

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ITAPÚA (U.N.I)

FACULTAD DE MEDICINA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA



Factores de riesgo asociado a la mortalidad en pacientes con dengue en la epidemia 2012 - 2013

MONOGRAFIA

AUTOR: Dr. Arnaldo Fabián Aldama Negrete

DEDICADO

A mi familia....

AGRADECIMIENTOS:

A Dios: por la vida, por la familia, por la oportunidad de formarme como especialista, por escogerme para llegar al más necesitado.

A Mis Padres: Arnaldo Aldama y María Teresa Negrete, por el sacrificio, por la fortaleza, por el apoyo, por el amor que me brindaron siempre y por compartir todos estos años mis temores y mis logros, demostrándome felicidad y coraje.

A Mis Hermanos: Guillermo y Monserrat por el apoyo, el esfuerzo, la alegría y el cariño que me brindaron siempre.

A Mis Docentes: Que me brindaron conocimientos, me inculcaron disciplina, me formaron con calidez y calidad, me enseñaron que el fin del médico no es solo aliviar el cuerpo, sino también el alma.

Especial agradecimiento al Prof. Dr. Raúl Real por su apoyo y orientación y a la Prof. Dra. Dora Montiel por su estímulo.

A los Pacientes y a todos los que de alguna u otra manera intervienen en mi vida.

INDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Objetivos.....	28
Materiales y métodos.....	29
Resultados.....	31
Discusión.....	34
Conclusiones.....	38
Bibliografía.....	39

RESUMEN

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda, producida por 4 serotipos del virus DEN, de carácter endémico – epidémico. El propósito de este estudio fue evaluar los factores de riesgo asociados con la muerte en pacientes adultos con dengue, internados en el Hospital Nacional de Itauguá, en el periodo noviembre del 2012 a octubre del 2013. Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyeron 258 pacientes, los casos fueron 61 pacientes fallecidos por dengue y los controles fueron 197 pacientes adultos con dengue que sobrevivieron a la infección. Los factores de riesgo más fuertemente asociados a la mortalidad fueron las comorbilidades, entre las que predominaron la hipertensión arterial (52%), el sexo masculino, la edad avanzada, las hemorragias y las alteraciones laboratoriales como el aumento de las enzimas hepáticas, hipoalbuminemia, hipoproteinemia y disminución del tiempo de protrombina. La causa predominante de óbito fue el shock por dengue. La tasa de letalidad fue 3,6%.

Palabras clave: dengue, factores de riesgo, óbito, dengue grave

INTRODUCCION

Definición

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda, producida por un virus, de carácter endémico – epidémico. Constituye la arbovirosis más importante a nivel mundial, en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica. Transmitida principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*, propio de áreas tropicales y subtropicales de todos los continentes, cuya incidencia es máxima tras la estación de las lluvias¹.

Tiene diversas formas de expresión clínica, pero la mayoría se manifiesta en forma subclínica o asintomática (53% - 87%). En los sujetos sintomáticos, el cuadro puede variar entre una fiebre leve hasta formas graves de shock y hemorragias mortales. Su evolución es impredecible, siendo más grave en sujetos con comorbilidades¹.

También el dengue es capaz de expresarse mediante las llamadas formas “atípicas” que resultan de la afectación particularmente intensa de un órgano o sistema causando encefalopatía, miocardiopatía, hepatopatía, afectación pulmonar, renal entre otras¹.

Se calcula que anualmente se producen 50 millones de infecciones por año en cerca de 100 países, medio millón de hospitalizados, cifras que están en constante aumento debido principalmente al incremento inusitado del vector¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 2500 millones de personas están en riesgo de infecciones por el virus del dengue. De estas infecciones, aproximadamente 500.000 casos son fiebre hemorrágica del dengue (FHD), produciendo más de 25.000 muertes por dengue, en su mayoría niños².

Es endémico en países de toda el área tropical y subtropical. Desde hace más de 200 años se han venido notificando casos de dengue en las Américas. En la década de 1980 la magnitud del problema aumentó considerablemente por la marcada propagación geográfica de la enfermedad. En el año 1982 ocurre la primera epidemia en el Brasil y en 1988 la primera en el Paraguay³.

El virus

El virus del dengue es un flavivirus transmitido por mosquitos, perteneciente a la familia *Flaviviridae*. Se compone de cuatro serotipos estrechamente relacionados, pero antigénicamente distintos, DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Todos estos serotipos del virus del dengue se pueden distinguir, tanto por métodos serológicos y moleculares².

Los 4 serotipos son capaces de producir formas graves, potencialmente fatales de la enfermedad y complicaciones sistémicas no específicas⁴.

Este virus es icosaédrico de 50 nm aproximadamente, conformado por una membrana lipídica (obtenida de las células del huésped), sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. El interior del virus contiene el complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral que consiste en una única hebra de ARN de sentido positivo que codifica para un polipéptido único, que contiene tanto las proteínas estructurales (proteína C core, proteína M membrana, proteína capsular E), que harán parte de la partícula viral, como las proteínas no estructurales, que intervienen durante los procesos de ensamblaje y replicación del ARN genómico, entre otras⁵.

La proteína C, también conocida como proteína core o de cubierta, pesa 11 kda, aproximadamente. Su estructura secundaria consiste en cuatro hélices alfa que cumplen diferentes funciones, protege el ARN viral de la degradación promoviendo la organización de mismo, además interviene durante el ensamblaje de la ribonucleoproteína y de la formación de la partícula viral⁵.

La proteína precursora de membrana (prM) tiene un peso molecular de 26 kda y está presente en los viriones inmaduros y junto con la proteína M, participa fundamentalmente en el proceso de maduración de la partícula viral⁵.

La proteína precursora de membrana es procesada después de la transducción por la proteasa celular furina, que la divide en dos y genera por un lado, el péptido pr, y por otro la proteína M, ésta podría inducir apoptosis en diferentes líneas celulares tumorales. Con el fin de precisar la región del ectodominio que induce apoptosis, mediante técnicas de biología molecular, se identificó un péptido de nueve aminoácidos, que fue llamado Apopto M como el responsable de inducir la muerte de

las células. Estos resultados sugieren que el péptido Apopto M de la proteína M podría estar involucrado en la muerte celular y el daño tisular sufrido durante la infección⁵.

La proteína de envoltura E tiene un peso molecular de 50 kda, posee tres dominios denominados I, II y III y se distribuye sobre la superficie del virus, formando complejos homodiméricos de tipo cabeza-cola. Los dominios II y III de cada uno de las proteínas del homodímero son determinantes para las interacciones entre el virus y los receptores de las células vulnerables⁵.

Por otra parte la glucoproteína E es el principal inmunógeno del virus, por lo tanto estimula la respuesta inmune del individuo e induce la producción de anticuerpos neutralizadores. La importancia funcional de la proteína E radica en que es la única proteína viral, que interactúa con las moléculas receptoras de la membrana plasmática de las células vulnerables, que favorecen la endocitosis del virus⁵.

Las mutaciones y modificaciones posteriores a la transducción que sufre esta proteína en cada ciclo de replicación, pueden afectar directamente la eficiencia de la replicación, la virulencia y el tropismo del virus del dengue, al igual que puede regular el establecimiento y el control de la infección por parte del sistema inmunitario⁵.

Proteínas no estructurales

La proteína NS1 de 50 kda (353 o 354 aminoácidos), es una de las glicoproteínas que tiene una alta homología de aminoácidos y de nucleótidos entre los flavivirus. NS1 no forma parte del virión, pero se libera de las células infectadas por virus del dengue. Estudios preliminares han demostrado que esta glicoproteína no estructural, está implicada en la replicación del ARN viral y se ha encontrado en muestras de sangre de fase aguda de pacientes con infecciones por el virus del dengue, primarias o secundarias. Esto ha sugerido una posible implicancia importante de NS1 en la patogénesis del virus del dengue y su uso como un marcador diagnóstico adecuado para la infección por el virus del dengue².

Se ha demostrado que las inmunoglobulinas contra la proteína NS1 puede estimular la lisis mediada por el complemento y dependiente de anticuerpos, tanto en células infectadas como no infectadas. Este último fenómeno podría explicar, por lo menos en parte, los daños funcionales del endotelio que conducen al sangrado y a la extravasación plasmática, como se ha demostrado en los pacientes con diagnóstico de dengue grave^{5,6}.

La NS2A es una proteína de 22 kDa aproximadamente, que in vitro promueve el ensamblaje y la replicación viral, coordina de un modo aún no muy bien definido, si el ARN genómico producido en cada ciclo de replicación, se utiliza como nueva plantilla para generar las formas replicativas y los intermediarios replicativos o si se asocia dentro de la nucleocápside durante el ensamblaje viral⁵.

La proteína NS2B (14 kDa) posee una región hidrofóbica que ancla a la membrana del retículo endoplásmico, el complejo NS2B/NS3 y luego por un procesamiento proteolítico, un pequeño dominio hidrofílico de NS2B recién liberado interactúa con el dominio proteasa de la proteína NS3, para actuar como cofactor de ésta⁵.

La proteína NS3 (70 kDa) es una proteína bipartita que posee en el extremo N-terminal un dominio proteasa similar a la tripsina (NS3pro) y en el extremo C-terminal posee un dominio con diferentes actividades enzimáticas, desenrollando las estructuras secundarias que se forman, para favorecer la unión de la polimerasa NS5 sobre el ARN y dar inicio a la replicación⁵.

La proteína NS5 es la más conservada entre todos los flavivirus, actúa como la única polimerasa durante la replicación y transcripción virales. Aunque estos procesos suceden exclusivamente en el citoplasma de la célula infectada, se ha identificado una señal de localización nuclear en la proteína NS5, que facilita su importación al núcleo, sin embargo la razón y la función de la NS5 en el núcleo no se conocen⁵.

El ciclo viral intracelular consta de entrada, fusión y desnudación de la partícula viral⁵.

El vector

El principal vector el *Aedes aegypti*, es un mosquito urbano adaptado y ampliamente distribuido en latitudes tropicales y subtropicales. Originario del África, se extendió durante la trata de esclavos en los siglos 15 a 19. Llegó a Asia a través de los intercambios comerciales en los siglos 18 y 19 y al resto del mundo con el aumento de los viajes y el comercio en los últimos 50 años¹.

Otro potencial vector el *Aedes albopictus*, se ha expandido dramáticamente por la globalización reciente del comercio, en particular el de neumáticos de vehículos usados. Se cree que la rápida dispersión de estos vectores de arbovirus, se ha visto facilitada por la acelerada urbanización en Asia y América Latina, que resulta en un

aumento de la densidad de la población, con una abundancia de sitios de cría de vectores dentro de las comunidades urbanas y las zonas que las rodean¹.

El mosquito al ingerir sangre humana infectada, favorece la infección de las células epiteliales de su intestino, luego las partículas virales producidas en estas células, son liberadas al hemocele y hacia algunos órganos del insecto, como las glándulas salivales, las cuales se convierten en órganos reservorios para el virus. La infección en el humano se presenta cuando este mosquito infectado pica nuevamente para alimentarse, liberando saliva y virus⁷.

Por lo tanto, la propagación del dengue ilustra cómo el comercio mundial (y el transporte de los mosquitos vectores), el aumento de los viajes dentro y entre países (y el movimiento de personas con viremia), el hacinamiento urbano (que es propicio para las infecciones múltiples de un mosquito infectado) y las estrategias de control de vectores ineficaces, han apoyado una pandemia en la era moderna¹.

Con la difusión del dengue, los médicos de zonas templadas de América del Norte, Europa, Australia y Japón tienen más probabilidades de ver a viajeros con la infección del dengue adquirida en países endémicos. En estas zonas el diagnóstico de dengue debe ser considerado en cualquier paciente que presenta fiebre dentro de los 14 días después de un viaje a los trópicos o subtrópicos, incluyendo aquellas regiones donde el dengue no ha sido tradicionalmente considerado una enfermedad endémica^{1,12}.

El control de vectores, utilizando métodos químicos como biológicos y la eliminación de sus sitios de reproducción, es el pilar de la prevención del dengue, pero este enfoque no ha logrado detener la transmisión^{1,12}.

Epidemiología

La introducción del virus del dengue en el Paraguay genera la primera y extensa epidemia ocurrida entre 1988 y 1989, con circulación del serotipo 1 (DENV-1), registrándose un total de 41.990 casos en todo el territorio, siendo principalmente el área de ocurrencia la zona metropolitana de Asunción. La estimación de OPS/OMS en aquella epidemia fue de 440.000 casos³.

Luego de un período de silencio epidemiológico de casi diez años, en el año 1998 se produjo una epidemia de dengue en el Brasil que afectó a Foz de Iguazú. Ésto constituyó un importante factor de riesgo para el país, originándose una segunda epidemia en el año 1999, que se extendió hasta el 2000. Se identificó la circulación del serotipo DENV-1 con una estimación de 300.000 casos³.

En el año 2001 se registraron 38 casos que se concentraron en Asunción. Por primera vez se detectó la circulación de DENV-2 durante este brote. En el 2002 se registraron 132 casos. Se determinaron como serotipos circulantes el DENV-1 y DENV-3³.

En el 2003 el serotipo circulante fue el DENV 1 y para el 2004 se notificaron 757 casos, de los cuales 12 casos correspondían al serotipo DENV-3³.

Durante la epidemia de dengue 2006-2007, se identificó una alta circulación del DENV-3, afectando todo el país³.

La epidemia 2008-2009 se inició en el mes de diciembre del 2008 registrándose la circulación del DENV-1 y DENV-3. Los determinantes socio-ambientales para la proliferación del vector estaban muy vigentes. El riesgo de introducción de DEN-2 y DEN-4, para los que prácticamente el 100% de la población nacional no poseía memoria inmunológica protectora, persistía en el país^{8,9}.

En la semana epidemiológica (SE) 41 del año 2009 se registró de nuevo transmisión del virus dengue, por tanto se asume la endemicidad del dengue en el Paraguay a partir de esta fecha^{9,10,11}.

En el año 2010, las notificaciones de dengue sumaron 22.067. Los serotipos circulantes fueron DEN 1 y DENV 3 y se reintroduce DENV 2, circulando simultáneamente los tres serotipos, lo que aumenta el riesgo de ocurrencia de formas graves de la enfermedad³.

En el año 2011, se notificaron 51.753 casos de síndrome febril agudo con sospecha de dengue. Los serotipos identificados son DENV 1, DENV 2 y DENV 3 (circulación simultánea), con predominio del serotipo DENV 2³.

En el año 2012, 31.682 casos confirmados. La circulación viral registrada, en el presente período corresponde al serotipo DENV 2 y DENV 4³.

Desde el 30 de diciembre 2012 (SE 1) al 27 de julio de 2013 (SE 30), se ha notificado al sistema de vigilancia 149.983 casos febriles, de los cuales se confirmaron por laboratorio y nexos 129.479 casos (86,4%). El mayor número de notificaciones se registró en el departamento Central con 101.887 pacientes febriles (68,3%) del total notificado en el país, seguido de Asunción con 23.075 (15,3%) y el departamento de Alto Paraná, con 5.630 notificaciones (3,7%). Los serotipos aislados fueron: DENV 1, DENV 2 y DENV 4. Persistía el DENV 2 como serotipo circulante predominante³.

Las primeras muertes por dengue en el Paraguay se registraron en la epidemia 2006-2007 con un total de 30 fallecidos, a partir de ese año, las cifras de fallecidos aumentaron con cada epidemia, siendo la epidemia 2012 - 2013 donde se registró el mayor número de fallecidos; situación que podría explicarse por el aumento del número de pacientes con infección secundaria y por la circulación del serotipo DENV 2 como predominante³.

Factores macro determinantes

Los factores macro determinantes que explican el incremento del dengue a escala mundial son: el calentamiento global, cambios climáticos, factores sociales (aumento de la población mundial, tendencia a la urbanización desordenada, viajes internacionales y la pobreza expresada en problemas de vivienda, educación, abastecimiento de agua, recolección de desechos sólidos y el escaso impacto de los programas nacionales e internacionales efectivos contra esta enfermedad y su vector. Actualmente el control de vector constituye la única estrategia para la prevención del dengue¹².

Factores de gravedad

La fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y el síndrome de shock por dengue (SCD), son las manifestaciones severas y/o fatales del dengue. Las epidemias de FHD/SCD ocurren sobre todo en países del sudeste asiático, donde afectan principalmente a los niños y se asocian con altas tasas de letalidad¹³.

La mortalidad en dengue también puede ser debido a la presencia de co-morbilidades adquiridas tales como la obesidad, alcoholismo, tabaquismo, edad (extremos de la vida) y la presencia de otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM), el asma, la hipertensión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica,

infección por HIV, tratamiento quimioterápico. Muchas veces la razón del óbito no es directamente la infección por dengue sino el empeoramiento de la co-morbilidad³.

A nivel molecular las variantes genéticas del complejo de histocompatibilidad mayor de clase-secuencia B y fosfolipasa C épsilon relacionados con genes humanos, son factores de riesgo para desarrollar dengue grave¹.

La variación en la mortalidad del dengue se relaciona con el tiempo de endemidad. Un estudio realizado en el continente americano indica que las tasas de mortalidad se triplican cada 10 años de endemidad¹³.

Esta asociación puede explicarse por varios mecanismos. Uno de ellos es el hecho de que la propagación de la enfermedad se ve facilitada por que han sido desactivadas las medidas preventivas, o éstas han sido pobres o insuficientes, dando lugar a una mayor incidencia y consecuentemente un mayor número de muertes relacionadas con el dengue¹³.

Además, un aumento en el tiempo de endemidad aumenta la probabilidad de que los individuos expuestos a una primera infección desarrollen una infección secundaria con otro serotipo, siendo este último el principal factor de riesgo reconocido para las formas graves de la enfermedad¹³.

Por otra parte, fenómenos como las interacciones virus-vector-huésped podrían conducir a cambios en la inmunidad de la población y en la selección de genotipos virales de mayor transmisibilidad y virulencia. En vista de estos hechos el tiempo de endemidad fue el principal predictor de muerte por dengue¹³.

Fisiopatología

Cuando el virus es introducido a la piel tras la picadura, se inicia el acercamiento del virus del dengue a la superficie de la célula dendrítica presente en la epidermis, principalmente las células de Langerhans. La proteína E del virus interactúa con los proteoglicanos de la membrana celular que median la unión y se lleva a cabo la posterior endocitosis del virus⁵.

La participación de un correceptor para la infección por el virus del dengue, podría explicar por qué este virus puede infectar diferentes tipos de células, pues este

mecanismo le permitiría al mismo interactuar inicialmente con el heparán sulfato presente en casi todos los tipos celulares y luego asociarse con un receptor, que promueva la endocitosis⁵.

Una vez establecida la infección en el huésped, las células expresan como primera línea de defensa el interferón (IFN) de tipo I (α y β), que busca inhibir la replicación viral⁵.

Por otro lado se inicia el proceso de presentación de antígenos mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de tipo I y II, lo que conlleva a que células como las NK (natural killer) ataquen a las células infectadas y liberen junto a los linfocitos T, el IFN de tipo II (γ). Esta actividad es el fenómeno responsable del control de la infección, ya que se establece un estado antiviral mediado por IFN que evita la replicación del virus en las células infectadas o la infección de nuevas células^{5,15}.

Además esta señalización de citoquinas afecta tanto a células infectadas y no infectadas regulando la proliferación, diferenciación e induciendo a la apoptosis de las células infectadas o alteradas^{5,16,17}.

La respuesta inmunitaria que normalmente se presenta en los pacientes infectados por primera vez, suele resolver la infección⁵. Sin embargo, en los pacientes que sufren una nueva infección con un serotipo diferente al que causó la primera (frecuente en zonas endémicas donde circula más de un serotipo de DENV), ocurre un fenómeno que estimula y exacerba la respuesta inmunitaria del paciente, lo que aumenta las probabilidades de que desarrolle dengue grave, con manifestaciones hemorrágicas o sin ellas^{16,17}.

El principal órgano blanco del dengue es el endotelio vascular y los elementos formes de la sangre como linfocitos, monocitos, macrófagos, mastocitos, y células dendríticas^{18,23}.

El aumento de la permeabilidad vascular sin daño morfológico del endotelio capilar, es la característica cardinal de la FHD y el SCD. Sólo cambios inespecíficos leves se han detectado en los estudios histopatológicos de la microvasculatura. Los estudios sugieren que la interrupción transitoria de la función de la capa endotelial, funcionaría

como un tamiz molecular, restringiendo selectivamente moléculas dentro de plasma de acuerdo a su tamaño, carga y forma¹⁷.

La hipoalbuminemia y proteinuria se observan durante la infección del dengue, se pierden proteínas como la albumina, esto genera un cambio pequeño pero crucial en la filtración del glucocalix, el propio virus y la proteína NS1 del dengue se adhieren al heparán sulfato, un elemento estructural clave de la glucocalyx. Un aumento en la excreción urinaria de heparán sulfato se ha detectado en niños con severa infección^{1,15}.

Otros mecanismos del daño celular al endotelio se relacionan a los inmunocomplejos, que pueden activar a las células endoteliales induciendo a la apoptosis; al efecto de los linfocitos T, a la reacción cruzada entre los anticuerpos circulantes y el endotelio vascular, al aumento de los anticuerpos y complemento, a los mediadores solubles como las citoquinas, a las cepas extremadamente virulentas. Pero lo más llamativo es la gran liberación de anticuerpos y citoquinas cuando ocurre una segunda infección, generando lo que se conoce como tsunami de citoquinas^{15,14,19,23}.

Por otro lado es bien sabido que pueden generarse fenómenos autoinmunes por interacción con otros virus como HIV, hepatitis C, citomegalovirus, virus de herpes simple, virus Epstein Baar¹⁵.

La fuga vascular inicial es focal y se produce predominantemente en el espacio pleural y peritoneal. La explicación que prevalece para el SSD es que las respuestas inmunes a la infección por DENV producen una tormenta de citoquinas que conduce al compromiso transitorio generalizado de la función de la barrera endotelial y por consiguiente fuga capilar. Muchas citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y los factores antigénicos como por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), puede disminuir la función de barrera endotelial y por lo tanto aumentar la permeabilidad vascular. Los niveles circulantes de muchos mediadores de permeabilidad vascular se incrementan en pacientes con FHD/SSD y puede ser producido por las células infectadas con DENV2. Sin embargo la mayoría de los pacientes infectados por DENV no muestran el desarrollo de un síndrome de fuga vascular^{17,19}.

Varias proteínas y vías de señalización están implicadas en el mantenimiento de la función de barrera endotelial y uno de ellos implica la actividad de CD73 cuya función es reforzar las uniones adherentes y aumentar la función de barrera endotelial ²⁰.

Se demostró que la infección por el DENV2 induce la producción de IFN de tipo I de una manera y regula la expresión de CD73, que sería también responsable de la lenta recuperación de la función de barrera endotelial ²⁰.

Una segunda infección DENV heteróloga sigue siendo el factor de riesgo relativo más significativo para el desarrollo de FHD/SSD ²⁰.

Los factores del huésped que promueven la producción de citoquinas pro-inflamatorias por la respuesta inmune adaptativa a la reacción, también favorecería el desarrollo de dengue hemorrágico ²⁰.

Durante la infección por DENV la respuesta inmunitaria puede resolver la infección, sin causar grandes traumatismos en el individuo o por el contrario puede llevar al organismo a un aparente caos, donde la constante estimulación conlleva a la activación celular, el aumento de la expresión de mediadores y de receptores, que inducen en algunos casos daños tisulares irreversibles, lo que aumenta la gravedad de la enfermedad ^{5,21}.

Además el aumento de casos de dengue con manifestaciones atípicas, como miocarditis, encefalitis, hepatitis o insuficiencia renal, sugiere cambios en el perfil de la enfermedad que podrían deberse a cambios del tropismo del virus ²¹.

La infección por un serotipo produce inmunidad para toda la vida contra la reinfección del mismo serotipo, pero solo protección temporal que va de semana a meses, contra los otros serotipos ²¹.

Los anticuerpos dirigidos contra el antígeno NS1, también presentan reactividad cruzada con las plaquetas, que lleva a la inflamación y destrucción de las mismas ¹⁹.

Fases de la enfermedad

El dengue es una enfermedad de amplio espectro clínico, incluyendo desde cuadros inaparentes hasta cuadros graves, que pueden evolucionar a la muerte, por lo tanto

debe ser vista como una sola enfermedad que puede evolucionar de múltiples formas²⁴.

El dengue es una enfermedad muy dinámica, a pesar de ser de corta duración (no más de una semana en casi el 90% de los casos). Su expresión puede modificarse con el paso de los días y puede también agravarse de manera súbita, por lo cual el enfermo necesita que el médico realice el seguimiento del mismo, preferentemente en forma diaria²⁵.

Después del período de incubación la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases :

- Fase febril
- Fase crítica
- Fase de recuperación.

Durante la fase febril, los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina. Por lo general, esta fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroocular²⁶.

Algunos pacientes pueden presentar odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. La anorexia, las náuseas y el vómito son comunes. En la fase febril temprana, puede ser difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles agudas²⁷.

Una prueba de torniquete positiva en esta fase aumenta la probabilidad de dengue²⁸.

Además, estas características clínicas son indistinguibles entre los casos de dengue y los de dengue grave. Por lo tanto, la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos es crucial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica²⁵.

Pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel. El hígado suele estar aumentado de tamaño y ser doloroso a la palpación, a los pocos días de la enfermedad²⁸.

La bradicardia relativa es común en esta fase, la fiebre suele elevarse sustancialmente sin el aumento de la frecuencia cardíaca^{29,30}.

En la fase crítica coincidiendo con el momento de la defervescencia, que ocurre entre los días 3 – 7 de la enfermedad, (cuando la temperatura cae a 37.5 - 38°C o menos y permanece en esos niveles), puede ocurrir, en algunos pacientes escape de plasma del espacio intravascular al extravascular, con aumento progresivo del hematocrito. Estos eventos marcan el inicio de la fase crítica²⁵. En un estudio se detectó la evidencia ecográfica de pérdida de plasma en casos de dengue hemorrágico a partir de 2 días antes de la desaparición de la fiebre y en otros casos dentro de 3 días después del inicio de la fiebre ³¹.

Es frecuente encontrar petequias en la cara y extremidades, pueden aparecer equimosis espontáneas, epistaxis, gingivorragia, y las hemorragias son frecuentes en los sitios de venopunción. En ocasiones se describe un intenso patrón eritematoso con áreas blanquecinas pálidas de piel normal, patrón que se ha denominado como "lagunas blancas en un mar rojizo". También se puede observar erupción cutánea de tipo máculopapular generalmente entre el segundo y sexto día de la enfermedad, la que se extiende hacia todo el cuerpo, la prueba del lazo o torniquete positiva, sangrado digestivo alto y bajo, menorragia, metrorragia, hematuria, edema de párpados u otro sitio, además de cianosis periférica ó peribucal ^{11,33}.

El shock suele instaurarse entre el tercer a octavo día de evolución de la enfermedad, por lo general al quinto día. La duración del shock es usualmente corta y el paciente puede morir dentro de las 8 a 24 horas, una caída rápida de los leucocitos y las plaquetas suele preceder al escape de líquidos. El grado de aumento del hematocrito refleja fielmente la importancia del escape plasmático y sirve como guía para la reposición de fluidos ³³.

Además la leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15% a 20% de formas atípicas, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder a la extravasación de plasma. En este punto, los pacientes sin un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático. El grado de extravasación de plasma es variable. El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de líquidos administrados ²⁸.

Un signo precoz del escape importante de líquidos es la disminución de la presión de pulso (diferencia entre la presión sistólica y diastólica de 20 mm Hg o menos), el cual se lo ha relacionado como un marcador de severidad. Por ello es importante buscarlo ³³.

Cuando el escape es masivo o se demora el tratamiento, la respiración se hace rápida y dificultosa, el pulso se vuelve débil, rápido, filiforme y los ruidos cardíacos apagados; es frecuente hallar hepatomegalia, constatándose derrames en cavidades serosas, ascitis o hidrotórax ¹¹.

Se considera que un paciente está en choque si la presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es de 20 mm Hg o menor, si hay signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido y débil) en niños y en adultos. Debe tenerse en cuenta que en los adultos la presión de pulso de 20 mm Hg o menor puede indicar un shock más grave. La hipotensión suele asociarse con shock prolongado, que a menudo se complica por sangrado importante ^{11,33}.

El cuadro evoluciona finalmente hacia el choque hipovolémico con hipoperfusión tisular, daño orgánico múltiple, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada con hemorragias masivas. El sangrado masivo causa además mayor hipotensión y leucocitosis (con caída brusca del hematocrito) ¹¹.

Además otros desarrollan falla grave de órganos (hepatitis, encefalitis, miocarditis) en ausencia de escape de plasma ³³.

Algunos pacientes pasan de la fase febril a la crítica sin defervescencia y en estos pacientes debe usarse el recuento de leucocitos, plaquetas y el hematocrito como parámetros de diagnóstico de la fase crítica ¹¹.

En la fase de recuperación, los pacientes con signos de alarma o dengue grave que sobreviven tras las 24-48 hs de la fase crítica, van a reabsorber en forma gradual, en las siguientes 48-72 hs, el líquido escurrido al compartimiento extravascular y este fenómeno se acompaña de una sensación de bienestar, recuperación del apetito, desaparición de las molestias gastrointestinales, estabilización de los signos vitales y aumento de la diuresis ¹¹.

La bradicardia y los cambios del ECG son frecuentes en esta etapa. El hematocrito se estabiliza o puede bajar por el efecto dilucional de la reabsorción de líquidos, los leucocitos se elevan de nuevo y precede, característicamente al aumento de las plaquetas ^{11,29,30}.

Si se ha administrado cantidades excesivas de fluidos en la fase crítica, el paciente puede presentar edema pulmonar o falla cardíaca congestiva, a partir de la reabsorción del líquido del tercer espacio, esto se describe en la evolución de la enfermedad en casi todos los países donde el dengue es endémico ¹.

Manifestaciones clínicas

El dengue tiene diversas formas de expresión clínica que están dadas por la complejidad de eventos que se presentan en el transcurso de la infección, el periodo de incubación es de 4 a 7 días, los síntomas van desde fiebre indiferenciada, a una forma sintomática clásica caracterizada por fiebre con escalofríos que puede durar de 2 a 7 días, con cefalea frontal, dolor retro ocular, náuseas, vómitos, malestar general, dolores musculares y articulares, rash que se resuelven rápidamente sin dejar secuelas, cuando cursa con estos síntomas se lo denomina dengue sin signos de alarma ^{5,8}.

Por el contrario cuando se presentan dolor abdominal intenso y persistente, vómitos frecuentes, hipotensión postural, lipotimia, somnolencia, irritabilidad, disminución de la diuresis, hipotermia, fiebre alta e incremento de la permeabilidad que conlleva a la pérdida de plasma, hemorragias pleurales, melena, aumento del hematocrito asociado a trombocitopenia, ascitis, derrame pleural, entre otros, son agrupados como dengue con signos de alarma ^{5,8,33}.

Otras maneras de presentación, con manifestaciones hemorrágicas llamada antiguamente fiebre hemorrágica por dengue (FHD), con shock por dengue (SHD) por extravasación de plasma, afectación de órganos internos dando lugar a formas viscerales o atípicas como la encefalitis, miocarditis, hepatitis, insuficiencia renal, son agrupadas como dengue grave ^{5,8,33}.

Dengue con signos de alarma

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad o presentar deterioro clínico manifestando signos de alarma. Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica y se presentan como ³⁴:

Dolor abdominal intenso y continuo: debido a la gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal. Esto se ha confirmado parcialmente mediante estudios de ultrasonido realizados en niños indonesios con shock por dengue, de los cuales en 77% se observaron "masas" líquidas perirrenales y pararenales, las cuales no se presentaron en los niños sin shock ³⁵.

La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, lo cual provoca dolor abdominal de cualquier localización. Este dolor puede ser tan intenso como para simular cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico o infarto intestinal ³⁶.

Vómitos persistentes: tres o más episodios en una hora, cinco o más en seis horas. Impiden una adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente constituye un signo clínico de gravedad ³⁵.

Acumulación de líquidos: puede manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico que se detecta clínicamente por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como dengue grave ^{11,33}.

Sangrado de mucosas: puede presentarse en encías, nariz, vagina, aparato digestivo (hematemesis, melena), riñón (hematuria), vómitos con sangre, menstruación excesiva. ³³.

Alteración del estado de conciencia: puede presentarse irritabilidad (inquietud), somnolencia (letargia) ³³.

Hepatomegalia: el borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal ³³.

Aumento progresivo del hematocrito: es concomitante con la disminución progresiva de las plaquetas menor a 100.000, al menos en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente ^{11,33}.

Dengue grave

Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios:

Shock por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas ¹¹.

Sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante o afectación grave de órganos ¹¹.

Por lo general, cuando disminuye la fiebre, si se incrementa la permeabilidad vascular y la hipovolemia empeora, puede producirse shock por dengue. Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (rango de tres a siete días) de la enfermedad y casi siempre es precedido por los signos de alarma ¹¹.

Durante la etapa inicial del shock, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión arterial sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar¹¹.

Los pacientes en estado de choque por dengue a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Si se mantiene la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica se mantiene, lo que resulta en disminución de la presión del pulso y de la presión arterial media¹¹.

En estadios más avanzados, ambas descienden hasta desaparecer de modo abrupto¹¹.

El shock y la hipoxia prolongada pueden conducir a insuficiencia orgánica múltiple y a un curso clínico muy difícil¹¹.

Se considera que un paciente está en shock si la presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es de 20 mm Hg o menor, o si hay signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido y débil) en niños y en adultos³³.

Debemos tener en cuenta que en los adultos la presión de pulso de 20 mm Hg o menor puede indicar un choque más grave³³.

La hipotensión suele asociarse con shock prolongado, que a menudo se complica por sangrado importante. Es importante el seguimiento de la presión arterial media para determinar la hipotensión. Una presión arterial media por debajo de 70 mm Hg se considera hipotensión¹¹.

Las hemorragias graves son de causalidad múltiple: factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, trombocitopenia, entre otros son causa de las mismas¹¹.

En el dengue grave puede haber alteraciones de la coagulación, pero éstas no suelen ser suficientes para causar hemorragias graves¹¹.

Cuando se produce un sangrado mayor, casi siempre se asocia a un shock profundo, en combinación con hipoxia y acidosis, que pueden conducir a falla orgánica múltiple y coagulopatía de consumo¹¹.

Puede ocurrir hemorragia masiva sin shock prolongado y ese sangrado masivo puede ser criterio de dengue grave. Ese tipo de hemorragia se presenta también cuando se administra ácido acetilsalicílico, AINE o corticosteroides¹¹.

Puede presentarse insuficiencia hepática aguda, encefalopatía, miocardiopatía o encefalitis, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o shock. Este compromiso serio de órganos es por sí solo criterio de dengue grave. La manifestación clínica es semejante a la de la afectación de estos órganos cuando se produce por otras causas³³.

Afectación hepática

Es bien conocido el tropismo del virus por los órganos del sistema monocítico y macrófágico, como son la médula osea, bazo, nódulos linfáticos e hígado. El dengue es hepatotropo, se han detectado antígenos del virus dengue en los hepatocitos y partículas virales en muestras de biopsia de hígado. Otro mecanismo sería por la presencia de citoquinas inflamatorias y la isquemia hepática^{37,38}.

El daño hepático se manifiesta con incremento significativo de la alanina aminotransferasa (GPT o ALT) y la aspartato amino transferasa (GOT o AST), cursando con dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia, similar a lo encontrado en otras hepatitis causadas por virus hepatotropos clásicos. Se puede observar que en las hepatitis por el virus del dengue los niveles GOT son superiores, mientras que las otras hepatitis por otros virus se elevan más la GPT que la GOT^{37,38}.

El aumento de las enzimas hepáticas no siempre se relaciona con manifestaciones clínicas de disfunción del hígado. Se considera hepatitis cuando el aumento de las enzimas hepáticas sobrepasa 10 veces el valor normal. Aunque el hígado no es el principal órgano diana, la transaminitis se presentan entre el 17% y 44% y las hepatitis en 3,8%. Las enzimas aumentan hasta el día 9 de enfermedad y retornan a valores normales en las próximas tres semanas³⁹.

Las concentraciones de aminotransferasas varían según forma de presentación del dengue, así tenemos que en FD 25% presentaron aminotransferasas elevadas, en infección primaria 12,5%, en infección secundaria 50% y en FHD 73,52%^{38,75,93}.

Las alteraciones hepáticas en pacientes con dengue son signos de mal pronóstico y característico de la enfermedad, probablemente fatal y la mayoría de las veces acompañada con encefalopatía³⁸.

Es infrecuente la persistencia de síntomas y alteraciones analíticas pasado los dos meses. La persistencia de hepatitis se relaciona con mecanismos inmunológicos, teniendo en cuenta que el virus solo circula por 5 días y que la afectación hepática es mucho más persistente, los mecanismos inmunológicos podrían desempeñar un papel importante en la persistencia de los síntomas clínicos y en la lesión hepática⁴⁰.

Pacientes de sexo masculino con dengue fueron más afectados que las mujeres, aunque las mujeres presentaban mayor porcentaje de las transaminasas hepáticas anormales en la fase aguda⁴⁰.

Las lesiones histopatológicas observadas fueron la necrosis centrolobulillar y de la zona media (zona 2) esteatosis, inflamación, hiperplasia de las células de Kupffer, infiltración parcial de los monocitos y cuerpos acidófilos, además de partículas virales intracelulares, eritrofagocitosis, edema intercelular y vascular. Los daños fueron

evidentes, incluyendo hemorragias que es característica de la hepatitis inducida por dengue en el hígado humano ⁴¹.

Afectación cardiaca

La afectación cardiaca se encuentra en las formas graves del dengue, la patogenia no está bien aclarada, pero se supone que interviene el daño celular por replicación viral en el miocito o por el efecto de las citoquinas liberadas durante la infección. En los casos reportados, los serotipos 2 y 3 son los más citados ³⁷.

Las manifestaciones cardiacas varían considerablemente desde arritmias autolimitadas, desórdenes en la conducción aurículo - ventricular hasta el daño severo, llevando a la hipotensión arterial y edema de pulmón. Es común que la miocarditis se confunda con un infarto agudo de miocardio, en este caso las arterias coronarias se obstruyen y en la miocarditis se encuentran permeables. La tendencia a la hemorragia plantea un alto riesgo de un procedimiento invasivo y por lo tanto impide un estudio angiográfico para el diagnóstico diferencial y para la angioplastia en el caso de infarto de miocardio. Sin embargo, la rápida mejoría clínica después del desarrollo de hipotensión y edema agudo de pulmón, inequívocamente indica que se trataba de un caso de miocarditis ⁴².

La frecuencia de afectación cardiaca varía ampliamente en diferentes estudios. Así se han descrito 62 % alteraciones electrocardiográficas y 40 % de alteraciones miocárdicas³⁷. En otro estudio la disfunción ventricular con fracción de eyección ≤ 50 % se halló por centellografía en 16% de niños con dengue. Seguido en el tiempo esta anomalía se resolvió espontáneamente en el lapso de 3 semanas³⁷.

Por ecocardiografía puede detectarse disfunción ventricular, hipoquinesia ventricular izquierda, regurgitación mitral y derrame pericárdico. Estas elevadas frecuencias indican que la afectación miocárdica no es rara y que en muchos casos pasan desapercibido porque son oligosintomáticas y autolimitadas ³⁴.

Entre las alteraciones electrocardiográficas pueden encontrarse bradicardia sinusal que es la más frecuente, prolongación de intervalo PR, bloqueo completo de rama del haz de His, cambios en el segmento ST, fibrilación auricular, arritmias ventriculares. Estas alteraciones parecen estar relacionadas al nivel de citoquinas circulante, afortunadamente la mayoría de las alteraciones son benignas, transitorias y

autolimitadas. Son debidas a miocarditis subclínica y se resuelven en 90% de los casos^{30,37}. En caso de persistencia de bloqueo AV completo con repercusión hemodinámica, debe colocarse un marcapasos³⁰.

En nuestro medio se ha reportado un caso de miocarditis por dengue en un adulto con recuperación total en pocas semanas con medidas de sostén³⁷.

El estándar de oro del diagnóstico de una miocarditis es la biopsia endomiocárdica, aunque la sospecha clínica y la resonancia magnética son de gran utilidad³⁷.

Afectación renal

Algunos autores detectaron proteinuria en 22% de los pacientes con dengue. Estudios realizados en niños con dengue, se han detectado proteinuria en 12 % de ellos, aún en ausencia de alteración de la función renal. En estos casos, la proteinuria no estaba asociada al descenso de plaquetas ni la hemoconcentración del hematocrito. Otros investigadores encontraron asociación entre proteinuria, plaquetopenia, y formas graves de dengue. Por los glomérulos no sólo se filtra albúmina, sino otras moléculas como tranferrina, antitrombina, glucosaminoglicanos. Algunos autores han observado casos con rango nefrótico, que se asocia a nefropatía por IgA confirmada por estudios histopatológicos, debido a glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos circulantes. Otra investigación demostró la alteración en el glicocáliz de las células endoteliales glomerulares en el aumento de la permeabilidad³⁷.

No se vio que la proteinuria se relacione con el deterioro severo de la función renal ni tampoco con la persistencia en un tiempo superior a 28 días. La resolución de la proteinuria severa se debería a la autolimitación de la infección, al escaso aumento de los inmunocomplejos circulantes o la eliminación renal de los mismos³⁷.

Afectación del sistema nervioso central

La prevalencia de afectación neurológica varía entre 0,5-6%. La neuropatogénesis incluye diversos mecanismos entre lo que se citan³⁷.

- La alteración metabólica produciendo encefalopatía, interviniendo el edema cerebral, el shock hipovolémico, la hemorragia cerebral, la anoxia, los trastornos

electrolíticos y la encefalopatía hepática. En la encefalopatía hepática por dengue no existe invasión viral directa del sistema nervioso central ³⁷.

- Por invasión viral, manifestándose como encefalitis, meningitis, mielitis. Para el diagnóstico de encefalitis se requiere la presencia de cuadro clínico compatible con dengue, la presencia de partículas virales (NS1) o anticuerpos IgM en líquido cefalorraquídeo y la exclusión de otras etiologías³⁷.
- Por reacción autoinmune, originando síndrome de Guillain Barré, neuritis óptica o mielitis aguda, síndrome opsoclono – mioclono³⁷.
- También existen cuadros post dengue: amnesia, temblores, psicosis maniaca, demencia, epilepsia, síndrome de Reye³⁷.

La reemergencia del dengue debe alertar a los profesionales de salud ante cualquier cuadro neurológico, aún en ausencia de fiebre o cuadro clásico del mismo³⁷.

Afectación pulmonar

Clínicamente, la manifestación torácica más frecuente es el derrame pleural por fuga capilar, y la afectación pulmonar es la hemorragia intra alveolar, que se manifiesta por infiltrados pulmonares tipo consolidación neumónica. Los hallazgos anatomopatológicos muestran neumonía intersticial asociada a congestión alveolar localizada o difusa, aumento del número de macrófagos, linfocitos y plaquetas. Afortunadamente es rara la hemorragia pulmonar masiva asociada a plaquetopenia y shock, la hemoptisis se describe en 1,4 % de los pacientes con dengue³⁷.

En el endotelio vascular, en los macrófagos de parénquima pulmonar y en los monocitos circulantes en vasos pulmonares, se han detectado partículas del ARN viral utilizando técnicas de inmunohistoquímica e hibridización in situ, lo cual demuestra que el antígeno viral es posiblemente secuestrado por pinocitosis, por numerosas células parenquimatosas, que no necesariamente pertenecen al sistema retículo endotelial³⁷.

Afectación del músculo esquelético

Las mialgias son muy frecuentes en el dengue. Un estudio que evaluó a 39 pacientes de una epidemia en 2010 encontró media de CPK de 897 U/L, electromiografía con

potenciales motores de corta duración en algunos casos y la biopsia muscular en tres de ellos mostró hemorragia intersticial con necrosis y miofagocitosis, sin evidencia de vasculitis³⁷. Todos estos trastornos mejoraron espontáneamente en 15 días³⁷.

La elevación de las enzimas musculares es un predictor de dengue, aún sin fiebre ni mialgias, su valor predictivo positivo fue 84 % y su valor predictivo negativo fue de 98% en una serie de pacientes con dengue, aunque esta elevación no predice la severidad de la miositis. Esta afección se debe a la replicación del virus en las fibras musculares y al efecto miotóxico del factor de necrosis tumoral, que se libera en gran cantidad durante la infección. En ocasiones la mioglobinuria por rhabdomiólisis ocasiona falla renal aguda. Existe asociación entre miositis y miocarditis por dengue. Debemos sospechar de rhabdomiólisis ante la presencia de gran debilidad muscular y orina oscura³⁷.

Muchas veces la causa de la debilidad muscular es la hipokalemia, sus causas podrían ser la pérdida por vía digestiva, afectación tubular renal con pérdida aumentada por orina y el aumento de catecolaminas que inducen el ingreso de potasio a nivel intracelular³⁷.

La gravedad de los órganos dañados es muy variable y no existen factores predictores conocidos de severidad, se cree que las infecciones previas con otros serotipos del virus predisponen a una gran liberación de citoquinas que persisten en la memoria inmunológica, además de las comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, desnutrición, obesidad, edades extremas de la vida y otros estados de inmunosupresión³⁷.

La variación en estas presentaciones puede estar ocasionada tanto por factores virales como inmunológicos, entre los virales se cita el serotipo circulante, asociándose a los serotipos 2 y 3 que ocasionaron la mayor cantidad de casos graves y fallecidos. Las complicaciones hemorrágicas se asocian al serotipo 2 y las viscerales al serotipo 3¹⁰.

Mortalidad reportada de la fiebre hemorrágica varía entre 1% al 26% y la del shock por dengue puede acercarse al 47%⁴³.

Diagnóstico del dengue.

Caso sospechoso de dengue: toda persona que presenta fiebre de menos de 7 días de duración sin foco aparente¹¹.

Caso probable de dengue: toda persona que presenta aparición aguda de fiebre con una duración de hasta 7 días, sin afección de vías aéreas superiores y sin foco aparente, con dos o más de los siguientes síntomas: cefalea, dolor retro-orbitario, mialgia, artralgia, erupción cutánea (rash), manifestaciones hemorrágicas leves y que reside o haya viajado a área endémica, con transmisión activa de dengue o con presencia de vector¹¹.

Caso confirmado de dengue: cuando el caso sospechoso de dengue se confirma con los resultados laboratoriales o por nexo epidemiológico (en periodo epidémico o en el contexto de un brote). Al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio deben ser positivos: seroconversión de anticuerpos IgM o IgG en muestras pareadas, aislamiento de virus, prueba histoquímica o identificación del virus por Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR)¹¹.

Antes del día 5 la infección puede ser diagnosticada por cultivo viral, detección del ARN nucleico viral por PCR y dentro de las 72 horas de haberse iniciado los síntomas, se realiza la detección de antígenos virales (NS1) por ELISA o por medio de test rápidos¹¹.

El aislamiento viral requiere de infraestructura compleja y se realiza con el objetivo de determinar el serotipo circulante causal del brote¹¹.

La PCR identifica el ARN viral en 24–48hs, pero requiere de equipos y reactivos costosos, además de personal altamente entrenado¹¹.

Los kits de reactivos para antígeno viral (NS1) dan resultados en pocas horas. Tienen sensibilidad variable. En los primeros 3 días febriles se solicita esta prueba (NS1), si el resultado es positivo confirma el diagnóstico. Un resultado negativo ^{de} NS1 no lo descarta, por lo que todo "caso sospechoso" sin otra causa aparente, debe tratarse como Dengue, siendo necesario realizar Serología IgM - IgG a partir del séptimo día del inicio de los síntomas para la confirmación definitiva¹¹.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con dengue internados en el Hospital Nacional de Itauguá en la epidemia dengue 2012 – 2013.

Objetivos específicos

Hallar la prevalencia de pacientes fallecidos con dengue internados en el período de noviembre de 2012 a octubre del 2013, en el Hospital Nacional de Itauguá.

Determinar la tasa de letalidad de los pacientes internados en Hospital Nacional en los servicios de Clínica Médica, Reanimación, Terapia Adultos, Ginecología, en el período de noviembre de 2012 a octubre del 2013.

Establecer las alteraciones clínicas, laboratoriales y ecográficas que se asociaron significativamente a la mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño metodológico:

El estudio encarado es de casos y controles.

Población de estudio:

Casos: varones y mujeres, mayores de casos, fallecidos por dengue en el Hospital Nacional de Itauguá durante el período de noviembre de 2012 a octubre del 2013.

Controles: varones y mujeres, mayores de casos, afectados por dengue en el Hospital Nacional de Itauguá y dados de alta vivos, durante el período de noviembre de 2012 a octubre del 2013.

Criterios de inclusión:

Dengue con signos de alarma, confirmado por antígeno NS1y/o IgM positivo en periodo crítico o post febril, internados o que fallecieron durante la internación en sala de Urgencias, Reanimación, Terapia Intensiva, Clínica Médica y Ginecología del Hospital Nacional de Itauguá.

Criterios de exclusión:

Pacientes sin confirmación laboratorial.

Variables:

Sexo, edad, procedencia, días de internación, comorbilidades; laboratoriales: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, hepatograma, albúmina, tiempo de protrombina; presencia de sangrado, causas de óbito.

Reclutamiento:

Los sujetos fueron identificados a través del Servicio de Bioestadística del Hospital Nacional. Los datos fueron extraídos por el autor.

Gestión de datos:

Las variables fueron registradas en planilla electrónica y sometidas a análisis bivariado con el programa estadístico Epi Info 7[©]. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba ANOVA o Kruskal Wallis. Para las variables nominales se utilizó la prueba Chi².

Hipótesis:

Se consideró a la presencia de comorbilidades el principal factor de riesgo de óbito.

H₀: no existe diferencia estadísticamente significativa en la proporción de comorbilidades entre casos y controles.

H_{a1}: la proporción de comorbilidades es estadísticamente mayor en los casos.

H_{a2}: la proporción de comorbilidades es estadísticamente mayor en los casos.

Cálculo de tamaño de muestra:

Se utilizó el programa estadístico Epi Info 7[©]. Se consideró a la presencia de comorbilidades el principal factor de riesgo de óbito. Para un error alfa 5%, error beta 20%, proporción de comorbilidades=40% en controles y 80% en los casos, el tamaño mínimo calculado fue 28 casos y 28 controles.

Asuntos éticos:

Se mantuvo total discreción y anonimato respecto a la identidad de los participantes de la investigación. Se respetaron los principios de la Bioética.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 258 pacientes, de los cuales 61 eran casos (fallecidos por dengue) y 197 eran controles (sobrevivieron a la enfermedad). La edad media fue 51 ± 17 años en los casos y 43 ± 18 años en los controles ($p < 0,05$ prueba ANOVA).

La mayoría de los pacientes procedía de ciudades circunvecinas como Itauguá y Capiatá (ver tabla 1).

Tabla 1. Ciudades de procedencia de pacientes con dengue (n 258)

Ciudades	Frecuencia	Porcentaje
Itauguá	54	20,93%
Otras	54	20,93%
Capiatá	39	15,12%
Itá	27	10,47%
J.A Saldivar	27	10,47%
Ypacaraí	22	8,53%
San Lorenzo	17	6,59%
Asunción	10	3,88%
Guarambaré	8	3,10%

La comorbilidad más frecuente fue la HTA (52,7%) (ver tabla 2).

Tabla 2. Comorbilidades en pacientes con dengue (n 127).

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	67	52,76%
Otras *	20	15,75%
DM – HTA**	16	12,60%
IRC***	10	7,87%
Diabetes mellitus	8	6,30%
Etilismo	6	4,72%

*ACV secuelar, lupus, leishmaniasis, obesidad, tabaquismo, dislipidemia.

diabetes mellitus e hipertensión arterial *insuficiencia renal crónica

Entre los factores de riesgo asociados significativamente a la mortalidad resaltan la presencia de comorbilidades, el sangrado y la hepatitis (ver tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con dengue

Factores de riesgo	Casos (n 61)	Controles (197)	OR (IC 95%)	Valor p*
Comorbilidad	52 (85%)	76 (38%)	9,1 (4,2-19)	≤ 0,001
Sangrado	18 (30%)	29 (15%)	0,4 (0,2-0,8)	≤0,001
Hemoconcentración Hb	16 (33%)	71 (36%)	0,8 (0,4-1,7)	0,6
Hemoconcentración Hto	12 (25%)	77 (39%)	0,5 (0,2-1,0)	0,06
Hepatitis	16 (41%)	26 (14%)	4,2 (1,9 -9,1)	≤ 0,001
Plaquetopenia severa	14 (25%)	46 (23%)	1,0 (0,5 -2,0)	0,8
Ascitis	6 (60%)	48 (56%)	1,1 (0,3- 4,3)	0,8
Edema vesicular	7 (63%)	47 (55%)	1,4 (0,3-5,1)	0,5
Con hepatomegalia	5 (10%)	42 (89,6)	0,5 (0,1-1,6)	0,2
Sexo masculino	33 (54%)	98 (55%)	0,8 (0,4-1,4)	0,5

*prueba Chi²

Otras variables laboratoriales asociadas significativamente a la mortalidad fueron el tiempo de protrombina bajo, la hipoalbuminemia y la hiperbilirrubinemia. (ver tabla 4).

Tabla 4. Alteraciones laboratoriales asociadas a la mortalidad en pacientes con dengue

Variables (mediana y rango)	Casos (n 61)	Controles (n 197)	Valor p*
GOT	255 (20-11000)	143 (22-4128)	0,02
GPT	112 (10-3088)	89 (11-1829)	0,05
Bilirrubina total	1,31 (0,2-13,9)	0,8 (0,2-7,89)	0,001
Albuminemia	2,1 (0,36-3,4)	2,9 (1,4-4,3)	0,001
Plaquetas	4800 (5000-295000)	4000 (4000-243000)	0,05
Proteinemia	4,6 (0,6-6,6)	5,9 (3,6-7,8)	0,0005

*prueba Kruskal-Wallis

La media ± DE del tiempo de protrombina en los casos fue 55%±24 vs 88%±23 en los controles (p 0,0005 prueba ANOVA). Los días de internación fueron mayores en los controles: 5,1±3 días vs 2,9 ±4 días (p 0,002 prueba ANOVA). El tiempo de la enfermedad (desde que inicia los síntomas de la enfermedad hasta que acude a consultar) fue 6,4±3,8 días (rango 2-22 días) en ambas muestras.

La principal causa de óbito fue el shock por dengue (ver tabla 5).

Tabla 5. Causas de óbito por dengue (n 61)

Causas de óbito	Frecuencia	Porcentaje
Shock por dengue	30	49,18%
Falla multiorgánica	8	13,11%
Shock cardiogénico	8	13,11%
Shock séptico	7	11,48%
Shock hipovolémico	5	8,20%
Accidente cerebro vascular	3	4,92%

DISCUSIÓN

Los pacientes con las formas severas de FHD/SSD, presentan riesgo elevado de mortalidad debido al choque refractario y a la falla multiorgánica. El reconocimiento precoz de los signos de alarma y del shock además de la instauración rápida y apropiada del tratamiento son de vital importancia para disminuir las tasas de morbimortalidad de las formas severas del dengue⁴³.

Durante los últimos 5 años en Paraguay, ha habido un aumento constante en el número de hospitalizaciones, gravedad de la enfermedad y muertes por dengue. Estos resultados pueden explicarse por un cambio en el patrón de enfermedad que se caracteriza por hiperendemicidad, la circulación simultánea de varios serotipos del virus del dengue DENV1, DENV2, DENV3, y DENV4 (en zonas fronterizas con el Brasil), y la falta de conciencia de la población o de formación del profesional de salud^{3,37}.

Es importante tener en cuenta que cuanto antes un factor de riesgo de muerte puede ser identificado, mayor es la posibilidad de introducir intervenciones terapéuticas adecuadas para evitar la muerte. Lo que impone la necesidad de conocerlos^{44,45}.

Los pacientes con infecciones secundarias por el virus del dengue tienen un mayor riesgo de desarrollar FHD/SSD^{44,45,47}. Una limitante en nuestro estudio fue que no se consignaba en la mayoría de las historias clínicas acerca de que si era la primera o segunda infección. Para próximos estudios sería importante precisar dicha posibilidad, pues la literatura cita que las infecciones secundarias desencadenan casos fatales⁴⁴.

La virulencia del virus es otro factor de riesgo⁴⁶. El serotipo DENV-2 se asoció con cuadros fatales y es considerado un genotipo muy virulento⁴⁴. En esta epidemia el predominante fue el DENV 2 co-circulando con el DENV 4, coincidiendo con la gravedad, incluyendo casos fatales³.

Hay aproximadamente de 50 a 100 millones de casos de fiebre tipo dengue (DF), 500.000 casos desarrollaran formas grave de la enfermedad (FHD/SSD) y ocurren aproximadamente 24.000 muertes en el mundo con una tasa de mortalidad promedio de 5%⁴⁷. La OMS menciona que sería lo ideal tener una tasa de mortalidad $\leq 1\%$ si aplicamos el protocolo de manejo correcto⁴⁵.

En nuestro estudio se observó una tasa de letalidad de 3,6%, similar a lo registrado en Colombia con una tasa de letalidad 4,28%. En otras regiones de las Américas fue 1,5%⁴⁵; hecho que nos obliga a investigar las causas de mayor mortalidad y encontrar los factores de riesgo asociado a la misma, que podrían disminuir la tasa de letalidad del dengue en nuestro país. El serotipo 2 fue el predominante en esta epidemia³.

La principal causa de óbito en nuestro estudio fue el shock por dengue (49%), coincidiendo con la literatura que cita que el SSD puede acercarse al 47%, le sigue la falla multiorgánica y el shock cardiogénico por miocarditis e infarto agudo de miocardio ambas con 13%. Le siguen en cuarto lugar el shock séptico por infecciones luego de haber superado la etapa aguda del dengue, sobre todo en pacientes que ingresaron a terapia donde la infección más frecuente fue la neumonía asociada al ventilador, en quinto lugar el shock hipovolémico (8%) como consecuencia de las hemorragias masivas siendo la más frecuente la hemorragia digestiva. La literatura cita que la mortalidad por hemorragia en la FHD se sitúa entre 1 % al 26%⁴⁷. En Malasia se reporta que en niños con infecciones graves de dengue, existió asociación significativa entre la hemorragia grave y muerte ($p = 0,001$), 24)⁴⁶.

En cuanto a la edad, nuestros casos eran de mayor edad en relación a los controles pero no fue estadísticamente significativo. Esto se relaciona a que los adultos mayores presentan más comorbilidades y por tanto más riesgo de complicaciones⁴⁸.

Entre los casos predominó el sexo masculino. Esto podría ser por el hecho de que en general en nuestro país los hombres buscan los servicios de salud con menos frecuencia y tardíamente, y de esta manera se retrasa la oportunidad para el diagnóstico y tratamiento adecuado de dengue. En un estudio realizado en Brasil se encontró también, que predominaba en los hombres, y destaca no sólo una explicación biológica, sino también factores de riesgo conductuales coincidiendo con nuestras hipótesis^{44,45,48}.

La mayoría de los fallecidos procedían del departamento Central por ser el departamento con mayor número de personas expuestas al virus en ésta y anteriores epidemias, recordando que la infección secundaria es un factor de mayor gravedad. Otro motivo podría ser por los hábitos urbanos del vector³⁷.

Las comorbilidades estuvieron fuertemente asociadas con la muerte en nuestro estudio, entre las que predominaban la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y la Insuficiencia renal crónica³. Las comorbilidades son citadas en la literatura como factor de mal pronóstico y estos pacientes tienen más riesgo de morir en relación a los que no la presentan⁴⁸.

Los pacientes desnutridos están relativamente protegidas según varios estudios, probablemente debido a que tienen un sistema inmunitario poco reactivo. No obstante sería interesante tener en cuenta el estado nutricional para ser investigado en estudios futuros^{44,47}.

La hemoconcentración significativa ($\geq 20\%$) de hemoglobina y hematocrito que nos indica fuga capilar estuvo presente en los casos y controles, pero esta relación no fue significativa. Un estudio realizado en Brasil refiere que la fuga capilar no fue un factor importante de riesgo de muerte, porque todos los controles (pacientes que sobrevivieron a la enfermedad) también tuvieron dengue grave con choque⁴⁵.

También se encontró en nuestro que la hepatitis estuvo significativamente asociada con la muerte, lo mismo que datos laboratoriales como el tiempo de protrombina bajo, la hipoalbuminemia y la hiperbilirrubinemia. Debemos recordar que los criterios de Dengue 2009 de la OMS para dengue grave, hacen hincapié en los signos clínicos más hallazgos de laboratorio⁴⁵.

La plaquetopenia no se asoció significativamente a la mortalidad, coincidiendo con la literatura que menciona que el grado de trombocitopenia no predice clínicamente sangrado significativo, por lo que las plaquetas no deben administrarse en caso de plaquetopenia severa, a no ser que el paciente presente sangrado^{11,47}.

La estancia hospitalaria fue más corta en los casos que en los controles, lo que se debe a la mala condición clínica de los mismos al ingreso, con el rápido desenlace fatal coincidiendo con la literatura⁴⁷.

Otros factores que pudieron haber contribuido al mal pronóstico de los casos, pudo haber sido que los equipos de salud no estaban preparados para brindar atención de emergencia a los pacientes con dengue grave, muchos no tenían acceso a terapia intensiva y llegaban al hospital con la enfermedad avanzada.

Debido a que las unidades de cuidados intensivos son a menudo limitadas en entornos de escasos recursos, cualquier información que pueda ayudar a distinguir los pacientes con dengue grave con un mayor riesgo de progresar a la muerte puede ser crucial.

CONCLUSIONES

Los pacientes eran de ciudades circunvecinas al hospital. La muerte por dengue predominó en varones y en los adultos mayores.

El factor de riesgo más fuertemente asociado a la mortalidad fue la presencia de comorbilidades entre las que predominaron la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia renal crónica.

Todos los pacientes presentaron signos clínicos de alarma, las alteraciones laboratoriales que se asociaron significativamente a la mortalidad fueron la alteración de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia, hipoproteinemia y disminución del tiempo de protrombina.

La causa predominante de óbito fue el shock por dengue debido a la fuga capilar que éste desencadena y la mayoría de los pacientes fallecidos ya llegaban al Hospital en este estado.

La tasa de letalidad del dengue en este estudio fue de 3,6%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen van VC, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1423–32.
2. Wang SM, Sekaran SD. Evaluation of a commercial SD dengue virus NS1 antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay kit for early diagnosis of dengue virus infection. J Clin Microbiol. 2010 Aug;48(8):2793–7.
3. Montiel D, Aldama F. Causas de Óbito en pacientes con Dengue Internados en el Hospital Nacional. Epidemia 2013. Revista de Salud Pública del Paraguay. 2014 Sep 1;4(1):35–43.
4. Vázquez C, Villalba S, Gamarra L. Características Viroológicas y Serológicas de pacientes con dengue grave y fallecidos por dengue durante la epidemia del año 2011 en Paraguay. Rev. Inst. Med.Trop 2012;7(1):7 – 18.
5. Velandia M, Castellanos J. Dengue virus: structure and viral cycle. Infectio. 2011; 15(1): 33-43.
6. Tapia R, Betancourt M. Dengue: an escalating public health problem in Latin America. Paediatrics and International Child Health 2012; 32 Sup.1.14-17.
7. Lopes TF, Holcman MM, Barbosa GL, Domingos M de F, Barreiros RMOV. LABORATORY EVALUATION OF THE DEVELOPMENT OF Aedes aegypti IN TWO SEASONS: INFLUENCE OF DIFFERENT PLACES AND DIFFERENT DENSITIES. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2014;56(5):369–74.
8. Arbo A. Dengue en Paraguay. Rev. Inst. Med.Trop 2008;3(2);6 – 7.
9. Arbo A, Lovera D. Dengue, gravedad y serotipos. Rev. Inst. Med. Trop 2012;7(1):4-5.
10. Araya S, Avalos C, Duarte M, Sanabria G, Apodaca S, Dolores Lovera. et al. Comportamiento clínico del dengue en niños en los últimos años en Paraguay. Rev. Med. Trop. 2010;5(1):14-19.
11. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección de Vigilancia de la Salud. Dengue: guía de Manejo Clínico. 2012. Disponible en http://www.mspbs.gov.py/documentacion/Dengue_guia_2012.pdf.

12. Rivera AH, Rodríguez AP. Updating in the epidemiological and clinical aspects of dengue. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2010 Mar;36(1):149–64.
13. Díaz-Quijano FA, Waldman EA. Factors Associated with Dengue Mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: An Ecological Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Feb 1;86(2):328–34.
14. Oliveira ECL, Pontes ERJC, Cunha RV, Fróes IB, Nascimento D. Alteraciones hematológicas en pacientes con dengue. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42:682-85.
15. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008 Aug;53(3):287–99.
16. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg*. 1988 Jan;38(1):172–80.
17. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*. 1988 Jan 29;239(4839):476–81.
18. 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 Apr 15;189(8):1411–8.
19. Lin C-F, Chiu S-C, Hsiao Y-L, Wan S-W, Lei H-Y, Shiau A-L, 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 Jan 1;174(1):395–403.
20. Patkar C, Giaya K, Libraty DH. Dengue virus type 2 modulates endothelial barrier function through CD73. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Jan;88(1):89–94.
21. Rey J. El Dengue. 2014. Nov 26. Available from: <http://edis.ifas.ufl.edu/in719>
22. Martínez Torres E. Dengue. *Estudios Avanzados*. 2008 Dec;22(64):33–52.
23. 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 Apr 15;189(8):1411–8.
24. Malagon J, Padilla J, Rojas D. Guía de Atención Clínica Integral del paciente con Dengue. *Infectio*. 2011; 15(4): 293-301.

25. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL. Dirección General de Vigilancia de la Salud. DENGUE. Guía de Manejo Clínico. 2013.abr, 40, (1):51-72.
26. Mardani M, Abbasi F, Aghahasani M, Ghavam B. First Iranian Imported Case of Dengue. *Int J Prev Med*. 2013 Sep;4(9):1075–7.
27. Campagna D de S, Miagostovich MP, Siqueira MM, Cunha RV da. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Oct;82(5):354–8.
28. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. 1997 Aug;176(2):313–21.
29. Senanayake SN. Dengue and Relative Bradycardia. *Emerg Infect Dis*. 2008 Feb;14(2):350–1.
30. Lateef A, Fisher DA, Tambyah PA. Dengue and relative bradycardia. *Emerging Infect Dis*. 2007 Apr;13(4):650–1.
31. 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 Apr;26(4):283–90; discussion 291–2.
32. Dellamonica P. Dengue fever: clinical features. *Arch Pediatr*. 2009 Oct;16 Suppl 2:S80–4.
33. Hoyos Rivera A, Pérez Rodríguez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2010 Mar;36(1):149–64.
34. Rigau-Pérez JG, Laufer MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clin Infect Dis*. 2006 May 1;42(9):1241–6..
35. 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 Jan;28(1):1–4.
36. Binh PT, Matheus S, Huong VTQ, Deparis X, Marechal V. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J Clin Virol*. 2009 Aug;45(4):276–80.

37. Real R, Rojas G, Correa D, Barrios M, Aldama F, Pinchi Laura, Irala G et al. Manifestaciones sistémicas de dengue. *Rev. Nac (Itaugua)*. Dic 2013 5(2) 8-16.
38. Valero C N, Reyes V I, Larreal E Y, Maldonado E M. [Aminotransferases serum levels in patients with Dengue type 3]. *Rev Med Chil*. 2007 Oct;135(10):1304–12.
39. Souza LJ de, Alves JG, Nogueira RMR, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW da S, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis*. 2004 Apr;8(2):156–63.
40. Tristão-Sá R, Kubelka CF, Zandonade E, Zagne SMO, Rocha N de SM, Zagne LO, et al. Clinical and hepatic evaluation in adult dengue patients: a prospective two-month cohort study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Dec;45(6):675–81.
41. Paes MV, Lenzi HL, Nogueira ACM, Nuovo GJ, Pinhão AT, Mota EM, et al. Hepatic damage associated with dengue-2 virus replication in liver cells of BALB/c mice. *Lab Invest*. 2009 Oct;89(10):1140–51.
42. Lee I-K, Lee W-H, Liu J-W, Yang KD. Acute myocarditis in dengue hemorrhagic fever: a case report and review of cardiac complications in dengue-affected patients. *Int J Infect Dis*. 2010 Oct;14(10):e919–22.
43. Duarte A, López L, Iramain V, Álvarez E, Basualdo W, Alfieri P. Management of Dengue Shock Syndrome (DSS) in a Pediatric Intensive Care Unit (PICU) *Pediatr. (Asunción)*, Vol. 36; Nº 1; 2009
44. Huy NT, Van Giang T, Thuy DHD, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2412.
45. Dos Remédios Freitas Carvalho Branco M, de Albuquerque Luna EJ, Júnior LLB, de Oliveira RVB, Rios LTM, do Socorro da Silva M, et al. Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case-control study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014 Jan;69(1):55–60.
46. Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr*. 2002;140(5):629–31.
47. Karakus A, Banga N, Voorn GP, Meinders AJ. Dengue shock syndrome and rhabdomyolysis. *Neth J Med*. 2007 Feb;65(2):78–81.

48. Sam S-S, Omar SFS, Teoh B-T, Abd-Jamil J, AbuBakar S. Review of Dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2194.
49. Malagon J.N, Padilla J, Rojas D. Guía de Atención Clínica Integral del paciente con Dengue. *Infectio*. 2011; 15(4): 293-301.