, Silva J, Rocha C, et al. Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(9):850-2.
227. Setiawan MW, Samsi TK, Pool TN, Sugianto D, Wulur H. Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: an ultrasonographic study. *J Clin Ultrasound*. 1995;23(6):357-62.
228. Huhtamo E, Vuorinen S, Uzategui NY, Vapalahti O, Haapasalo H, Lumio J. Fatal dengue virus infection in a Finnish traveler. *J Clin Virol*. 2006;37(4):323-6.
229. Brittain J, Parise L. Cytokines and plasma factors in sickle cell anemia disease. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):438-43.
230. Fernández J, Cabrera M, Álvarez O, Prieto L, Mediaceja O, Villares I. Comprehensive care for patients with sickle cell disease in Cuba. *Haematologica*. 2008;93:e20.
231. Savafi N, Akbuluts S, Koseoglu T, Albayrak L. Chronic liver disease in a patient with sickle cell anemia. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17(2):123-5.
232. Pantoja O. Descripción clínica de un grupo de niños fallecidos por dengue hemorrágico. Epidemia de dengue de Cuba, 1981. [Tesis para el Título de Master en Infectología Clínica y Enfermedades Tropicales.]. Ciudad de La Habana; 2005.
233. Limonta D, González D, Capó V, Torres G, Pérez A, Rosario D, et al. Fatal dengue and cell death in sickle cell disease during Havana dengue epidemic. *Int J Infect Dis*. 2009;13:e77-8.
234. del Valle Díaz S, Pinera Martínez M, Guasch Saent-Felix F. Reactive hepatitis caused by the hemorrhagic dengue virus. *Rev Cubana Med Trop*. 2001;53(1):28-31.
235. Qiu FX, Chen QQ, Ho QY, Chen WZ, Zhao ZG, Zhao BW. The first epidemic of dengue hemorrhagic fever in the People's Republic of China. *Am J Trop Med Hyg* 1991;44(4):364-70.
236. Wang LY, Chang WY, Lu SN, Chen TP. Sequential changes of serum transaminase and abdominal sonography in patients with suspected dengue fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. 1990;6(9):483-9.



237. N D, Patil VD. Persistent thrombocytopenia after Dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr* 2006;43(11):1010-1.
238. Halstead S. The pathogenesis of dengue. *Molecular Epidemiology in Infectious Disease. Am J Epidemiol.* 1981;114:632-648.





## 8. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR

### 8.1 BIBLIOGRAFÍA RELACIONADA DIRECTAMENTE CON LA INVESTIGACIÓN

1. **González D**, Castro O, Kourí G, Pérez J, Martínez E, Vázquez S, Rosario D, Cancio R, Guzmán M. Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart. Havana, Dengue 3 epidemic, 2001-2002. *Int J Infect Dis.* 2005; 9(5):280-5.
2. **González D**, Martínez R, Castro O, Serrano T, Portela D, Vázquez S, Kourí G, Guzmán M. Evaluation of some clinical, humoral and imagenological parameters in patients of dengue haemorrhagic fever six months after acute illness. *Dengue Bull.* 2005; 29:79- 83.
3. **González D**, Castro O, Rodríguez F, Portela D, Garcés M, Martínez A, Rodríguez N, Guzmán M. Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3, Ciudad de La Habana, 2001- 2002. *Rev Cubana Med Trop.* 2008; 60 (1):48-54.
4. Limonta D, **González D**, Capó V, Torres G, Pérez A, Rosario D, Roche-Rodríguez R, Alvarez M, Guzmán M. Fatal severe dengue and cell death in sickle cell disease during havana dengue epidemic. *Int J Infect Dis.* 2009;13:e77-e78.
5. Guzmán M, Pelaéz O, Kourí G, Quintana I , Vázquez S, Pentón M, Ávila L, Grupo multidisciplinario para el control de la epidemia 2001- 2002\*. Caracterización final y lecciones de la epidemia de Dengue 3 en Cuba, 2001-2002. *Rev Panam Salud Pública.* 2006;19(4):282-89.  
\* Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí: Rosario D, **González D**, Castro O, Rodríguez R, Álvarez M, Bisset J, Fuentes O, Díaz M, Pelegrino JL, Martínez E. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología: Córdova E, Masa A. Ministerio de Salud Pública: Vázquez J. Organización Panamericana de Salud: San Martín JL.

### 8.2 BIBLIOGRAFÍA RELACIONADA INDIRECTAMENTE CON LA INVESTIGACIÓN

1. **González D**, Limonta D, Bandera JF, Perez J, Kourí G, Guzmán M. Dual infection with dengue virus 3 and human immunodeficiency virus 1 in Havana, Cuba. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 3(4):318-20.
2. Pelaéz O, Guzmán M, Kourí G, Pérez R, San Martín JL, Vázquez S, Rosario D, Mora R, Quintana I, Bisset J, Cancio R, Masa A, Castro O, **González D**, Ávila L, Rodríguez R, Álvarez M, Pelegrino JL, Bernardo L, Prado I. Dengue 3 epidemic, Havana, 2001. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(4):719-22.



3. Castro O, **González D**, Pelegrino JL, Guzmán M, Kourí G. Dengue y dengue hemorrágico en Cuba. Aportes a la clínica y manejo de casos. *Rev Panam Infect.* 2004; 6 (2):39-42.
4. Gil L, Martínez G, Tápanes R, Castro O, **González D**, Bernardo L, Vázquez S, Kourí G, Guzmán M. Oxidative stress in adult dengue patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 71(5):652-57.
5. Guzmán M, Kourí G, Díaz M, Llop A, Vázquez S, **González D**, Castro O, Alvarez A, Fuentes O, Montada D, Padmanabha H, Sierra B, Pérez A, Rosario D, Pupo M, Díaz C, Sánchez L. Dengue, one of the great emerging health challenges of the 21 st Century. *Expert Rev Vaccines.* 2004; 3(5):511- 20.
6. Vázquez S, Pérez AB, Ruiz D, Rodríguez R, Pupo M, Calzada N, González L, **González D**, Castro O, Serrano T, Guzmán MG. Serological markers dengue 3 primary and secondary infections. *J Clin Vir.* 2005; 33(2):132-7.
7. Zamora F, Castro O, **González D**, Martínez E, Sosa A. Guías prácticas para la asistencia integral al dengue [monografía en internet]. Ciudad de La Habana; 2006 en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/desastres/guia\\_dengue.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/desastres/guia_dengue.pdf) [citado el 2 de noviembre de 2006].
8. Álvarez M, Rodríguez R, Bernardo L, Vázquez S, Morier L, **González D**, Castro O, Kourí G, Halstead SB, Guzmán MG. Dengue hemorrhagic fever caused by sequential dengue 1-3 virus infections over a long time interval: Havana epidemic, 2001-2002. *Am J Trop Med Hyg.* 75 (6),2006, 1113-17.
9. Vázquez S, Cabezas S, Pérez AB, Pupo M, Ruiz D, Calzada N, Bernardo L, Castro O, **González D**, Serrano T, Sánchez A, Guzmán MG. Kinetics of antibodies in sera, saliva and urine samples from adult patients with primary or secondary dengue 3 virus infections. *Int J Infect Dis.* 2007;11: 256-62.

### 8.3 PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS EN EVENTOS CIENTÍFICOS

- **XVI Congreso Latinoamericano de Microbiología (ALAM). VI Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología. III Congreso Cubano de Medicina Tropical. 11- 15 Noviembre 2002. IPK.**
  - 1- Descripción clínica y de laboratorio del dengue hemorrágico en la epidemia de Ciudad de La Habana ocurrida en los años 2001-2002.
  - 2- Oxidative stress markers in Cuban dengue patients, 2001.
  - 3- Respuesta de anticuerpos a virus dengue en diferentes fluidos de pacientes.
  - 4- Caracterización clínica de la epidemia de dengue de la Ciudad de La Habana ocurrida en los años 2001-2002.
  - 5- Evolución de algunos parámetros clínicos, de laboratorio e imagenológicos en el dengue hemorrágico.



- 6- Utilidad del índice hematocrito/ hemoglobina como indicador de hemoconcentración en el dengue hemorrágico.
- **II Congreso Centroamericano y del Caribe de Enfermería en ITS, SIDA y otras enfermedades transmisibles. IPK. 20 – 24 Octubre 2003.**

7- Exposición: Manejo Clínico del Dengue. Coloquio sobre Dengue.
  - **2do Congreso Internacional de Dengue y Fiebre Amarilla. Palacio de las Convenciones. 1 Mayo- 3 Junio 2004.**

8- Dengue hemorrhagic fever in Havana, 2001-2002. Clinical, laboratory and sonographic findings.

9- Thrombocytopenia in Havana's Dengue. Epidemic 2001-2002. Were platelet transfusions really useful?

10- Cuban epidemiological evidences of antibody dependent enhancement. Implications for DHF outcome.

11- Clinical description of dengue fever in adults. Dengue epidemic in Havana, 2001-2002.

12- Clinical and epidemiological characterization of the first dengue cases in Havana city, August- October 2000.

14- Cutaneous manifestations in the hemorrhagic dengue.

16- Evolution of 47 dengue hemorrhagic fever cases in the Cuban 2001 –2002 epidemic.
  - **14 Congreso Científico Internacional CNIC 2005.**

17- Estudios de diferentes marcadores serológicos en pacientes con infección por dengue, 2004.
  - **II Congreso Científico de la Ciudad Sanitaria “Dr. Luis E Aybar”. República Dominicana. 27 -30 junio 2007.**

18- Conferencia: Síndromes clínicos del dengue y manejo de sus principales complicaciones.
  - **Simposio “25 años de experiencia en la lucha contra el dengue”. IPK 9-11 agosto 2007.**

19- Exposición en mesa redonda: Update of clinical management. Clinical classification.
  - **Singapur – Cuba Workshop. Singapur. 10 -14 septiembre 2007.**

20- Conferencia: Dengue: clinical management in Cuba.
  - **Congreso Nacional de Higiene y Epidemiología. Palacio Convenciones 2007.**



21- Conferencia: Manejo clínico del dengue.

- **VIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Parasitología y Medicina Tropical. Palacio Convenciones 4-7 diciembre 2007.**

22- Sicklemia asociada a severidad en el dengue. Habana 2001 -2002.

23- Fiebre hemorrágica del dengue. Aumento progresivo de su frecuencia con respecto a la duración de una epidemia. Dengue 3, Habana 2001- 2002.

24- Dengue fatal y apoptosis en casos con anemia de células falciformes, Habana 2001.

25- Fiebre de dengue en mujeres gestantes y no gestantes por serotipo 3. Habana 2001- 2002.

26- Coinfección por virus Dengue 3 y virus de la inmunodeficiencia humana 1 en Habana 2001.

#### **8.4 TESIS RELACIONADAS CON LA INVESTIGACIÓN TUTORADAS O ASESORADAS POR EL AUTOR**

1. Evolución de algunos parámetros clínicos, humorales e imagenológicos en el Dengue hemorrágico. Tesis para el Título de Master en Infectología y Medicina Tropical. IPK, 2002. Dra. Rayza Martínez Casanueva,
2. Estudios de algunos parámetros de laboratorio clínico en pacientes con fiebre hemorrágica del dengue durante la epidemia de 2001 –2002 en Ciudad Habana. Tesis para el Título de Máster en Laboratorio Clínico Universidad de La Habana., 2005. Dra. Teresa Serrano.
3. Comportamiento del síndrome de fiebre por dengue en adultos. Epidemia por dengue 3. IPK. 2001-2002. Tesis para el Título de Máster en Enfermedades Infecciosas. Fac. Ciencias Médicas Finlay – Albarrán, 2007. Dra. Neysa Rodríguez Bada.

## ANEXO 1

### Guías prácticas para la asistencia integral al dengue (síntesis) (95).

#### GRUPO 0: FIEBRE INDETERMINADA

**Definición:** Caso de fiebre aguda que no reúne los criterios para considerarla como dengue y tampoco se asocia a signos de focalización del cuadro febril.

**Conducta:** Puede ser un caso de dengue y debe mantenerse vigilancia clínico – epidemiológica.

#### GRUPO 1: CASO PROBABLE DE DENGUE

**Definición:** Fiebre que se asocia a dos de los siguientes síntomas

- Cefalea
- Dolor retroocular o a los movimientos oculares
- Artromialgias
- Exantema o erupción de la piel

**Conducta:** Ingreso en el hogar o en un centro hospitalario

- Observación constante
- Vigilancia de los signos de alarma
- Vigilancia de los signos vitales y del estado de hidratación
- Buscar sangrados
- Hidratación oral
- Obtención de muestras para diagnóstico

#### GRUPO 2: CASO PROBABLE DE DENGUE CON SANGRADO

**Definición:** Caso que reúne los criterios de dengue probable y que presenta algún tipo de sangrado o tiene la prueba del lazo positiva. Aunque puede ser un caso de dengue clásico en la práctica debe manejarse como un posible caso de dengue hemorrágico.

**Conducta:** Siempre debe ser hospitalizado

- Las mismas medidas del grupo 1 haciendo énfasis en la vigilancia de los signos de alarma
- No efectuar maniobras invasivas
- Tratamiento local compresivo de los sangrados
- Hematocrito y plaquetas seriados
- Ultrasonido torácico - abdominal
- En algunos casos evaluar la posibilidad de hidratación intravenosa
- Obtención de muestras para diagnóstico

### **GRUPO 3: CASO CON SIGNOS DE ALARMA**

**Definición:** Paciente con probable dengue que presenta alguna de las siguientes manifestaciones

- Dolor abdominal
- Vómitos
- Diarreas
- Descenso brusco de la temperatura
- Desmayos
- Palidez extrema
- Inquietud o somnolencia
- Derrames serosos

**Conducta:** Siempre debe ser hospitalizado en una unidad de perfil de enfermos graves.

- Las mismas medidas de los grupos 1 y 2
- Infusión intravenosa de soluciones cristaloides
- Vigilar signos tempranos de choque
- Considerar que es un paciente grave
- No utilizar sustancias coloides

## **GRUPO 4: CASO CON CHOQUE**

**Definición:** Paciente con probable dengue y que presenta algunas de las siguientes manifestaciones

- TA sistólica menor de 90 mm de mercurio
- TA diferencial igual o menor a 20 mm de mercurio
- Sin pulso ni TA
- Signos de hipoperfusión manifiesta (lleno capilar lento, frialdad, sudoración, ansiedad, confusión mental)

**Conducta:** Ingresar siempre en unidad de cuidados intensivos

- Infusión intravenosa rápida de soluciones cristaloides hasta estabilizar la TA. De no lograrse valorar uso transitorio de coloides
- Vigilar dificultad respiratoria. Ventilación mecánica de ser necesario
- Valorar el uso de drogas vasoactivas
- No efectuar medidas invasivas innecesarias
- Hematocrito y plaquetas al menos dos veces al día
- Vigilar complicaciones (CID, grandes sangrados, distrés respiratorio, insuficiencia renal, entre otras)
- Si grandes sangrados evaluar transfusión de sangre
- Obtención de muestras para diagnóstico y procesamiento en la mayor brevedad posible.





Choque No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_ Día de aparición \_\_\_\_\_

\* Se considera el 1<sup>er</sup> día de enfermedad el 1<sup>er</sup> día de fiebre

- **Hallazgos de laboratorio**

Parámetros	Días * (especificar el valor de los resultados)									
	1ro	2do	3ro	4to	5to	6to	7mo	8vo	9no	10mo
HEMOGLOBINA										
HEMATOCRITO										
LEUCOCITOS										
SEGMENTADOS										
LINFOCITOS										
MONOCITOS										
EOSINOFILOS										
PLAQUETAS										
ALT										
AST										
GLICEMIA										
COLESTEROL										
TRIGLICERIDOS										
CREATININA										
LEUCOCITURIA										
HEMATURIA										
CILINDRURIA										
PROTEINURIA										
ÓTROS										

\* Se considera el 1<sup>er</sup> día de enfermedad el 1<sup>er</sup> día de fiebre

- **Hallazgos ultrasonográficos (especificar día de aparición y duración)**

Derrame pleural \_\_\_\_\_

Derrame pericárdico \_\_\_\_\_

Ascitis \_\_\_\_\_

EPV \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- **Hallazgos de Rx**

---

---

---

**3- Diagnóstico:**

IgM **+**       **-**       **No realizada**

Otro método de diagnóstico \_\_\_\_\_

Diagnóstico al egreso

FD

FHD      GRADO \_\_\_\_\_

NO CLASIFICABLE \_\_\_\_\_

OTRO DIAGNÓSTICO DIFERENTE A DENGUE \_\_\_\_\_

---

**4- : Hallazgos necrópsicos (si fallecido)** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

**5- : Otras observaciones o comentarios** \_\_\_\_\_

---

---

---

## ANEXO 3

### Planilla de recogida de datos

#### Fase de convalecencia de la enfermedad

##### 1- Datos socio - demográficos:

Fecha \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ HC. \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Género \_\_\_\_\_ Color de la piel \_\_\_\_\_

##### 2- Datos clínicos:

Fecha de comienzo de los síntomas \_\_\_\_\_

- Síntomas y signos.

Síntomas y signos	Presencia en fase aguda (sí / no)	Tiempo de duración
Fiebre		
Cefalea		
Dolor retroocular		
Mialgias		
Artralgias		
Astenia		
Anorexia		
Mareos		
Erupción		
Petequias		
Sangrado vaginal		
Gingivorragia		
Epistaxis		
Prurito		
Náuseas		
Vómitos		
Dolor abdominal		
Diarreas		
Otros		

**Otros datos clínicos que refiera el paciente**

---

---

---

---

---

---

---

---

- **Hallazgos de laboratorio**

<b>Exámenes</b>	<b>Valor en la fase aguda</b>	<b>Valor actual</b>
Hemoglobina		
Leucocitos		
Plaquetas		
Hematocrito		
AST		
ALT		
Glicemia		
Creatinina		
Sedimento urinario		

- **Manifestaciones imagenológicas**

<b>Examen</b>	<b>Hallazgos durante la fase aguda</b>	<b>Presencia actual (sí / no)</b>
Rx de tórax		
US abdominal		

## ANEXO 4

### Formulario de consentimiento del paciente.

Por la presente certifico que el

Dr (a) \_\_\_\_\_

Me ha informado verbalmente y por escrito en que consistirá el estudio: **“Estudio de la fase de convalecencia del dengue hemorrágico”**, cuyo centro rector es el IPK.

He sido adecuadamente instruido acerca del mismo, conozco sus objetivos e importancia, las posibles molestias que puede ocasionarme, así como los beneficios que me aporta a mí y a la sociedad.

Soy conciente de que mi identidad será manejada con la privacidad requerida, podré hacer las preguntas que desee sobre el estudio, así como retirarme del mismo en cualquier momento sin que esto implique consecuencias para mi atención médica presente o futura.

Conozco también que el colectivo de profesionales que maneja la investigación puede decidir mi exclusión de la misma cuando lo estime pertinente.

A la vez autorizo a los miembros del grupo investigativo a consultar los informes y otros documentos hospitalarios en los que aparezca mi nombre sin que esto afecte la confidencialidad de los datos.

Habiendo tenido tiempo de reflexionar sobre mi decisión y para dejar clara constancia de todo lo anterior, firmo de forma absolutamente voluntaria este formulario manifestando mi consentimiento para participar en el citado estudio.

_____	_____	_____
Nombre y apellidos del voluntario	Firma	Fecha

_____	_____	_____
Nombre y apellidos del testigo	Firma	Fecha

Yo, Dr(a) \_\_\_\_\_, médico responsable del estudio, certifico haber explicado al voluntario todo lo concerniente a la investigación. Certifico que el paciente ha tenido tiempo suficiente de realizar la lectura de la información escrita, se ha quedado con una copia y ha decidido de forma voluntaria participar en el estudio.

_____	_____	_____	_____
Nombre y apellidos del médico	No. Reg Prof.	Firma	Fecha

## ANEXO 5

### Valores de referencia de los principales exámenes de laboratorio clínico utilizados en la investigación.

Hemoglobina.....	110 – 159 g/ L
Hematocrito.....	38 – 45%
Leucocitos.....	5,0 – 10,0 x 10 <sup>9</sup> / L
Plaquetas.....	150 – 350 x 10 <sup>9</sup> / L
AST.....	0 – 40 U/ L
ALT.....	0 – 40 U/ L
Glicemia.....	3,89 – 5.83 μmol/ L
Creatinina.....	62- 106 μmol/ L
Albúmina.....	3,4- 4,8 g/dL