

REPUBLICA DE COLOMBIA  
MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

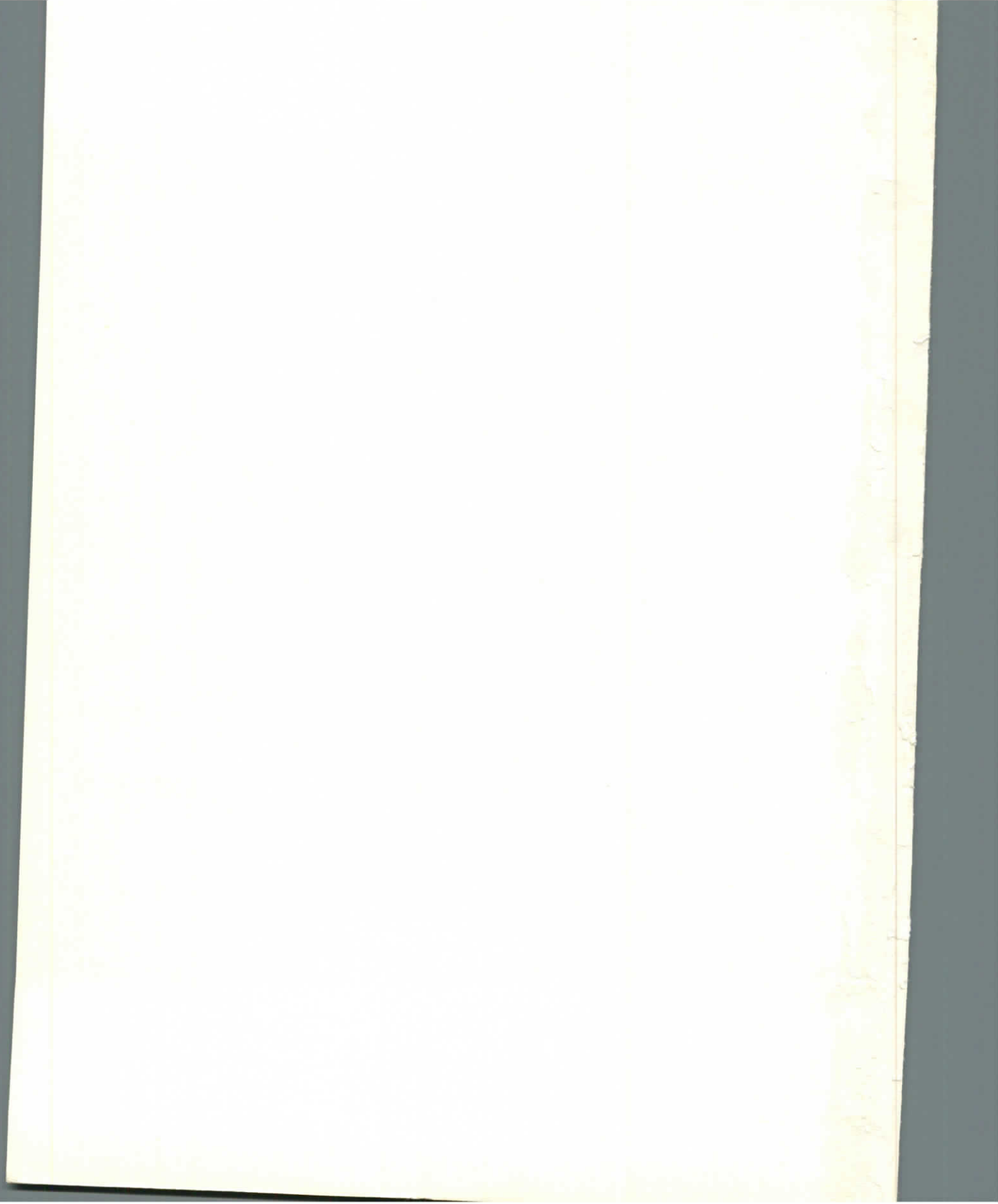
# DENGUE HEMORRAGICO EN NIÑOS

1990

DENGUE HEMORRAGICO EN NIÑOS

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD





# DENGUE HEMORRAGICO EN NIÑOS

AUTOR:

**ERIC MARTINEZ TORRES**  
Profesor Auxiliar de Pediatría  
y Jefe del Departamento de Pediatría  
de la Facultad de Medicina  
"Enrique Cabrera" de La Habana.  
Vice-Director a cargo de la Docencia  
e Investigaciones del Hospital Pediátrico  
"William Soler", La Habana

BOGOTA - COLOMBIA JUNIO — 1990

Derechos reservados por el I.N.S. Prohibida toda reproducción parcial  
o total de este documento, sin previa autorización escrita de esta Institución.

Código Editorial ISBN-958-13-0037-6

DIRECTOR DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
Jorge Michelsen Rueda

DIRECTOR DEL LABORATORIO NACIONAL DE SALUD "SAMPER MARTINEZ"  
Mauricio Restrepo Trujillo

COORDINADOR DE PUBLICACIONES  
Miguel Guzmán Urrego

**COMITE EDITORIAL :**

**Bernardo Buitrago G.  
Francisco Carmona M.  
Carlos A. Hernández Ch.  
Gabriel Toro G.  
Jean Paul Vernot H.  
Moisés Wasserman L.**

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

## COLABORADORES

**GUSTAVO KOURI FLORES**

Profesor de Microbiología. Director del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana.

**GUADALUPE GUZMAN TIRADO**

Especialista II grado en Microbiología. Jefe del Laboratorio de Virología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana.

**CARLOS DOTRES MARTINEZ**

Profesor Asistente de Pediatría. Director del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana.

**FRANCISCO ZAMORA UBIETA**

Profesor Titular de Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina "Miguel Enríquez" de La Habana.

**ENRIQUE GUZMAN RODRIGUEZ**

Profesor Auxiliar de Pediatría. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana.

**OLIMPO MORENO VAZQUEZ**

Profesor Titular de Pediatría. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

**BERNARDO VIDAL LOPEZ**

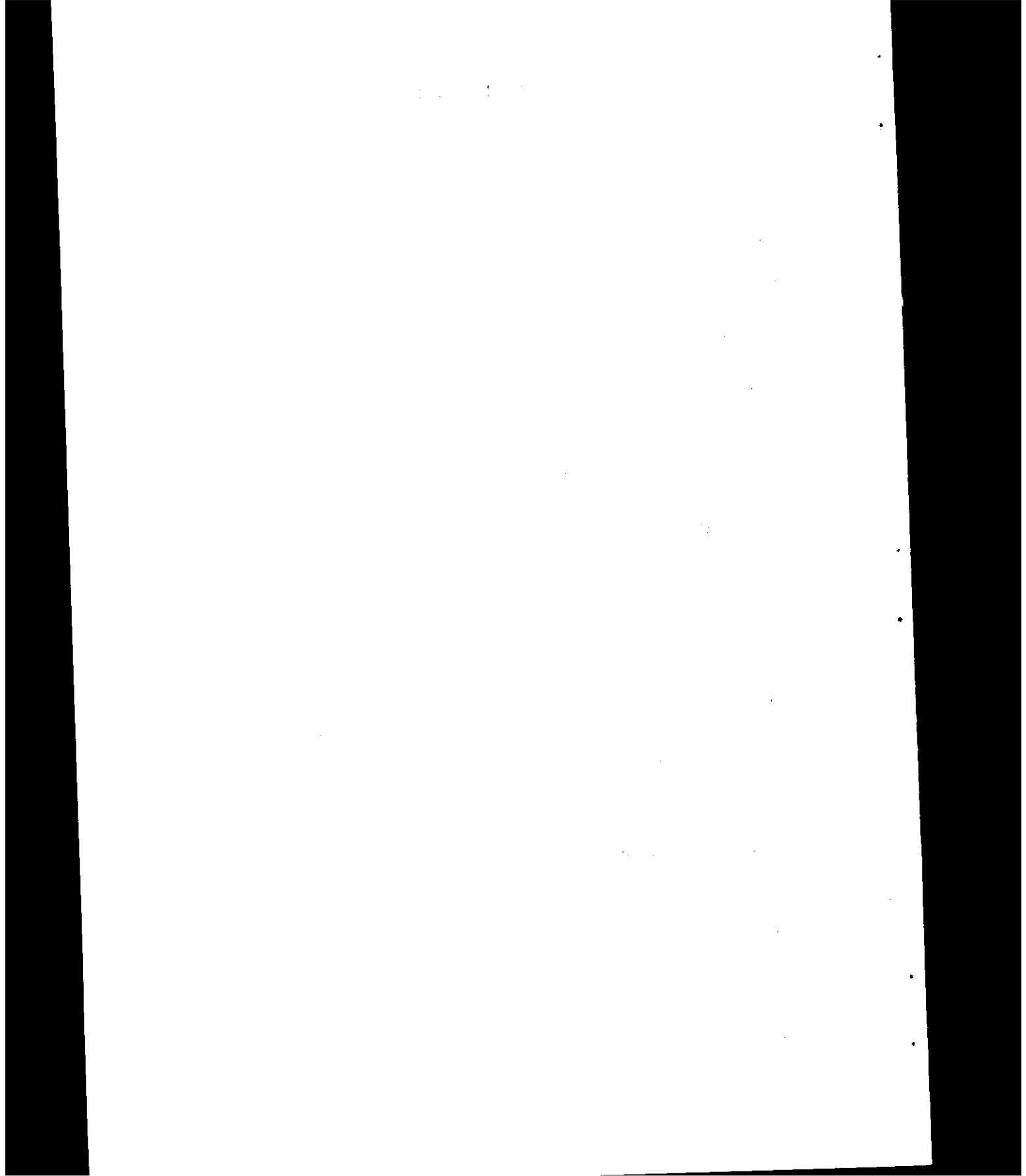
Especialista en I grado en Anatomía Patológica, Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana.

## EXERCISES

1. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and from the right.
2. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.
3. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.
4. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.
5. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.
6. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.
7. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.
8. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.
9. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.
10. Let  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  be a function. Prove that  $f$  is continuous at  $a \in \mathbb{R}$  if and only if  $f$  is continuous at  $a$  from the left and  $f$  is continuous at  $a$  from the right.

# CONTENIDO

	Página
PROLOGO . . . . .	9
EL PROBLEMA . . . . .	11
EL VIRUS . . . . .	15
Transmisión . . . . .	18
EL HUESPED . . . . .	21
Respuesta inmunológica . . . . .	23
LA ENFERMEDAD . . . . .	27
Historia . . . . .	29
Cuadro clinico-humoral . . . . .	35
Aspectos radiológicos . . . . .	49
Anatomía patológica y fisiopatología . . . . .	50
Compromiso visceral y fisiopatología . . . . .	60
LA PATOGENIA . . . . .	73
Hipótesis integral . . . . .	76
Factores individuales de riesgo en el niño cubano . . . . .	77
EL DIAGNOSTICO . . . . .	91
Diagnóstico positivo . . . . .	93
Diagnóstico diferencial . . . . .	95
Diagnóstico de laboratorio . . . . .	97
EL TRATAMIENTO . . . . .	99
Conducta a seguir ante un niño con dengue hemorrágico durante una epidemia . . . . .	109
La organización de la asistencia médica durante una epidemia de fiebre hemorrágica dengue/síndrome de shock por dengue (FHD/SSD) . . . . .	109
La prevención . . . . .	112
EL PRONOSTICO . . . . .	115
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS . . . . .	121
ANEXO 1 . . . . .	137
ANEXO 2 . . . . .	138
ANEXO 3 . . . . .	139
ANEXO 4 . . . . .	140
ANEXO 5 . . . . .	141



## PROLOGO A LA EDICION COLOMBIANA

*En el mundo actual de grandes catástrofes, crisis económico-social, violencia y nuevas calamidades como el SIDA, podemos estar tentados a restarle importancia al dengue hemorrágico. Esta enfermedad de países pobres, a la cual apenas se le dedican algunos párrafos en los textos más famosos y que ha tenido poca difusión en nuestro medio por cuanto sus efectos deletéreos ocurrían en regiones apartadas "del otro lado del mundo" ha constituido una de las mayores catástrofes biológicas de las últimas tres décadas. En años recientes ha agredido a varios pueblos de nuestro continente y amenaza a toda América Latina para agregar a sus dificultades y problemas, uno nuevo y no menos dramático.*

*La enfermedad, cuyo vector es capaz individualmente de infectar decenas o cientos de humanos, es prácticamente la única que puede presentarse súbitamente con miles de enfermos, muchos de los cuales pueden agravar y fallecer en pocas horas: una verdadera "epidemia de shock".*

*Cuba tuvo la primera epidemia de dengue hemorrágico y shock por dengue en América, en el año 1981. En medio de grandes logros en el campo de la salud y la erradicación de muchas enfermedades infecciosas, resultó aún más impactante entre nosotros la instalación en forma explosiva y cruel de esta enfermedad, para lo cual no estaba preparado el personal médico, por carecer de experiencia en su diagnóstico y tratamiento.*

*Lo más importante es erradicar el vector de nuestros países y esa tarea debe ser dirigida técnicamente y controlada por el Sistema de Salud de cada nación, pero su ejecución se convierte en tarea de toda la comunidad, debidamente instruida y organizada. No es menos importante la capacitación del personal médico, la incorporación de estos conocimientos a los programas de estudio de nuestras universidades y la inclusión de los diferentes aspectos de la enfermedad dentro de los temas de investigación de nuestras instituciones científicas.*

*En este contexto, aspiramos a que la presente obra contribuya, en forma modesta, a mejorar la preparación de médicos, estudiantes de medicina y personal paramédico. No es un libro de texto, sino la recopilación de algunas experiencias y consideraciones, surgidas muchas veces de la propia labor*

*asistencial junto al lecho del enfermo, otras del análisis y confrontación del dato clínico con los resultados de laboratorios de diversa índole y otras de las investigaciones realizadas después de la epidemia. Cuba tuvo el último caso de dengue en octubre de 1981 y las medidas del control del vector hacen que esté virtualmente erradicado del país y, por tanto, no volveremos a sufrir dengue hemorrágico, pero nos consideramos en la obligación de compartir nuestra experiencia con los pueblos hermanos de la región.*

*Está dirigida principalmente a aquéllos que atienden directamente a los enfermos y desde este ángulo clínico, trata de responder a algunas de las muchas interrogantes que surgen alrededor de esta enfermedad. Por eso se insiste en los aspectos de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. Cuando abordamos otros aspectos, como el conocimiento somero del agente causal, la respuesta del huésped y las posibilidades de prevención, nos limitamos a resumir en forma comprensible para el clínico los principales aspectos de estas áreas del conocimiento que él no debe ignorar. Rogamos, pues, la indulgencia por parte de los especialistas en estas materias: es posible que algún sanitarista, intensivista, inmunólogo, virólogo, patólogo u otro facultativo especializado en otras ramas biomédicas no quede satisfecho o aún discrepe de alguna afirmación contenida en estas páginas. Agradeceríamos entonces la crítica y, sobre todo, nos complacería haber provocado el interés y el debate sobre esta enfermedad.*

*Es necesario reconocer la gentileza y la disposición del Ministerio de Salud de Colombia y del Instituto Nacional de Salud, los cuales han hecho posible esta publicación. Si alguna utilidad práctica resultara del esfuerzo realizado y éste se tradujera en una mejor atención a la niñez colombiana y a su pueblo en general, nos sentiremos satisfechos.*

El autor  
La Habana marzo de 1990

# EL PROBLEMA



El dengue es una enfermedad infecciosa producida por un virus RNA al cual se le reconocen cuatro serotipos (1, 2, 3 y 4) transmitidos por mosquitos (especialmente el *Aedes aegypti*) que en su forma clínica "clásica" se manifiesta por fiebre, dolores osteomioarticulares, adinamia, anorexia, o sea, un cuadro parecido a la influenza, sin gran participación del tracto respiratorio. Por presentarse en forma de grandes epidemias, esta forma clínica tiene gran repercusión económica y social en los países en que se presenta por la afección laboral, ausentismo escolar y, en general, grandes molestias a la población.

La otra forma clínica, descrita hace poco más de tres décadas, se caracteriza porque a lo anterior se asocian manifestaciones hemorrágicas de variable intensidad y, en ocasiones, signos de shock por hipovolemia, adema pulmonar y muerte.

Es una enfermedad del Tercer Mundo, porque son estos países los que generalmente tienen alta tasa de infestación por *A. aegypti* y escasas posibilidades para su erradicación. No obstante, algunos países desarrollados han tenido casos de dengue clásico y dengue hemorrágico. En la actualidad se considera que 2 billones de seres humanos viven en países expuestos al dengue.

Es, por tanto, uno de los principales problemas de salud en el mundo (1), aún más si se tiene en cuenta que el número de casos reportados va en ascenso, así como la mortalidad. En el período de 1956 a 1980 se notificaron 715.283 enfermos de dengue, con 21.345 fallecidos. En un período mucho más corto de 1981 a 1986, ambos inclusive, se notificaron 766.500 casos y más de 9.000 defunciones.

Durante 25 años la Fiebre Hemorrágica Dengue/Síndrome de Shock por Dengue (FHD/SSD) constituyó grave problema para los países de Sudeste Asiático y Oceanía, pero a partir de la década del 80, comenzando por Cuba en 1981, esta enfermedad se ha expresado en diversos países de América y amenaza a toda la región (2-10).

Desde el punto de vista científico, también constituye un problema, por cuanto en su patogenia se reconoce un fenómeno de intensificación de la infección viral por mecanismos de tipo inmune, porque se incluye entre las enfermedades en las cuales el fagocito mononuclear parece ser objeto de activación y sucesiva lisis de linfocitos (11) y, porque el shock y el edema pulmonar que a veces se le asocia, son producidos por un síndrome de escape o fuga capilar. Todos estos fenómenos constituyen hoy temas de la mayor importancia dentro de la ciencia médica y, en general, la Biología Humana (12).

Pero, quizás el mayor problema lo constituya la dificultad que tienen los pueblos para hacerle frente a estas epidemias. La erradicación del vector puede resultar muy

costosa y el diagnóstico y tratamiento simultáneo de miles de casos graves constituye, a veces, casi un imposible. Por tanto "las enfermedades del Tercer Mundo deben ser resueltas con los recursos del Tercer Mundo" y esto, aplicado al dengue, significa, entre otras cosas, educación sanitaria, movilización de la comunidad y las instituciones que la integran para la solución de sus propios problemas, mejorar el adiestramiento del personal médico y paramédico y hacer planes razonables para la organización de la asistencia médica en caso de epidemia.

# EL VIRUS

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

**Identificación:** Las primeras dos enfermedades humanas cuya causa quedó establecida nítidamente de que se trataba de un virus filtrable y submicroscópico fueron la fiebre amarilla en 1902 y la fiebre por dengue en 1907; en este último caso por los investigadores Ashburn y Craig (13-16). A pesar de esta temprana identificación, no fue hasta 36 años más tarde que el virus estuvo al alcance de la investigación de laboratorio.

**Aislamiento:** Fue posible al lograrse la adaptación de dos cepas de virus dengue al ratón y su fijación a derivados neurotrópicos. Esto fue logrado primero por Kimura y Hotta en 1943 y 1944 para la cepa Mochizuki (13) y al año siguiente, 1945, por Sabin y Schlesinger para la cepa Hawaii a partir de sangre humana de pacientes enfermos de dengue (17). En el mismo año, Sabin aisló en Nueva Guinea otra cepa que llamó dengue 2 por presentar características antigénicas que permitían diferenciarlas como dos serotipos del mismo virus (18).

En 1956, durante la epidemia de fiebre hemorrágica ocurrida en Manila, Filipinas, Hammon y col. aislaron los serotipos 3 y 4 a partir de sangre humana y macerado de mosquitos *A. aegypti* (18). Se concluyó que el complejo del dengue estaba formado por cuatro tipos serológicos: dengue 1, 2, 3 y 4.

**Taxonomía:** Los virus dengue pertenecen a la familia Togaviridae, género Flavivirus, con otros 60 virus más. Son virus RNA con simetría cúbica y envoltura externa, que oscilan entre 40 y 70 nm. Son sensibles al éter. Se ensamblan y liberan en el citoplasma, principalmente en asociación con las membranas citoplásmicas (13, 19). Todos los flavivirus comparten un determinante antigénico género específico que parece estar asociado con la nucleocápside.

De acuerdo a la clasificación de Casals para los arbovirus (atendiendo a las reacciones cruzadas en la prueba de inhibición de la hemaglutinación) el virus del dengue fue incluido en el grupo B, junto a los virus de la encefalitis de San Luis y de la encefalitis B japonesa, entre otros (20).

**Características ultramicroscópicas:** En las células donde crece, se ha observado la aparición de numerosas vacuolas y vesículas citoplásmicas. Estas aumentan en número y tamaño y se observan después agregados cristalinos que contienen numerosas partículas virales en su interior (21).

La maduración de estos virus se encuentra relacionada con las membranas citoplásmicas, las cuales parecen ser las responsables de la síntesis de las macromoléculas virales (proteínas y ácidos nucleicos). Se ha dicho que la liberación viral ocurre por lisis celular inducida por el virus, pero se ha encontrado gemación en varios sistemas celulares (22).

**Estructura protéica:** Existen al menos tres proteínas estructurales en el virus dengue: VSP-1, VSP-2 y VSP-3 (23). Esta última es una glicoproteína y está muy relacionada con la envoltura viral; la VSP-1 es rica en histidina y pobre en glicina, asociada a la anterior. La VSP-2, rica en lisina y metionina, se relaciona con el ácido nucléico viral.

**Cultivo:** Algunas cepas virales se multiplican bien en el ratón lactante inoculado intracerebralmente (13). El virus dengue es capaz de multiplicarse en varios sistemas celulares: riñón de mono rhesus, mosquitos *Aedes albopictus* y *Aedes pseudoscutellaris* (24-26).

**Diferencias genéticas:** Mediante la técnica de "Fingerprint" se obtuvieron mapas de los oligonucleótidos RNA para evaluar parte del genoma del virus dengue. Se ha podido estudiar con este método cepas de virus dengue 1, 2 y 3. El den-2 se ha podido clasificar así en 6 grupos, sobre la base del origen geográfico, llamados topotipos. Algunos virus no pudieron incluirse en estos grupos (27, 28).

Recientemente se han logrado genotipos del virus dengue, mediante el estudio de fragmentos del genoma de cada cepa que pueden llegar a tener secuencias de más de 200 nucleótidos. Esto permite seguir el recorrido que por distintos países hace una misma cepa viral.

## TRANSMISION

Cuando, en 1881, el sabio cubano Carlos J. Finlay informaba su descubrimiento del mosquito *A. aegypti* como agente transmisor de la fiebre amarilla (29) abría el camino para el estudio de otras enfermedades transmitidas por vectores. Bancroft, en 1906, publicó las primeras evidencias de que el *A. aegypti* era también el vector de la fiebre del dengue. Esto se confirmó posteriormente por Agramonte en 1908 y otros hasta Simmons en 1931 (14-16).

Los cuatro tipos de virus dengue han sido obtenidos de dicho mosquito infectado naturalmente (30). Este insecto pica de día y se ha adaptado al entorno urbano: vive en el agua relativamente limpia estancada en charcas o agua almacenada para beber y asearse en cualquier sitio en que se haya acumulado agua de lluvia. La hembra del *A. aegypti*, que adquiere el virus a través de la picada a un individuo virémico, puede considerarse permanentemente infecciosa después de 2 a 15 días y vive semanas, quizás meses (31). Su radio de vuelo es relativamente limitado. El ciclo hombre-mosquito-hombre constituye el ciclo endémico-epidémico, aunque puede existir un ciclo secundario en primates no humanos.

El *A. aegypti* se ha encontrado en sitios más altos y fríos que los previamente reconocidos. En el pasado, las áreas infectadas estuvieron a una máxima altura 1200m. Recientemente, el mosquito se ha encontrado en Colombia a una altura de 2.200m, en un sitio donde la temperatura promedio era de 17 grados C. La suscep-

tibilidad del mosquito a infectarse oralmente con los virus dengue está asociada a la barrera intestinal. Su capacidad intrínseca de adaptación y su competencia como vector tienen una base genética. Las variaciones en su competencia tienen importancia epidemiológica y pueden explicar algunas diferencias en los patrones de distribución geográfica. Esta variación genética entre poblaciones de mosquitos ha sido estudiada mediante electroforesis en gel (33).

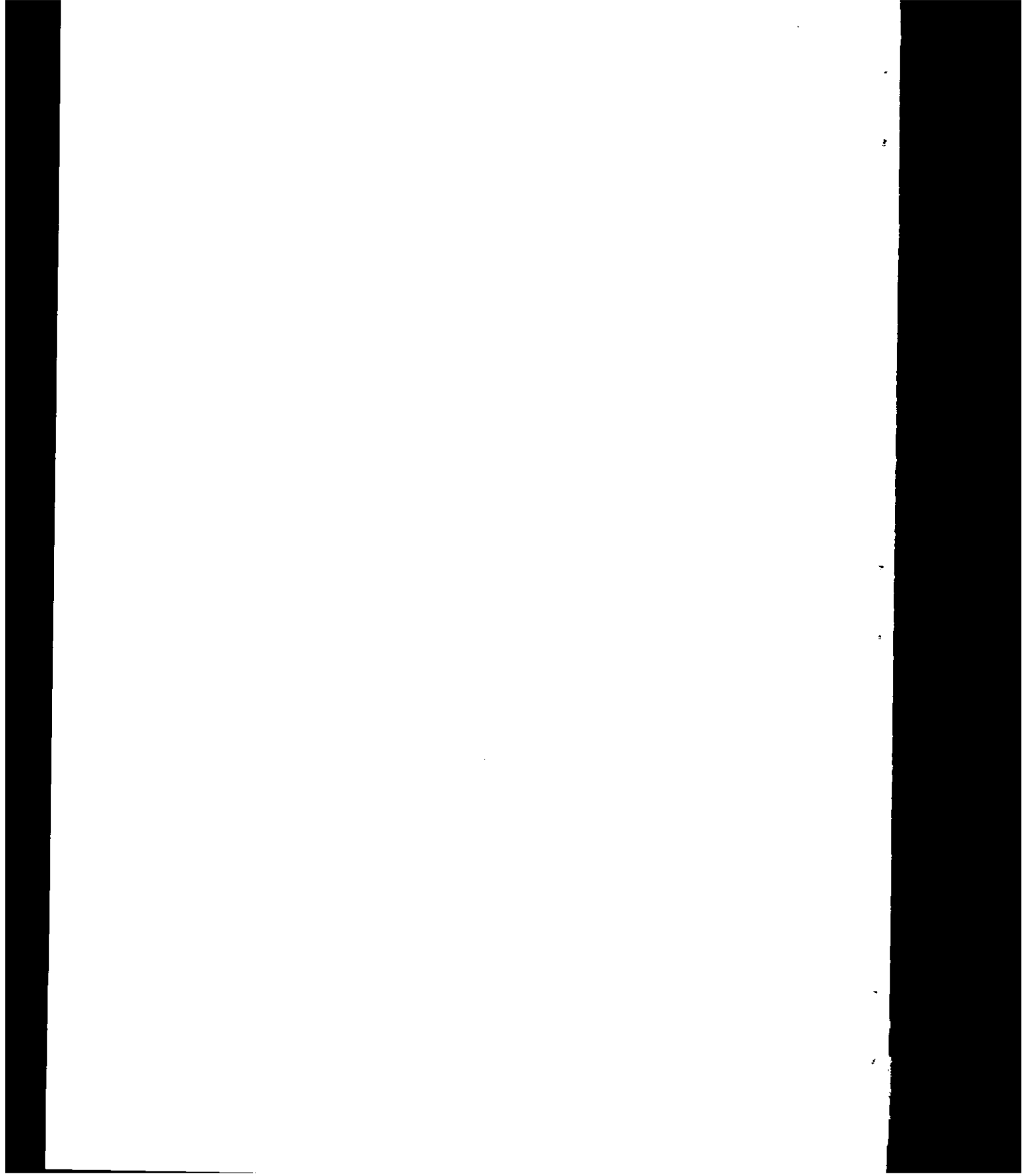
Algunos estudios han demostrado la posibilidad de transmisión transovárica en pequeño porcentaje de mosquitos hembras infectados. No está claro si tal tipo de transmisión ocurre en la naturaleza (34). Otros vectores con mayor o menor importancia epidémica, son *A. albopictus*, *A. polynesiensis*, *A. scutellaris* y *A. niveus*. Este último puede mantener la infección selvática, al actuar a la vez sobre monos y hombres.

Estos vectores tienen una distribución variable en nuestro continente (ver Cuadro 1). *A. albopictus*, en el laboratorio, es un huésped mucho más eficiente para el virus de dengue que el *A. aegypti* se adapta mejor al frío. La distribución cada vez más amplia de este insecto en las Américas podría cambiar la ecología del dengue en esta región: se duplicarían aquí las condiciones epidemiológicas del Sudeste Asiático.

Otra especie, el *A. mediovittatus*, presente en las Antillas, puede desempeñar una función semejante al *A. albopictus*; también muy sensible a la infección oral y capaz de transmitir el dengue en forma transovárica. Se le ha atribuido la responsabilidad de mantener esta infección en Puerto Rico y otras islas durante períodos interepidémicos. Es posible que mosquitos del grupo *Haemagogus* que habitan en los árboles determinen ciclos selváticos con participación de primates en algunos países americanos, pero no se ha comprobado esta posibilidad.

**CUADRO 1**  
**MOSQUITOS VECTORES DE LOS VIRUS DENGUE EN LAS AMERICAS (1986)**

ESPECIE	DISTRIBUCION GEOGRAFICA	ECOLOGIA
<i>Aedes (stegomyia) aegypti</i>	SUR DE LOS ESTADOS UNIDOS AMERICA CENTRAL (México) NORTE DE AMERICA DEL SUR (Brasil, Bolivia, Paraguay, Ecuador, Perú) LAS ANTILLAS	URBANO, DOMESTICO
<i>Aedes (stegomyia) albopictus</i>	SUR Y CENTRO DE LOS ESTADOS UNIDOS, BRASIL	URBANO, SUBURBANO PERIDOMESTICO
<i>Aedes (gymnotopa) mediovittatus</i>	CUBA, JAMAICA, HISPANIOLA, PUERTO RICO, OTRAS ANTILLAS VENEZUELA	URBANO, SUBURBANO PERIDOMESTICO



# EL HUESPED

1950

Se conocen solamente tres huéspedes naturales para los virus dengue: los seres humanos, algunos primates y los mosquitos *Aedes* (35). Los chimpancés y otros monos resultan infectados y desarrollan títulos de viremia suficientes para infectar mosquitos. La magnitud y duración de la viremia en estos animales es inferior a la observada en humanos (de 1 a 2 días y entre 2 a 12 días, respectivamente) (36-38). Mediante inoculación directa al cerebro del ratón después de varios pases, algunas cepas pueden ser adaptadas a este animal, produciéndole parálisis flácida (25). El virus no resulta patógeno para conejos, curies o hamsters (39). Los seres humanos son los únicos capaces de expresar clínicamente la infección por virus dengue.

## RESPUESTA INMUNOLOGICA

Los anticuerpos neutralizantes aparecen varios días después del inicio de la enfermedad (40) y persisten varios años o toda la vida. Los anticuerpos fijadores del complemento aparecen también en forma precoz pero no son detectables hasta algunos meses después. Los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IH) aparecen al mismo tiempo y son fáciles de detectar. No existe inmunidad cruzada significativa entre el dengue y la fiebre amarilla (25).

La recuperación de una infección deja una inmunidad sólida para el serotipo homólogo (41) que tienen carácter permanente (42). La inmunidad heteróloga es considerable en períodos iniciales pero desaparece con bastante rapidez (40). Entre 2 y 9 meses, una infección por un serotipo distinto origina una forma modificada de la enfermedad, más benigna y de más corta duración. Esta es la forma más frecuente donde los diferentes tipos de dengue son endémicos (43).

Aunque los cuatro serotipos dengue son antigénicamente distintos, existe evidencia de que pueden existir subcomplejos serológicos en cada grupo (35). Así, DEN-1 y DEN-2 comparten algunos determinantes antigénicos, según pruebas de neutralización e inmunofluorescencia mediante anticuerpos monoclonales. Usando técnicas de hibridización con C-DNA se ha demostrado una relación genética estrecha entre DEN-1 y DEN-4 (44). Mientras que DEN-2 ha mostrado secuencias homólogas con los otros serotipos (35) y una alta homología secuencial con el virus de Edge Hill, otro flavivirus (45). Existen dos patrones de respuesta sérica a la infección aguda por dengue: primaria y secundaria. La respuesta primaria se ve en individuos que no son inmunes a los flavivirus: nunca han sido infectados por flavivirus o no han sido inoculados con vacunas de la fiebre amarilla o de la encefalitis japonesa. En esta infección primaria por dengue, los títulos de anticuerpos se elevan lentamente hasta un modesto nivel y son relativamente monoespecíficos (más alto contra el serotipo dengue infectante que contra otros antígenos) (ver figura 1) (46).

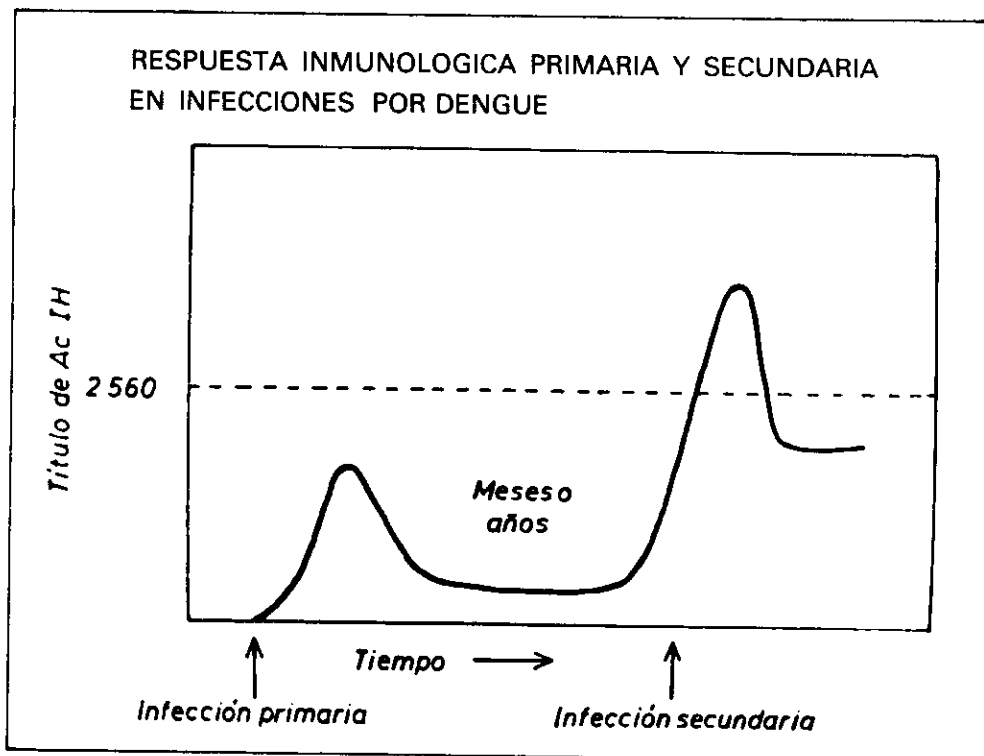


Figura 1

El patrón secundario de serorespuesta se presenta en un individuo con una infección aguda por dengue que ha tenido una infección previa por flavivirus. Puede presentarse como resultado de inmunidad previa a algún serotipo dengue diferente o por vacunación previa contra otro flavivirus como ya se señaló. En estas infecciones secundarias, los títulos de anticuerpos se elevan rápidamente hasta altos niveles y se producen reacciones con una amplia variedad de antígenos de flavivirus. Los títulos inusualmente altos se encuentran solamente en aquellos sueros obtenidos de pacientes que sufren una infección secundaria aguda (46).

Los anticuerpos IgM contra el virus dengue son producidos transitoriamente tanto en la infección primaria como en la secundaria; su detección en una muestra de suero indica una infección activa o reciente. La IgG antidengue también es producida tanto en la infección primaria como en una secundaria, pero la cantidad producida en esta última es mucho mayor que en la primera (46).

Los determinantes antigénicos presentes en la superficie de los virus dengue pueden ser específicos para su serotipo o específicos para el serogrupo flavivirus (47). Los determinantes tipo-específicos son medidos por pruebas de neutralización mientras que la reacción de inhibición de la hemaglutinación mide los determinantes grupo-específicos (47). Los antisueros contra flavivirus diversos no-dengue han sido

capaces de incrementar decenas de veces la infección por DEN-2 en monocitos (11). Esto se correlacionó con los títulos IH de estos sueros.

Cuando las dos poblaciones de anticuerpos (Ac) están mezcladas, si los Ac neutralizantes están presentes en concentraciones adecuadas, el efecto biológico será neutralización, independientemente de la concentración de Ac IH con acción aumentadora. Viceversa, al disminuir las concentraciones neutralizantes, los Ac IH presentes cumplen la función biológicamente inapropiada de aumentar la infección. Por tanto, el dengue secundario tiene características diferenciales cuantitativas y cualitativas según los anticuerpos y clases de inmunoglobulinas presentes en un momento dado (47).



# LA ENFERMEDAD



## HISTORIA

Antes del aislamiento del virus dengue por primera vez en la década del 50, los criterios para considerar como dengue un brote eran aquéllos de tipo clínico-epidemiológicos. Hay varias enfermedades (virales o no) capaces de producir un cuadro agudo de fiebre, cefalea, mialgias y erupción pero solamente el dengue es capaz de presentarse en forma de grandes epidemias. Este carácter súbito y masivo lo distingue (48). Se considera por algunos que fue en la isla de Java en 1779 y en Filadelfia, E.U.A., al siguiente año cuando se informaron los primeros brotes epidémicos (49). Para otros, la primera epidemia fue en Europa (Cádiz y Sevilla), en 1784, estudiada por Nieto de Pena y llamada "Calenturas benignas de Sevilla" (50). Hoffman, en 1946, señaló que en Cuba se tienen noticias oficiales de una epidemia de dengue en Remedios en el año 1782 (51) y que del mismo pequeño pueblo remediano existen informes oficiales de los años 1674, 1733 y 1742 de brotes de una enfermedad clasificada como gripe y que, a su parecer, es muy posible que se tratara de brotes de dengue (52).

En el siglo pasado, coincidiendo con el incremento de la transportación comercial entre los puertos de Caribe y del sur de los E.U.A. con el resto del mundo, se iniciaron los primeros fenómenos masivos por esta enfermedad (48, 53). En 1827 se informa de la primera pandemia de dengue en el Caribe y costa Atlántica de los E.U.A., a partir del puerto de Virginia. La segunda (1848-50) incluyó La Habana, Nueva Orleans y otras ciudades y se asoció a abortos y partos prematuros así como a hemorragias. La tercera pandemia (1879-80) incluyó también al Caribe (Bermudas, Cuba, Panamá, Puerto Rico, Islas Vírgenes y Venezuela). Por esa época, del otro lado del mundo, en Queensland, Australia, se produjeron epidemias de dengue (en 1879, 1885 y 1897). En esta última, el 75% de la población resultó infectado y hubo casos hemorrágicos (54).

En La Habana, en 1897, existió una epidemia de dengue con manifestaciones hemorrágicas que precedió al brote hemorrágico de Texas en ese mismo año y al brote de la Florida de 1898-99. Evidentemente, la intervención militar norteamericana en la guerra de Cuba contra España, con el consabido movimiento de tropas, debió influir grandemente en esto (53).

Panamá sufrió extensas epidemias en 1904 y 1912. También en el norte de Australia (1904-05), con 94 fallecimientos atribuidos al dengue. En dicho país se han sucedido diversos brotes en el curso del presente siglo (54). En Grecia hubo una epidemia muy importante en 1927-28 (55), en la cual el 90% de la población de Atenas fue infectada: casi un millón de casos fueron reportados y casi 1250 personas fallecieron (2). Esta epidemia estuvo relacionada con la gran cantidad de refugiados después

de la guerra Greco-Turca de 1922. Los síntomas hemorrágicos fueron frecuentes (55). Retrospectivamente, se encontraron evidencias de que una infección secuencial (DEN-1 y DEN-2) se había producido en esa región del Mediterráneo (56), aspecto que continúa siendo tema de controversia (57).

En Africa, en 1921 ocurrió una epidemia de dengue de 40.000 casos en la ciudad de Durban, Africa del Sur. Retrospectivamente, se supo que había sido producida por DEN-1 y en la misma se describieron pacientes con profusas hemorragias en diversos aparatos aunque no se señaló el síndrome de shock (58). En 1925 también hubo brotes de dengue en Africa Oriental.

Después de la II Guerra Mundial, se produjeron epidemias de dengue hemorrágico en diversos países del Sudeste Asiático (59). La primera correspondió a Filipinas, en 1956 (60) y se asoció a los virus DEN-3 y DEN-4. Más adelante, Tailandia en 1958 (61) y Viet-Nam del Sur en 1960 (62), así como Singapur, en 1962, Malasia, en 1963, Indonesia, en 1969 y Birmania, en 1970, han tenido epidemias que se repiten cada año durante la época de lluvias, con miles de nuevos casos y de fallecimientos, predominantemente niños (1). En estos países se han encontrado los serotipos 2, 3 y 4 del virus dengue.

En la India y Sri Lanka también se han registrado importantes brotes epidémicos. En 1963, en Calcuta, se produjo una epidemia con síntomas hemorrágicos, en la cual se aisló un solo serotipo de virus dengue: el DEN-2, junto con virus chikungunga (55). Sin embargo, en Vellore, durante años hubo brotes y casos aislados de dengue clásico y los aislamientos fueron de tres serotipos de dengue: 1, 2 y 4 (55). En 1968, en Kanpur, India, se produjo una extensa epidemia de una enfermedad febril, con manifestaciones hemorrágicas y shock en la cual estuvo implicado el DEN-4 (63). En las islas Seychelles, en el Océano Indico, se produjo en 1970 un brote epidémico por el DEN-2 cuya expresión clínica fue la de dengue clásico (64).

Durante las décadas del 60 y 70, en Oceanía también se han presentado epidemias de dengue clásico y dengue hemorrágico (65): Australia, Nueva Guinea, Hawaii e Islas de Sociedad, así como Tahití (66), Fiji (67) y Tonga (68). Inicialmente se aisló el DEN-1, pero luego se encontraron los serotipos 2 y 3. Hubo, en ocasiones, pacientes con shock y evidencias de haber sido infectados por un solo serotipo de dengue (69).

En 1963 se produce una epidemia en el área del Caribe, iniciada en Jamaica donde se aisla DEN-3. En 1969, se inicia también por Jamaica otra epidemia en esta área y se identifica en esta oportunidad el DEN-2 como agente causal del brote.

Desde 1969 la enfermedad se ha mantenido endémica en la América tropical (70). Han ocurrido epidemias en Colombia y Puerto Rico en 1975, así como en Saint Thomas en 1976-77 (70-73).

En febrero de 1977 comenzó una epidemia de dengue en Jamaica que afectó a un sector considerable de la población y se extendió a otros países del área. En esta epidemia se informó por primera vez DEN-1 en las Américas (70) y se encontró

actividad de este virus en Jamaica, Puerto Rico, Bahamas, Cuba, Dominicana, Guyana, San Martín y Trinidad Tobago (ver figura 2) (70, 74, 78) y en menor medida en Venezuela (79). En Puerto Rico, a pesar de haber circulado varios serotipos de virus dengue no se ha producido una epidemia de FHD/SSD (80, 81). La epidemia del DEN-1 en el Caribe durante 1977 provocó más de medio millón de casos notificados, se expresó como dengue clásico y no se asoció a mortalidad.

La primera epidemia de dengue hemorrágico en este hemisferio se presentó en Cuba, en 1981 (82). En mayo de ese año se comenzaron a notificar algunos enfermos con síndrome febril en el municipio Boyeros. En esa misma área, se encontró, retrospectivamente, la presencia de pacientes similares durante los meses previos. La enfermedad fue reportada simultáneamente en La Habana, Cienfuegos y Camaguey (83). Posteriormente, se afectaron las restantes provincias. En total, se notificaron 344.203 enfermos. Las provincias de mayor morbilidad fueron las tres mencionadas y Holguín. El acmé de la epidemia se produjo a principios de julio de ese año (en un sólo día se notificaron 11.400 enfermos).

Posteriormente, como resultado de las medidas higiénico-sanitarias, la epidemia descendió hasta darse por terminada el 10 de octubre del mismo año, fecha de la última notificación (figura 3).

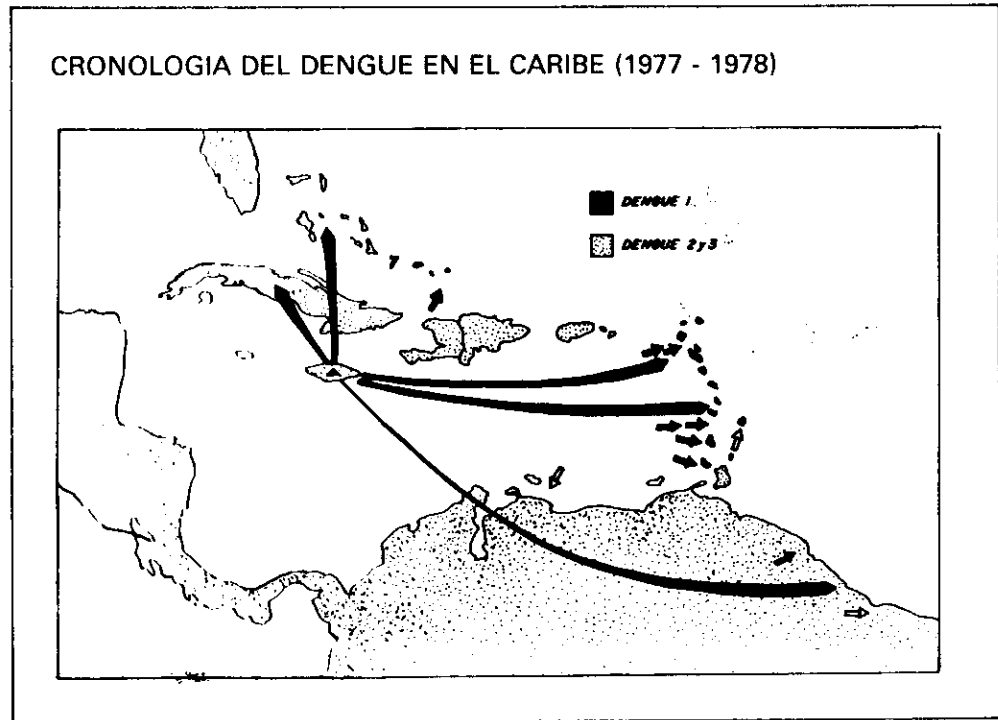


Figura 2.

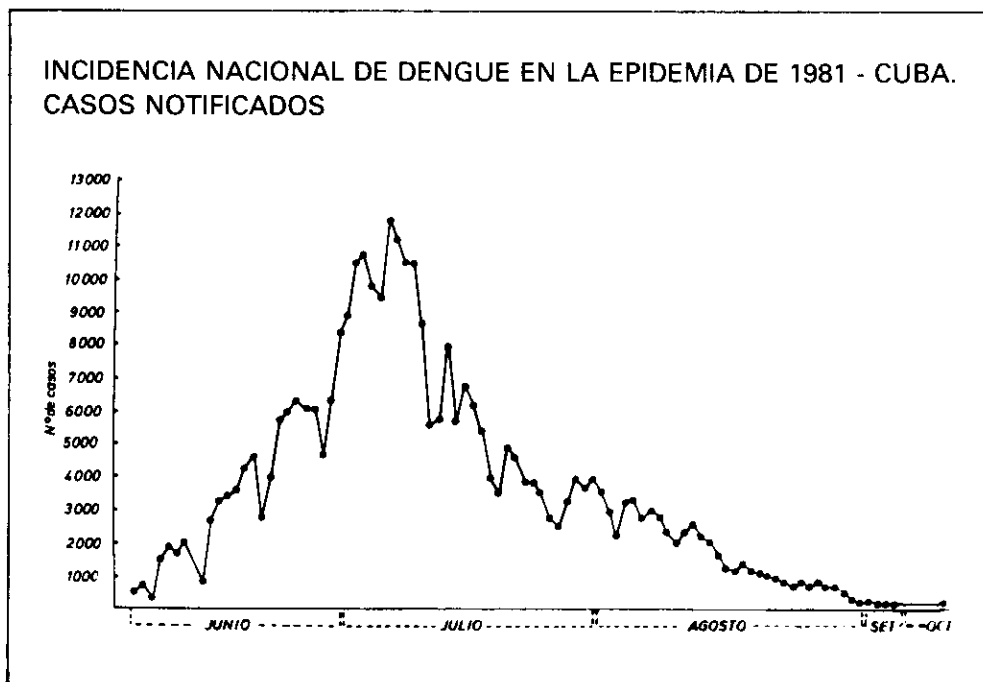


Figura 3.

Fueron hospitalizados 116.143 enfermos (33,7% del total). De los hospitalizados, fueron considerados graves y muy graves el 8,8%, incluyendo adultos y niños. Este porcentaje fue muy superior cuando se consideró solamente a los menores de 15 años. Se tuvo un total de 158 fallecidos. De éstos, 99 (60,3%) eran menores 15 años. La edad modal fue de cuatro años. La tasa de letalidad entre los pacientes hospitalizados fue de 0,13% (24). De acuerdo a la forma clínica, un total de 24.000 pacientes tuvieron manifestaciones hemorrágicas y de éstos, más de 10.000 presentaron síndrome de shock por dengue.

La letalidad de la FHD/SSD en Cuba fue de 0.46 por 1.000 casos (83).

Previamente a la epidemia cubana de 1981, se habían informado pacientes aislados de dengue con manifestaciones hemorrágicas y algunos con shock en países como Curazao, Puerto Rico y Jamaica, pero a veces no cumplían todos los criterios de la OMS para considerar como FHD/SSD a un enfermo o no tenían confirmación de laboratorio. Además, nunca se presentaron en forma epidémica (cuadro 3) (27).

Después de la epidemia cubana de 1981, cada año se han notificado casos de dengue por millares en casi todos los países de la Cuenca del Caribe (2-4, 9, 84) con algunos pacientes que tuvieron hemorragias. Se han encontrado los serotipos 1, 2 y 4. También se han producido varios fallecimientos (27). Nicaragua tuvo un brote importante en 1985 (85). Brasil ha experimentado importantes epidemias en 1982, 1986 y 1987 con manifestaciones clínicas de dengue clásico. México, en 1984,

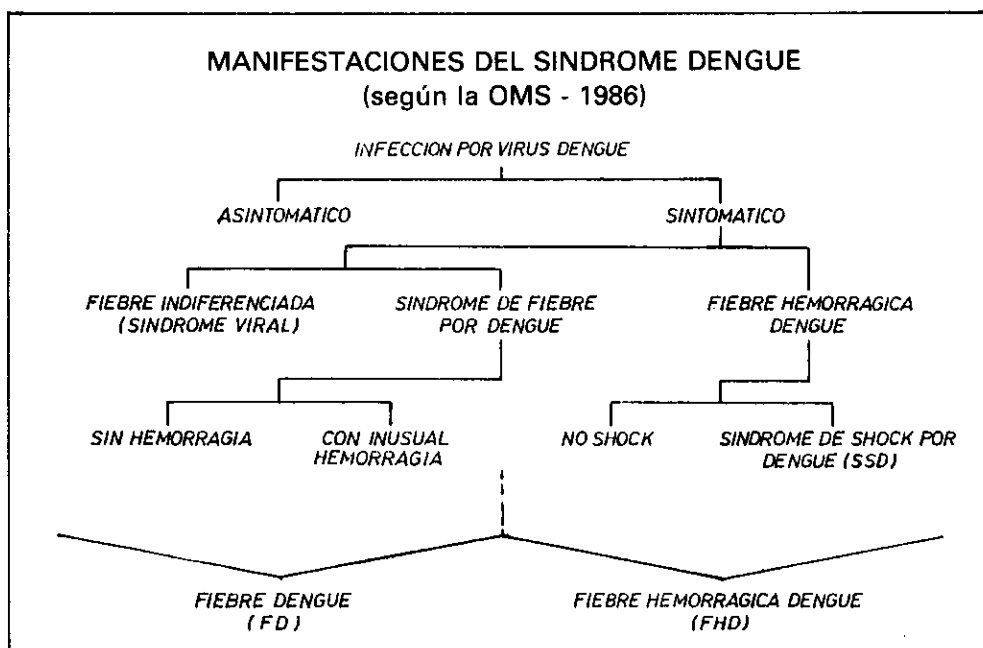
CUADRO 2

**SEMEJANZA EN LA SECUENCIA DE SUCESOS CONDUCENTES A FHD EPIDEMICO EN EL SUDESTE ASIATICO Y LAS AMERICAS (adaptado de Gubler - 1987)**

SUCESOS	SUDESTE ASIATICO	AMERICAS
Aumento de la distribución y densidad del <i>A.aegypti</i>	Durante y después de la II Guerra Mundial 1940s - 1950s	Después del fracaso del programa de erradicación 1970s - 1980s
Aumento de la transmisión del dengue	1950s - 1960s	1970s - 1980s
Varios serotipos dengue con firmados	1950s - 1960s	1970s - 1980s
Aumento de la frecuencia de epidemias	1950s - 1960s	1970s - 1980s
Casos esporádicos de la FHD confirmada	1950s - 1960s	1970s - 1980s
Primera epidemia de la FHD	1950	1981
Diversas epidemias de la FHD con cientos de casos reportados y miles de fallecidos	1950s - 1960s 1960s - 1970s 1980s -	?

CUADRO 3

**MANIFESTACIONES DEL SINDROME DENGUE (según la OMS - 1986)**



reportó actividad de dengue en 23 estados (serotipos 1, 2 y 4 presentes con carácter endémico). En ese mismo año se notificaron los primeros casos de FHD, durante la epidemia de DEN-4 en Mérida, Yucatán, con algunos fallecimientos (83) (figura 4). Bolivia tuvo epidemia por DEN-1 en 1987 y 1988 (6), así como Paraguay (6) y Ecuador en 1988 (10), también expresada en forma de dengue clásico. En Ecuador (Guayaquil) se reportaron más de 400.000 casos. En Puerto Rico se produjo un franco incremento en el número de casos durante 1988 (86) y un brote de dengue hemorrágico y síndrome de shock por dengue durante 1989, Venezuela ha sufrido una epidemia importante, con aislamiento de varios serotipos (1, 3 y 4), lo cual ha continuado durante 1990, con varias decenas de fallecidos.

En E.U.A. y Canadá se han atendido casos importados de regiones endémicas (88, 89), pero en 1980 se constató el primer caso de transmisión de dengue en territorio continental, después de 35 años sin producirse este fenómeno (90). Algunos países africanos han tenido virus dengue circulando en los últimos años (91-93). Se ha identificado una variante genética y antigénica del DEN-4 aislada en el Caribe (94).

La semejanza entre la secuencia de los acontecimientos del Sudeste Asiático hace poco más de un cuarto de siglo y los de las Américas en la última década es muy evidente (cuadro 4). Su análisis comporta una lógica preocupación respecto al futuro de nuestro continente.

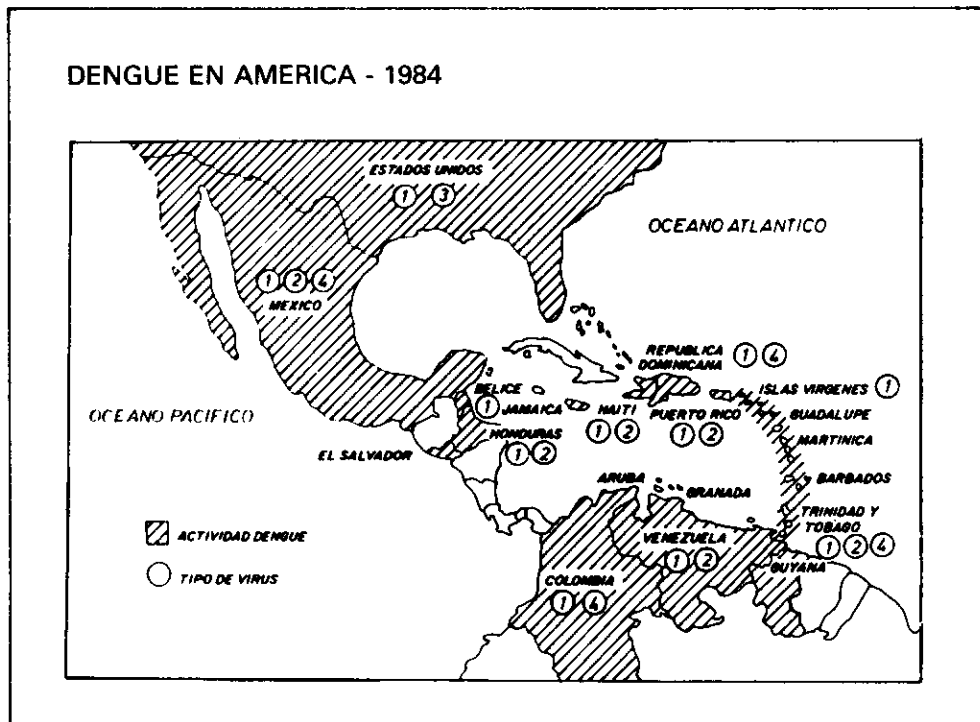


Figura 4.

#### CUADRO 4

CUADRO CLINICO	FORMA CLINICA			
	FHD/SSD		DENGUE CLASICO	
	n=8	(%)	n=12	(%)
FIEBRE	8	(100.0)	12	(100.0)
ERUPCION	7	(87.5)	9	(75.0)
SANGRAMIENTO	7	(87.5)	0	
VOMITOS	4	(50.0)	6	(50.0)
CIANOSIS	3	(37.5)	0	
SHOCK	2	(25.0)	0	
IRRITABILIDAD	2	(25.0)	0	
HEPATOMEGALIA	6	(75.0)	3	(25.0)
DIARREAS	2	(25.0)	2	(16.6)
ASCITIS	3	(37.5)	0	
HIDROTORAX	1	(12.5)	0	

#### CUADRO CLINICO-HUMORAL

La infección por dengue causa una enfermedad cuyo espectro incluye desde formas que son clínicamente inaparentes hasta cuadros graves de hemorragia y shock (ver cuadro 5) (46).

Después que el mosquito introduce el virus en la piel existe un período de incubación variable (2-7 días), pero lo más frecuente es que dure de cuatro a cinco días. Los primeros síntomas consisten en fiebre, cefalea y malestar general. Las características clínicas de esta enfermedad dependen en gran medida de la edad del paciente. Los lactantes y preescolares pueden presentar una enfermedad indiferenciada, los escolares y niños mayores pueden presentar un **dengue clásico** con manifestaciones ligeras, mientras que en los adultos el cuadro clínico es más acentuado. Esto incluye el característico dolor retro-orbitario, dolores en músculos y articulaciones, así como erupción generalizada de tipo escarlatiniforme que puede ser muy pruriginosa al descamarse, vómitos y linfadenopatías. Todo este proceso puede durar entre tres y siete días. El dengue clásico es usualmente benigno y autolimitado aunque su convalecencia puede asociarse a un gran debilitamiento físico y prolongarse varias semanas.

Las cifras de leucocitos pueden estar disminuidas hasta 2.000 por mm cúbico, con discreta linfocitosis y desviación a la izquierda. La cifra de plaquetas puede ser

CUADRO 5

LABORATORIO	FORMA CLINICA	
	FHD/SSD n=8 (%)	DENGUE CLASICO n=12 (%)
HEMOCONCENTRACION ( $\geq 20\%$ )	5 (62.5)	0
PLAQUETAS $\times mm^3$		
< 100 000	7 (87.5) (10_80000)	4 (33.3) (22_98000)
100 000 - 150 000	1 (12.5) (141000)	0
> 150 000	0	8 (66.7)
LEUCOCITOS $\times mm^3$		
< 5 000	0	2 (16.6)
5 000 - 10 000	5 (62.5)	3 (25.0)
> 10 000	3 (37.5)	7 (58.4)
LINFOCITOS		
$\geq 50\%$	7 (87.5)	11 (91.6)
< 50%	1 (12.5)	1 (8.4)
ERITROSEDIMENTACION		
< 20 mm - 1ra. hora	5/5	5/5

normal u observarse discreta trombocitopenia de hasta 100.000 por mm cúbico, con coagulograma normal y prueba del torniquete a veces positiva. La eritrosedimentación muestra escasa variación y no se encuentra anemia (34).

A finales del período febril, pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas como epistaxis y petequias. En casos más raros pueden existir hemorragias mayores como hematemesis, melena o hematuria (30).

La otra forma de la enfermedad, llamada forma hemorrágica del dengue o **Fiebre Hemorrágica Dengue/Síndrome de Shock por Dengue (Fiebre/SSD)**, se ha visto con mayor frecuencia en los menores de 15 años, aunque puede también presentarse en adultos.

Después de un período de incubación de 4 a 5 días, se presenta fiebre de 2 a 7 días de duración y una variedad de signos y síntomas no específicos. En esta etapa es muy difícil de diferenciar la FHD de otras infecciones virales o de otra causa. En los niños, los síntomas respiratorios altos son variables y algunos han considerado que son producidos por infecciones concurrentes (35). En cualquier momento, la

prueba de lazo o torniquete puede hacerse positiva o aparecer hemorragias espontáneas. El período crítico de la FHD ocurre cuando la fiebre remite o la temperatura se hace subnormal. En ese momento (aunque a veces desde antes) se instalan los signos de fracaso circulatorio, las manifestaciones hemorrágicas aparecen o empeoran y puede fallecer el enfermo. Las hemorragias por venipuntura y las petequias son los más frecuentes pero puede instalarse cualquier tipo de hemorragia. La hepatomegalia es frecuente en esta forma clínica. La ictericia es extremadamente rara. Pueden presentarse convulsiones y depresión de la conciencia a pesar del líquido céfalorraquídeo claro y transparente, con cambios no significativos.

Los elementos de laboratorio más característicos son la trombocitopenia marcada así como el aumento del hematócrito y de la hemoglobina. Las modificaciones más importantes observadas en los leucocitos en pacientes con FHD, durante la epidemia cubana de 1981 según estudio realizado por el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana (95), fueron las siguientes:

- Cifra más baja de leucocitos del día 3 con aumento progresivo los días 4 y 9 (pacientes sin shock) y el día 3 para los que presentaron shock.
- Aumento de los linfocitos a partir del día 3 en los pacientes sin shock y a partir del día 2 en aquéllos que sufrieron shock.
- Linfocitos atípicos (células hiperbasófilas) a partir de los días 2 y 3. Cifras mayores entre los días 4 y 6 (pacientes sin shock) y el día 3 en los pacientes con shock.
- Disminución de los segmentados neutrófilos hasta los días 4 y 5 (hasta el día 3 para los pacientes con shock) y aumento progresivo posterior.
- Degeneración marcada de los neutrófilos maduros.
- Desviación a la izquierda: más acentuada entre los días 4 y 6 (pacientes sin shock) y el día 2 (pacientes con shock).

La alteración fisiopatológica mayor que determina la gravedad del cuadro clínico humoral lo constituye la extravasación de plasma, que diferencia la FHD del dengue clásico. Es la expresión de un aumento de la permeabilidad vascular generalizada que permite el escape de agua, electrolitos y proteínas al espacio intersticial.

La frecuencia observada de algunos signos en el dengue clásico y en la FHD/SSD, tal como lo refiriera Halstead a partir de sus observaciones en adultos caucásicos y niños tailandeses, es como sigue (46):

Signos clínico-humorales	Dengue Clásico (adultos)	FHD (niños)
Fiebre	++++	++++
Prueba del lazo positiva	++	++++
Petequias o equimosis	+	++
Rash petequeial confluyente	0	+
Hepatomegalia	0	++++
Rash maculopapular	++	+
Mialgia/artralgia	+++	+
Linfadenopatía	++	++
Leucopenia	++++	++
Trombocitopenia	++	++++
Shock	0	++
Hemorragia gastrointestinal	0	+

Otros resultados de laboratorio frecuentemente encontrados en la FHD son hipoproteinemia, hiponatremia, elevación discreta de las transaminasas así como de los niveles séricos de úrea. La acidosis metabólica acompaña al shock prolongado.

El complemento sérico está disminuido (C1q, C4 y C5 al 8 disminuidos), con aumento del ritmo catabólico de C3.

El recuento leucocitario puede mostrar leucocitosis o leucopenia (46) aunque se ha dicho que resulta frecuente encontrar linfocitosis con linfocitos atípicos. Puede constatar albuminuria.

Los pacientes más graves muestran prolongado el tiempo de protrombina con niveles bajos de algunos factores de la coagulación: II, V, VII, IX y XII. Los niveles reducidos de fibrinógeno están relacionados con su consumo aumentado. Pueden encontrarse productos de degradación de la fibrina.

Las descripciones clínicas de esta enfermedad en los distintos países que han sufrido epidemias no siempre han coincidido en todos los aspectos. Algunos tópicos que se debaten (35), son:

- a) La presencia de hemorragia gastrointestinal, a veces previo al inicio del shock y sin evidencia de hemoconcentración.
- b) La hepatomegalia como manifestación constante de FHD.
- c) Las manifestaciones clínicas propias del sistema nervioso central (SNC).

## Estudio clínico de pacientes hospitalizados por Dengue Hemorrágico.

A continuación exponemos la expresión clínico-humoral de 1254 niños ingresados en el Hospital Pediátrico Docente "William Soler" de La Habana durante la epidemia de 1981. Esta cifra constituyó el 67,8% del total de pacientes ingresados por dengue en dicho centro. La mayor incidencia de la enfermedad se produjo en las edades de 5 a 10 años (figura 5), para el 50% del total. Llama la atención el escaso número de ingresados con edades de 1 a 2 años, en cuyo grupo prácticamente no hubo pacientes considerados graves. No hubo diferencia según sexo en cuanto al número de ingresados en general (49,36% de varones y 50,63% de mujeres), ni respecto a los pacientes considerados graves (18,9% y 20,9% respectivamente) según ilustra la figura 6. La frecuencia de las principales manifestaciones clínicas se expresa en la

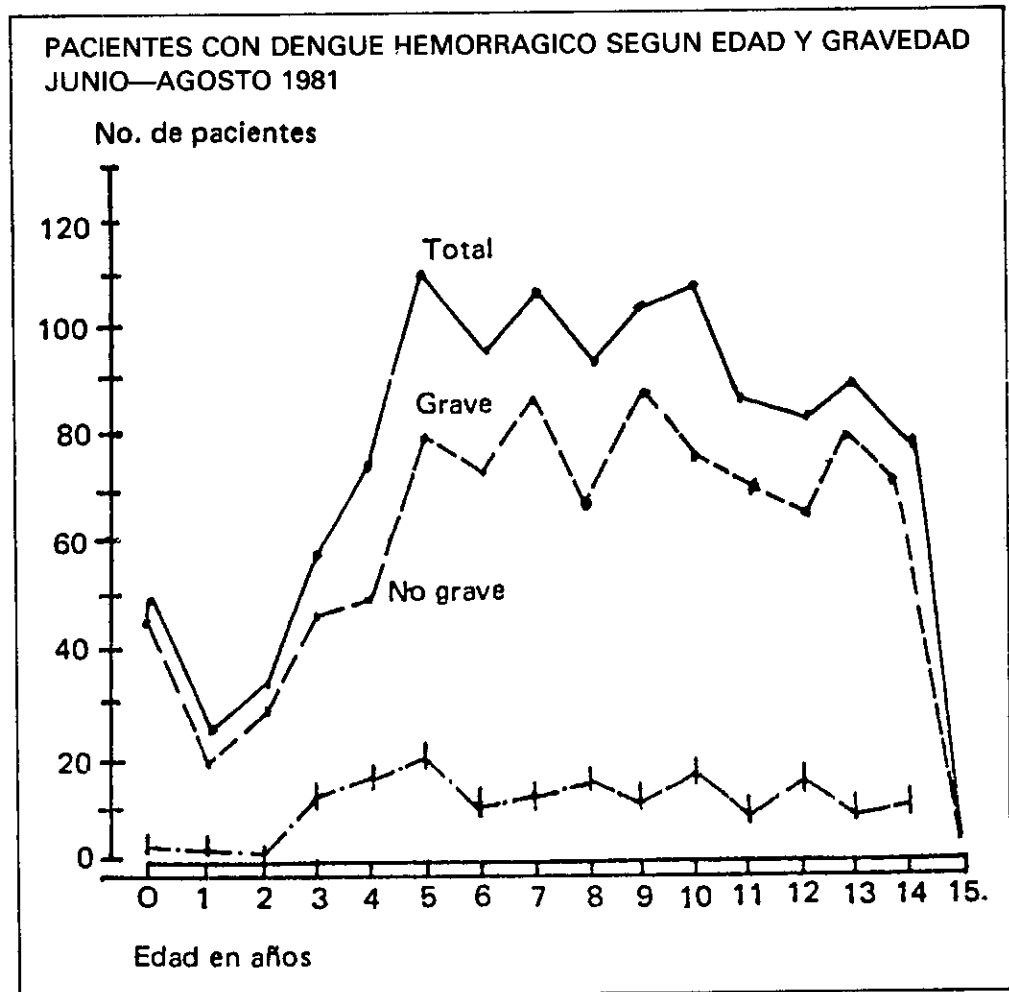


Figura 5.

figura 7. Los resultados son discutidos de acuerdo a los obtenidos por autores cubanos o de otros países y en ocasiones se presentan algunas consideraciones sobre semiogénesis. Reconocemos que considerar en el cuadro clínico de la enfermedad una primera etapa "febril" y otra "crítica" puede ser algo esquemático, pero contribuye a que el médico esté consciente del momento de mayor peligro para el paciente.

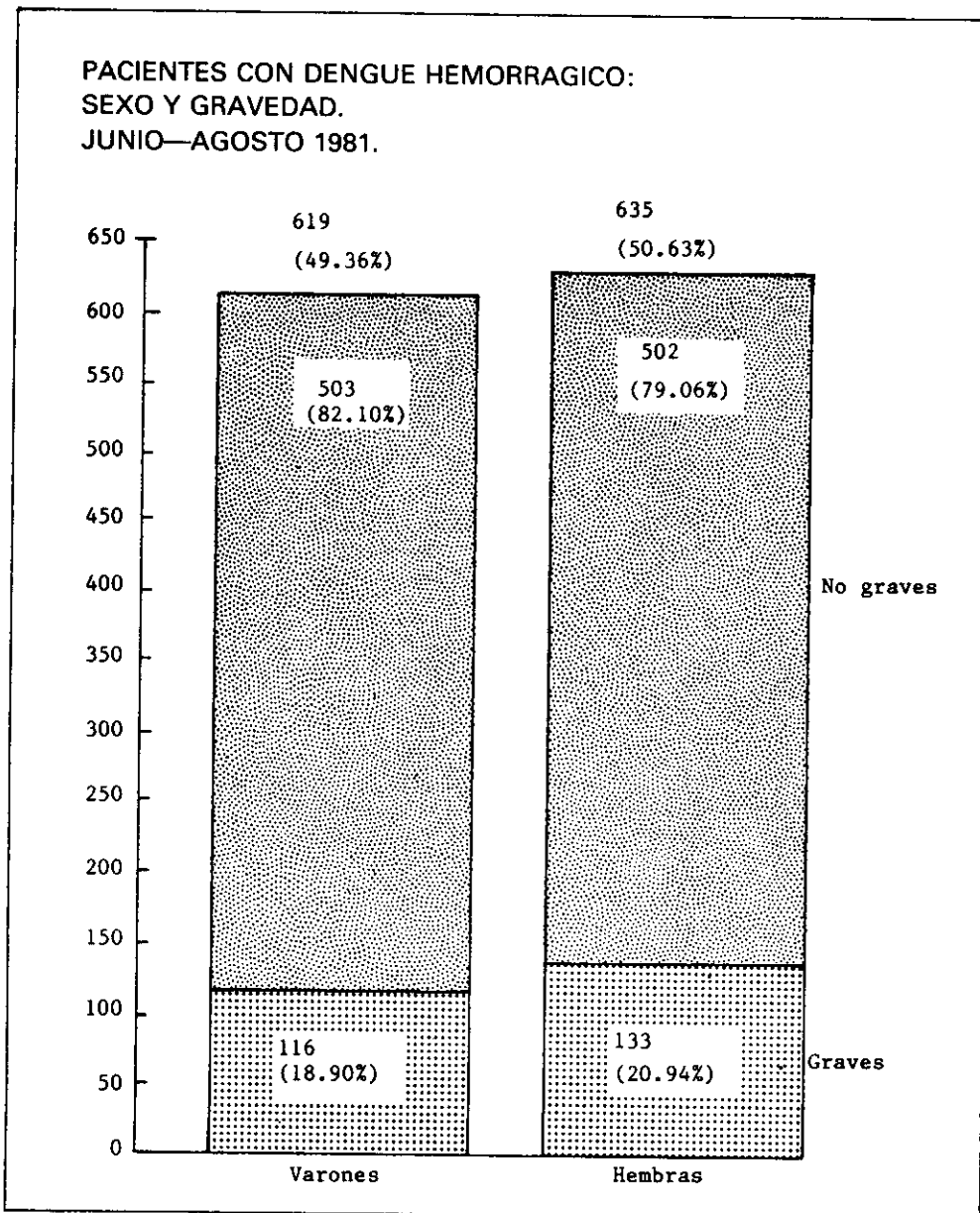


Figura 6.

DENGUE HEMORRAGICO: PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLINICAS Y RADIOLOGICAS JUNIO—AGOSTO 1981.

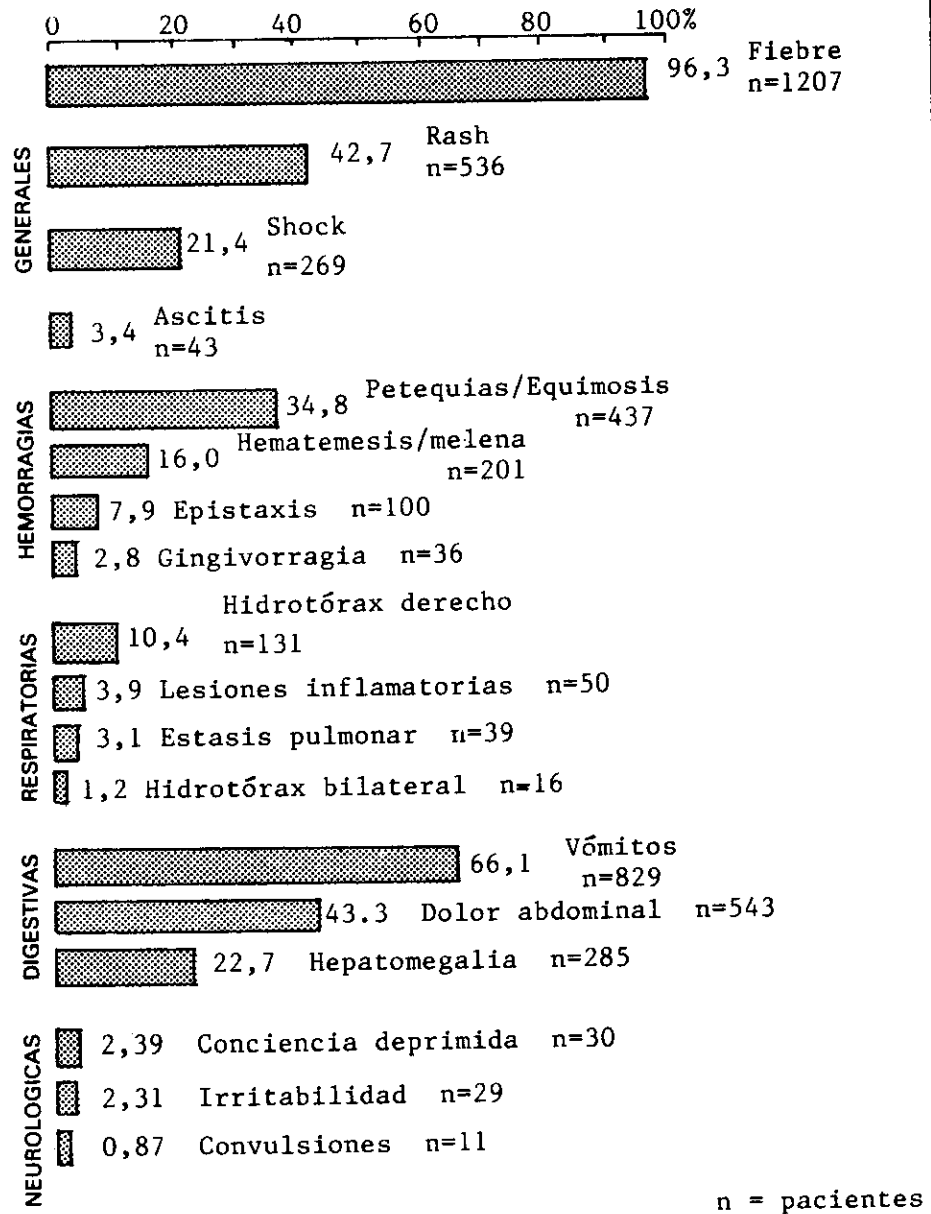


Figura 7.

## Etapa febril

La **fiebre** fue el signo más frecuentemente encontrado en nuestros pacientes, tal como han referido otros investigadores (96-98). Se apreció en el 96,3% de los ingresados, pero en realidad estuvo presente en la totalidad de los mismos, pues en ocasiones la habían tenido en el período previo a la hospitalización. Su duración fue variable, de 1 a 7 o más días, pero de 3 a 4 días estuvo presente la mayoría de las veces (44,9%). La Hoz Banks y Rojo Concepción (96,99) encontraron una duración de 4-7 días como promedio en la muestra por ellos estudiada y refieren que predominaron las temperaturas altas de inicio (39°C o más) aunque después su curso dependió mucho de las medidas antitérmicas. Las referencias internacionales coinciden, en general, en estos aspectos (46).

Las **manifestaciones generales** asociadas a la fiebre durante el estadio inicial de la FHD son indistinguibles de las del dengue clásico, tales como cefalea (a veces, dolor retro-orbitario referido por el niño mayor) y dolores osteo-mioarticulares. Hay que señalar que los niños no parecen experimentar estos últimos con la misma intensidad que los adultos, aunque sí se les aprecia adinámicos y anoréxicos. Estudios de microscopía electrónica en el tejido muscular de animales de experimentación parecen demostrar fragmentos de virus en los mismos (100).

También los **vómitos**, presentes en el 66,1% de nuestros pacientes, fueron manifestaciones asociadas al período febril de la enfermedad, independientemente que ésta evolucionara o no con posterioridad hacia el síndrome de shock por dengue.

Otros estudios realizados durante la misma epidemia dieron cifras un poco mayores (de 73,7 a 83,9%) (96-98). Cohen y Halstead han referido este síntoma como frecuente en la FHD y raro en el dengue clásico (101). Metselaar, al describir el brote de dengue clásico de las Islas Seychelles de 1976 ha considerado a los vómitos como "relativamente raros" (64).

El 42,7% de nuestros pacientes presentó **erupción**, la cual apareció en las primeras 48 horas más de la mitad de las veces y había desaparecido al cuarto día de la enfermedad en el 83,4%. otros investigadores cubanos encontraron su incidencia entre 30,9% y 51,7% en niños (98 y 102) y 32,5% en adultos (103). El cubano Agramonte describía así la erupción del dengue en La Habana, hace más de 80 años: "del segundo al cuarto día, el aspecto eritematoso de la piel, que puede haberse observado desde el principio del ataque, se convierte en una erupción bien definida de carácter máculo-papulosa y miliar . . . No es muy aparente en la cara, exceptuando algunas veces la frente. En algunos casos dura dos o tres días, quizás cuatro, pero generalmente permanece bien visible nada más que por 48 horas".

En nuestra experiencia, **las manifestaciones respiratorias altas** fueron infrecuentes. En la casuística de La Hoz y Rojo Concepción no excedió del 10% los pacientes que tuvieron molestias faríngeas. Algunos autores han encontrado elevado porcentaje de estos síntomas, lo cual Gubler ha atribuido a la coexistencia de otros virus (35). Otros signos escasamente encontrados en nuestra investigación fueron las **adeno-**

patías y la **esplenomegalia**. Riverón no las menciona (102) y Rojo refiere 10 y 3% respectivamente (99). Alvarez y Menéndez (96) refieren 11,4% de adenopatías en niños y para Espinosa Brito, el 22,12% de sus pacientes adultos presentó este signo (103). En otros países, se ha referido esplenomegalia asociada a dengue (104); no sabemos si esto haya estado determinado por características individuales o epidemiológicas propias de cada región.

### **Etapas Críticas**

La **hepatomegalia** en la FHD es quizás uno de los aspectos clínicos que ha sido objeto de la mayor discusión. Referido en Filipinas como "hallazgo no usual" (105), constituye para otros (106) un "signo de los más comunes". Así, en Tailandia se describió su presencia en el 90% de los enfermos de dengue. Otros autores extranjeros sitúan su frecuencia en 58,7 y 63% (104, 107). En nuestro país, después de la epidemia de 1981, los informes de diferentes investigadores refieren cifras tan diversas como 8,28% (103), 44,7% (102), 59,4% (96) y 90,8% (298). Es posible que el dato obtenido ha dependido en gran medida del momento en que se examina al enfermo o de características particulares, étnicas o higiénico-epidemiológicas de diferentes regiones del mundo. Pero nos parece que la explicación fundamental para tal contradicción está en la propia semiogénesis y el semiodiagnóstico de la hepatomegalia en la FHD. En nuestro caso, después de compararse el dato clínico con el de anatomía patológica pudo apreciarse: primero, que el aparente aumento de volumen de la glándula hepática que el médico recogía al examen físico y expresaba en centímetros o traveses de dedo por debajo del reborde costal no se correspondía con el verdadero tamaño y peso del hígado; probablemente la presencia de edema retroperitoneal, hidrotórax y ascitis haya influido negativamente en la calidad del dato clínico. Segundo, que el peso del hígado fue superior o inferior al peso normal para la edad del paciente en dependencia del predominio de determinadas lesiones hepáticas: la necrosis que lo disminuye o las hemorragias y degeneración grasa que lo aumenta. El daño hepático se asoció con frecuencia a aumento de enzimas que expresaban citólisis, pero muy raramente constatamos ictericia.

En cualquier infección aguda en la edad pediátrica puede encontrarse aumento del hígado y el Manual de la OMS (46) refiere que "el hígado es usual y tempranamente palpable en la fase febril de la FHD" . . . aunque "la hepatomegalia es más frecuente en los casos de shock". Según nuestros resultados, la hepatomegalia se instaló durante el shock o en las horas siguientes en la inmensa mayoría de las veces. Esto, unido a lo anteriormente expresado, nos permite proponer que su hallazgo en el curso de la enfermedad (sobre todo, asociado a otros signos) significa fundamentalmente desplazamiento del hígado respecto a su sitio habitual por el acúmulo de líquido extravasado a causa del aumento de la permeabilidad vascular.

El **dolor abdominal** intenso o mantenido también lo vimos asociado al período de la defervescencia febril e instalación del shock. Esta asociación entre dolor abdominal y shock ha sido referida anteriormente (116). En Filipinas, algunos le han dado importancia por cuanto precede a la hemorragia gastrointestinal (105) y otros (108) por considerarlo "signo de peligro". La frecuencia de este síntoma en nuestra serie

(43,3%) revela que es frecuente en esta enfermedad y que, de acuerdo a la etapa en que se presente, a su intensidad y a los signos acompañantes debemos darle una importancia diferencial. Aunque es la regla que aparezca en la etapa en que se manifiesta la hepatomegalia, hemos constatado que la instalación de ambos signos no es coincidente la mayoría de las veces, por lo cual no es correcto atribuirlo a una distensión de la cápsula de Glisson. Más correcto es atribuir el dolor epigástrico a la estimulación de plexos nerviosos por la distensión del espacio retroperitoneal a causa del edema que resulta del escape o extravasación capilar. Es conocido por pediatras y nefrólogos pediatras que algunos niños nefróticos refieren dolor abdominal en períodos de descompensación, cuando se está instalando el edema.

Las hemorragias espontáneas han sido para muchos lo más llamativo de esta enfermedad al punto de darle nombre. Estuvieron presentes de alguna manera en el 64% de nuestros pacientes, cifra semejante al 61,4% que informa Rojo Concepción. Todos coinciden en que las petequias son la manifestación hemorrágica más frecuente. Mucho más molestas y alarmantes para los pacientes y familiares son la epistaxis, gingivorragias, hematurias o hemorragias por las punturas. Sin embargo, el punto de discusión es el de la hemorragia del tracto digestivo alto (hematemesis) y su relación con el shock y la hemoconcentración. En nuestro estudio se pudo apreciar que la hematemesis se presentó indistintamente desde el primero al séptimo día de la enfermedad y tanto en el grado II de la misma como en los grados III y IV. En la génesis de las hemorragias en la FHD participan diversos mecanismos, como se ha dicho. Es evidente que no tiene necesariamente que presentar shock aquéllos que tienen hematemesis o viceversa.

Por otra parte, algunos factores patogénicos son comunes para las hemorragias y el shock. Por esto, no es de extrañar que en nuestra casuística existiera una asociación creciente entre hematemesis, dolor abdominal y shock, según se considerarán los enfermos de los grados III y IV (ver capítulo sobre diagnóstico).

Se ha dicho que la hematemesis y otras hemorragias mayores se instalan o empeoran después del shock (61) o cuando éste se hace prolongado (96) y, sin embargo, se han descrito casos de dengue que fallecieron sin haber presentado hemorragias (69). Bravo reconstruyó la historia natural de la enfermedad de los pacientes menores de 15 años que fallecieron de FHD en Cuba en 1981. Encontró que el tercer día de enfermedad era el de las manifestaciones hemorrágicas más revelantes; el cuarto día fue el del shock y el quinto día, el día de la muerte. De los 72 niños por él estudiados, el 31% presentó colapso vascular periférico como cuadro clínico predominante sobre el cuadro hemorrágico, mientras que lo contrario sucedió el 69% de las veces restantes (302). Al parecer, se trata de diferencias secundarias dentro de un mecanismo patogénico único, pero multifactorial, que se expresa clínicamente en forma muy rica y diversa.

El shock se instaló después de la caída de la fiebre el 76,5% de las veces (fig. 8). Casi siempre fue inmediatamente después de cesar ésta o en las 24 horas siguientes. Esto sucedió el 65% de las veces entre el tercero y quinto día de enfermedad (fig. 9).

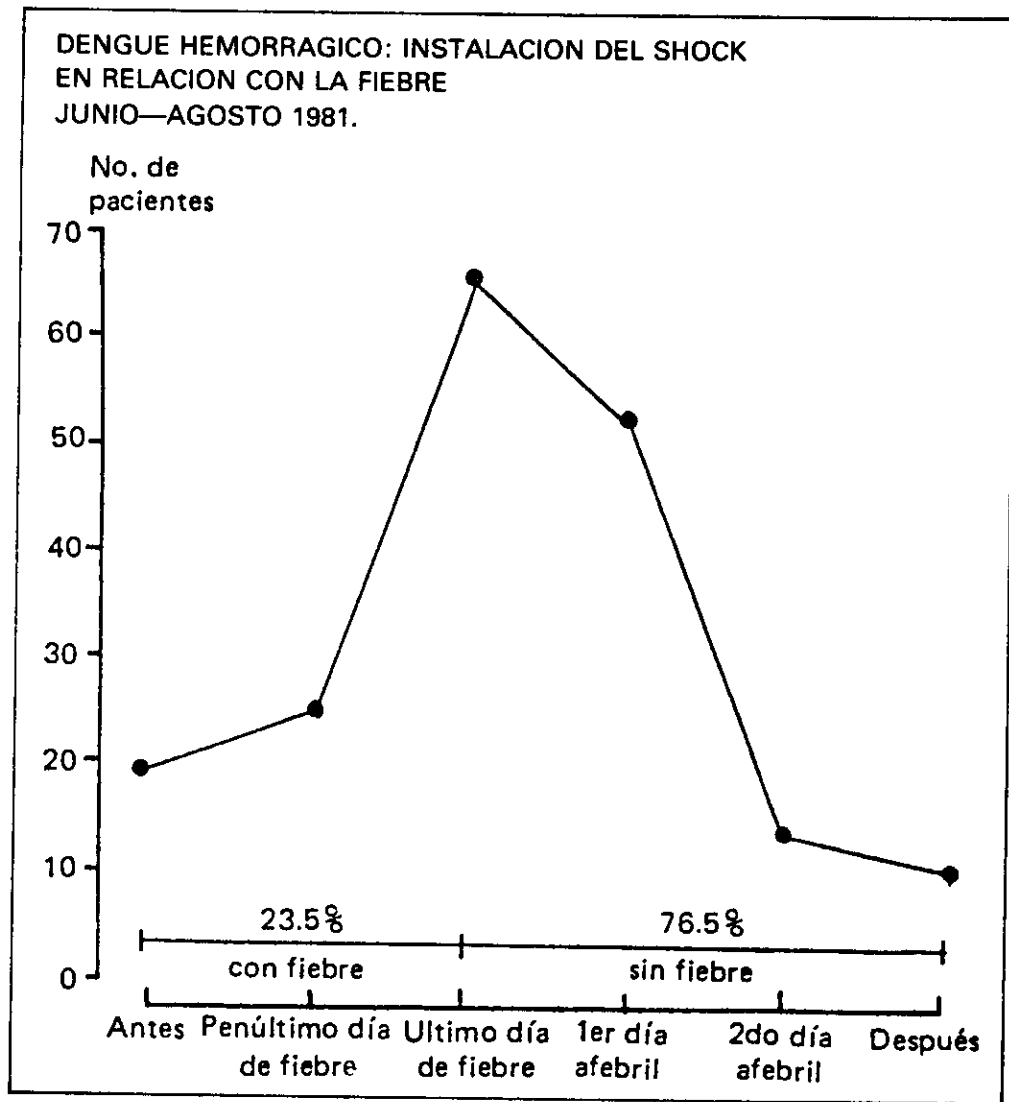


Figura 8.

Para Rojo y colaboradores ésto ocurrió a los 4-7 días de enfermedad (99). En nuestra experiencia y en la de otros investigadores nacionales (97, 98) y extranjeros (104), alrededor de la quinta parte de los ingresados tuvieron shock. La instalación generalmente fue brusca, asociada a la sudoración propia de la defervescencia febril, a veces en pacientes que habían tenido ya otras pérdidas, por ejemplo, vómitos muy frecuentes. En ocasiones, en ese momento, una lipotimia expresó la disminución en la cantidad de sangre que llegaba al cerebro. Como señaló Nimmannytia, un grupo de pacientes no desarrolla inicialmente hipotensión, pero las extremidades frías, la cianosis distal y la taquisfigmia delatan la insuficiencia vascular periférica. Frecuentemente, en esta etapa la tensión arterial (TA) diferencial es  $< 20$  mm Hg.

**DENGUE HEMORRAGICO: INSTALACION DEL SHOCK  
SEGUN DIA DE LA ENFERMEDAD  
JUNIO—AGOSTO 1981.**

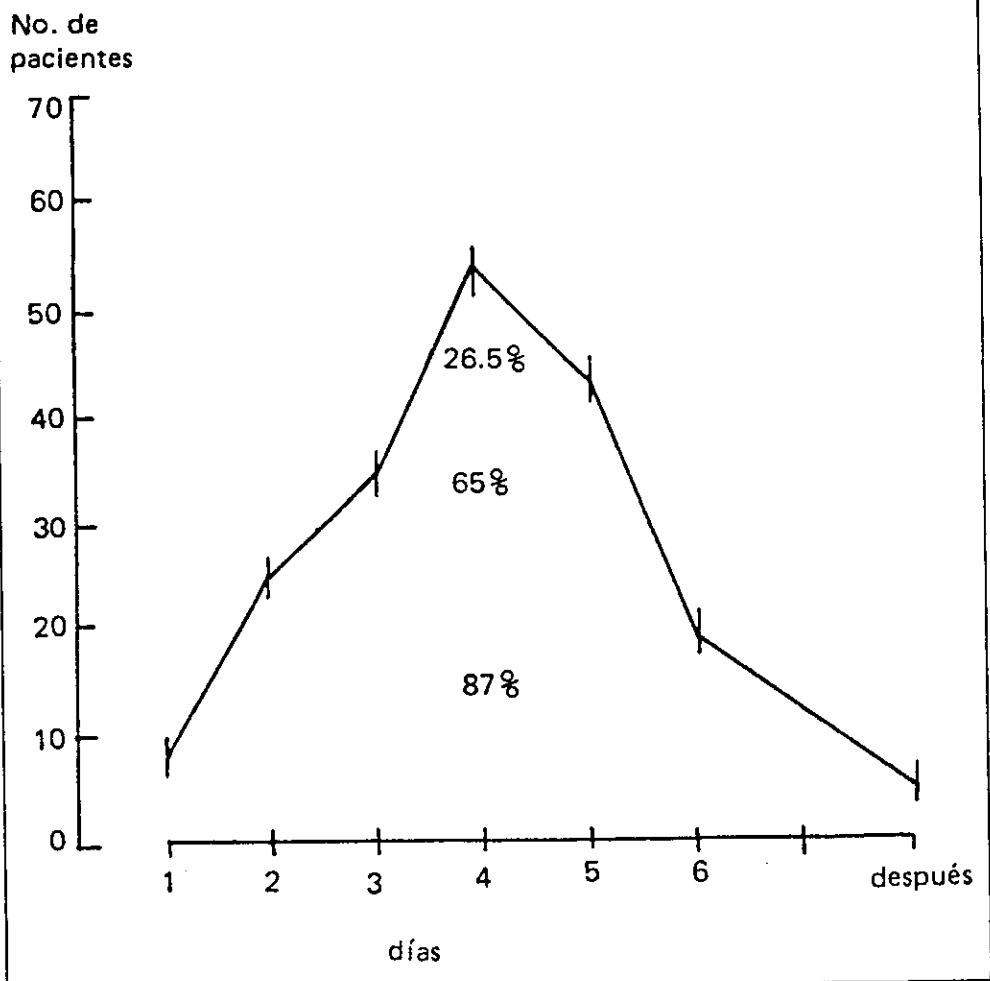


Figura 9.

Después la hipotensión se agrava (< 60 mm Hg la presión sistólica) hasta hacerse francamente imperceptible.

Casi siempre (87,5%) el shock duró menos de 24 horas. Fue prolongado o recurrente y duró de 24 a 47 horas el 12% y solamente un paciente (0,5%) mantuvo este estado más allá de 48 horas (fig. 10). El 34,5% de los pacientes tuvo hidrotórax asociado al shock y un 16,5% tuvo hemorragia importante asociada. El hematocrito se constató elevado en la mayoría de las ocasiones (57%) aunque otras veces (36%)

permaneció normal o bajo (2%). La intensa y rápida terapéutica de reemplazo pensamos que haya modificado estos resultados en muchos casos. A los criterios de laboratorio para considerar la hemoconcentración debemos agregar los criterios clínicos (hidrotórax, ascitis o ambos). Cumpliendo lo anterior la cifra de hemoconcentración asciende al 77,8% de los pacientes de grado III y al 82,9% de los pacientes de grado IV. Aunque raros, se han descrito casos de FHD sin hipovolemia (110).

La trombocitopenia, elemento característico de esta enfermedad, fue más acentuada en el momento de la instalación del shock. Deberá aclararse en el futuro si los factores inmunológicos que llevan al shock son los mismos capaces de lisar las plaquetas o si éstas, al destruirse, producen o acentúan el shock, o ambas cosas. Se ha demostrado que las plaquetas pueden liberar aminas vasoactivas que aumentan la permeabilidad vascular (111). Está descrita la liberación, por parte de las plaquetas agregadas, de endoperóxidos, los cuales pueden aumentar la permeabilidad vascular (112). Los leucocitos sensibilizados pueden también liberar un factor soluble que se ha denominado factor activador plaquetario (PAF) o más modernamente AGEPC (acetil gliceril ester fosforicolina).

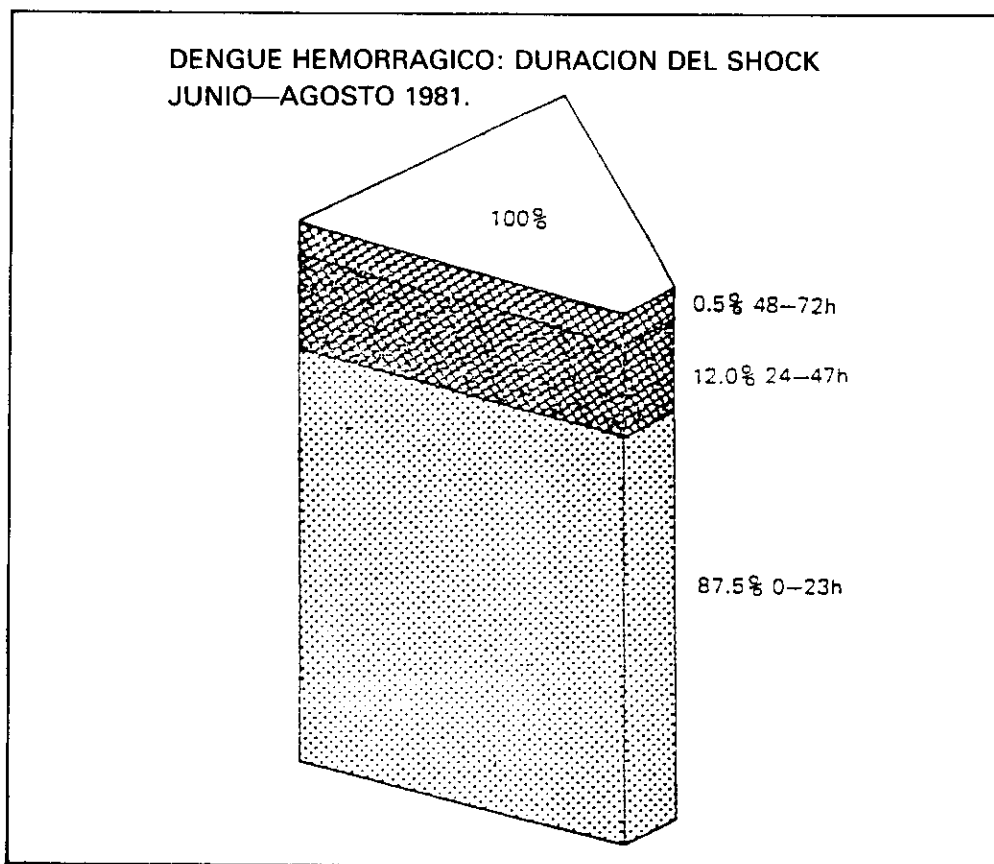


Figura 10.

Otras alteraciones bioquímicas están presentes asociadas al shock: hiponatremia e hipoproteinemia, principalmente; también acidosis metabólica e hiperpotasemia si éste se prolonga. En nuestro medio pudimos constatar lo primero con relativa frecuencia, no así lo último (la hiperkaliemia); lo atribuimos a la rapidez con que se trató el shock.

Las **manifestaciones neurológicas** en la FHD se consideran inusuales (46). Solamente el 2,39% de los pacientes por nosotros estudiado presentó depresión de la conciencia (30 niños), el 2,31% mostró irritabilidad (29 niños) y el 0,87% tuvo convulsiones (11 niños). En los estudios necrópsicos hubo escasez de hallazgos anatómopatológicos en el SNC de los fallecidos: no encefalitis, escaso edema y hemorragias sólo focales. Todos los que fallecieron, sin embargo, habían presentado irritabilidad y depresión de la conciencia y casi la mitad presentó convulsiones. La hipoxemia fue el elemento metabólico asociado a estos signos.

En la literatura médica internacional hay autores que hacen referencia a tetraparesia espástica en el curso de la FHD (113), opistótonos (88) y cuadros de "gran sufrimiento neuroencefálico" (114) en niños del Sudeste Asiático. Venzon menciona que el 4,1% de sus pacientes durante la epidemia de FHD en Filipinas tuvo convulsiones (115) y Halstead, refiriéndose a la epidemia de 1963 en Viet Nam del Sur señala que "la alteración de la conciencia puede ser un síntoma importante de afectación del SNC", pero que "no es un síntoma constante" (116). Algunos hablan de letargia (117) con examen neurológico negativo y otros (61) han referido el coma, a veces coincidiendo con hemorragia intracraneana. Las cifras bajas de manifestaciones neurológicas en niños durante la última epidemia atendidos en nuestro centro coincide con los resultados de otros hospitales pediátricos de La Habana (96, 97). Inclusive los pacientes mencionados en el Sudeste Asiático también representan una exigua minoría si recordamos que las epidemias de FHD en esos países incluyeron decenas de miles o cientos de miles de pacientes cada año. Y debido a las pobres condiciones en la asistencia médica que tienen esos pueblos no es posible excluir factores como ingreso tardío e insuficiente tratamiento de las complicaciones en la producción de las manifestaciones neurológicas mencionadas.

En nuestro país, al menos, consideramos que tales manifestaciones no fueron por efecto directo del virus dengue sino una repercusión de la afectación sistémica, fundamentalmente shock e hipoxia.

No puede soslayarse el **compromiso cardiovascular** en la FHD. Clínicamente, nuestros niños no expresaron especial alteración, pero el ECG evidenció la misma: el 73,3% de los trazados obtenidos de niños enfermos de alguna gravedad fueron anormales. Las principales observadas en los electrocardiogramas fueron: crecimiento auricular izquierdo (27,4%), taquicardia sinusal (22,5%), trastornos de la repolarización ventricular (21,8%), crecimiento de ventrículo izquierdo (17,6%) y bloqueo auriculoventricular de primer grado (16,9%). Los estudios necrópsicos no arrojaron miocarditis propiamente dicha, pero sí lesiones hemorrágicas que muy bien pudieron influir en la función cardiovascular (118). En estudio semejante realizado a 245 pacientes adultos, Fernández y col. encontraron 89 trazados patológicos (36,3%) con alteraciones, donde predominaron las de conducción y repolarización. Estos autores

atribuyeron los cambios electrocardiográficos al aumento de la permeabilidad vascular, ratificado por el edema y las lesiones hemorrágicas encontradas en el corazón de enfermos necropsiados (119). Es necesario investigar mejor este aspecto pues se han descrito muertes por dengue con fallo cardiovascular, sin hemorragias (69) y en otras fiebres hemorrágicas, como la fiebre amarilla, la lesión miocárdica hace una contribución significativa al mecanismo fisiopatológico que conduce a la hipotensión y al shock en dicha enfermedad (120).

En cuanto a los niños menores de un año, pudo establecerse una comparación entre ambas formas clínicas a esa edad. Tanto en la FHD como en el dengue clásico del recién nacido y lactante, el cuadro clínico fue semejante respecto a la fiebre, la erupción, los vómitos y las diarreas; ambas formas tuvieron un recuento leucocitario no característico, con franco predominio linfocitario y una eritrosedimentación normal. Se diferenciaron clínicamente en que la cianosis e irritabilidad fueron motivos de ingreso en la FHD; en esta forma (como en el niño mayor) se presentó algún tipo de hemorragia, así como hepatomegalia, hidrotórax y shock en algunos pacientes, lo cual no se vió en ningún neonato o lactante con dengue clásico; la mayoría de los menores de un año con FHD tuvo hemoconcentración y todos presentaron trombocitopenia (cuadros 4 y 5).

## ASPECTOS RADIOLOGICOS

El estudio radiológico de tórax realizado por Quevedo y colaboradores a 571 adultos ingresados durante la epidemia de dengue hemorrágico de 1981 en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Doctor Gustavo Aldereguía Lima", de Cienfuegos, evidenció que 42 pacientes tenían alguna alteración (7,35%). De estos, 22 (52,8%) mostraron reforzamiento de la trama broncovascular, 19 (45,2%) tuvieron derrame pleural y 6 (14,3%) manifestaron edema pulmonar y alveolar (103). En niños, la investigación realizada en igual período en el Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana por García (122) y Corteguera incluyó 211 niños ingresados con diagnóstico de FHD/SSD. El hidrotórax y el edema pulmonar fueron los hallazgos de mayor importancia.

El hidrotórax estuvo presente en todos los pacientes. Se clasificó en grados del I al IV según medición sobre la placa radiográfica obtenida en posición de Pancoast:

GRADOS		HIDROTORAX	
DERECHO	IZQUIERDO		
I	(< 25%)	96 ( 45,5)	46 ( 71,9)
II	(25-50%)	60 ( 28,4)	17 ( 26,5)
III	(50-75%)	42 ( 19,9)	1 ( 1,6)
IV	(< 75%)	13 ( 6,2)	0
TOTAL		211 (100,0)	64 (100,0)

El hidrotórax apareció entre el segundo y séptimo día (en el cuarto día apareció el mayor número de veces). Su duración osciló entre 3 y 7 días, aunque después su reabsorción fue rápida: 24-72 horas. La variedad intrapulmonar fue la forma radiológica de derrame pleural que predominó en estos pacientes. El hidrotórax unilateral (siempre derecho) fue más frecuente que el bilateral. Los autores pudieron demostrar que la intensidad del hidrotórax se relacionó directamente con la gravedad de la enfermedad y tanto su aparición como la intensidad estuvieron relacionadas con la hemoconcentración.

El edema pulmonar estuvo presente en 65 pacientes (30,8%). Lo clasificaron en tres grados: grado I, aspecto congestivo de los hilios; grado II, signos de edema perihiliar ("alas de mariposa") y grado III, lesiones hiliares y basales más o menos extensas. El edema pulmonar a veces adopta formas neumónicas o bronconeumónicas. Se instaló edema radiológicamente demostrable con más frecuencia en pacientes con hidrotórax bilateral así como en períodos de pre-shock y shock. No se encontró hidropericardio (la ecocardiografía podrá aclarar esto mejor en el futuro) ni cardiomegalia definida. El edema pulmonar en la FHD puede ser incluido entre las causas no cardiogénicas de esta entidad.

## ANATOMIA PATOLOGICA Y FISIOPATOLOGIA

No existe lesión patognomónica en la FHD (30). Entre los hallazgos macroscópicos más relevantes están las hemorragias en piel y mucosas, tracto gastrointestinal, hígado y región subendocárdica del tabique interventricular. El volumen de la hemorragia generalmente no es excesivo (30).

Se describe congestión y dilatación vascular generalizada de tejidos blandos, con edema y hemorragias focales múltiples. Los derrames con alto contenido de albúmina están presentes en las cavidades pleural y abdominal con mucha frecuencia. El microscopio de luz no es capaz de evidenciar cambios en las paredes vasculares, pero a veces se aprecia hemorragia perivascular e infiltración perivascular de linfocitos y células mononucleares (34).

El tejido linfático en la mayoría de los casos fatales ha mostrado incremento de linfocitos B. Se ha visto disminución del número de células en áreas dependientes de los linfocitos T, así como linfocitosis y linfocitofagia (30).

El hígado muestra necrosis focal, cuerpos de Councilman y necrosis hialina de las células de Kupffer. El compromiso de las glándulas suprarrenales es rara. En el riñón se han encontrado cambios proliferativos ligeros en relación con inmunocomplejos. La depresión en la médula ósea en el período inicial se recupera rápidamente cuando desaparece la fiebre (88).

## Estudio de los fallecidos: correlación clínico-patológica

A continuación exponemos los resultados del estudio necrópsico de 9 niños que fallecieron en el Hospital Pediátrico Docente "William Soler" durante la epidemia de 1981 (12).

La edad promedio de los fallecidos fue de seis años (rango de 3 a 14 años). La edad más frecuente en que ocurrió el fallecimiento fue cinco años (cuatro pacientes). En cuanto al sexo, no se apreció diferencia significativa.

Los pacientes ingresaron como promedio el día 4,2 de su enfermedad y fallecieron, como promedio, el día 6,2. Su estadía en el hospital, por tanto, promedió dos días. Sin embargo, se trató en realidad de dos grupos: uno de estadía "corta" entre 3 y 36 horas, promedio de 20 horas (seis pacientes) y otro de estadía "larga" entre tres y cuatro días (tres pacientes), con promedio de 3,6 días. Cinco de los nueve fallecidos en nuestro centro vinieron remitidos de otras unidades.

Los hallazgos anatomopatológicos de estos pacientes, en forma resumida, fueron:

1. Derrames serosos cavitarios	9/9
2. Edema pulmonar	6/9
3. Necrosis hepática focal mediozonal	9/9
4. Extensión de la necrosis hepática al centro del lobulillo	6/9
5. Hemorragia subendocárdica del ventrículo izquierdo	6/9
6. Hemorragia superficial de la mucosa gástrica	5/9
7. Grados diversos de hígado graso	7/9
8. Úlcera duodenal aguda	1/9
9. Petequias subserosas	9/9
10. Hiper celularidad glomerular ligera	4/9

La fiebre y el shock estuvieron presentes en todos los pacientes que fallecieron. En siete de los nueve, el shock se instauró a la caída de la fiebre. Siempre el shock se asoció a hemoconcentración y se diagnosticó derrame pleural en ocho y ascitis en seis, de modo que todos mostraron algún tipo de colección líquida en serosas. El edema pulmonar se presentó clínicamente en seis pacientes.

En el gráfico 11 se muestra esquemáticamente la trayectoria clínica de uno de los fallecidos: el shock recurrente en la etapa posfebril asociado a los demás elementos del síndrome de fuga capilar. La anatomía patológica macroscópica del pulmón en esta enfermedad se ilustra en la figura 12.

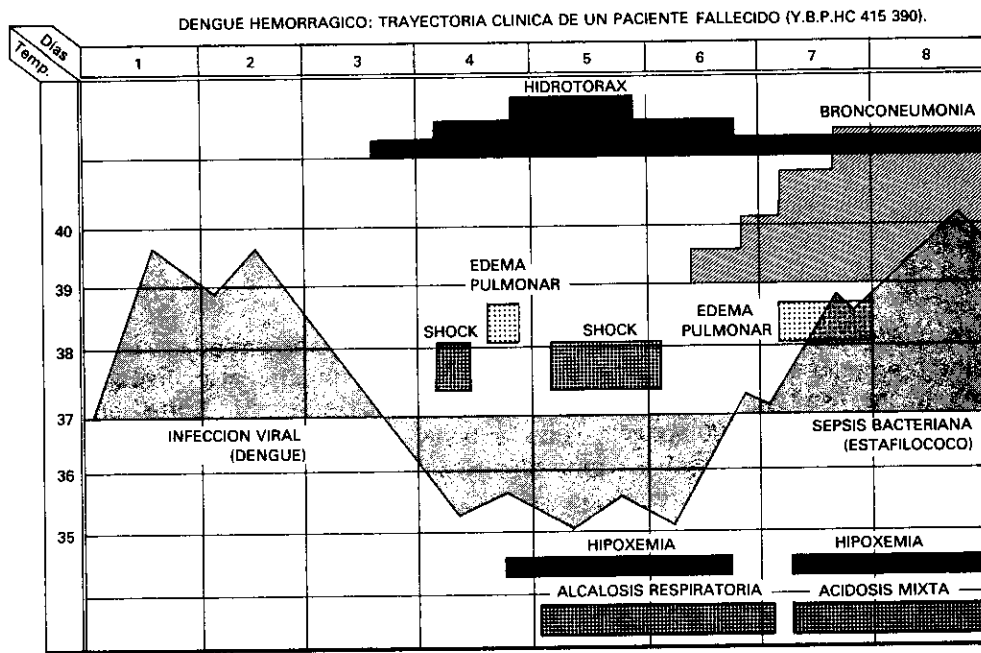


Figura 11.

La causa fundamental de los derrames y el edema pulmonar es la propia fuga capilar. Esto se demostró al correlacionar el hallazgo anatómico con el tratamiento recibido y apreciar que no siempre el gran aporte de líquido y sodio se acompañó de un gran edema pulmonar ni, por lo contrario, la administración adecuada o restringida de líquido y sodio fue capaz de impedirlo.

Resaltó la gran cantidad de proteínas en el líquido de los derrames, especialmente en dos pacientes. En algunos niños esta fuga capilar fue particularmente intensa, por lo que sospechamos que existen factores individuales que en última instancia determinan la intensidad del escape de proteínas al intersticio y determinan la evolución tórpida de algunos casos.

Respecto a la cantidad de coloides administrados a cada niño, la mayoría de los fallecidos los recibió entre 24 y 29% del total de líquidos por día. A pesar de esta cantidad importante, los derrames serosos en el tórax y la cavidad peritoneal estuvieron presentes. En el acto de la necropsia de una niña pudimos constatar en la cavidad peritoneal la presencia de masas semi-sólidas, gelatinosas, constituidas por los coloides (dextrán, albumina y plasma) que había recibido durante su estado de shock prolongado.

Casi la totalidad de los niños fallecidos tuvo hepatomegalia. No siempre se encontró relación entre la hepatomegalia clínica y el aumento del peso del hígado: dos pacientes presentaron a la palpación marcado descenso del reborde inferior del hígado y,



Figura 12. Pulmón de autopsia masivamente edematoso con numerosas petequias subpleurales.

sin embargo, el peso hepático fue normal y otro paciente, a la inversa, tuvo un hígado muy aumentado de peso con apenas dos centímetros de hígado palpable por debajo del reborde costal. Consideramos, por tanto, que en el dengue hemorrágico el clínico no puede tener un dato semiológico de calidad respecto al tamaño del hígado, pues la presencia del derrame pleural y la ascitis se lo impiden.

Los estudios de laboratorio para investigar la función hepática evidenciaron diversos grados de citólisis, incluidos dos pacientes con cifras muy elevadas de deshidrogenasa láctica.

Los **resultados gasométricos** fueron los siguientes: hipoxemia en seis de los nueve pacientes, la cual estuvo asociada con una acidosis metabólica o con una alcalosis respiratoria.

Cuando los pacientes no podían hiperventilar por neumonía, edema o hemorragia pulmonar, caían en una acidosis mixta. En nuestros pacientes, consideramos que la hipoxemia estuvo determinada por varias causas, incluido el shock, en el cual hay una baja cantidad de oxígeno disponible, al existir una disminución en el flujo sanguíneo efectivo y una inadecuada perfusión hística. Se producía entonces una alteración en el metabolismo oxidativo y por tanto una activación del paso anaeróbico piruvato-lactato con una producción excesiva de ácido láctico que ocasionaba una acidosis metabólica. Debemos señalar que la acidosis metabólica observada en nuestros pacientes en estadio final se asoció en algunas ocasiones con sepsis bacterianas sobreañadidas.

Salvo cuando la hipoxemia se debió a una hipoventilación primaria, apareció una compensación para la presión disminuida de oxígeno arterial a través del mecanismo de la hiperventilación. Como resultado de la hiperventilación, la  $p\text{CO}_2$  alveolar y el ácido carbónico del plasma descienden, mientras que la saturación de oxígeno en las arterias aumenta. En otras palabras, se sacrifica la  $p\text{CO}_2$  en aras de la  $p\text{O}_2$  y aparece así una alcalosis respiratoria.

Las **manifestaciones neurológicas** fueron casi constantes en los niños que después fallecieron: irritabilidad y depresión de la conciencia. Aparecieron convulsiones en cuatro pacientes. La hipoxemia fue el elemento metabólico asociado con estos signos.

La hematemesis fue la **manifestación hemorrágica** más constante y significativa en los fallecidos. Se correlacionó en un solo paciente con un úlcus péptico; el resto presentó sangrado difuso de la mucosa gástrica.

Tanto los ganglios linfáticos como el bazo de nuestros pacientes fallecidos mostraron una disminución del número de linfocitos. A pesar de esto los bazos tuvieron un peso normal o discretamente aumentado por éstasis o congestión.

Al realizarse electroforesis de proteínas a los líquidos presentes en diversas cavidades serosas de los niños fallecidos, se obtuvieron los siguientes resultados:

Dosificación de Gammaglobulina en:	Pacientes		
a) Líquido pleural (hemitórax derecho)	0,42	0,76	0,57*
b) Líquido pleural (hemitórax izquierdo)	0,13	0,40	0,97
c) Líquido ascítico	0,11	1,04	0,48
d) Suero	0,54	0,52	0,71

\*gramos x 100 ml.

Mediante inmunolectroforesis, se comprobó que las Ig extravasadas eran G, A y M.

Los pacientes con formas graves de dengue hemorrágico son propensos a la infección bacteriana por el shock, el edema pulmonar y la excesiva manipulación a que son sometidos. Así, cinco pacientes fallecidos tuvieron neumonía bacteriana, en ocasiones con evidencia de sepsis generalizada. En la mayoría de los pacientes se trataba de una infección por gérmenes gram negativos. La hemorragia pulmonar estuvo asociada en todos los pacientes a la sepsis bacteriana, específicamente con neumonía. Solamente un niño tuvo hemorragia pulmonar sin estar infectado secundariamente y se trató de una hemorragia escasa, más bien un hallazgo de autopsia.

A su vez, es conocido que la sepsis favorece al mecanismo de extravasación capilar, shock y edema pulmonar lo que agrava el cuadro inicial o hace que el paciente recaiga y empeore.

Desde el punto de vista electrocardiográfico, a seis pacientes fallecidos se les realizó uno o más ECG, y sus principales alteraciones fueron:

- Ritmos sinusales anormales en seis.
- Algún tipo de bloqueo en la conducción auriculoventricular en cinco.
- Dos mostraron trastornos de la repolarización ventricular.
- Tres tuvieron signos de crecimiento auricular izquierdo y uno de ellos crecimiento ventricular derecho asociado.

En el estudio anatomopatológico no se encontraron signos de miocarditis. Tampoco existió aumento del peso cardíaco excepto en dos pacientes; uno de ellos presentaba una fibroelastosis.

En seis de los nueve fallecidos se apreció hemorragia endocárdica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Este fue focal en cinco (figura 13) y universal en uno (figura 14). Se describió como focal la presencia de hemorragias pequeñas, circunscritas, que parecían respetar el sistema de conducción. Todos los marcapasos permanecieron normales.

Al estudiarse minuciosamente los cortes seriados de la parte membranosa del tabique, ya procesados y coloreados, pudo precisarse que estas hemorragias podían encontrarse en el sistema de conducción, alrededor del mismo o en ambas localizaciones. Esto último ocurrió en dos pacientes. Uno de ellos falleció por neumonía y edema pulmonar al cuarto día de estadía y, a pesar de lo referido, la hemorragia cardíaca no parece haber decidido su muerte.

El otro paciente, sin embargo, falleció apenas a las 24 horas de ingresado, cuando ya había desaparecido el shock y no tenía signos de edema pulmonar ni sepsis, por lo cual su muerte resultó inesperada para los facultativos que lo atendían en ese momento. Un ECG realizado unas horas antes mostraba una taquicardia paroxística, con bloqueo fascicular anterior izquierdo. La figura 15 muestra una hemorragia del tabique interauricular, con una probable interrupción del impulso que viene del marcapaso y que da lugar a la taquicardia paroxística referida, mientras en la porción membranosa del tabique interventricular se aprecia una hemorragia que aún respeta el nódulo interventricular. En otros cortes pudo apreciarse que la lesión hemorrágica llegó al nódulo y provocó el paro cardíaco irreversible. La figura 16 muestra la necrosis hemorrágica del nódulo y a éste disgregado en fragmentos o islotes.



Figura 13. Hemorragia endocárdica y subendocárdica de ventrículo izquierdo.

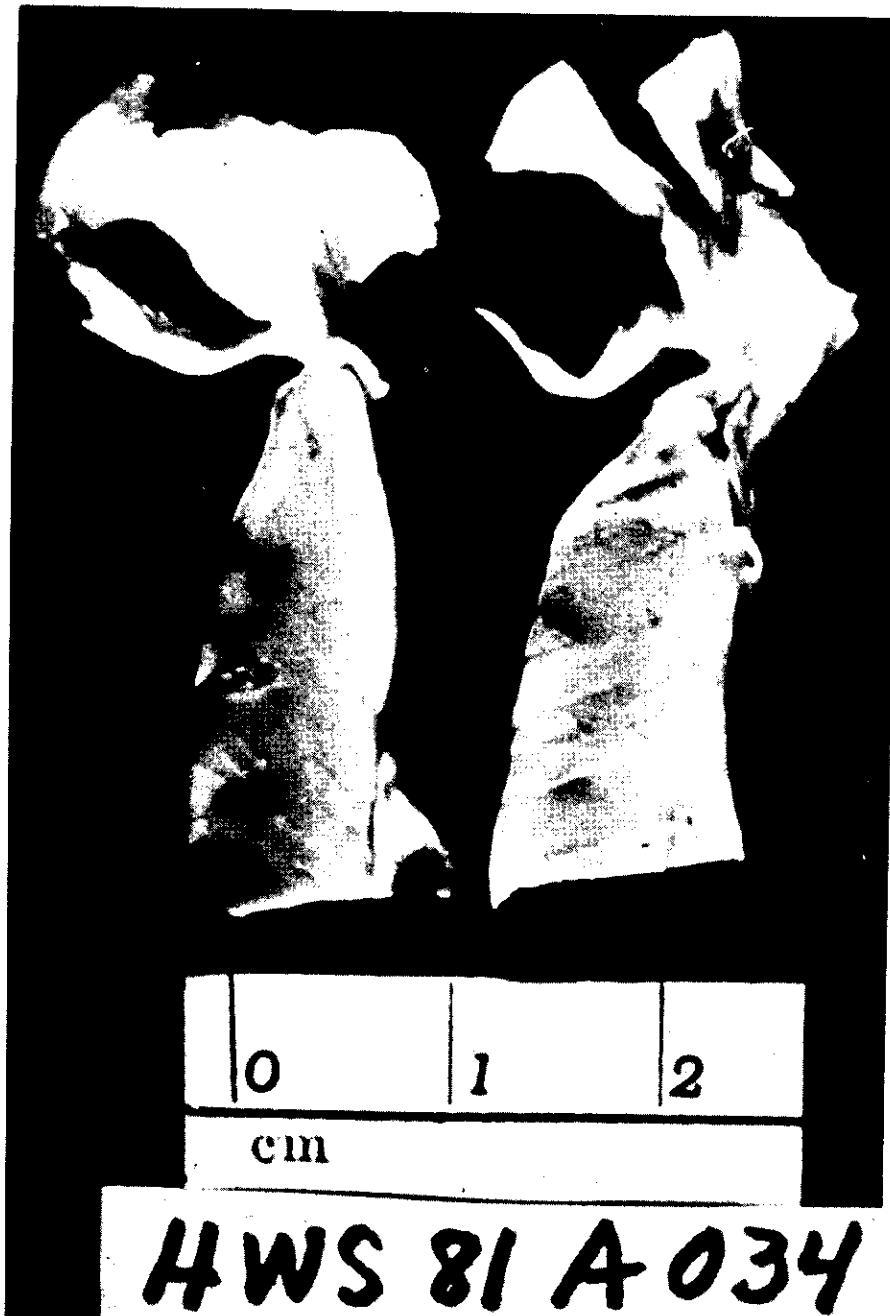


Figura 14. Múltiples hemorragias focales apreciables en la porción del tabique inter-ventricular.



Figura 15. Hemorragia del tabique interauricular y hemorragia de la porción membranosa del tabique interventricular.

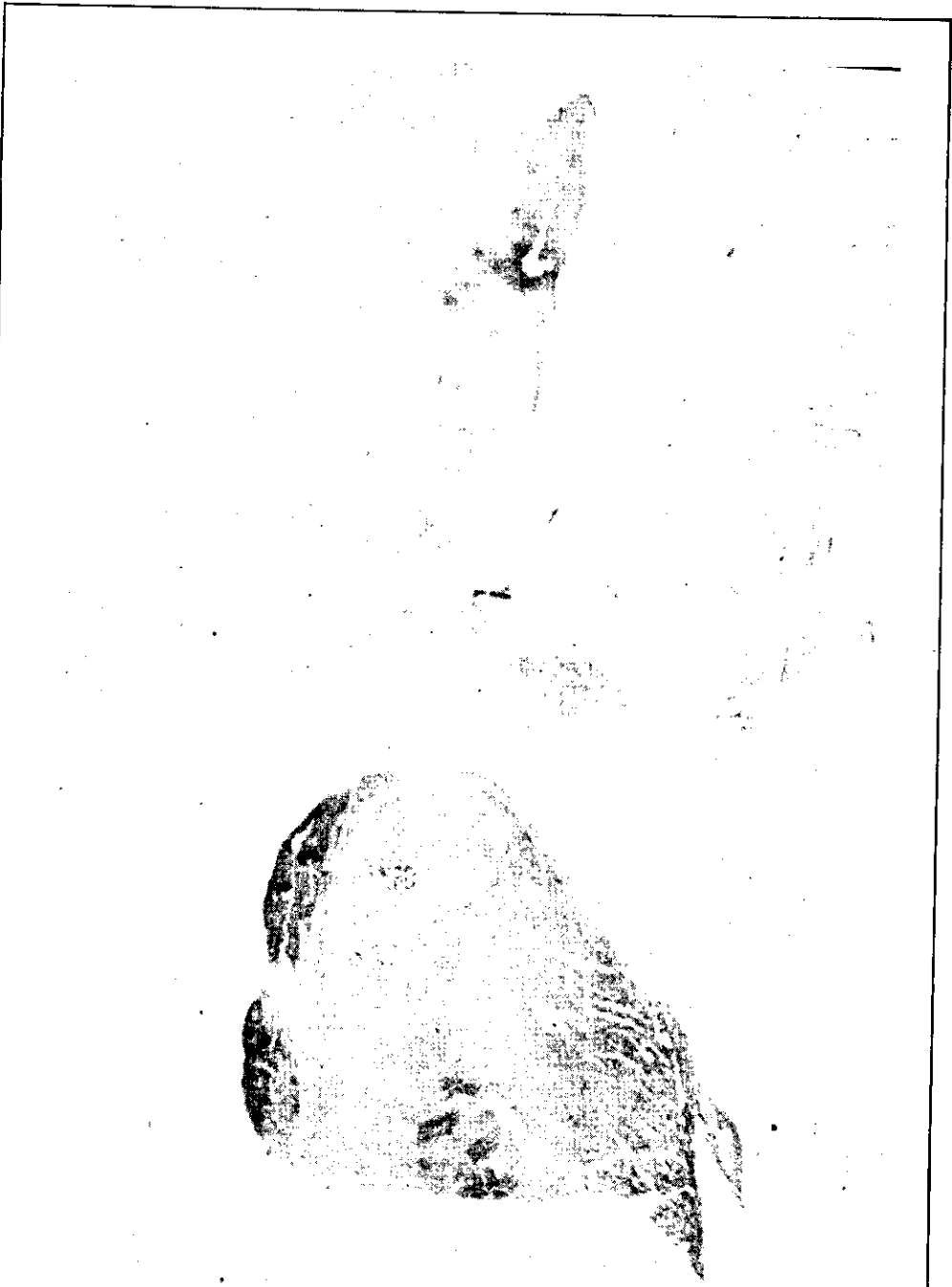


Figura 16. Hemorragia a nivel del nódulo aurículo-ventricular que provocó parada cardíaca y muerte súbita del paciente.

## Causa directa de muerte

Ningún paciente falleció por shock ni por la insuficiencia hepática. Tres fallecieron por edema pulmonar, tres por sepsis bacteriana (neumonía) y otros dos por asociación de ambos (edema y sepsis). Solamente un paciente falleció a causa de la hemorragia, la cual interfirió la transmisión del impulso cardíaco.

## COMPROMISO VISCERAL Y FISIOPATOLOGIA

### Compromiso hepático

El hígado mostró compromiso en la totalidad de los pacientes estudiados, con lesiones muy bien definidas que permiten caracterizar esta enfermedad (figuras 17, 18, 19 y 20). La necrosis hepática y la degeneración grasa estuvieron presentes siempre, aunque con variable extensión. Si bien existieron focos de necrosis en algunos pacientes, lo más típico fue la necrosis mediozonal, la cual en ocasiones se extendió al centro del lobulillo. En un paciente, la necrosis llegó a ser mucho más extensa: en banda y confluyente. También hubo variación en el hígado graso: de vacuolas pequeñas más o menos numerosas hasta diseminación celular del hígado graso en otras ocasiones, lo cual llegó a ser masivo en un paciente. En estudio semejante realizado en la provincia Holguín durante la misma epidemia, la hepatonecrosis estuvo presente en 11 de los 16 pacientes autopsiados (niños y adultos), así como hígado graso en cuatro (124).

El hígado del último paciente de nuestra serie fue observado mediante microscopía electrónica. El núcleo de los hepatocitos mostró signos de cariopícnosis precoz y otras alteraciones que traducían un daño hepático celular en etapa III irreversible (fig. 21). La ultraestructura del sistema reticuloendotelial mostró daño celular reversible (etapa I-II). No se observaron viriones de dengue.

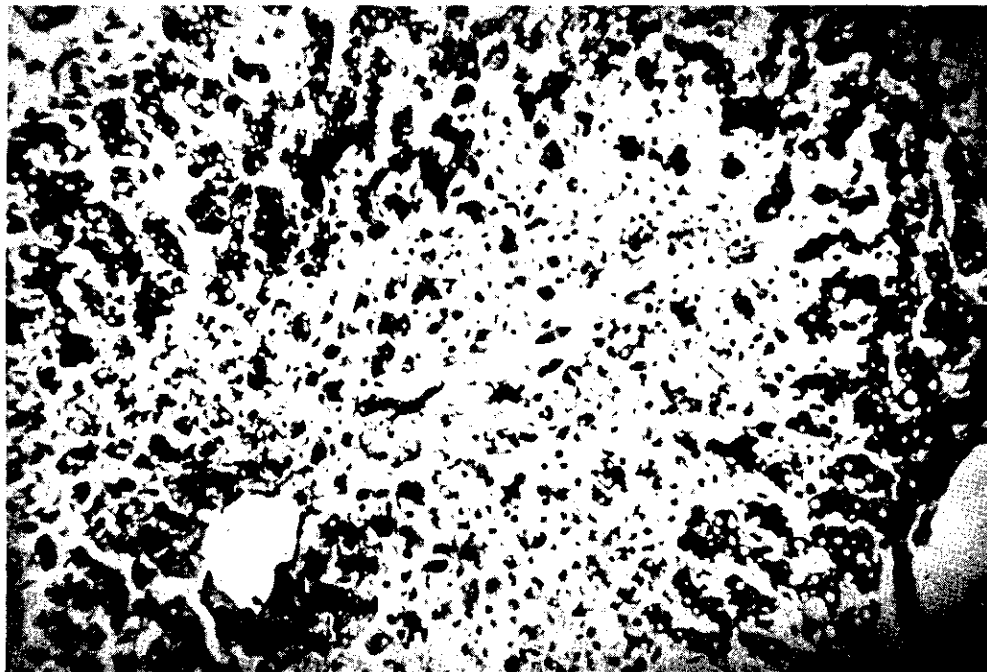
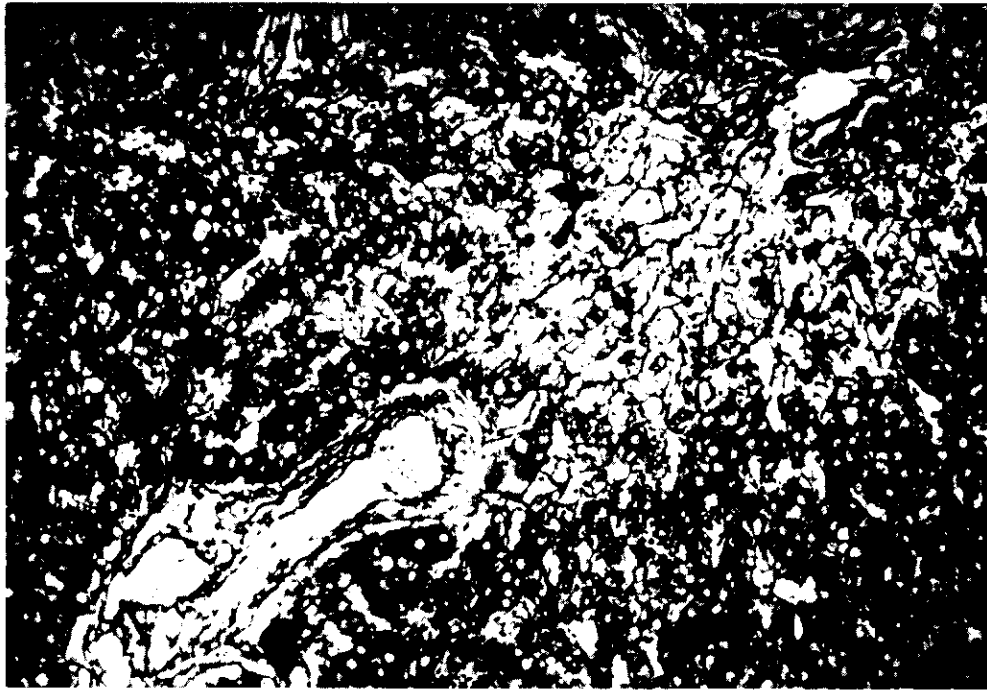
Además de la necrosis focal, la presencia de inflamación, de cuerpos de Councilman, la necrosis hialina de las células de Kupffer, la proliferación de mononucleares (y más raramente de leucocitos polinucleares) en los sinusoides y, ocasionalmente, en las áreas portales (34, 46, 119) hace recordar la imagen del hígado en la fiebre amarilla durante los primeros tres o cuatro días de enfermedad, esto es, en la fase de daño celular parenquimatoso limitado (120). Bhamarapravati ha considerado que las lesiones hepáticas son indicativas de la propia afectación viral durante ciertas fases de la enfermedad (121). Otras fiebres hemorrágicas virales, término propuesto por Gajdusek (122), sean producidas por arbovirus o por arenavirus tienen la lesión hepática como elemento constante. Tal es el caso, entre otras, de la fiebre Lassa (123, 124) y la fiebre amarilla (125). Como ya hemos señalado, nuestros pacientes mostraron signos humorales de citólisis en grado variable y el estudio mediante microscopía electrónica en un caso no permitió encontrar partícula viral (tanto en hepatocitos como en células reticuloendoteliales). En otros estudios, utilizando otros métodos, tampoco ha sido fácil poner en evidencia el virus en los órganos de los fallecidos por dengue (126, 127).



Figura 17. Lóbulo izquierdo del hígado visto por su cara inferior. Al doblar su borde con una pinza, no se produce desgarro debido a la hepatonecrosis confluyente.



Figura 18. Superficie de sección del lóbulo izquierdo del hígado, con áreas de hemorragia y necrosis.



Figuras 19 y 20. Microfotografías del hígado que muestran la necrosis mediozonal focal.

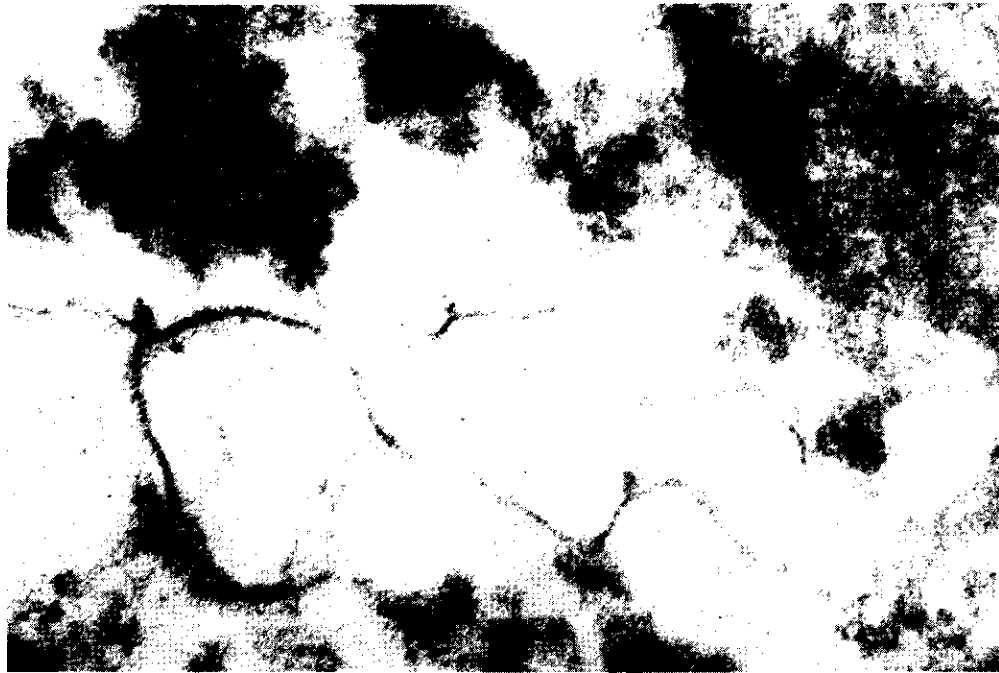


Figura 21. Ultraestructura de un hepatocito (por 10 000 aumentos). Dentro del núcleo se observa un nucleolo prominente y varios cromocentros distribuidos en la subcarioteca (cariopichnosis precoz). Mitocondrias hinchadas con disgregación de la matriz y pérdida de las crestas. Vacuola de grasa intracitoplasmática. Estas alteraciones traducen daño hepático celular en etapa III irreversible. No se aprecian viriones RNA de dengue.

### Hemorragias:

Estuvieron, presentes en todos los fallecidos, se constataron en varias localizaciones (hígado, pulmón, serosas, entre otras), pero fueron más evidentes y abundantes en el aparato digestivo. Lo anterior se expresó clínicamente en forma de hematemesis y melena. Una sola vez se asoció esto a úlcus péptico; lo encontrado en los demás pacientes fueron zonas hemorrágicas más o menos extensas (fig. 22). Solamente en un caso la pérdida de sangre fue suficientemente grande para atribuirle participación en la causa del shock. Otras veces, las hemorragias no fueron importantes. Ningún paciente fallecido de aquellos estudiado por nosotros, tuvo coagulación intravascular diseminada (CID). Todos tuvieron trombocitopenia intensa y los megacariocitos en médula ósea permanecieron íntegros el 33% de las veces y aumentados el 66% restante. Además, se apreció déficit de factores hepáticos II y V, así como el factor IX.

No hubo evidencias de coagulación intravascular diseminada (CID). Se utilizó heparina en los dos primeros pacientes fallecidos por haber sido interpretados erróneamente como meningococemia. En uno de ellos, la hemorragia llegó a ser de magnitud suficiente para atribuirle importancia como causa coadyuvante del shock.

Aunque algunos han referido depresión de todos los componentes medulares con casi ausencia de los megacariocitos (128), otros han informado que esta depresión,



Figura 22. Sufusiones hemorrágicas en la mucosa gástrica.

con carácter moderado, se presenta solamente en los primeros días de la enfermedad (días 2-4) y a expensas de las células eritroides y granulocitos, pues los megacariocitos permanecen normales en número y aspecto en dicho estadio pre-trombocitopénico (129).

La celularidad en ese mismo estudio se vió aumentada a partir del cuarto día ya en pleno período trombocitopénico, con megacariocitos aumentados en número. En nuestro país, en la investigación realizada por el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), la médula a estos pacientes le fue examinada entre el sexto y octavo día de enfermedad y se encontró integridad de los sistemas gránulo y eritropoyético, así como hiperplasia megacariopoyética en el 60% de los pacientes (95, 130). La existencia de un pequeño número de casos (13%) con hipoplasia eritro y granulopoyética refleja una persistencia de la depresión medular que es posible encontrar en los primeros días de la enfermedad (95). Algunos han dicho que la médula es otro órgano diana en esta fiebre hemorrágica (129). Desde hace más de dos décadas se han invocado como posibilidades la lesión medular directa por el virus o por productos tóxicos de la infección o mediante un proceso inmunológico (129); a favor de esto último se ha argumentado el aumento de linfocitos en médula, los linfocitos plasmocitoides atípicos y el cuadro megacariocítico que remedaba el de la púrpura trombocitopénica idiopática.

La trombocitopenia, considerada como elemento diagnóstico de la mayor importancia en esta enfermedad no parece, pues, deberse a una disminución de la producción sino a un aumento de la destrucción periférica. Se ha demostrado un acortamiento de la vida media de las plaquetas (131). Diferentes explicaciones se han dado a este fenómeno (132). En nuestro medio no pudo demostrarse la presencia de Ac antiplaquetarios (95) pero sí inmunocomplejos circulantes (ICC) (95, 133), tal como otros investigadores han señalado (134). Los receptores plaquetarios para la fracción Fc (posiblemente también para la C<sub>3</sub>) facilitarían que los ICC puedan unirse fácilmente a ellas. Esto puede ser un factor importante como causa de la trombocitopenia en la FHD/SSD (95). En esta enfermedad también existe una disfunción en la regulación trombopoyética, ya que se ha demostrado que ante el estímulo que significa la trombocitopenia, no se produce la elevación normal de los títulos de trombopoyetina sérica (Tpo). Este fenómeno ha tenido carácter transitorio y se le considera como consecuencia del daño al tejido linfoide (135), ya que tanto los macrófagos como los linfocitos son capaces de influir en la hemopoiesis (136, 137).

La CID encontrada por diversos investigadores y esgrimida como factor importante en la producción de hemorragia (114, 138, 139) se encontró poco durante la epidemia cubana de 1981 (130). Puede haber influido en ésto las medidas tomadas para el diagnóstico precoz del shock así como su tratamiento efectivo, lo cual impidió la acidosis metabólica prologada, hipoxemia mantenida, daño endotelial e hístico y microcoagulación intravascular. Otros factores que pueden contribuir al sangrado en el dengue lo constituye el daño hepático con alteración de los factores de la coagulación, así como la propia alteración de la permeabilidad vascular, expresada en forma de diapedesis.

## Compromiso Cardíaco:

El curso del dengue resulta evidente por la frecuencia con que se encuentran alteraciones electrocardiográficas en los pacientes graves. Existen informes acerca de la enfermedad cardíaca por arbovirus (miocarditis y cardiomiopatía) (140) incluyendo pacientes que sufrieron dengue. Estos autores han considerado que algunos factores asociados han podido influir negativamente en el compromiso cardíaco y mencionan la malnutrición, el alcoholismo crónico, embarazos a repetición, nuevas infecciones y otros (140). En nuestro país no existen o no tienen igual importancia estos factores y, por tanto, no resulta fácil la comparación. Sin embargo, algunos estudios cubanos han encontrado miocarditis en los enfermos fallecidos por dengue (124), lo cual no estuvo presente en la muestra por nosotros estudiada. Es conocida la acción tóxica sobre el miocardio que se produce en el curso de diversas infecciones virales (141). Las alteraciones anatomopatológicas encontradas en el corazón de nuestros pacientes fueron de tipo hemorrágico.

## Sistema Nervioso Central

Los hallazgos anatomopatológicos del **encéfalo** fueron discretos en relación a las manifestaciones clínicas neurológicas que presentaron los enfermos más graves. Las hemorragias subaracnoideas fueron solamente focales y el edema cerebral estuvo presente apenas en dos de los nueve niños fallecidos

No se encontró encefalitis en ninguno. Es comprensible, por tanto, que solamente la mitad de los cerebros estudiados tuvieran un peso superior al peso normal según la edad. Ningún paciente presentó necrosis cortical del sector H-1 (de Sommer), por lo cual podemos decir que ninguno falleció por encefalopatía anóxica.

El edema cerebral observado en escaso número de pacientes no se correspondió con la aparición del edema pulmonar, tan frecuente en los casos graves de shock por dengue. De esto inferimos que la vasculatura cerebral no participa del síndrome de fuga capilar en igual medida que los vasos pulmonares.

No se encontró coagulación intravascular diseminada en plexos coroides ni desmielinización u otro signo de daño cerebral de tipo inmunológico.

Los virus que producen el dengue son arbovirus del grupo B, al cual pertenecen también los virus de la encefalitis japonesa B, la encefalitis de San Luis y la encefalitis del Valle Murray (25). Autores de Malasia (142), República Dominicana (143), Puerto Rico (76) y Jamaica (75) mencionan casos de encefalitis asociados al dengue. Después de la epidemia cubana por DEN-1 en los años 1977 y siguientes aparecieron informes sobre algunos pacientes con meningoencefalitis relacionadas con esta infección (144, 145). Lo cierto es que no se ha confirmado que los virus dengue sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (35).

Los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados tanto a adultos (146) como a niños (147) muestran un porcentaje relativamente elevado de signos eléctricos de

sufrimiento encefálico en pacientes hospitalizados por FHD. Mompié Márquez, sin embargo, demostró que estas alteraciones en el EEG no tuvieron relación estadísticamente significativa con los antecedentes patológicos personales o familiares, con el hidrotórax, el shock ni el grado de severidad de la enfermedad (147). Pensamos que la explicación a este fenómeno debe encontrarse en alguna alteración metabólica en el curso de la enfermedad capaz de influir en la electrogénesis de estos pacientes.

También después de la epidemia de DEN-1 fueron publicados casos de polineuritis en niños (145) así como pacientes adultos con síndrome de Guillain-Barre-Strohl, mielitis transversa y síndrome hemiparético (148). Estrada Gonzalez, refiriéndose a las dos epidemias cubanas de dengue y de acuerdo a la experiencia tenida en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana, no pudo demostrar un alza importante en la ocurrencia de meningoencefalitis, parálisis facial periférica, radiculoplexitis aguda o encefalomielitis postinfecciosas durante o inmediatamente después del período epidémico (149). Sin embargo respecto a la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barre-Strohl, demuestra una coincidencia de los picos de incidencia de la misma con los períodos de ambas epidemias de dengue, por lo cual debe tenerse en cuenta este aspecto como problema de salud en el curso de epidemias virales.

### **El Riñón**

En los pacientes con FHD/SSD estudiados por nosotros, el riñón no fue uno de los órganos que mostrara mayor compromiso. Solamente algunos casos de hiper celularidad glomerular ligera. En el dengue se describe una glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos (46). En otras fiebres hemorrágicas virales, el compromiso renal es variable: desde moderado en la fiebre Lassa y fiebre amarilla hasta muy intenso en la llamada fiebre hemorrágica con síndrome renal, fiebre hemorrágica coreana o nefropatía epidémica, donde el daño renal es determinante. En esta enfermedad, tras un período inicial de fiebre, alrededor del quinto día se instala el shock, asociado a insuficiencia renal aguda y después es que aparecen las petequias hipervolemia relativa y desequilibrio hidroelectrolítico (150). En estos pacientes se han encontrado riñones aumentados de volumen, con corteza pálida y médula renal extremadamente congestionada, frecuentemente hemorrágica.

### **Sistema linforeticular**

Los ganglios linfáticos y los bazo de los niños fallecidos por FHD/SSD mostraron una depleción linfoide en los territorios T. En otro estudio necrópsico llevado a cabo en 100 niños fallecidos por esta enfermedad en Birmania se apreció atrofia aguda del timo, así como atrofia y depleción de células en las vainas linfáticas periarteriales del bazo y áreas paracorticales de los ganglios linfáticos (151), o sea, las áreas timo-dependientes. Otros estudios también señalaban la disminución de células T en pacientes con infecciones por arbovirus incluyendo al dengue (152).

En la fiebre hemorrágica argentina, producida por el virus Junín se ha demostrado semejante depleción y destrucción del tejido linfático (153). También en esta enfer-

medad se ha visto disminución de la subpoblación  $T_4$  e incremento de la  $T_8$  con la consiguiente alteración en la relación  $T_4/T_8$  (154).

Investigadores hindúes han informado que el virus dengue disminuye selectivamente las subpoblaciones de linfocitos T responsables de las funciones auxiliadora y efectora y respeta las células T supresoras (155, 156). También demostraron la presencia de un factor citotóxico producido por los linfocitos T en los bazos de animales infectados por dengue, que mataba los esplenocitos normales (157, 158).

En nuestro país también se encontró una disminución de los linfocitos T en los niños (95) lo cual se acentuó en relación con el grado de severidad de la enfermedad. La respuesta a los mitógenos que estimulan a los linfocitos T estuvo significativamente disminuida, expresión de que en la FHD estos linfocitos se encuentran alterados no sólo cuantitativamente sino también de forma cualitativa (95, 159). Los linfocitos B estuvieron incrementados en número en el 66% de los niños en etapa grave (95).

La depresión de linfocitos T en la FHD pudiera deberse a una o varias causas: que sea infectado por el virus y su destrucción se produzca por Ac citotóxicos dependientes del complemento (no se ha demostrado que las células T sean infectadas por el virus dengue); que estos linfocitos intervengan en la patogenia de la enfermedad produciendo mediadores solubles implicados en la activación del macrófago (se conoce que entre los diversos efectos de algunas linfoquinas, como los interferones gamma, está el de ser un potente activador de la función de los macrófagos) (160); o que el propio macrófago activado, a través de  $C_3a$  (que es una potente linfotoxina) (1) destruya los linfocitos (lisis linfoblástica). También se ha especulado mucho acerca de la participación patógena de las células T supresoras de FHD/SSD (168).

### **Extravasación capilar, shock y edema pulmonar.**

El escape de líquidos y demás elementos del compartimiento vascular al extravascular es el principal responsable del shock en el dengue y de los derrames serosos en las cavidades lo cual constituye uno de los aspectos más característicos en los enfermos con FHD/SSD (**ascitis e hidrotórax**). En los pacientes fallecidos pudo determinarse que la cantidad de albúmina en dichos derrames osciló de 1,75g% hasta 8,2g%. Esta alteración, al igual que el edema retroperitoneal y el edema pulmonar (presente en el 66,6% de nuestros fallecidos) se debe al **síndrome de extravasación capilar** que se instala en estos enfermos.

Hace más de un cuarto de siglo Robins y colaboradores (162) describieron pacientes con una alteración difusa de la permeabilidad capilar (posiblemente en esos pacientes relacionada con una endotoxina circulante) en los cuales la pérdida de plasma hacia los tejidos produjo shock hipovolémico, edema generalizado, hemoconcentración y edema pulmonar. El líquido del edema pulmonar (LEP) contenía un número de solutos, incluyendo las proteínas plasmáticas en un estado cerca del equilibrio químico respecto al plasma. La administración EV de dextrán 70 (peso molecular 70.000)

y dextrán 500 (peso molecular 500.000) a un paciente llevó a la acumulación de estos compuestos en el LEP a un ritmo consecuente con la permeabilidad capilar anormal y progresivamente alta. Un número de enfermedades pulmonares llamadas genéricamente síndrome de dificultad respiratoria del adulto resultan del aumento de la permeabilidad capilar.

No se han encontrado lesiones en las paredes vasculares estudiadas al microscopio de luz que expliquen la fuga capilar. Se trata, pues, de la acción de mediadores liberados o producidos durante la fase aguda de la enfermedad los responsables del aumento de la mencionada permeabilidad. Se considera que los inmunocomplejos presentes en el dengue secundario contribuyan a la activación del complemento. Algunos de los componentes del complemento como C<sub>3a</sub> y C<sub>5a</sub> son potentes anafilatoxinas (1, 163, 164). También en la fiebre hemorrágica argentina se ha demostrado que la activación del sistema del complemento tiene una participación patogénica (165).

A partir del monocito no sólo se produce activación del complemento, sino que se produce la liberación de un "factor de permeabilidad vascular" (1). Entre los distintos mediadores autacoides, parecen ser los leucotrienes derivados del ácido araquidónico (los leucotrienes C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>) aquéllos capaces de producir la mayor permeabilidad vascular (166) (también los dos primeros producen importante depresión miocárdica) y edema. Estas tres sustancias, conocidas históricamente como sustancia de reacción lenta de anafilaxia (SRL-A) son C-6-sulfidopéptidos vasoactivos generados por varios tipos de células en respuesta a estímulos tanto inmunológicos como no inmunológicos (166). Entre otras, los macrófagos han sido capaces de producir leucotrienes C a partir de diversos estímulos (167, 168) incluyendo los inmunocomplejos IgE (169, 170). Otro compuesto capaz de producir aumento en la permeabilidad vascular y edema pulmonar es el AGEPC (acetil gliceril ester forsforicolina) (171) cuya estructura química es semejante al PAF (factor de activación plaquetaria) (172), el cual se ha visto que es capaz de producir en el animal de experimentación una respuesta cardiovascular y pulmonar que remeda al shock anafiláctico (173). También se ha visto que cantidades muy pequeñas administradas en infusión intravenosa pueden aumentar el hematocrito y disminuir el contenido protéico plasmático. El AGEPC se considera que es de 1.000 a 10.000 veces más vasoactivo que la histamina (174). También puede inducir la agregación de los monocitos (175).

Alguno o más de uno de los factores anteriormente señalados producirían la extravasación capilar, lo cual explicaría no solamente los derrames serosos en cavidades, sino los dos elementos de mayor gravedad en esta enfermedad: el shock y el edema pulmonar (ver figura 23). El tratamiento enérgico del shock, con un aporte excesivo de líquidos y sodio puede contribuir al edema pulmonar, así como la brusca reabsorción del líquido de los derrames cavitarios. Otro elemento relacionado, que en nuestra experiencia fue relativamente frecuente en el enfermo muy grave de FHD/SSD, fue la sepsis bacteriana sobreañadida. Esta es favorecida por el éxtasis, la hipoxia hística y otros elementos presentes en el shock y en el pulmón "húmedo" y, a la vez, contribuye (por las endotoxinas que pueden ser liberadas) al shock y al

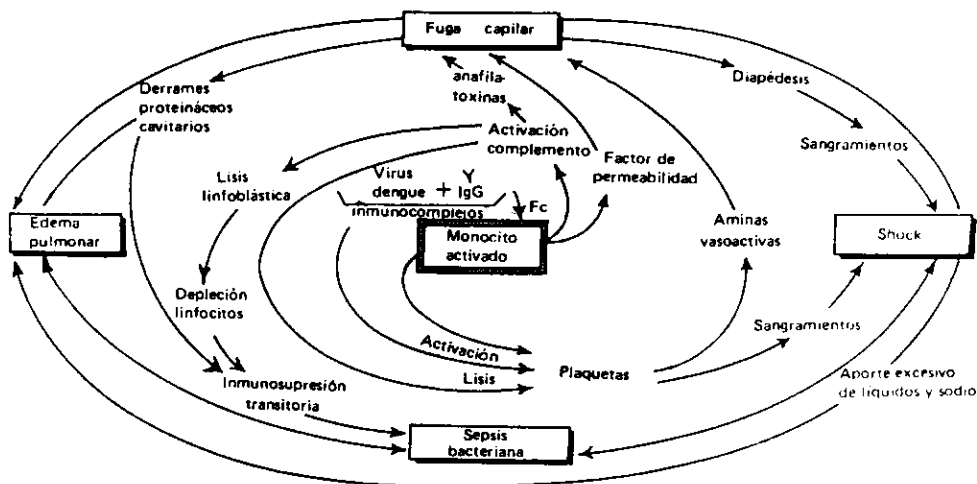


Figura 23.

edema pulmonar. La sepsis está condicionada o favorecida en gran medida en estos pacientes por la inmunodepresión transitoria producida por la depleción de linfocitos T y la extravasación de inmunoglobulinas hacia los derrames (pleural y ascítico). La dosificación de gammaglobulinas en estos líquidos osciló entre 0,11 y 1,04 gramos x 100 ml.

En la fisiopatología de la FHD/SSD se ha considerado (1) al monocito como la célula en la cual se produce la inmunoamplificación (Fig. 24), pues en su interior se multiplicaría el virus una vez que éste hubiera penetrado por el receptor Fc en forma de inmunocomplejo asociado a un Ac heterotípico. También el monocito, una vez activado, es capaz a su vez de activar el complemento, liberar proteasas, tromboplastina y un "factor de permeabilidad vascular" capaz de inducir al shock, cuya naturaleza exacta se desconoce y sobre lo cual hemos especulado en párrafos anteriores; específicamente, sobre la posibilidad de que sean leucotrienes u otros eicosanoides (Fig. 25). Las relaciones de estos eicosanoides con las células sanguíneas y vasculares se va conociendo mejor y se reafirma su importancia.

En los últimos años se ha reconocido cada vez más la participación de las células mononucleares en procesos inflamatorios con daño a los tejidos (176) no sólo mediante la liberación de proteasas sino de agentes oxidantes, o lo que es lo mismo metabolitos tóxicos oxigenados.

Sobre todo, ha quedado bien establecido que los monocitos y macrófagos tisulares producen moléculas bioactivas capaces de influir en funcionamiento de muchos tejidos (177, 178). Entre éstos, están el factor de necrosis tumoral (TNF) (también conocido como caquectina) y la interleukina-1 (IL-1) (179, 180) cada uno de los cuales va a actuar a nivel de receptores específicos en hígado, riñón, pulmones y otros órganos induciendo respuestas a nivel celular caracterizadas por una despolarización de los potenciales de la membrana de las mismas que se traducen, entre otros

DENGUE HEMORRAGICO. INTENSIFICACION INMUNOLOGICA DE LA INFECCION (SEGUN HALSTEAD)  
 JUNIO—AGOSTO 1981.

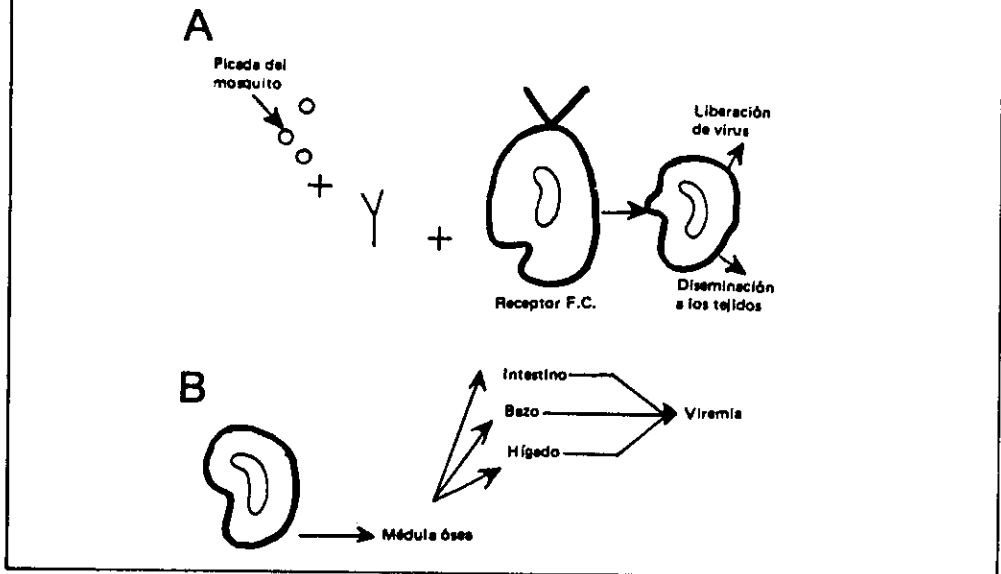


Figura 24. Inmunopatogenia del dengue hemorrágico (I). El monocito es penetrado a través del receptor Fc por inmunocomplejos (virus más anticuerpo heterotípico) y se amplifica la multiplicación viral.

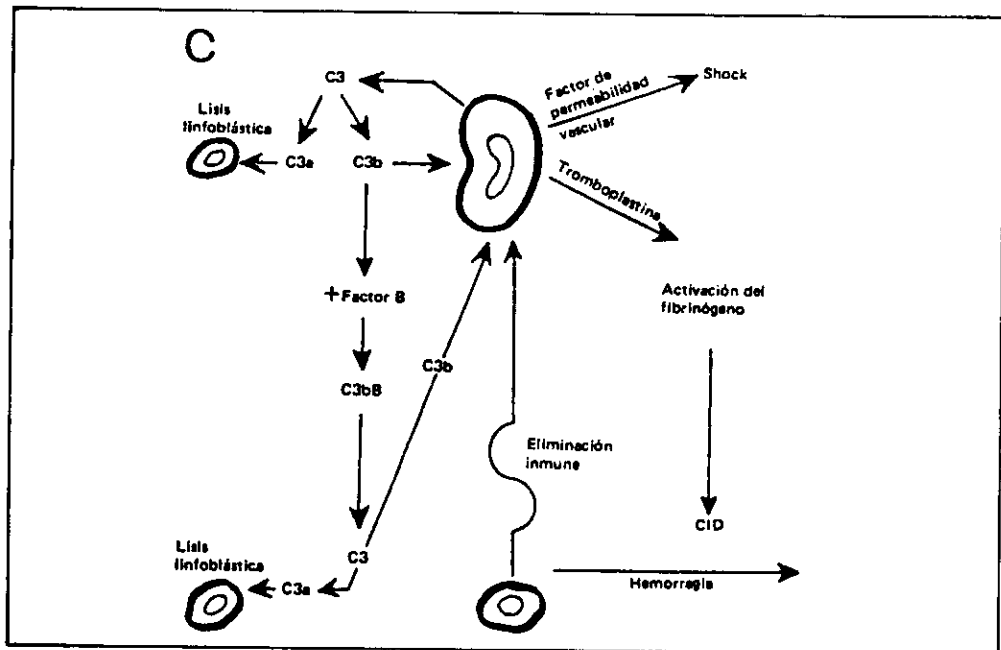


Figura 25. Inmunopatogenia del dengue hemorrágico (II). El monocito activado libera mediadores que determinan el shock, las hemorragias y la activación del complemento.

efectos, un escape de líquidos, hemoconcentración, shock, acidosis y daño multivisceral. Hoy se reconoce al TNF como un potente mediador del shock.

También el factor C3 del complemento pueden activar los macrófagos e inducir en éstos la producción de interleukina-1 la cual puede realizar funciones semejantes a las referidas al TNF (181).

El TNF y la IL-1 liberados por monocitos y macrófagos pueden actuar a nivel pulmonar aumentando allí la adherencia y degranulación de neutrófilos (182) capaz de producir edema pulmonar no cardiogénico o síndrome de deficiencia respiratoria del adulto: se han encontrado elevados niveles de TNF en el líquido bronquioalveolar de pacientes graves y fallecidos por este síndrome. También en forma experimental, se ha encontrado que el TNF produce cambios hemodinámicos en el pulmón, disminuyendo el "compliance" dinámico del mismo y produciendo congestión vascular (183). No está probado que este mecanismo sea la causa de FHD/SSD. No obstante, si aceptamos que el monocito es la célula determinante en la fisiopatología de esta enfermedad, resulta perfectamente válido el planteamiento en forma de hipótesis que el shock y el edema pulmonar sean mediados por el TNF y la IL-1 liberados por dicha célula activada.

# LA PATOGENIA



En el plano internacional se han debatido varias hipótesis para explicar la patogenia de esta enfermedad. Una de ellas, con Rosen (184) como uno de sus principales defensores, plantea que la virulencia viral puede tener variación de una a otra cepa infectante en cada uno de los cuatro serotipos conocidos de este virus y que los casos de shock pueden ser explicados por tratarse de infecciones excepcionales por cepas de dengue muy virulentas. Otra hipótesis ha sido enunciada por Hammon (185) cuando se refiere a la posibilidad de la coexistencia de más de un virus (dengue y otro) de cuya asociación se produjera un cuadro clínico mucho más grave.

Otra hipótesis ha sido la de Pavri (186) quien postula que la asociación de la infección por dengue con una infección parasitaria pre-existente en el paciente es la condición que favorece o determina la gravedad de algunas formas clínicas.

La hipótesis más aceptada mundialmente es la propugnada por Halstead (187-188) y colaboradores conocida como "teoría secuencial". Se apoya en datos epidemiológicos y de experimentación en animales según los cuales la FHD/SSD se presenta en personas que ya tienen anticuerpos a un serotipo de dengue (adquiridos estos anticuerpos en forma activa o de modo pasivo), los cuales en presencia de una segunda infección (por otro serotipo) formarían inmunocomplejos.

Según esta hipótesis, la célula diana del virus dengue (y de otros virus productores de fiebres hemorrágicas virales) lo constituye el fagócito mononuclear. Por el receptor Fc del mismo penetra el inmunocomplejo formado por el virus y el anticuerpo heterotípico (Fig. 24). En el interior del mononuclear (fundamentalmente el monocito) se amplía la multiplicación viral hasta la destrucción de la célula. Previamente, por mecanismos aún no bien precisados, este monocito "activado" libera una serie de sustancias que van a influir en el complemento, activando éste, así como en los mecanismos de la coagulación y en el propio lecho vascular. El proceso patológico se completa con la destrucción inmunológica del linfocito T del huésped (Fig. 25).

La evidencia actual apoya fuertemente la existencia de un proceso inmunológico de la génesis del shock por dengue. No obstante, deben considerarse la participación de otros factores de relación huésped-parásito (189).

En Cuba, tras estudiarse las diferentes hipótesis y a la luz de la epidemia cubana, se ha emitido una hipótesis integral (190) (ver figura 26).

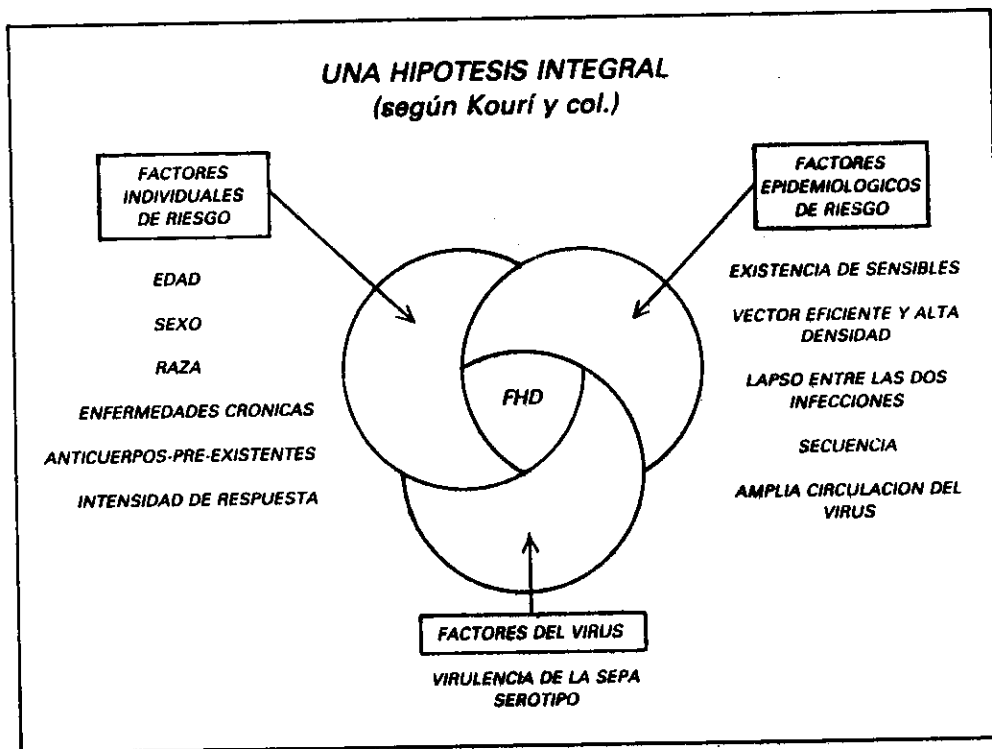


Figura 26.

## HIPOTESIS INTEGRAL

Se reconoce el valor que pueda tener el criterio de Rosen en cuanto a la virulencia de la cepa y el de Halstead en cuanto a la importancia de anticuerpos pre-existentes no neutralizantes (anticuerpos HI circulantes o aquéllos que él llama "naturales" fijos a la célula mononuclear) (187). Pero ambas teorías no explican por sí solas y en forma aislada este fenómeno en toda su extensión.

Es necesario que coexistan factores de tres tipos:

- a) Epidemiológicos.
- b) Virales.
- c) Individuales.

Entre los factores epidemiológicos necesarios para la producción de una epidemia de FHD/SSD están la presencia de una masa crítica de población susceptible (en Cuba la había, porque antes de 1977 por espacio de cuatro décadas no se había detectado circulación de virus dengue); presencia de una alta densidad del vector,

condición que existió en nuestro país por desatención de la Campaña Anti-Aedes durante ese período; intervalo de tiempo entre dos infecciones, generalmente calculado entre dos y cinco años; secuencia de virus infectantes (generalmente aceptada que el segundo virus infectante debe ser DEN-2, tal como sucedió en Cuba) y alta circulación del virus, que resulte en altas tasas de ataque y, en consecuencia, alto número de personas enfermas. Como se aprecia, todos estos factores se concitaron en nuestro caso y, en su conjunto, constituyen estos aspectos epidemiológicos uno de los elementos de mayor importancia.

Los factores virales incluyen el serotipo que esté circulando en un momento dado y, sobre todo, la virulencia de la cepa circulante. En la epidemia cubana, la virulencia viral durante la epidemia de 1981 aparentemente fue aumentando a medida que el agente pasaba por el huésped humano. Esto es apoyado por cifras tales como la tasa de casos fatales en relación al número de enfermos en un período dado, así como la severidad de la enfermedad, expresada en el porcentaje de casos considerados como graves (190).

A los factores individuales nos referiremos después en detalle, pero adelantemos que se han señalado: la edad, el sexo, el estado nutricional y la presencia de Ac pre-existentes (1) así como la raza y antecedentes de enfermedades crónicas (83, 191), entre otros. En este caso, el buen estado nutricional facilitaría la presentación de formas graves de la enfermedad.

## FACTORES INDIVIDUALES DE RIESGO EN EL NIÑO CUBANO.

Después de la epidemia de 1981, se estudió serológicamente un grupo de 124 niños que habían sufrido FHD/SSD (76 pacientes del hospital Pediátrico Docente "William Soler" y 48 pacientes del Hospital Pediátrico de Centro Habana). Todas las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Arbovirus del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Los anticuerpos contra DEN-1 y DEN-2 se investigaron mediante la técnica de reducción de placas. Se consideró que un niño había tenido una infección primaria cuando se observó reducción de más de 50% de las placas respecto a un sólo virus y una infección secundaria cuando se apreció más del 50% de reducción de placas respecto a ambos virus.

De los 124 niños estudiados serológicamente, 122 mostraron anticuerpos neutralizantes contra DEN-1 y DEN-2 (cuadro 6), por lo que puede considerarse que tuvieron dengue secundario durante la epidemia. Los dos niños restantes tuvieron anticuerpos solamente contra DEN-2 y uno de ellos era un paciente menor de un año. La abrumadora mayoría de los niños habían sufrido el dengue hemorrágico en edades comprendidas entre 4 y 11 años. No hubo diferencia en la distribución según el sexo. De acuerdo al fenotipo racial, el 86% de los niños investigados eran considerados blancos, 8% eran mulatos y 6% negros.

CUADRO 6

DETERMINACION DEL TIPO DE RESPUESTA INMUNE A PACIENTES CON FHS/SSD		
PRESENCIA DE Ac NEUTRALIZANTES CONTRA:		
DEN - 1		122/124
DEN - 2		124/124
AUSENCIA DE Ac NEUTRALIZANTES CONTRA:		
DEN - 1		2/124
DEN - 2		0/124

Evidentemente, el carácter secundario de la enfermedad (o sea, la existencia de anticuerpos pre-existentes contra otro serotipo de dengue) constituyó un factor individual de la mayor importancia para que un infectado por DEN-2 desarrollará la FHD/SSD. Esto concuerda con la distribución por edad de los niños fallecidos por esta enfermedad: ausencia de casos fallecidos de 1 y 2 años de edad (192), o sea, los niños que habían nacido después de la epidemia de 1977 y 1978. La infección secuencial desempeñó un importante papel en el desarrollo de la forma grave de la enfermedad y actuó quizás como el principal, aunque no el único factor de riesgo (192, 193).

Para investigar otros factores del huésped que constituyeran riesgo de desarrollar una FHD/SSD se estudiaron 53 niños de ambos sexos con criterio serológico de haber padecido dengue secundario (194). De éstos, 30 fueron pacientes egresados del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", donde habían estado gravemente enfermos, con shock y hemorragias; y 23 niños con igual diagnóstico serológico de dengue secundario, encontrados durante la encuesta serológica hecha por el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" en el municipio Cerro durante 1983, los cuales no habían tenido signos de enfermedad durante la epidemia o habían sufrido dengue sin complicaciones.

En cada uno de estos dos grupos se investigó: edad durante la epidemia, sexo, fenotipo étnico (blanco, negro o mestizo), antecedentes familiares y personales de enfermedades crónicas y manifestaciones clínicas durante la epidemia. También se determinaron los antígenos de histocompatibilidad correspondientes a los locus A, B y C (Instituto de Hematología e Inmunología).

El grupo de edad que predominó fue el de 3 a 8 años con 20 casos (66,6%) en el grupo con FHD/SSD y 14 casos (60,8%) en el grupo que no lo presentó. No existió

diferencia estadísticamente significativa cuando se aplicó el método estadigráfico Chi cuadrado. Tampoco hubo predominio de un sexo sobre el otro en ninguno de los grupos estudiados.

El tipo étnico que predominó en el grupo con FHD/SSD fue el llamado blanco (europoide) con 25 casos (83,4%) mientras que en el otro grupo se encontraron 9 casos (39,1%) ( $P < 0,001$ ) siendo esta diferencia altamente significativa desde el punto de vista estadístico.

El tipo étnico llamado negro (negroide-australóide) se presentó en el grupo con FHD/SSD con 3 casos (10,0%) mientras que en el otro hubo 8 casos (34,7%) ( $P < 0,02$ ) siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico.

Los mestizos o mulatos se presentaron en el grupo con FHD/SSD con 2 casos para un (6,6%) y en el otro grupo 6 casos (26,0%) ( $P < 0,05$ ), lo cual fue también significativo desde el punto de vista estadístico (Fig. 27).

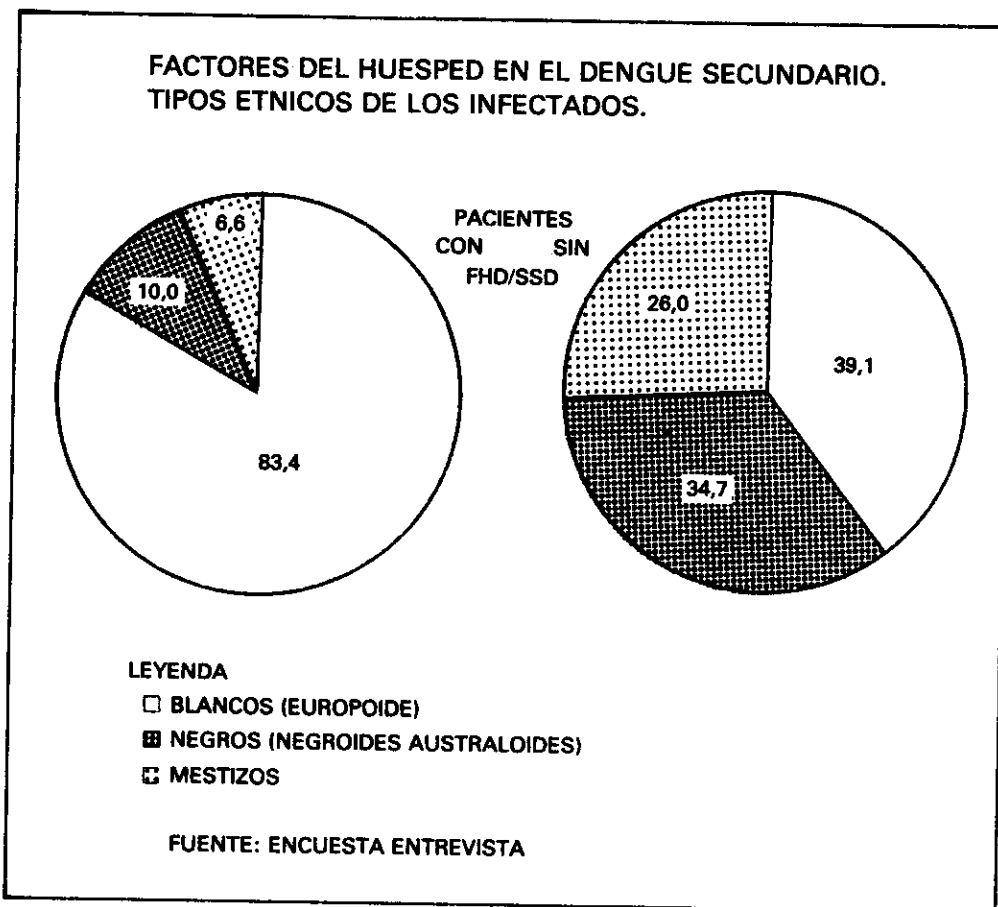


Figura 27.

Respecto a los antecedentes patológicos familiares (APF), no se encontró diferencias significativas respecto a asma bronquial y otro antecedente alérgico, como coriza, urticaria o dermatitis atópica. Tampoco respecto a la diabetes mellitus. En ninguno de los dos grupos estudiados se presentó la hemoglobinopatía S como antecedente patológico familiar. Tampoco hubo diferencia significativa en los antecedentes patológicos personales (APP) respecto a las enfermedades crónicas mencionadas.

Las manifestaciones clínico-humorales que predominaron en el grupo con FHD/SSD y se presentaron en los 30 pacientes (100,0%), fueron la fiebre, el shock y la trombocitopenia.

Otras manifestaciones frecuentes fueron los vómitos, que se presentaron en 27 pacientes (90,0%); la hemoconcentración, en 24 (80,0%) y la hepatomegalia en 22 (73,3%).

En el grupo sin FHD/SSD las manifestaciones clínicas que con más frecuencia estuvieron presentes fueron la fiebre en 12 pacientes (52,2%), así como el rash y el dolor osteomioarticular, ambos presentes en 11 pacientes (47,8%). Un sólo paciente de este grupo tuvo una manifestación hemorrágica (4,3%). Se trató de un niño que tuvo una melena sin otra manifestación clínico humoral que expresara gravedad.

Mediante la aplicación del modelo matemático logarítmico lineal, se realizaron pruebas de hipótesis para ver cuáles factores interactuaban fuertemente de forma iterativa, se hicieron tablas de contingencia entre cada una de las variables (entiéndase cada uno de los factores encuestados) y se elaboraron tablas de contingencia mutuamente excluyentes.

Se obtuvo como resultado más importante (Fig. 28) que las interacciones estadísticamente significativas fueron:

- Presencia de anticuerpos pre-existentes.
- Edad menor de 15 años.
- Sexo femenino.
- Raza blanca.

Otra interacción estadísticamente significativa fue:

- Anticuerpos pre-existentes.
- Edad menor de 15 años.
- Sexo femenino.
- ASMA (como antecedente patológico personal) (Fig. 29).

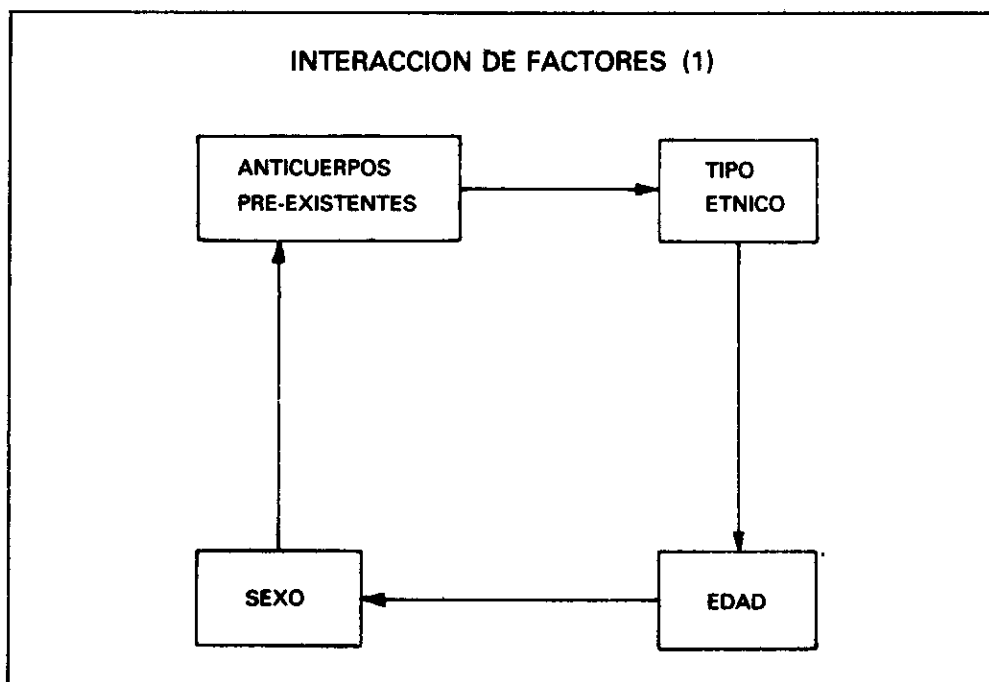


Figura 28.

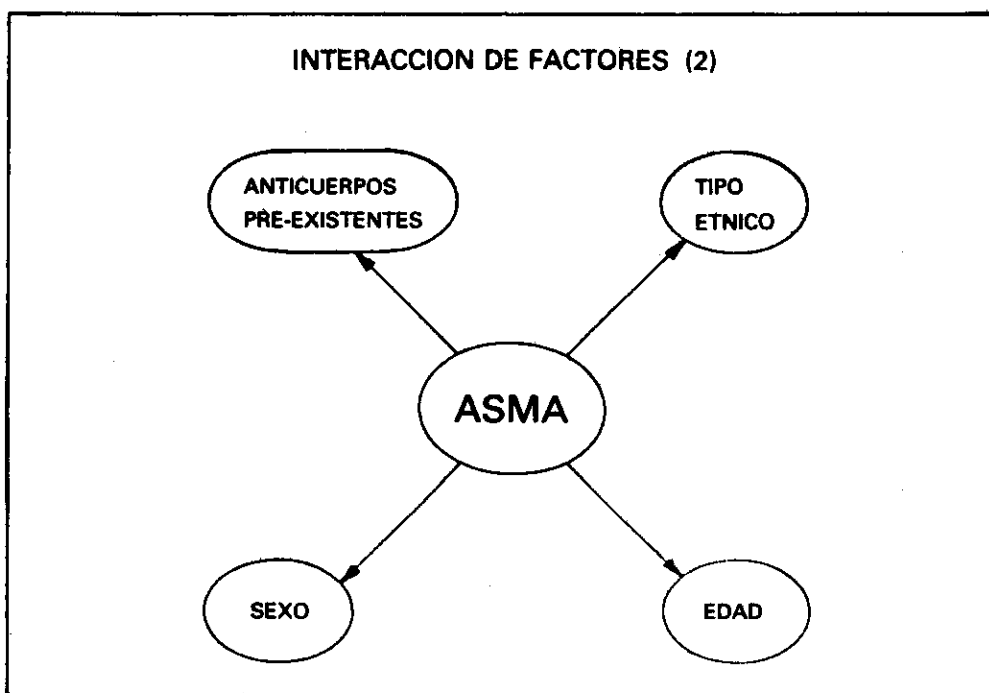


Figura 29.

Ninguno de los antecedentes patológicos familiares (APF) resultó significativo.

La diabetes mellitus como APF presentó interacción con el sexo y la raza o de forma independiente con la presencia de anticuerpos pre-existentes. El antecedente que más interactuó como APF en todos los sentidos fue el asma (Fig. 25).

La frecuencia antigénica del antígeno HLA-B14 estuvo elevada ( $P < 0,05$ ) en el grupo de infectados con dengue secundario que no presentaron FHD/SSD. No hubo diferencia significativa en el resto de los antígenos investigados (locus A, B y C).

### **Pacientes con FHD/SSD en el primer año de vida**

Para precisar el comportamiento clínico-serológico de los pacientes menores de un año diagnosticados como dengue durante la epidemia de 1981, se estudiaron 42 niños que tenían menos de un año de edad en dicho momento y habían sido ingresados en los Hospitales Pediátricos Docentes "William Soler", "Pedro Borrás" y "Centro Habana", con diagnóstico inicial de dengue (195). De estos, 11 niños cumplieron los criterios de la OMS para ser considerados como casos de FHD/SSD. Fueron estudiadas muestras de sangre de los niños y de las madres respectivas, se aplicó el método de reducción de placas en busca de Ac neutralizantes. El porcentaje de reducción del número de placas se calculó según la fórmula:  $1-(A/B) \times 100$ , donde A es el promedio de placas de cada muestra y B es el promedio de placas correspondiente al control del virus. Después se calculó el título de los sueros y se consideró como positivo todo aquel caso cuyo título fuera de 1/10 o más. Todo esto se realizó en el Laboratorio de Arbovirus del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Las pruebas de comparación se hicieron mediante la prueba de Fisher.

De los 42 niños estudiados, 20 (47,6%) presentaron títulos de Ac contra DEN-2. Este grupo incluía 8 niños con características clínico-humorales de haber presentado FHD/SSD y 12 niños que habían tenido dengue clásico. La edad a que habían ingresado fue siempre menor de los seis meses en el grupo FHD/SSD y con un discreto predominio de mayores de seis meses en el grupo de dengue clásico, aunque éste se presentó a cualquier edad dentro del primer año de vida. En ambos grupos predominó el sexo masculino, pero esta diferencia no fue significativa. Todos los niños con FHD/SSD y el 75% de aquéllos con dengue clásico mostraban fénotipo racial blanco. La estadía promedio de los pacientes con FHD/SSD fue 7,7 días (rango: 5-16 días, mediana: 6 días) y las de los hospitalizados con dengue clásico fue de 5,6 días (rango: 3-15 días, mediana: 4,5 días).

En la sangre de sus respectivas madres se encontraron Ac contra DEN-1 en 6 de los 8 niños con FHD/SSD (75,0%) mientras que solamente 7 de los 12 con dengue clásico (58,3%) los tenía. Esta diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (cuadro 7).

A continuación, se discuten los resultados obtenidos en las investigaciones referidas para buscar los factores individuales que influyen en el desarrollo de una FHD/SSD en el niño.

CUADRO 7

DENGUE EN EL PRIMER AÑO DE VIDA (con confirmación serológica de Ac contra DEN-2) Ac MATERNOS SEGUN FORMA CLINICA					
Ac MATERNOS	FORMA CLINICA				
	FHD / SSD n=8	(%)	DENGUE CLASICO n=12	(%)	
Presencia de Ac DEN-1 en las madres	6	(75.0)	7	(58.0)	N.S.
NO Ac DEN-1 en las madres	2	(25.0)	5	(42.0)	

N. S. = no significativo

#### Anticuerpos pre-existentes e inmunopotenciación.

A partir de los estudios realizados en la epidemia de Tailandia, Nimmanitya y Halstead (61, 188) postularon que el tipo secundario de infección por virus dengue constituía un factor de riesgo para el desarrollo de la FHD/SSD. Después, se acumularon nuevas evidencias (196) que incluyeron estudios prospectivos (197). Otros investigadores, sin embargo, han hecho referencia a FHD/SSD asociada al dengue primario (67, 69). Así, los criterios patogénicos se han polarizado en dos extremos: los que consideran obligado y suficiente la pre-existencia de anticuerpos heterotípicos contra el virus dengue para que se produzca el dengue hemorrágico y shock y aquéllos que consideran esto irrelevante y centran en las características particularmente agresivas de una cepa viral la causa de dicho cuadro (184).

Rosen, incluido en este último grupo, señaló después de la última epidemia cubana que el estudio de los títulos de Ac en nuestra población contra el DEN-1 (que circuló aproximadamente entre 1977 y 1979) y contra el DEN-2 (que circuló en 1981) permitiría dilucidar esta debatida cuestión (198). Los resultados expuestos en la presente investigación arrojaron que el 98% de los niños que habían sufrido dicha forma grave de dengue tenían, al infectarse con DEN-2, Ac contra DEN-1, mientras que de la población cubana antes de 1981 tenía Ac contra dicho serotipo solamente el 44,6% (52). Lo anterior permite afirmar que, al menos para el niño preescolar y mayor, el factor individual más importante para desarrollar una FHD/SSD lo constituye la presencia de títulos de Ac contra virus dengue de otro tipo al momento de ser infectado por un virus perteneciente a un nuevo serotipo. O sea, contraer un dengue secundario.

La explicación a este fenómeno se ha buscado en la mayor facilidad de replicación del virus dengue en los leucocitos de sangre periférica en presencia de Ac heterotípicos (199) no neutralizantes, lo cual constituye un caso especial de opsonización (200). La infección secundaria por dengue estimularía las células con memoria dirigidas a determinantes antigénicos de grupo y subgrupo para así constituir una respuesta de Ac de tipo secundario muy característica.

La asociación clínico-serológica-epidemiológica encontrada en el Sudeste Asiático entre FHD/SSD y dengue secundario era muy evidente en los niños mayores de un año (201). Se determinó posteriormente que los Ac capaces del aumento inmunológico de la infección eran del tipo IgG, que se requería la porción Fc de la molécula de Ac y que las células permisivas eran monocitos sanguíneos o fagocitos mononucleares en la médula ósea, bazo y timo (200, 202). Esta propiedad del monocito humano también la comparten los macrófagos y mastocitos murinos (203, 204). Al infectarse estas células por el DEN-2 en presencia de Ac contra los DEN-1, DEN-3 o DEN-4 se ha encontrado una viremia cuyos títulos han sido significativamente más altos comparados con los obtenidos con la misma cepa pero en ausencia de Ac heterotípico (205). El efecto biológico del Ac amplificador de la infección es aumentar el número de células infectadas (206, 207).

La presencia de este mecanismo inmunopotenciador se ha evidenciado en otras infecciones virales, como el virus sincicial respiratorio, el virus influenza y el virus del sarampión (208-210). En ellas, se ha descrito que los pacientes previamente vacunados presentaron, a veces, cuadros clínicos más intensos. En particular, la experiencia con la vacuna del virus del sarampión inactivado con formol: tras un período variable de 2 1/2 a 14 años algunos pacientes presentaron un sarampión atípico caracterizado por erupción intensa, edema de las extremidades, infiltrados pulmonares bilaterales y derrames pleurales. Al igual que en la FHD/SSD, este sarampión atípico se presentó en pacientes que tenía Ac circulantes no neutralizantes, se caracterizó por una exageración de signos y síntomas normales de la infección, se acompañó de dolor abdominal y aumento de la permeabilidad vascular, no pudo obtenerse virus circulante y sí altos títulos (inusuales) de Ac en el suero, trombocitopenia y (algunas veces) coagulación intravascular diseminada. En otras enfermedades infecciosas no virales (clamidias y micoplasmas, entre otras) (211, 212) se ha considerado también la posibilidad de este mecanismo patogénico.

En los pacientes menores de un año estudiados por nosotros (con confirmación serológica de haber sido infectados por DEN-2) se pudo apreciar que el 75% de aquéllos que tuvieron una FHD/SSD eran hijos de mujeres que presentaban Ac contra DEN-1 y todos tuvieron menos de seis meses de edad al enfermar. En aquéllos con dengue clásico, el 58% eran hijos de mujeres con Ac contra DEN-1 y las edades en que enfermaron oscilaron entre 0 y 11 meses, aunque la mayoría estaba en el segundo semestre de vida. La diferencia respecto a la presencia de Ac heterotípicos en las madres respecto a una y otra forma clínica no resultó estadísticamente significativa.

Entre los grupos de riesgo reconocidos para la FHD/SSD están los niños menores de un año de edad con infección primaria por virus dengue (34). A estos niños se

les ha considerado como supuestos receptores de Ac contra el dengue de tipo IgG por vía transplacentaria (1). Los primeros estudios epidemiológicos al respecto realizados en el Sudeste Asiático en períodos en que podía considerarse que toda la población adulta tenía Ac circulantes contra uno o varios tipos de virus dengue mostraron una distribución por edad de tipo inusual en los enfermos de FHD/SSD menores de un año: pocos pacientes en primer trimestre de vida y, a partir de esa edad, un incremento progresivo en el número de niños que requirieron hospitalización hasta obtener un pico a la edad de 7 y 8 meses, para luego descender (213). Esto se ha tratado de explicar de la siguiente manera: los Ac antidengue maternos protegerían al lactante de la infección por dengue durante varios meses; cuando las concentraciones descendían por debajo del umbral protector podía presentarse la infección inmuno-ampliada y la enfermedad amplificada. Cuando los Ac aumentadores habían sido eliminados completamente, al final del primer año de vida, el lactante ya dejaba de estar en riesgo de FHD/SSD (132).

En nuestro país pudiera aplicarse tal razonamiento teniendo en cuenta que la estimulación antigénica a que la madre fue sometida en los años precedentes al embarazo fue francamente inferior a la experimentada en Tailandia y otros países del Sudeste Asiático. Pudiera considerarse que los títulos de Ac anti-dengue maternos, menos elevados, disminuyeron progresivamente hasta desaparecer a partir del sexto mes de vida del lactante. De ahí que durante el primer semestre de vida estuvieran ya por debajo del umbral protector y favorecieran la instalación de la FHD/SSD. Durante el segundo semestre del primer año de vida, ya eliminados total o casi totalmente dichos Ac, dejaron los niños de estar en riesgo de desarrollar la forma grave de la enfermedad y, por tanto, ésta se expresó en forma de dengue clásico.

Debe tenerse en cuenta que la población de macrófagos (tanto los circulantes en forma de monocitos como los fijos representados por el sistema retículo-endotelial) puede estar ampliada en dependencia de la estimulación antigénica a que haya estado sometido el pequeño lactante. Diversos pueden ser los factores relacionados con la inmunidad que pueden favorecer, potencializar o incrementar la infección primaria por virus dengue en los primeros meses de vida al punto de desarrollar un FHD/SSD. Si bien se acepta que la producción de inmunocomplejos es el mecanismo más eficiente para regular la infección viral de los fagocitos mononucleares, no es éste el único mecanismo. Otras posibilidades incluyen: aumento absoluto de la subpoblación de fagocitos mononucleares permisivos a la infección por dengue, aumento del ritmo de fagocitosis inmune y aumento en la producción de viriones infectantes por parte de las células infectadas.

Otra explicación para este fenómeno (214) se apoya en la proporción inusualmente elevada de células T supresoras "activadas" naturalmente que han sido encontradas en la sangre de neonatos y del cordón umbilical (215, 216). Según esta hipótesis los recién nacidos poseedores de gran abundancia de células T supresoras serían capaces de controlar la producción exagerada de inmunoglobulinas y así evadir las serias consecuencias de la infección por dengue. La rápida declinación de estas cantidades de linfocitos T supresores a ciertos niveles indica que lactantes y niños mayores puedan ser más vulnerables al fenómeno inmunopatológico.

Por una u otra vía, tanto en el niño mayor como en el menor de un año, la respuesta del huésped a la infección por virus dengue parece estar determinada en gran medida por mecanismos inmunopatológicos capaces de desarrollar una FHD/SSD (217).

### **Dengue e interacción de factores**

La importancia de los factores individuales o del huésped fue considerada desde las primeras publicaciones relativas al fenómeno de la FHD en aparente contraposición a la importancia que entonces se le daba a los factores propios del virus (218). En los lustros siguientes se obtuvo un cúmulo de evidencias acerca de la importancia del factor inmunológico en esta enfermedad, hablándose de inmunopatogenia e inmunopotenciación.

En Cuba, Kourí y colaboradores han explorado los factores de riesgo individual para el desarrollo del cuadro clínico grave y desenlace fatal de esta enfermedad (190, 191). Algunos factores de riesgo señalados por estos investigadores eran: el carácter secundario de la infección, las enfermedades crónicas (asma bronquial, diabetes mellitus y hemoglobinopatía S) y la raza blanca.

Los resultados obtenidos a través del análisis matemático ya explicado nos ha permitido integrar varios aspectos del huésped: dengue secundario (Ac pre-existent), sexo, edad, raza y asma como antecedente patológico personal. Estos factores interactuando en conjunto tienen una importancia mucho mayor en la génesis de la FHD/SSD que cada uno por separado.

### **Dengue, edad y sexo**

Todos los pacientes por nosotros estudiados eran menores de 15 años durante la epidemia de 1981. Este grupo de edad resultó el más afectado por la enfermedad ya que en él fueron más frecuentes las formas graves de la misma. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en cada uno de los subgrupos comparados (3-8 años, 9-13 años, 14 años o más).

Se ha hablado de una mayor incidencia en formas graves en pacientes del sexo femenino dentro del grupo de edad pediátrica, atribuido a una mayor inmunocompetencia femenina. En Cuba los estudios realizados (99, 102, 124) en pacientes pediátricos durante la epidemia de 1981 no arrojaron resultados estadísticamente significativos. En nuestro estudio, un discreto aumento del sexo femenino en los pacientes que tuvieron el cuadro clínico grave no fue estadísticamente significativo respecto a los que no desarrollaron la forma grave de la enfermedad, considerado el sexo como factor aislado. Ya hemos hecho referencia a la importancia de las interacciones establecidas entre sexo, edad, raza y anticuerpos pre-existent (dengue secundario).

### **Dengue y etnia**

A pesar de que el virus dengue haya circulado ampliamente por muchos países africanos incluidos en la zona tropical, en dicho continente no se ha descrito epidemia

alguna de FHD/SSD. En Cuba ya en 1906 el doctor Arístides Agramonte, cuando señalaba las características de una epidemia de dengue en la ciudad de La Habana y pueblos vecinos, refería: "en el africano y sus descendientes, la erupción es de lo más confusa; afortunadamente las razas de color parecen gozar de un grado de resistencia contra la infección del dengue".

Durante la epidemia de 1981 en Cuba fue apreciación general de los médicos que atendían niños con dengue, que el dengue hemorrágico era más grave en los niños considerados como blancos o europoides. Este criterio se generalizó al punto de que la población hablaba de que la FHD/SSD "no era enfermedad de negros". En estudios realizados por el IPK se pudo apreciar la alta frecuencia de la raza blanca en los casos con SSD estudiados durante la epidemia en niños fallecidos, en adultos fallecidos, en niños con SSD en estudios retrospectivos y en adultos con dengue hemorrágico en estudio retrospectivo (219). Estas cifras eran muy superiores al porcentaje de personas con fenotipo blanco en la población cubana. En la encuesta seroepidemiológica retrospectiva a virus dengue en el municipio Cerro realizada por el IPK, se obtuvieron resultados que validaban las observaciones durante la epidemia de 1981 en lo referente al papel de la raza y la infección secundaria como factores de riesgo de la FHD/SSD (220).

Nuestra investigación evidencia claramente la susceptibilidad del "blanco" en contraste con la resistencia del tipo étnico negroide a presentar formas graves de dengue aun cuando serológicamente se trate de dengue secundario. Este factor racial fue mucho más significativo cuando se le vió interactuando con los demás aspectos ya señalados. Morier y colaboradores, del IPK, investigaron la capacidad de inmunopotenciación del macrófago en personas de raza blanca y negra cuando todas las condiciones necesarias para la adecuada multiplicación viral estaban presentes. Para ese propósito, los linfocitos de tales donantes fueron infectados con virus dengue 2 con o sin concentraciones de anticuerpos subneutralizantes. La multiplicación viral fue medida mediante la formación de placas y resultó en un gran incremento en los macrófagos de personas de la raza blanca en presencia de Ac, según se les comparó con aquellos procedentes de personas de la raza negra. No se observó inmunoamplificación en la raza negra en presencia o ausencia de Ac. Es conocido que la severidad de la enfermedad depende entre otras cosas de la cantidad de células infectadas en el individuo. Parece ser que las personas de raza blanca que son infectadas secundariamente por el DEN-2 multiplican más el virus que las personas de la raza negra bajo iguales condiciones (221, 222).

Cuba, desde el punto de vista étnico, presenta una situación parecida a la de las zonas de transición o mezcla racial del norte de Africa, donde se entremezclan las razas europoides y negroide-australoides. Es la tendencia a la mezcla y no a la conservación de la homogeneidad de las raíces raciales originales, lo que caracteriza, desde el punto de vista étnico, a la población cubana (223). Se ha tratado de precisar la estructura genética de la población cubana utilizando marcadores bioquímicos del suero y glóbulos rojos (224); estos investigadores compararon una muestra de la población actual cubana con una muestra de población europea de la Península Ibérica y otra muestra también contemporánea de la población africana radicada en

el área de ese continente de donde fue arrancada y traída como esclava la población negra que vino a Cuba durante la colonia. Esto ha permitido conocer la existencia de un 5% de genes negros en las personas cubanas de fenotipo blanco así como un 13% de genes blancos o caucásicos en las personas cubanas con fenotipo negro. En cuanto a los mulatos cubanos se encontró: 53% de genes caucásicos o blancos y 47% de genes negros. Esto da la idea no sólo de la mezcla sino del flujo de genes.

Es por eso que consideramos que nuestros resultados respecto a la relación entre dengue y fenotipos raciales cubanos son de la mayor importancia para la comprensión de la patogenia de esta enfermedad en nuestro medio caribeño, pero no debe extrapolarse mecánicamente a otras regiones de nuestro continente, sino más bien ser objeto de investigación científica en cada nación.

### **Dengue y antecedentes patológicos**

Las enfermedades crónicas han sido sugeridas como posibles factores de riesgo para la FHD/SSD en el Sudeste Asiático. Ya hemos mencionado los estudios realizados en nuestro país que señalaban el asma bronquial, la anemia por hemáties falciformes y posiblemente la diabetes mellitus como factores de riesgo individual para las formas clínicas graves de la enfermedad (191). Las cifras porcentuales de casos fatales en niños y adultos con antecedentes de asma bronquial eran el doble que las reportadas en la población cubana de acuerdo al censo nacional de prevalencia de asma bronquial. La cifra de antecedentes patológicos personales de asma bronquial en los niños con FHD/SSD no fallecidos también duplica el porcentaje reportado en la población de Cuba, según tales investigaciones.

El mecanismo por el cual estas enfermedades influyen en la severidad del cuadro clínico es hasta ahora desconocido. Se ha dicho que a más inmunocompetencia mayor severidad en el síndrome de shock por dengue. En los pacientes asmáticos, quienes tienen un componente de hiperreactividad, una enfermedad como la FHD/SSD (a la cual se le reconoce un factor inmunológico importante) podría expresarse con un cuadro clínico más intenso.

En nuestro estudio, el antecedente familiar o personal de asma bronquial en los grupos estudiados (con y sin FHD/SSD) no estuvo presente mostrando diferencias que fueran estadísticamente significativas cuando se consideró como elemento aislado. La incidencia fue alta en ambos grupos. Otras enfermedades crónicas, algunas también alérgicas en su origen, tampoco tuvieron una diferencia significativa analizadas aisladamente. No obstante, el estudio logarítmico realizado evidenció que el asma bronquial sí tuvo una interacción estadísticamente significativa con otros factores como edad, sexo y los Ac pre-existentes (infección secundaria). Aún más: el antecedente personal asmático fue el que más interactuó con otros factores.

También se ha vinculado la instalación de FHD/SSD con infección parasitaria pre-existente (186). La infección dual con virus dengue y un parásito resultaría en la producción aumentada de IgE e IgG desencadenando reacciones de hipersensibilidad de los tipos I y III, así como la liberación de mediadores vasoactivos y síndrome de shock.

Por tal razón, incluimos en el interrogatorio la presencia de infección parasitaria. Como la encuesta se realizó 6 años después de la epidemia, las respuestas en cuanto a la ubicación de la parasitosis en el tiempo no fue exacta. Tampoco se le dió valor a las cifras de IgE determinadas tantos años después.

### Dengue y antígenos de histocompatibilidad

La respuesta inmune es el mecanismo de defensa más especializado en los vertebrados. La misma se encuentra bajo control genético. Han sido identificados algunos genes de dominancia autosómica que están relacionados con la capacidad de desarrollar una respuesta inmune a antígenos específicos llamados genes de inmunorespuesta (Ir) (225).

Una gran proporción de genes Ir están estrechamente relacionados con los genes que codifican los antígenos de histocompatibilidad en el ratón y los cobayos (225). En el ratón, la síntesis de antígenos de membrana la ("I associated"), glicoproteínas de peso molecular 30,000 y no asociada a la beta 2 microglobulina, se halla codificada por los genes Ir (226). Los equivalentes en el hombre de estos antígenos la se hallan actualmente en estudio, observándose que se sitúan con frecuencia en linfocitos B, macrófagos, espermatozoides, células epidérmicas, células endoteliales y en linfocitos activados (225).

Junto con los receptores de membranas de las células que intervienen en la respuesta inmune (linfocitos y monocitos), las estructuras HLA regulan al parecer el conjunto de respuestas inmunes, al menos las denominadas T dependientes.

Se ha demostrado que los antígenos HLA clase I y clase II son productos de los genes de inmunorespuesta, lo que significa que ciertos antígenos pueden ser reconocidos más eficientemente por los linfocitos T en asociación con ciertos antígenos HLA y menos eficientemente con otros (227). En diversas condiciones se ha observado que la mayor susceptibilidad o resistencia a ciertas infecciones está asociada a factores genéticos relacionados con el sistema de histocompatibilidad HLA.

En un estudio realizado en Buenos Aires, se encontró que la presencia de antígenos HLA-B7 implicaba un riesgo cuatro veces mayor de manifestaciones clínicas graves y consecuente mortalidad en la fiebre hemorrágica argentina (FHA). Esta investigación constituye la primera evidencia de un factor inherente al huésped en la respuesta a la infección por virus Junín (228).

En nuestro estudio encontramos que hubo diferencia con significación estadística en el antígeno HLA-B14 pudiéndose establecer una asociación de carácter negativo. En otros estudios realizados por Paradoa (229) hubo aumento significativo de la frecuencia de antígenos HLA-A1, HLA-B blanco y HLA-CW1, y una correlación negativa significativa con el antígeno HLA-A29. En estudios realizados en Tailandia se encontró una asociación positiva respecto al síndrome de shock por dengue con los antígenos HLA-A2 y HLA-B blanco y negativa respecto al HLA-B13 (230).

Compartimos los criterios de otros investigadores (229, 230) respecto a la necesidad de investigar los antígenos HLA-DR y HLA-DQ, serológicamente, así como los antígenos HLA-D de tipo celular.

Se ha dicho que los antígenos HLA pueden actuar como receptores virales por sí mismos (231) o simulando éstos, de manera que inhiban los sitios específicos de forma competitiva (232). Oldstone (233) ha señalado cuatro posibles tipos de relación entre los antígenos de histocompatibilidad y las enfermedades por virus:

1. Los antígenos HLA y los virus pueden compartir determinantes antigénicos.
2. Los antígenos HLA pueden actuar como receptores específicos para la fijación de los virus.
3. Los antígenos HLA pueden ser alterados por los virus.
4. Asociación del complejo de histocompatibilidad a los genes de respuesta inmune y de esa manera controlar la capacidad del huésped a los antígenos virales.

La regulación genética puede influir en la cantidad de anticuerpos, así como en la actividad de la célula presentadora. Los genes Ir no sólo influyen en la susceptibilidad a la enfermedad, sino que parecen funcionar como un control independiente de la cantidad y especificidad de anticuerpos producidos (230).

¿Qué significa que existan diferencias significativas en los antígenos HLA en los pacientes con dengue secundario que agravaron respecto a aquéllos que no tuvieron síndrome de shock por dengue?

No dudamos de la importancia de que en un futuro pueda determinarse que a uno o varios antígenos HLA esté asociada una específica susceptibilidad o resistencia a las formas graves de dengue. No obstante en el contexto de esta investigación sobre los factores del huésped, lo más importante es haber precisado que existen diferencias individuales en la inmuno-respuesta, que influyen de manera decisiva en la forma clínica de la infección por dengue, así como en su evolución y pronóstico.

# EL DIAGNOSTICO

001312/400113

## DIAGNOSTICO POSITIVO

Los criterios emitidos por el Comité de Expertos de la OMS para considerar a un paciente como enfermo de fiebre hemorrágica dengue/síndrome de shock por dengue (FHD/SSD) (46) son los siguientes:

### CLINICOS:

**Fiebre:** de comienzo agudo, alta, continúa de dos a siete días.

**Manifestaciones hemorrágicas:** púrpura, epistaxis, gingivorragia, hematemesis, melena, enterorragia. O, al menos, prueba del torniquete o lazo positiva.

**Hepatomegalia.**

**Shock o pre-shock.**

### De laboratorio:

**Trombocitopenia** (menos de 100,000 x mm cuadrado).

**Hemoconcentración** (hematócrito incrementado en el 20% o más).

La presencia de los primeros dos o tres criterios clínicos con los de laboratorio es suficiente para establecer el diagnóstico de FHD.

La clasificación en grados emitida por dicha Organización (46) que mide la intensidad o gravedad de la enfermedad es la siguiente:

- |                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Grado I.</b>   | Fiebre acompañada de síntomas constitucionales inespecíficos; la única manifestación hemorrágica es una prueba del lazo positiva.   |
| <b>Grado II.</b>  | La manifestación adicional a aquéllos pacientes de grado I es la hemorragia espontánea a través de la piel u otras hemorragias.   |
| <b>Grado III.</b> | Falla circulatoria, expresada en pulso débil y rápido, estrechamiento de la presión del pulso (20 mm de Hg o menos) o hipotensión, con la presencia de piel fría y pegajosa e intranquilidad. |
| <b>Grado IV.</b>  | Shock profundo con presión arterial y pulso no detectables.   |

Los grados III y IV constituyen el síndrome de shock por dengue.

Los criterios anteriormente expuestos fueron el resultado del análisis de miles de enfermos durante las epidemias del Sudeste Asiático en las décadas del 50 y 60 y mantienen su vigencia, por cuanto han sido avaladas con la experiencia de las epidemias en pueblos latinoamericanos. No obstante, debe tenerse presente que los cuatro criterios clínicos fueron seleccionados como más representativos de la enfermedad (entre otros signos y síntomas) porque estuvieron presente entre el 75 y 100% de las veces. Por eso, durante una epidemia de Dengue Hemorrágico ya establecida, no tienen forzosamente que estar presente todos los criterios en un paciente determinado para considerarlo como de FHD.

Debe insistirse en la fiebre y demás signos comunes al dengue clásico asociado a, por lo menos, una prueba de lazo positiva. De ahí la importancia de que el médico haga esta prueba de forma sistemática en los casos febriles en época de epidemia. La hepatomegalia, como ya hemos dicho en capítulos precedentes, no es constante y en nuestra experiencia la vimos instalarse coincidiendo con el período de instalación del shock y ya hemos dicho que no siempre se trata de una hepatomegalia verdadera, sino más bien un desplazamiento de la glándula hepática a consecuencia del acúmulo de líquidos en el área espláncica y torácica por el escape o fuga de agua, electrolitos y proteínas del plasma del compartimento intravascular al extravascular. El shock, cuando ya se presenta en su forma florida, es fácil de diagnosticar, pero ya en esa etapa el pronóstico empeora: existen signos "de alarma" que en realidad constituyen las primeras manifestaciones de shock, que es necesario conocer para identificar el fracaso circulatorio en su fase inicial (cuadro 8), momento en el cual el paciente tiene un pronóstico mucho mejor si recibe el tratamiento adecuado. Nunca se insistirá lo suficiente en que en el Dengue Hemorrágico, generalmente, lo más importante y peligroso no son las hemorragias, sino el shock. Y puede haber shock y muerte con muy escasas hemorragias, o aún sin evidencias de sangrado.

Los criterios de laboratorio son fundamentales. Si bien es cierto que en el dengue clásico puede existir una discreta trombocitopenia, es en el dengue hemorrágico

#### CUADRO 8

##### SIGNOS DE ALARMA

---

Dolor abdominal intenso o mantenido  
Vómitos frecuentes  
Descenso brusco de la temperatura  
Inquietud  
Somnolencia  
Decaimiento excesivo  
Palidez exagerada  
Derrames serosos

---

donde se aprecian cifras de plaquetas francamente disminuidas, por debajo de 100.000 x mm cúbico.

Quizás más importante aún es la hemoconcentración ya que expresa el escape de líquidos al intersticio de los tejidos. Pero no siempre resulta fácil determinar ésta mediante el hematocrito solamente, pues la cifra normal o habitual en un individuo o una población dada puede variar por factores individuales o ambientales.

La elevación en el 20% del mismo es una forma muy correcta de determinar hemoconcentración, pero ¿cómo evaluar dicho ascenso en un enfermo que ya nos ingresa en grave estado si no conocemos el valor de su hematocrito antes de enfermar o agravar? Tratando de solucionar este problema, algunos investigadores venezolanos (doctoras Elsa Mendoza, Iris Chacón y col.) han propuesto relacionar el valor del hematocrito (Hto) con la cifra de hemoglobina (Hb), cuya relación normal debe ser de 2,9 a 3,1, o sea, 3 como promedio. Cuando ésta relación está por encima de 3,2 debemos vigilar una posible hemoconcentración en el paciente y cuando la relación excede a 3,5 no existe prácticamente duda alguna (234). Dichas investigadoras han demostrado también que la intensidad de la trombocitopenia coincide con la elevación del mencionado índice. Así, todos sus pacientes con  $H = o/Hb > 3,5$  mostraron un aumento plaquetario inferior a 50.000 x mm cúbico.

En ocasiones, la rápida intervención con el aporte de líquidos a un enfermo que presenta "signos de alarma" o shock inicial puede determinar que al momento de extraerle la muestra de sangre para realizarle el hematocrito ya éste se encuentre modificado. En ese caso, algunos han expresado el criterio (compartido por nosotros) de que el hidrotórax o la ascitis se le consideren signos clínicos de hemoconcentración aún cuando ésta no haya podido evidenciarse mediante las pruebas de laboratorio.

Consideramos que los criterios de la OMS deben ser aplicados con todo rigor cuando hay que decidir si un paciente con dengue y hemorragias, en el curso de una epidemia de dengue clásico, se trata o no de un caso de Fiebre Hemorrágica Dengue. No obstante, cuando ya está establecida una epidemia de dengue hemorrágico no es recomendable actuar con un exagerado preciosismo académico y es preferible actuar con rapidez y salvar la vida de un enfermo considerándolo como caso de FHD aún cuando no estén presentes todos los criterios para su diagnóstico positivo.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es imprescindible conocer las características epidemiológicas de cada lugar y época para hacer un diagnóstico diferencial del dengue que resulte racional y lógico. Todas las enfermedades que cursen con fiebre y erupción pueden en un momento dado confundirse con dengue, pero deben tenerse en cuenta algunas consideraciones: la fiebre por dengue generalmente no dura más de una semana y el eritema o rash aparece como más frecuente en los primeros 2 a 4 días de la fiebre y casi

nunca demora más de 3 ó 4 días en desaparecer; es centrifugo, o sea, predomina en el tronco y se extiende a las extremidades, no afectando la cara la mayoría de las veces, por lo cual puede diferenciarse del sarampión o la rubéola cuya progresión del exantema es céfalo-caudal y de la escarlatina, mononucleosis infecciosa y otras virosis como la enfermedad de Kawasaki, cuyos cuadros clínicos tienen otros elementos.

El dengue y la gripe o influenza tienen muchos elementos en común, pero en esta última siempre está presente alguna manifestación respiratoria alta, lo cual es muy infrecuente en el dengue, donde son mucho más frecuentes, en nuestra experiencia, las manifestaciones digestivas.

En algunos lugares, el diagnóstico diferencial incluye la malaria, la leptospirosis, la fiebre amarilla y la hepatitis infecciosa, según el cuadro epidemiológico de cada región.

En la epidemia de 1981 de Cuba la ictericia por dengue fue extremadamente rara. No debiera confundirse con la fiebre tifoidea, sin embargo, con relativa frecuencia hemos constatado que algún colega ha considerado como dengue un paciente con esta enfermedad. La púrpura trombocitopénica idiopática (o inmunológica) y la púrpura anafilactoide de Schonleim-Henoch pueden en algún momento confundirse con el dengue, sobre todo durante epidemias de éste. Un paciente con fiebre y deposiciones sanguinolentas por una shigelosis alguna vez ha sido erróneamente interpretado como dengue hemorrágico durante la epidemia.

La sepsis por gérmenes Gram negativos y específicamente la meningococemia tienen en su cuadro clínico-humoral muchos elementos que pueden confundirse con el dengue hemorrágico y shock por dengue; en este caso el diagnóstico diferencial debe hacerse rápidamente, pues la conducta terapéutica es muy diferente y de ella depende la vida del paciente. El dolor abdominal en el dengue puede ser tan intenso que obligue al médico a diferenciar éste de la apendicitis aguda u otro cuadro abdominal de tipo quirúrgico urgente, así como de otros procesos como la adenitis mesentérica o la litiasis renal.

Ningún manual o instructivo pueden sustituir la habilidad, conocimientos y experiencia de un facultativo para diferenciar los mencionados procesos u otros de un dengue clásico o un dengue hemorrágico. De aquí que cada paciente debe ser evaluado de forma individual. Y es cierto que los datos indispensables de laboratorio constituyen una ayuda, pero la clínica debe ser lo determinante.

En los momentos de auge de un brote epidémico de dengue hemorrágico es mandatorio sospechar esta enfermedad ante todo paciente con síntomas y signos compatibles con la misma, pues en algunos enfermos la evolución puede ser muy rápida y fatal. Cuando la epidemia va decreciendo es necesaria una gran dosis de cautela para evitar el falso sobrediagnóstico.

## DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

Quizás el hemograma completo y el recuento plaquetario sean los únicos exámenes de laboratorio clínico verdaderamente indispensables en el dengue hemorrágico.

No obstante, el estudio de un paciente determinado, que lo requiera, puede completarse mediante la realización de un coagulograma completo, eritrosedimentación, proteínas totales, ionograma, gasometría, urea y glicemia, transaminasas u otros estudios para precisar citólisis hepática, así como medulograma. Cada indicación estará regida por el estado del paciente, sus características propias y complicaciones presentes. En caso de epidemia, el laboratorio clínico no debe recargarse inútilmente con excesivo número de investigaciones que pongan en riesgo la calidad de los resultados de las mismas. Para diagnóstico diferencial el médico -en determinados casos- puede requerir del hemocultivo, la gota gruesa, estudio del líquido cefalorraquídeo (citoquímico y bacteriológico) y otros. La realización del estudio radiológico de tórax puede ser muy útil en el dengue hemorrágico como señalamos antes.

El médico de asistencia que sospeche dengue debe tener en cuenta la toma de sueros pareados para la confirmación del mismo. Esto es particularmente importante al comienzo y terminación de las epidemias.

En los fallecidos, el estudio necrópsico debe hacerse en la totalidad de los casos, para la confirmación de las lesiones orgánicas por Anatomía Patológica y la posibilidad de estudios virológicos a partir de muestras de vísceras.

La confirmación etiológica del diagnóstico se puede realizar mediante (34, 36):

- a) **Detección de antígenos** en muestras de sangre utilizando la inmunofluorescencia, la técnica de peroxidasa (método inmunoenzimático) o la contrainmuno-electroforesis.
- b) **Aislamiento viral** a partir del suero obtenido en la fase aguda, plasma, "buffy-coat" leucocitario o de órganos de la autopsia (tejidos homogeneizados, especialmente hígado, bazo, ganglios linfáticos y timo). También a partir de vectores (mosquitos) previamente homogeneizados.

El material así obtenido puede ser inoculado utilizando diversos métodos: inoculación a mosquitos, inoculación a varios tipos de cultivos de células procedentes de insectos o mamíferos, así como inoculación intracraneal a ratones. La confirmación de la presencia del virus dengue se tendrá al evidenciarse antígenos específicos mediante IF (inmunofluorescencia), los efectos citopáticos en las células o por la formación de placas. También se emplean los anticuerpos monoclonales específicos para cada uno de los cuatro tipos de dengue.

- c) **Pruebas serológicas**, tales como la de inhibición de la hemaglutinación (IH), fijación del complemento (FC), neutralización, anticuerpos inmunofluorescentes

(AIF) o estudio inmunoenzimático (ELISA) para investigar anticuerpos IgG o IgM contra el virus dengue. La reacción serológica en la infección primaria es bastante específica. Sin embargo, la identificación serológica de la infección secundaria por otro serotipo de virus dengue puede ser difícil o imposible, pues se produce una rápida respuesta anamnésica con muchas reacciones cruzadas.

# EL TRATAMIENTO



Se ha insistido en que el tratamiento de la FHD/SSD debe ser fundamentalmente de sostén y reemplazo fisiológico (235, 236).

Más recientemente se ha hablado de una "terapéutica fisiológica intensiva" (237). También se ha dicho que desde el punto de vista clínico y terapéutico esta entidad se semeja a un síndrome diarreico agudo (46) con la importante diferencia que la pérdida de líquidos es interna más que externa, lo cual complica su reconocimiento y tratamiento.

## **CONDUCTA A SEGUIR ANTE UN NIÑO CON DENGUE HEMORRAGICO DURANTE UNA EPIDEMIA (cuadro 9).**

### **En el servicio de urgencias**

Una vez que el médico, por el cuadro clínico del paciente, considera la posibilidad del diagnóstico de dengue, debe insistir, durante el interrogatorio al familiar, en los siguientes aspectos:

- Antecedente epidémico de dengue en el núcleo familiar, institución infantil o internado.
- Si padeció de dengue anteriormente.
- Duración de los síntomas.

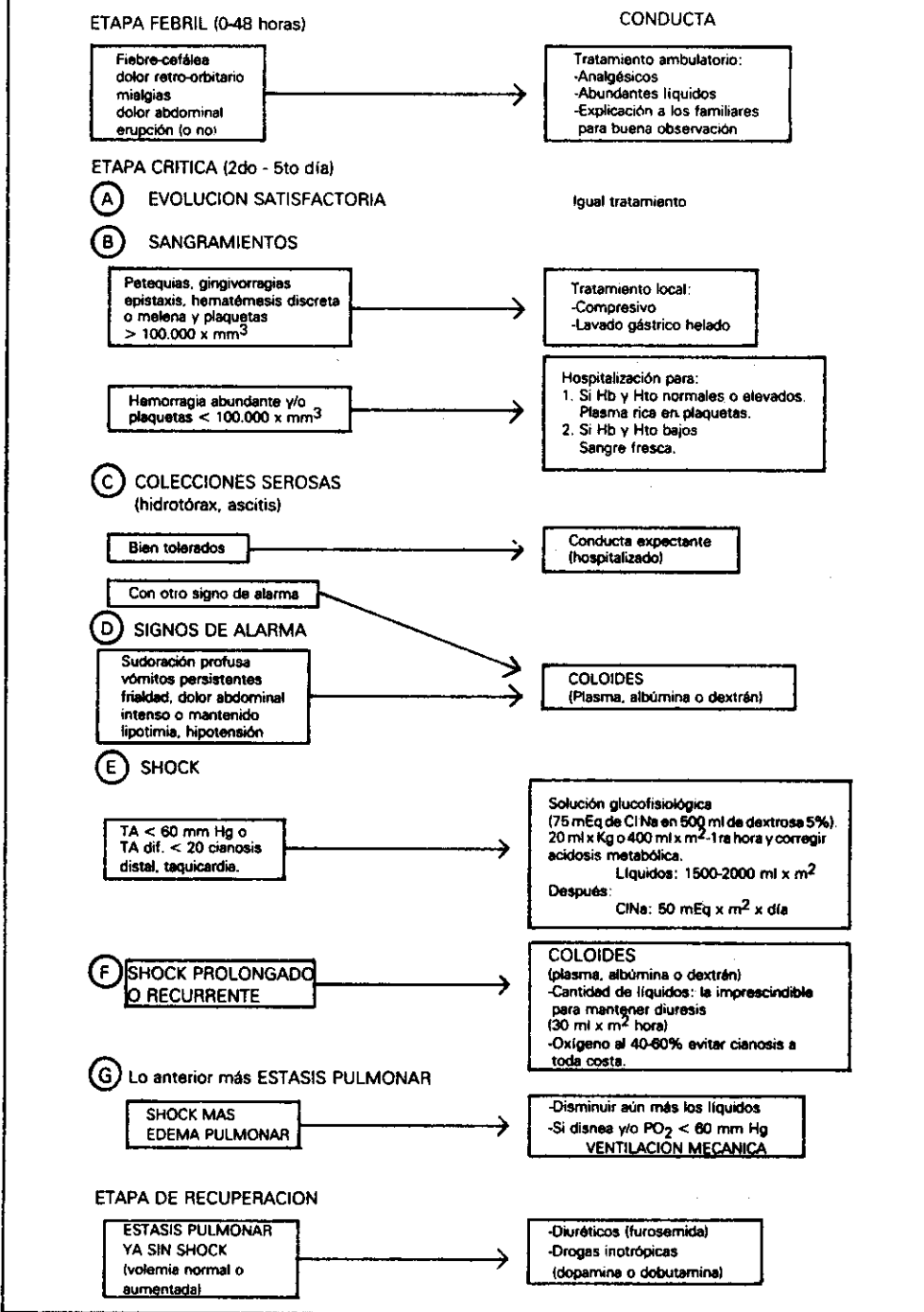
En las primeras 48 horas predominan la fiebre, cefalea, dolor retro-orbitario, mialgias, vómitos y puede o no haber erupción cutánea.

Del tercer al quinto día de la enfermedad aparecen con mayor frecuencia las posibles complicaciones de esta entidad, por lo que el médico debe insistir en:

- Vómitos (frecuencia y características de los mismos).
- Dolor abdominal (intensidad del mismo).
- Manifestaciones hemorrágicas (petequias gingivorragias, epistaxis, vómitos con sangre, deposiciones oscuras, hematemesis o melena).
- Si en el período de la caída de la fiebre el niño ha presentado sudoración profusa, lipotemia, frialdad de miembros con diferencia de temperatura tronco-extremidades.

CUADRO 9

TRATAMIENTO DEL DENGUE HEMORRAGICO / SHOCK POR DENGUE



En el examen físico observamos generalmente que en las primeras 48 horas el estado general del niño está conservado, puede o no haber erupción; cuando se efectúa la palpación, el abdomen es suave y no hay hepatomegalia.

Del tercer al quinto día de la enfermedad, el estado general del paciente puede estar afectado por el número de vómitos o por la pérdida de líquidos a causa de la sudoración profusa en la etapa de caída de la fiebre. En ocasiones presenta hipotensión arterial, frialdad de la piel, cianosis distal, diferencia de temperatura tronco-extremidades. Pueden existir o no petequias. La palpación de abdomen puede ser muy dolorosa, con signos de irritación peritoneal y hepatomegalia importante. Puede existir o no dolor torácico, dificultad respiratoria, disminución del murmullo vesicular, sobre todo en el hemitórax derecho, y en ocasiones hay cianosis.

#### Conducta a seguir:

Le indicamos tratamiento ambulatorio a los pacientes que acuden al servicio de urgencias en las primeras 48 horas con el cuadro clínico descrito inicialmente, así como a los pacientes que en el período del segundo al quinto día de la enfermedad tengan un estado general conservado y no tengan pérdidas ostensibles de líquido ni manifestaciones hemorrágicas, así como tampoco experimenten dolor abdominal de importancia, no presenten dificultad respiratoria ni cianosis.

Le advertimos a las madres que en caso de aparecer cualquiera de estos síntomas o signos deben regresar de inmediato al hospital. Puede ser muy útil entregarle al familiar acompañante una hoja impresa donde se explica al familiar que aspectos debe vigilar en el enfermo (anexo 1).

La terapéutica en los pacientes ambulatorios consiste en las medidas antitérmicas (excepto aspirina) y la administración abundante de líquidos en los niños que toleran la vía oral con énfasis en el período de caída de la fiebre.

#### Exámenes complementarios:

En las primeras 48 horas de la enfermedad, con el cuadro clínico habitual y un buen estado general, no consideramos necesario ningún examen complementario.

Del tercer al quinto día de la enfermedad, si el niño ha tenido vómitos, sudoración o cualquier otra posibilidad de pérdida de líquidos, le indicamos exámenes de **hemoglobina y hematocritos**, por ser estos de gran valor para determinar si existe hemoconcentración.

Si se nos refiere manifestaciones hemorrágicas o en el examen físico se constatan petequias, ordenamos entonces un **recuento de plaquetas**.

El **Rx de tórax** estará indicado en los niños con dolor abdominal intenso, dolor torácico, dificultad respiratoria, cianosis o en aquéllos en cuyo examen físico se constate disminución del murmullo vesicular, con más frecuencia en el hemitórax derecho.

### **Criterios de ingreso:**

- Los pacientes cuyos exámenes de hemoglobina y los hematocritos demuestren hemoconcentración.
- Vómitos numerosos.
- Sudoración profusa, lipotimia, hipotensión arterial, frialdad de los miembros.
- Manifestaciones hemorrágicas, independientemente de la cifra de plaquetas observada.
- Dolor abdominal intenso, más aún si éste se acompaña de signos de irritación peritoneal o hepatomegalía importante.
- Dolor torácico, dificultad respiratoria, disminución del murmullo vesicular o cualquier signo que indique compromiso del intercambio gaseoso.
- Cianosis, que siempre indica gravedad.

Una vez determinado el ingreso, de acuerdo con el cuadro clínico del paciente, éste será enviado según el caso a una sala de niños con dengue no complicado, a una sala de terapia intermedia o a una sala de terapia intensiva.

### **En el servicio de pacientes con dengue no complicado:**

A estos pacientes se les realiza una **observación estrecha**, con la anotación en una hoja cuadriculada. Esto es **indispensable**, pues la marcha de los acontecimientos no se puede predecir y a veces hay empeoramiento brusco en un paciente que inicialmente parecía leve (Anexo 2).

Si hay fiebre alta, usamos balneación, antipiréticos o ambos (excepto aspirina) y administramos abundante líquido por vía oral. Si hay vómitos, se suspende esta vía y se utiliza la vía de hidratación parenteral, de acuerdo con la edad y el peso del niño, así como la intensidad de los vómitos.

En los casos de dolor abdominal indicamos bolsa fría o algún antiespasmódico (no estrictamente necesario y de dudosa eficacia), después de una valoración cuidadosa del síntoma y sus posibles causas.

Algunos pacientes tienen derrames serosos, que suelen ser poco abundantes. Si estos son bien tolerados, no hay que realizar ninguna medida terapéutica (ni punción, ni diurético), pues tienden a reabsorberse en poco tiempo.

Si algún paciente presenta hemoconcentración asociada a signos incipientes de shock, lo trasladamos al servicio de enfermos graves, donde recibirá el tratamiento apropiado.

El recuento plaquetario no guarda siempre relación con la hemorragia, pues hay pacientes con recuentos bajos que no sangran y otros cuya hemorragia no es proporcional a la disminución de dichas células. Se sabe que las manifestaciones hemorrágicas se deben a una conjunción de factores, además de la trombocitopenia.

Las hemorragias, según su magnitud, podemos clasificarlas en: leves, moderadas y graves. Entendemos por leves las lesiones purpúricas, así como las epistaxis y las gingivorragias, de las cuales, por alarmantes y molestas, tratamos las dos últimas, ya sea con compresión o taponamiento con adrenalina.

### **Criterios de alta**

Como los síntomas peligrosos comienzan generalmente a partir del tercer día del inicio de la enfermedad y en el séptimo día casi todas las manifestaciones, aún las más graves, han desaparecido o están próximas a hacerlo, damos de alta a los enfermos a la semana de comenzado el cuadro, con un criterio clínico y sin repetir necesariamente el recuento de las plaquetas. No tuvimos reingresos con esta política.

### **En el servicio de Terapia Intensiva**

Entre las hemorragias moderadas, consideramos las hematemesis y enterorragias sin alteraciones en las cifras de hemoglobina y los hematocritos. En estos pacientes utilizamos plasma rico en plaquetas a razón de 10 ml por Kg de peso por dosis. De continuar la hemorragia, se repite el plasma rico en plaquetas a la misma dosis hasta que cese la hemorragia, con un estricto control de la hemoglobina y los hematocritos. Como medidas hemostáticas, en el caso de la hematemesis hemos utilizado lavado gástrico con agua helada y bicarbonato así como diversos fármacos que, en nuestra experiencia, no han sido determinantes.

La forma hemorrágica más grave es la hemorragia digestiva con caída de la cifra de hemoglobina y de los hematocritos. Si hay síntomas de shock hipovolémico, se emplea sangre (preferentemente fresca) a razón de 10 ml por Kg de peso de modo inicial y después continuamos la administración de la misma, si fuera necesario, hasta estabilizar la hemoglobina en cifras superiores a 10 g %.

Esta forma clínica hemorrágica extrema es rara. En el Hospital Pediátrico Docente "William Soler" se presentó solamente en tres niños de un total de más de 2000 ingresados y ninguno de los tres falleció. Uno de los pacientes, de cuatro años de edad, recibió en el curso de cuatro días una cantidad de sangre equivalente a dos veces su volemia.

Cuando los derrames serosos se presentan en los primeros días de evolución de la enfermedad, requieren de una vigilancia cuidadosa por el peligro de shock, pues expresan pérdida de líquido a través de la membrana capilar y su acúmulo en las cavidades serosas. El tratamiento en esta etapa va dirigido a mantener el equilibrio hidromineral del paciente mediante el aporte de los requerimientos mínimos de agua y electrolitos y quizás elevar discretamente la presión oncótica del plasma utilizando

coloides. Ante la presencia de estos derrames en un paciente clínicamente estabilizado, lo cual ocurre generalmente al final de la primera semana, nuestra conducta es expectante, sin hidratación parenteral si la tolerancia digestiva es buena.

### **Conducta a seguir con el paciente en shock**

La gran mayoría de los pacientes que tienen shock son mayores de dos años de edad, a los cuales hemos indicado una solución glucofisiológica (75 mEq de Na en 500 ml de dextrosa al 5%) a razón de 20 ml por Kg de peso o 400 ml por metro cuadrado de superficie corporal a pasar en una hora. Es lo más frecuente que en este tiempo, y aún antes, el paciente recupere la tensión arterial, mejore el pulso y desaparezcan los demás signos clínicos de shock. Puede utilizarse solución de Lactato-Ringer u otro cristaloides.

A partir de la desaparición del shock, calculamos la hidratación parenteral en una cantidad total de 1,500 a 2,000 ml por metro cuadrado y cantidades de sodio según requerimientos (50 mEq x metro cuadrado de superficie corporal) para 24 horas. Se adiciona potasio a la dosis habitual cuando la diuresis se haya ya establecido.

El uso continuado de mayores cantidades de líquido y sodio en forma de soluciones isotónicas no impidió en nuestra experiencia que el paciente tuviera una recurrencia del shock y sí contribuyó a que se instalarán nuevas complicaciones, como el edema pulmonar. Es fundamental llevar el balance hidromineral en cada uno de esos pacientes y la medición de la diuresis será la guía principal de la evolución del mismo (30 ml por metro cuadrado, por hora). La mejoría clínica se acompaña de un descenso gradual de hematocrito.

Cuando se trata de un neonato o lactante pequeño con este cuadro clínico, se ha utilizado una infusión hidrosalina según requerimientos para el peso (150 ml de solución dextrosada al 10% y 3 mEq de sodio por Kg en 24 horas). La acidosis metabólica presente, debe corregirse.

Cuando el paciente no sale del shock con esas medidas terapéuticas o hubiera salido del mismo y éste recurre, es evidente que la fuga de proteínas plasmáticas del compartimiento vascular al extravascular es importante.

Entonces, podemos utilizar un expansor plasmático como el dextrán a 10 ml x Kg de peso a pasar en una a dos horas, si el paciente no ha sangrado, pues conocemos el efecto antiagregante plaquetario de este producto.

También podemos usar plasma o albúmina humana. Estos coloides son empleados de inicio en lugar del dextrán cuando el paciente presenta una hemorragia asociada.

Estos pacientes deben tener una vigilancia clínica continua que incluye el balance hidromineral y los exámenes complementarios siguientes: hematocritos, ionograma y Rx de tórax. La acidosis metabólica debe corregirse así como la hipoxemia, hallazgo este frecuente en ausencia de hipercapnia. La administración de oxígeno está indicada en todos los pacientes con shock prolongado o recurrente.

Las radiografías seriadas de tórax nos sirven para apreciar la existencia de derrame pleural y el éstasis pulmonar. La coexistencia de shock mantenido con signos de éstasis pulmonar constituye la situación más difícil que el médico puede afrontar y se convierte en un verdadero reto.

### **Conducta a seguir ante pacientes con insuficiencia respiratoria:**

El niño tratado como se ha descrito es poco probable que llegue a esta situación de insuficiencia respiratoria severa, pero puede no ser así. Se trata de pacientes que mantienen un estado de shock, oliguria y edema pulmonar. Estos niños se nos presentan con cianosis o sin ella.

Aquellos que tienen cianosis, se acompaña su cuadro clínico de una pO<sub>2</sub> habitualmente por debajo de 60 mm Hg. En los pacientes sin cianosis, puede, no obstante, estar presente una pO<sub>2</sub> moderadamente disminuida (menor de 80 mm Hg).

Desde el punto de vista radiográfico vamos a encontrar hidrotórax y, además, signos radiológicos de éstasis pulmonar.

Estos niños debemos mantenerlos respirando oxígeno al 40% de concentración hasta elevar su pO<sub>2</sub> por encima de 80 mm Hg y aumentar la concentración de O<sub>2</sub> al 60%, si lo anterior no se lograra con concentraciones más bajas.

Si con lo anterior no hemos logrado obtener un pO<sub>2</sub> mayor de 60 mm Hg, la cianosis es marcada y mantiene igual insuficiencia respiratoria, debemos intubar al paciente y aplicarle ventilación mecánica, para mejorar lo más posible su crítica situación.

Estos niños con insuficiencia respiratoria y signos radiográficos de éstasis pulmonar pueden ser digitalizados o recibir drogas ionotrópicas (dopamina, 5-10 mcg por Kg de peso por minuto) si ya existe un volumen circulatorio normal y si existe algún criterio de insuficiencia cardíaca.

El éstasis pulmonar debe ser motivo principal de nuestra acción. Para ésto, lo primordial es rebajar el aporte líquido y de sodio. Inicialmente, programamos un aporte líquido de 1,000 ml por metro cuadrado de superficie corporal en 24 horas, con coloides y soluciones de dextrosa al 10% y sodio a 10 mEq/m<sup>2</sup>, en forma de cloruros, que no rebajamos más debido al cuadrado de shock que presentan estos pacientes.

Si con este régimen la diuresis horaria es menor o igual a los ingresos en las primeras horas, debemos rebajar aún más el aporte líquido a 500 ml/m<sup>2</sup>/24 horas. Puede rebajarse aún más este aporte, hasta llegar al mínimo capaz de mantener la función renal.

Ya pasadas las primeras horas, estabilizada la tensión arterial, diuresis significativamente mayor que los ingresos y con menor posibilidad de recaer en shock, aceleramos

la eliminación del éstasis pulmonar con la administración de furosemida a 1 mg/Kg/dosis, endovenosa, que repetimos según los signos vitales y radiográficos, así como la concentración de hemoglobina, el hematocrito, el ionograma y la gasometría.

Al mismo tiempo, comenzamos a elevar el aporte de sodio a 20 ó 30 mEq/m<sup>2</sup>/día.

Ya mejorado el paciente, desaparecidos los signos de éstasis pulmonar y disminuido el hidrotórax, adecuamos el aporte de líquido y sodio a sus necesidades, que pueden ofrecerse repartidas por vía endovenosa o preferiblemente bucal, si acepta esta última. Es importante ofrecer potasio a 40 mEq/m<sup>2</sup>/día y en una concentración no mayor de 40 mEq/litro, tan pronto se restaure la diuresis. También es necesario mantener normal el equilibrio ácido-básico mediante las correcciones pertinentes.

No se utilizó la heparina ni la hidrocortisona u otro corticoide suprarrenal. El criterio generalizado actual es que los esteroides no son capaces de mejorar la supervivencia de estos pacientes (238, 239). Tampoco entre nosotros se utilizó la sedación, salvo muy raras excepciones.

### Administración de Interferón Leucocitario

El interferón (IFN) leucocitario de fabricación nacional fue utilizado primeramente en los pacientes más graves, cuando ya estaban las complicaciones presentes y existía compromiso multivisceral: en ese grupo de pacientes no se apreció mejoría atribuible a este agente biológico (240). Sin embargo, cuando se aplicó a niños en la etapa febril, se apreció una diferencia importante en la ausencia de complicaciones y en la evolución final (241, 242). La dosis general del IFN Alfa es de 30.000 U x Kg x día, en niños de 0 a 4 años (no pasar de 1 millón de U por dosis) y 50.000 U x Kg x día (no pasar de 2 millones de U por dosis) en pacientes de 5 a 16 años, administrada una sola vez al día, por vía IM. Pueden administrarse de 1 a 3 dosis, según los siguientes criterios:

- 1a. Dosis: pacientes con signos de dengue y prueba del torniquete positiva durante la fase febril y en las primeras 24 horas de haber sido diagnosticado como dengue hemorrágico.
- 2a. Dosis: fiebre de 38°C mantenida o aparición de signos de alarma. Administrar a las 24 ó 48 horas de la primera dosis.
- 3a. Dosis: persistencia de los signos y síntomas anteriores, con o sin hemorragias asociadas y recuento plaquetario inferior a 100.000 x mm cúbico.

Es conocido, entre otros, el **efecto antiviral** del IFN y su amplia utilización en enfermedades virales (243, 245). Por tal razón, debe considerarse que esta acción del IFN haya sido de utilidad en el tratamiento de los niños cubanos enfermos de dengue hemorrágico durante la fase de viremia asociada a fiebre. Sin embargo, en otras fiebres hemorrágicas virales, como la fiebre hemorrágica argentina producida por el virus Junín, el efecto del IFN ha sido cuestionado (246). Tanto en la fiebre

hemorrágica argentina como en la fiebre Lassa lo que predomina es la acción directa del virus sobre las células y tejidos, lo cual constituye el mecanismo patogénico de la enfermedad y sus complicaciones. Por el contrario, en el dengue hemorrágico las complicaciones se presentan después de la fase virémica de la enfermedad y se le reconoce un mecanismo inmunológico en su patogenia.

En ese contexto, la acción beneficiosa del IFN alfa en los niños con dengue hemorrágico pudiera estar especialmente relacionada con el **efecto inmunomodulador** del mismo. Las evidencias experimentales sugieren que el IFN es capaz de regular la respuesta de producción de anticuerpos, mediante su acción directa sobre los linfocitos B y a través de una acción sobre células que regulan la función de los mismos.

Tal es el caso de la acción del IFN sobre las células T en la supresión de la respuesta de anticuerpos. Puede tratarse de una activación de células T supresoras o una inhibición de las células auxiliaoras (247, 249).

## **LA ORGANIZACION DE LA ASISTENCIA MEDICA DURANTE UNA EPIDEMIA DE FIEBRE HEMORRAGICA DENGUE/SINDROME DE SHOCK POR DENGUE (FHD/SSD) (250, 251)**

### **Aspectos Generales**

#### **1. Educación médica:**

- Mejorar el diagnóstico, mediante el conocimiento de las características clínicas y humorales de la enfermedad. Con ésto se logra aumentar el índice de sospecha de la enfermedad sin desatender el diagnóstico diferencial.
- Lograr una buena clasificación de los pacientes: que ésta sea sencilla para que sea aplicable.
- Mejorar el tratamiento: atender las complicaciones precozmente así como evitar el hipertratamiento y la polifarmacia.

#### **2. Asegurar suficiente número de camas y demás facilidades para el tratamiento:**

- Organizar los servicios de urgencia y reforzar cuantitativamente su personal; además, utilizar otros especialistas (psicólogos y trabajadores sociales) para la atención del público en las sala de espera.
- Realizar los exámenes de laboratorio estrictamente indispensables, según normación, para asegurar la calidad y confiabilidad de los mismos.

- Utilizar criterios de ingreso bien definidos: a todo paciente que requiera ingreso hay que garantizarle una cama. Además de utilizar al máximo las posibilidades hospitalarias, pueden convertirse escuelas y otros edificios públicos en centros transitorios de asistencia.
  - Lograr una buena observación clínica de cada hospitalizado. Utilizar para ello alumnos de medicina o de enfermería y otras carreras técnicas, mediante un adiestramiento en los aspectos elementales que deben ser objeto de vigilancia.
  - Darle atención especial a los pacientes más graves: agrupar al personal más experimentado y concentrar los equipos disponibles para utilizarlos con el máximo de aprovechamiento.
3. Creación de una Comisión Técnica de alto nivel científico y carácter multidisciplinario que emita las orientaciones metodológicas, evalúe los resultados y la marcha del plan. Esto permite la aplicación de un proceder único que asegure la calidad de la asistencia médica.
  4. Lograr la participación organizada de la comunidad, organizaciones de masas y demás instituciones en la solución de sus propios problemas.

### **Control de casos febriles**

Es de suma importancia durante un brote de dengue hemorrágico, o cuando existe la posibilidad epidemiológica de que éste se presente, tener un adecuado control de todos los pacientes febriles. Independientemente del motivo de consulta, el médico que presta atención en servicios de urgencia o consultorios de nivel primario debe preguntarle a cada paciente si ha tenido fiebre asociada o no a las demás manifestaciones compatibles con dengue y llevar esta información a la hoja de registro de morbilidad. Esto permite hacer un análisis diario o semanal del estado epidemiológico de la región y detectar precozmente una elevación del número de casos sospechosos o confirmados de dengue. Además, educa a los facultativos respecto a pensar en esta enfermedad e ir a buscar sus signos y síntomas en forma activa.

Por este fin, resulta muy útil la aplicación en todas las unidades de salud del modelo o forma que aparece en el Anexo 3, adoptado por los Ministerios de Salud de Venezuela y Colombia.

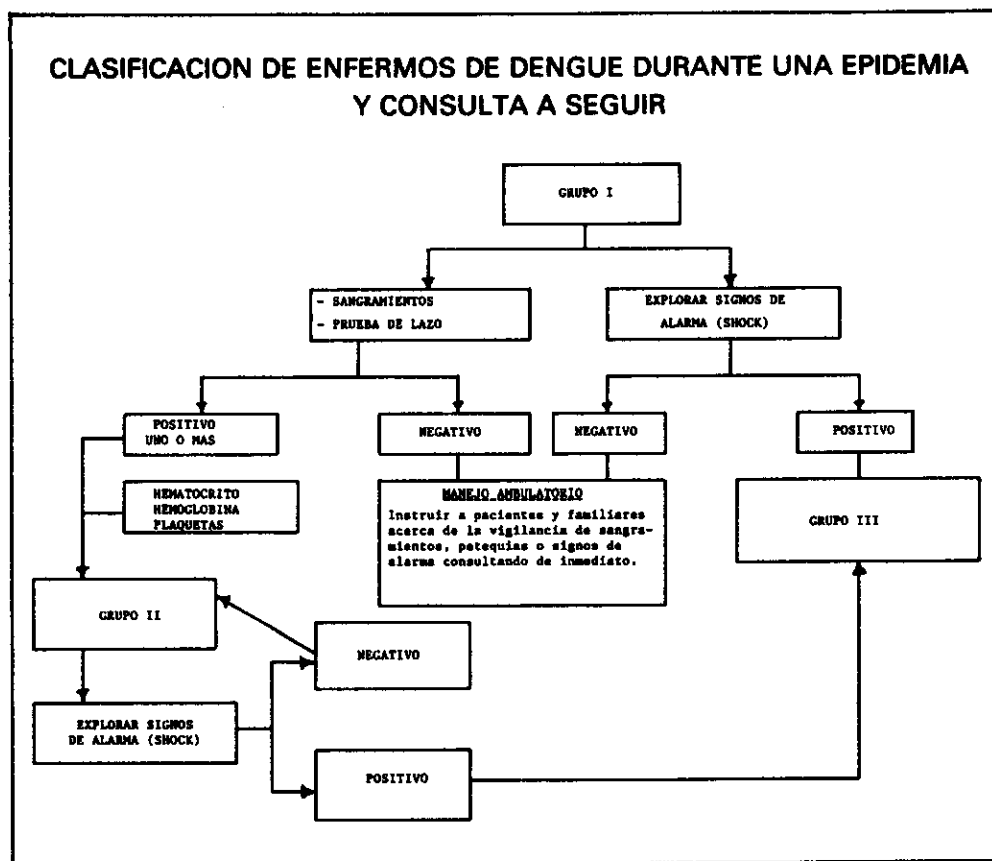
Es muy importante lograr que en estos períodos los médicos incorporen el hábito de realizar la prueba del lazo a todos los pacientes con cuadro clínico sugestivo de dengue. Pueden surgir casos de dengue hemorrágico en forma aislada durante una epidemia de dengue clásico y los mismos pueden constituir los heraldos que anuncian una epidemia de dengue hemorrágico y shock por dengue.

## Clasificación práctica de los pacientes y conducta a seguir

Sin menoscabar el valor de los criterios de la OMS para el diagnóstico positivo de un caso de FHD/SSD los médicos necesitan un método simplificado de clasificación de los pacientes durante una epidemia. El profesor Zamora Ubieta y col. (cuadro 10) han hecho una clasificación a partir de la experiencia cubana durante la epidemia de 1981, la cual ha sido aplicada con éxito en Nicaragua en 1985, y Venezuela a finales de 1989 y principios del 90 (252). También, en esencia, ha sido incorporada al Programa de Atención del Paciente con Dengue (253) confeccionado por el Ministerio de Salud de Colombia en febrero de 1990.

Según este método, todos los pacientes que consulten con manifestaciones de dengue clásico se incluirían dentro del Grupo I. Si no presentan signos de alarma y la prueba del lazo es negativa, se les indica tratamiento ambulatorio y se les educa en la enfermedad y los signos de peligro de complicación. Si el paciente ha tenido, además, algún tipo de hemorragia o tiene positiva la prueba del lazo, pasa a integrar el Grupo II y, de hecho, debe considerársele en la práctica como caso de dengue

CUADRO 10



hemorrágico, realizársele recuento de plaquetas y preferentemente recibir hospitalización para un seguimiento adecuado. Si estos pacientes muestran elevación del hematocrito en un 20% o la relación hematocrito/hemoglobina está por encima de 3,2 debe considerársele con hemoconcentración e incluirlo ya en el Grupo III, pues se encuentra a las puertas del shock; lo mismo sucede si presenta los signos de alarma descritos previamente o, por supuesto, si ya están presentes los signos de shock, con una tensión arterial deferencial próxima a 20 o franca hipotensión. Es importante insistir que algunos pacientes con cuadro clínico de dengue clásico pueden presentar signos de alarma aún sin tener hemorragia y en ese caso pasarán directamente del Grupo I al III y deberán recibir tratamiento como si ya tuvieran todo el cuadro florido de shock, pues en esta enfermedad lo importante es tomar la iniciativa desde el punto de vista terapéutico e ir por delante de las complicaciones.

Existen versiones de esta clasificación, adaptada a cada país, por ejemplo el doctor Xavier Mugara y col. de Venezuela, han creado una "Clasificación Clínica de Dengue mediante un Sistema de Semáforos" (Anexo 4) (254), el doctor Roberto Amador y col. de Colombia, han confeccionado un Triage en el cual denomina a estos grupos como leve, moderado o severo (Anexo 5) (253).

De acuerdo a esta clasificación, se orientan los exámenes de laboratorio que deben indicarse, la ubicación o localidad que debe tener el paciente, su tratamiento y vigilancia, así como la respuesta que debe esperar el médico por parte del Sistema de Salud.

## PREVENCION

Las opciones para la prevención y control de la FHD epidémica incluyen varios aspectos (255) a saber:

- Erradicación del *Aedes aegypti*.
- Regulación del tráfico internacional (control de viajeros procedentes de áreas endémicas).
- Vigilancia epidemiológica.
- Vacunas.

Para la elaboración de vacunas contra los virus dengue es necesario dejar totalmente aclarados algunos aspectos relacionados con la patogenia de la enfermedad (256). Una vacuna contra el dengue debe ser segura, de bajo costo, tetravalente, producir mínimas reacciones, tener al menos un 85% de efectividad e inducir una inmunidad duradera (257).

En la actualidad, las vacunas contra los cuatro serotipos de dengue se encuentran en diferentes estadios de producción.

Algunos investigadores, los más optimistas, consideran que se necesitan otros cinco u ocho años para el desarrollo de vacunas anti-dengue efectivas (257). Otros estiman que el progreso en el desarrollo de esta vacuna es lento y que pasarán diez años o más antes de que se disponga de la misma para uso general (256).

Ya han sido probadas con éxito respecto a seguridad e inmunogenicidad dos vacunas del virus Den-2 atenuadas en cultivo celular (258, 259). También se han obtenido, pero sin resultados totalmente satisfactorios vacunas de tipo recombinante a partir de los virus Den-4 y Den-1 (260, 261), así como contra el virus Den-3 (262). La dificultad mayor encontrada por los investigadores dedicados a este propósito consisten en que la virulencia de las cepas para los humanos no puede predecirse mediante los modelos animales hasta ahora utilizados. O sea, la incapacidad de predecir el grado de atenuación, en humanos, que posee cada vacuna viral propuesta (262).

Por tal razón se han buscado proteínas protectoras que fueran capaces de producir inmunidad contra los virus del dengue sin riesgo para los humanos. Con este objetivo se ha trabajado con un polipéptido no estructural virus-específico, llamado polipéptido NS-1. Una vacuna efectiva incluiría el mismo asociado a un epítotope del flavivirus E, el cual teóricamente induciría anticuerpos protectores, pero no anticuerpos inmunopotenciadores (263). En la actualidad, con estas vacunas no se han obtenido anticuerpos que brinden probada protección.



# EL PRONOSTICO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

En Cuba, durante la epidemia de FHD de 1981, se tuvo una letalidad de 0,13% respecto a todos los hospitalizados y de 0,46% respecto a los pacientes que tuvieron shock (SSD). En los informes de las epidemias asiáticas de la década del 60 aparece la FHD/SSD con un pronóstico de 30-50% de letalidad (113). La mortalidad referida en distintas publicaciones posteriores oscila entre 5 y 15% (1, 30, 114, 115, 264). La OMS considera que con medidas de diagnóstico rápido y tratamiento efectivo, la letalidad puede descender a 1% (46).

El análisis de las causas de muerte de los niños fallecidos en nuestro centro evidenció que ninguno murió del shock propiamente dicho: no presentaban las lesiones características en riñón, pulmón y otros órganos. Tampoco tuvieron evidencias de CID. Todo esto demuestra que la rapidez del diagnóstico y tratamiento de esta complicación es determinante. Cohen y Halstead, en un estudio hecho en Tailandia, refieren que 19 de los 23 niños incluidos habían mostrado signos de shock desde el ingreso. Los que fallecieron, lo hicieron por la hiperpotasemia asociada a la acidosis metabólica e hipoxemia características de un estado avanzado de shock (101). También autores filipinos han expresado que los niños "eran traídos al hospital casualmente después del colapso físico y del desarrollo de petequias y otras hemorragias" (60).

La baja letalidad durante la epidemia cubana de 1981 en gran medida dependió de la política de ingreso para una adecuada observación. Esto permitió apreciar a tiempo los signos de peligro e iniciar precozmente la terapéutica correctora. En el paciente con FHD, se ha dicho, debe determinarse el hematocrito diariamente a partir del tercer día de enfermedad, pues la hemoconcentración precede los cambios en la TA y el pulso. Este criterio de laboratorio es correcto, pero consideramos que **el diagnóstico precoz por excelencia es el clínico**. Por eso, es imprescindible valorar adecuadamente los signos "de alarma" ya referidos para iniciar la terapéutica de sustitución desde ese mismo momento. Esta actuación resultó exitosa en Cuba y ha sido exitosa en otros países que han solicitado asesoría y colaboración cubana (Nicaragua y Venezuela, entre otros).

### **Resultado del seguimiento**

Nuestro colectivo estudió 150 niños dos años después de la epidemia de FHD/SSD de 1981. Todos habían sufrido shock y muchos habían sobrevivido después de haber tenido estado crítico. Al momento del estudio, sus edades fluctuaban entre 2 y 16 años. A todos se les realizó interrogatorio clínico y examen físico completo, así como un conjunto de análisis de laboratorio (hemograma completo, eritrosedimentación, transaminasas, urea, glicemia y recuento plaquetario). A 51 de ellos se les realizó estudio de la inmunidad humoral cuyos resultados fueron comparados con los obtenidos en 30 niños sanos de igual edad, que actuó como grupo control por no

haber sido afectados por el dengue. Las cifras de los resultados obtenidos fueron analizados por el criterio de la T de Student, con un nivel de significación de 1%. En 121 niños se obtuvo trazado electrocardiográfico, cuyos resultados fueron comparados con los obtenidos previamente de 149 niños durante el período de máxima gravedad por FHD/SSD. Un equipo de psicólogos precisó mediante entrevista si había quedado algún cambio en la conducta del niño después de la enfermedad; según criterios de los padres, 49 niños presentaban algún cambio de conducta posterior a la enfermedad: 45 de éstos concurrieron después a entrevista social a la madre y al niño, así como pruebas de inteligencia, madurez y aprendizaje.

Desde el punto de vista clínico no se constataron secuelas de la enfermedad: no se apreció incremento de enfermedades infecciosas, procesos febriles, respiratorios, digestivos ni neurológicos después del dengue. A pesar de la conocida afectación del hígado durante el período de gravedad, no se encontraron niños que sufrieran hepatopatía crónica. Los estudios de laboratorio resultaron todos normales, excepto una niña que mostró elevación de la transaminasa glutámica pirúvica, la cual después se confirmó que sufría de una hepatitis aguda adquirida posteriormente y evolucionó hacia la curación. Las cifras de proteínas totales, así como el estudio de la inmunidad humoral fue normal en todos los niños incluidos en el seguimiento. El electrocardiograma fue normal en el 82,6% de los 121 niños investigados y el 17,4% restante mostró alguna alteración. Al ser comparadas las alteraciones electrocardiográficas encontradas en el grupo de seguimiento con aquéllas apreciadas en la fase aguda de la enfermedad, se observó que coincidían en siete aspectos: crecimiento auricular izquierdo, arritmia sinusal, taquicardia, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo aurículoventricular de primer grado, bloqueo de rama derecha, hipertrofia ventricular derecha y bloqueo fascicular anterior izquierdo. Todos estaban asintomáticos y algunas de las alteraciones pudieran considerarse hallazgos no necesariamente patológicos. A 19 de estos 21 niños se les realizó ecocardiografía, que fue normal en todos, para estar seguros de que no tenían cardiopatía congénita o adquirida.

Respecto al estudio psicológico, se evidenció que no existía retraso escolar ni otra manifestación intelectual importante. En los 45 pacientes citados para reconsulta tampoco se encontró evidencias de secuela psicológica atribuible a la enfermedad y sí predominó la sobre protección familiar.

Se concluyó que el dengue hemorrágico no deja secuelas importantes orgánicas ni mentales siempre que se les asegure el rápido diagnóstico, así como el tratamiento adecuado de la enfermedad y sus complicaciones.

### **Ausencia de secuela neurosensorial**

Las infecciones por el virus dengue se han asociado históricamente con una variedad de alteraciones neurológicas (35). Durante la epidemia cubana de 1981 no se apreciaron pacientes cuyo cuadro neurológico predominara sobre los síntomas y signos de otros aparatos (124). No obstante, un porcentaje importante de los enfermos tuvo alteraciones electroencefalográficas (asimetría, foco de ondas lentas y trazado de ondas lentas generalizadas) (146). Como era posible la existencia de una

afectación subclínica del sistema nervioso central (SNC) en estos pacientes, se decidió estudiar un grupo de niños que sufrió esta enfermedad durante los primeros meses de su vida mediante técnicas neurofisiológicas de gran precisión.

Se estudiaron 38 niños que habían estado ingresados durante el verano de 1981 en los hospitales pediátricos docentes "William Soler", "Pedro Borrás" y "Centro Habana", todos en Ciudad de La Habana, con diagnóstico clínico de dengue y habían sido tratados como dengue. De éstos, a 18 niños se les confirmó la infección por este virus mediante la técnica de neutralización de reducción de placas y los 20 restantes fueron serológicamente negativos al dengue, por lo que constituyeron el grupo control. Ambos grupos eran comparables en sexo y edad (de 18 días a 9 meses) y todos habían presentado fiebre y erupción. Siete niños de los confirmados serológicamente cumplieron los criterios de la OMS para ser considerados como enfermos de fiebre hemorrágica dengue (FHD) y los 11 restantes fueron considerados como pacientes de dengue clásico.

A todos se les realizó el examen neuropediátrico, el test psicométrico WISC, los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (265) y la neurometría (266). Para éste último (análisis cuantitativo computarizado) se utilizó un equipo MEDICID-03 desarrollado en el CENIC, Cuba. Todos los niños tenían entre 6 años y 6 años y 10 meses cuando fueron examinados (de junio a diciembre de 1987). Los resultados fueron comparados con las normas existentes y entre ambos grupos mediante la aplicación del test de comparación de relaciones.

El examen clínico neuropediátrico solamente reveló signos neurológicos menores en un escaso número de niños, sin diferencia significativa entre ambos grupos. Mediante el estudio psicométrico se encontró que cuatro niños tenían algún grado de retraso en su desarrollo intelectual, tres de los cuales pertenecían al grupo control. Todos los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) fueron normales, con respecto al umbral auditivo (30 dB HL) y a las cifras de latencia y amplitud. Estas últimas revelan integridad funcional del tallo cerebral. La neurometría permitió analizar las medidas espectrales de banda ancha (MEBas): poder absoluto, poder relativo, relación de energía y coherencia y no se encontró diferencia entre los niños que tuvieron dengue y el grupo de control.

Diversos autores del Sudeste Asiático y el Caribe han informado de casos de encefalitis asociada con la infección por dengue (75, 142, 143) opistótonos (88) y "gran sufrimiento neuroencefálico" (114). Sin embargo, no hay evidencia de que el virus atraviese la barrera hematoencefálica e infecte el SNC (35).

Algunos niños fallecieron por la fiebre hemorrágica dengue síndrome de shock por dengue (FHD/SSD) tuvieron irritabilidad, depresión de la conciencia y convulsiones (12). La hipoxemia fue el suceso metabólico asociado con dichos signos. En el examen necrópsico ningún paciente mostró encefalitis, coagulación intravascular de los plexos coroides ni desmielinización. El edema cerebral sólo estuvo presente en algunos casos. Se consideró que las manifestaciones neurológicas fueron repercusión de la afectación sistémica y, por tanto, solamente un efecto indirecto de la infección por el virus dengue.

Como los métodos neurológicos y psicológicos pueden no ser lo suficientemente sensibles para reflejar aspectos sutiles de la función cerebral se han desarrollado nuevos métodos para obtener información cuantitativa sobre la integridad anatómica del cerebro, su maduración y desarrollo, así como los procesos cognitivos. En conjunto, se les ha llamado métodos neurométricos (267).

La negatividad de alteraciones neurofisiológicas en niños que sufrieron dengue clásico o dengue hemorrágico a la edad en que su sistema nervioso es más vulnerable, nos permite concluir que, según la experiencia de nuestro país, la infección por virus dengue por sí misma no es causa de secuela neurológica. Es de suma importancia la calidad de la asistencia a estos enfermos, pues del tratamiento intensivo y progresivo de las complicaciones del dengue puede depender la integridad neurológica de los sobrevivientes.

**REFERENCIAS  
BIBLIOGRAFICAS**



1. Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever, a public health problem and a field for research. Bull WHO 1981; 58 (1): 1-21.
2. Center for Diseases Control. Dengue-The Americas, 1984. MMWR 1986; 35 (4): 51-57.
3. Center for Disease Control (San Juan Laboratories Dengue Branch, San Juan, P. Rico): Dengue Hemorrhagic Fever in St Lucia and Dominican Republic Dengue Surveillance Summary 1986; 38: 1-3.
4. Center for Disease Control. Dengue Fever in Puerto Rico, 1981. MMWR 1982; 31: 103-104.
5. Center for Diseases Control (San Juan). Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever in Puerto Rico. Dengue Surveillance Summary, 1986; 39: 1-2.
6. Pinheiro FP. El dengue en las Américas. 1980-87. Boletín Epidemiológico, Organización Panamericana de la Salud, 1989; 10 (1): 1-8.
7. Marzochi KBF. Dengue -a mais nova epidemia "de estimacao"? Editorial. Cuadernos de Saude Pública (Fundacao Oswaldo Cruz, R. Janeiro) 1987; 3 (2): 137-141.
8. Diaz M. et al. Manual de Dengue Secretaria Estadual de Saude do Rio de Janeiro, 1988; 1-40.
9. Center for Diseases Control (San Juan): Dengue in Jamaica. Dengue Surveillance Summary 1988; 52: 2.
10. Center for Diseases Control (San Juan): Epidemic Dengue in Ecuador. Dengue Surveillance Summary 1988; 52 2:1.
11. Halstead SB. Viral hemorrhagic fevers. J Infect Dis 1981; 143 (1): 127-129.
12. Martínez E, Kourí G, Guzmán MG, Dotres C. Dengue hemorrágico en el niño. Ed. Universitaria, Universidad Autónoma Santo Domingo, Rep. Dominicana. 1985; 1-224.
13. Schlesinger RW. General review of dengue and dengue hemorrhagic fever. Dengue Hemorrhagic Fever 1981. Proceedings of the First ICMR Seminar, Kobe, Japan, nov 1980; 21-22.
14. Center for Diseases Control: Control of Dengue, vector topics 1979; 2: 1-39.
15. Halstead SB. Etiologies of the experimental dengues of Siler and Simmmons. Am J Trop Med Hyg 1974; 23: 974-982.
16. Lumley GF. Dengue. Part I. Medical Services Publications (School of Public Health and Tropical Medicine), No. 3 Commonwealth of Australia. 1983.
17. Sabin AB. Research on dengue during World War II. Am J Trop Med Hyg 1952; 1: 30-50.
18. International Catalogue of Arbovirus (including certain other viruses of vertebrates). 2nd ed. US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service, 1975.
19. Melnick JL. Taxonomy and Nomenclature of Viruses, 1982. Prog Med Virol 1982; 28: 208-221. Karger, Basel.

20. Casals J, Brown LV. Hemagglutination with arthropodborne viruses. *J Exp Med* 1954; 99: 429-449.
21. Matsumura T, et al. Studies on the nature of dengue viruses. V. Structure and development of dengue in Vero cells. *Virology* 1971; 46: 344-355.
22. Matsumura T, et al. Morphogenesis of dengue 1 virus in cultures of a human leukemic leukocyte line (J-111). *Microbiol Immunol* 1977; 21: 329-334.
23. Stollar V. Studies on the nature of dengue viruses. IV. The structural proteins of type 2 dengue virus. *Virology* 1969; 39: 126-138.
24. Guzmán Tirado MG. Dengue hemorrágico: algunos aspectos clínicos y virológicos de la epidemia ocurrida en Cuba en 1981. Tesis para la adquisición del grado de Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. La Habana, 1984; 1-132.
25. Jawetz E, et al. Manual de Microbiología Médica, 6a. edición. Ed. Manual Moderno, México, 1975; 425-427.
26. Kantoch M, et al. Cytopathic and pathogenic properties of dengue type 2 virus reproduced in quail embryo fibroblast cultures. *Arch Virol* 1980; 24: 335-340.
27. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas, en: *Dengue Hemorrhagic Fever*, pub por SEARD, Ed. Thongcharoen, 1987.
28. Monath T. Molecular Virology, en IV. The Virus. Proceedings, Third Meeting of the PAHO Scientific Advisory Committee on Dengue, Yellow Fever and *A. aegypti*, San Juan, Puerto Rico, 17-18 June, 1985; 15-16.
29. Rodríguez Expósito C. Carlos J. Finlay. Obras Completas, Academia de Ciencias de Cuba, Tomo V. La Habana, 1971; 628.
30. Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever. In: Vaughan VC, RJ McKay, RE Behrman, (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 11th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1979; 942-944.
31. Ehrenkranz NJ. Dengue, en: Hoepfich, P.D. (ed): *Tratado de Enfermedades Infecciosas*. Ed. Científico Técnica. La Habana, 1985; 723-726.
32. Nelson M. The vector, geographical distribution. In: Proceedings, Third Meeting of the PAHO Scientific Advisory Committee on Dengue, Yellow Fever and *A. aegypti*. San Juan, Puerto Rico, 17-18 June, 1985; 7-8.
33. Gubler D. The vector, genetic aspects. In: Proceedings, Third Meeting of the PAHO Scientific Advisory Committee on Dengue, Yellow Fever and *A. aegypti*. San Juan, Puerto Rico, 17-18 June, 1985; 7-8.
34. Anónimo: Fiebres Hemorrágicas Virales. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos No. 721. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1985.
35. Gubler DJ. Dengue, in Monath, T.P. (ed): *Epidemiology of arbovirus*. CRC Press, 1987.
36. Rosen L. Experimental infection of New World monkeys with dengue and yellow fever viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1958; 7: 406-410.
37. Halstead SB, et al. Studies on the pathogenesis of dengue infection in monkeys. I. Clinical laboratory responses to primary infection. *J Infect Dis* 1973; 128: 7-14.

38. **Scherer WF**, et al. Experimental infection of chimpanzees with dengue viruses. *Am J trop Med Hyg* 1978; 27: 590-599.
39. **Rhodes AJ, Van Rooyen CE**. Textbook of Virology, 5th ed, 1968; 717-722.
40. **Dulbeco D, Ginsberg E**. Tratado de Microbiología, 2a. ed. Barcelona, Salvat, 1978; 1402-1421.
41. **Burrows W**. Tratado de Microbiología 2a. edición. Ed. Interamericana, México, 1974; 850-852.
42. **Smith DF**, et al. Microbiología de Zinsser, 4a. edición Ed. hispanoamericana, México, 1971; 1270-1271.
43. **Rymzo WT**, et al. Dengue outbreaks in Guanica-Ensenada an Villalba, Puerto Rico, 1972-73. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25 (1): 136-145.
44. **Blok J**, et al. Comparison of dengue viruses and some other flaviviruses by cDNA-RNA relationship between dengue virus serotype 2 and Edge Hill virus. *J Gen Virol* 1984; 65: 2173-2181.
45. **Blok J**. Genetic relationships of the dengue virus serotypes. *J Gen Virol* 1985; 66: 1323-1325.
46. Anonymous: Dengue hemorrhagic fever: diagnosis treatment and control. WHO, Geneva, 1986; 1-57.
47. **Halstead SB**. The pathogenesis of dengue Molecular epidemiology in infectious diseases. *Am J Epidemiol* 1981; 114 (5): 632-648.
48. **Ehrenkranz NJ**, et al. Pandemic dengue in Caribbean countries and the Southern United States -past, present and potentials problems. *N Eng J Med* 1971; 285 (26): 1460-1469.
49. Ministerio de Salud, República de Colombia. Plan de Vigilancia y Control para Fiebre Amarilla y Dengue. *Boletín Epidemiol Nac* 1985; 11 (3,4): 1-64.
50. **Pons P**. Tratado de Patología y Clínica Médica, vol IV, 2a. ed., Barcelona, Salvat, 1960; 647-650.
51. **Hoffman WH**. La endemidad pandémica del dengue. *Rev Med Trop* 1946; 6 (1): 11-15.
52. **Cantelar de Francisco N**, et al. Circulación de dengue en Cuba. 1978-1979. *Rev Cub Med Trop* 1981; 33 (1): 72-78 .
53. **Cantelar de Francisco N**, et al. Dengue en el Caribe y las Américas (artículo-revisión) (II parte). *Rev Cub Med Trop* 1983; 35 (2): 136-153.
54. **Kay B**, et al. Dengue fever Reappearance in Northern Queensland after 26 years. *Med J Aust*, 1984; 140: 264-268.
55. **Brés P**. Historical review of dengue 1: implications of its introduction in the western hemisphere in 1977. In: *Dengue in the Caribbean, 1977*; PAHO, Sc. Pub. 1978; 375.
56. **Papaevangelou G, Halstead SB**. Infections with two dengue viruses in Greece in the 20th century. *J Trop Med Hyg* 1977; 80: 46-51.
57. **Rosen L**. Dengue in Greece in 1927 and 1928 and the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. New data and a different conclusion. *Am J trop Med Hyg* 1986; 35 (3): 642-653 .
58. **Edington AD**. *J Med Assoc S Afr*, 1927; 1: 446, (citado por Brés).

59. Halstead SB. Mosquito-borne hemorrhagic fevers of South and South-East Asia. Bull WHO 1966; 35: 3-15
60. Fresh JW, et al. Philippine hemorrhagic fever: a clinical, laboratory and necropsy study. J Lab Clin Med 1969; 73 (3): 451-458.
61. Nimmannitya S, et al. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. Am J Trop Med Hyg 1969; 18 (6): 954-971.
62. Halstead SB, et al. Dengue hemorrhagic fever in South Viet Nam: report of the 1963 outbreak. Am J Trop Med Hyg, 1965; 14 (5): 819-829.
63. Chaturvedi VC, et al. A clinical and epidemiological study of an epidemic of febrile illness with haemorrhagic manifestations which occurred at Kampur, India, in 1968. Bull WHO 1970; 45: 281-287.
64. Metselaar D, et al. An outbreak of type 2 dengue fever in the Seychelles, probably transmitted by *Aedes albopictus* (Skuse). Bull WHO 1990; 58 (6): 937-943.
65. Cantelar de Francisco N. Fiebre hemorrágica por dengue (FHD). Sudeste Asiático y Pacífico Occidental (artículo revisión) (I parte). Rev Cub Med Trop, 1983; 35: 130-135.
66. Moreau JP, et al. An epidemic of dengue in Tahiti associated with hemorrhagic manifestations. Am J Trop Med Hyg, 1973; 22 (2): 237-241.
67. Kuberski T, et al. Clinical and laboratory observations on patients with primary and secondary type 1 dengue infections with hemorrhagic manifestations in Fiji. Am J Trop Med Hyg, 1977; 26 (4): 775-783.
68. Gubler DJ, et al. Epidemiologic, clinical and virologic observations on dengue in the Kingdom of Tonga. Am J Trop Med Hyg 1978; 27 (3): 581-589.
69. Barnes WJS, Rosen L. Fatal hemorrhagic disease and shock associated with primary dengue infection on Pacific island. Am J Trop Med Hyg, 1974; 23 (3): 495-506.
70. Mas Lago P, et al. Dengue: algunos aspectos epidemiológicos. Rev Cub Med 1983; 22 (6): 555-570.
71. Morens DM, et al. Dengue in american children of the Caribbean. J Pediat 1978; 93: 1049-1051.
72. López Correa RH, et al. Dengue fever with hemorrhagic manifestations: a report of three cases from Puerto Rico. Am J Trop Med Hyg 1978; 27 (6): 1216-1224.
73. Groot H, et al. Recent outbreaks of dengue in Colombia. In: Dengue in the Caribbean, 1977. PAHO, Sci Pub 375, 1978; 31-37.
74. Moody C, et al. Epidemiologic, clinic and administrative observations on dengue in Jamaica, 1977. In: Dengue in the Caribbean, 1977. PAHO, Sci Pub 1978; 375, 11-17.
75. Fraser HS, et al. Dengue fever in Jamaica with shock and hypocomplementaemia, haemorrhagic, visceral and neurological complications. West I Med J 1978; 27: 106-116.
76. López Correa RH, et al. The 1977 dengue epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. In: Dengue in the Caribbean, 1977, PAHO Sci Pub 1978; 375, 60-67.
77. Mas P, et al. Dengue fever in Cuba in 1977: some laboratory aspects. In: Dengue in the Caribbean, 1977. PAHO, Sci Pub 1978; 375, 40-43.

78. **Cabrera F.** Observations on dengue endemicity in the Dominican Republic. In: *Dengue in the Caribbean, 1977*. PAHO, Sci Pub 1978; 375, 44-47.
79. **Llopis A, et al.** Dengue in Venezuela. In: *Dengue in the Caribbean, 1977*. PAHO, Sci Pub 1978; 375, 83-86.
80. **Woodall JP, et al.** The absence of epidemic dengue hemorrhagic fever from the Americas. *Dengue Hemorrhagic Fever 1981*. Proceedings of the First ICMR Seminar, Kobe, Japan, nov 21-22, 1980; 95-106.
81. **Morens DM, et al.** Dengue in Puerto Rico, 1977 Public Health response to characterize and control and epidemic of multiple serotypes. *Am J Trop Hyg* 1986; 35 (1): 197-211.
82. Centers for Diseases Control. *Dengue in Cuba*. MMWR 1981; 30: 317.
83. PAHO-OMS: Review of the current status of yellow fever, dengue and dengue hemorrhagic fever in the region. Third Meeting of the PAHO Scientific Advisory Committee on Dengue, Yellow Fever and *Aedes aegypti*. San Juan, Puerto Rico, June 17-18, 1985; 3-8.
84. **Waterman SH, et al.** Dengue transmission in two puertorican communities in 1982. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34 (3): 625-632.
85. **Kouri G, et al.** Epidemic dengue in Nicaragua, 1985. *Dengue Surveillance Summary, CDC (San Juan)* 1986; 32.
86. Center for Diseases Control (San Juan). *Dengue in Puerto Rico*. *Dengue Surveillance Summary* 1988; 57: 1-2.
87. Center for Diseases Control (San Juan). *Dengue Shock Syndrome in Puerto Rico*. *Dengue Surveillance Summary* 1989; 59: 1.
88. **Spigelblatt L, et al.** Dengue hemorrhagic fever in North Americana: a case report. *Pediatrics* 1980; 66 (4): 631.
89. **Malison MD, Waterman SH.** Dengue fever in the United States. A report of a cluster fo imported cases and review of the clinical, epidemiologic and Public Health aspects of the disease. *JAMA* 1983; 249 (4): 496-500.
90. **Halstead SB.** La OMS combate la fiebre hemorrágica dengue. *Crónica de la OMS* 1982; 36 (2): 70-73.
91. **González JP, et al.** La dengue au Burkina Faso (exHaute Volta). *Epidemies saisonnieres en milieu urbain a Ougadougou*. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1985; 78 (1): 7-14.
92. **Hyams KC, et al.** Evaluation of febrile patients in Port Sudan: isolation of dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35 (4): 860-865.
93. **Gubler DJ, et al.** Dengue 3 virus transmission in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35 (6): 1280-1284.
94. **Henchal EA, et al.** Identification of an antigenic and genetic variant of dengue-4 virus from the Caribbean. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35 (2): 393-400.
95. **Ballester Santovenia JM, et al.** Fiebre hemorrágica por dengue: aspectos hematológicos e inmunológicos. Ed. Ciencias Médicas, La Habana, 1986; 1-79.
96. **La Hoz Banks LM.** Estudio clínico de 202 casos de fiebre hemorrágica dengue. Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Pediatría. La Habana, 1982.

97. **Hernández Valdés EO.** Cuadro clínico del dengue. H.P.D.C.H. junio-set 1981. Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Pediatría. La Habana, 1982.
98. **Alvarez González LM, Menéndez Dago H.** Dengue: estudio de 323 caso. Rev Med Militar 1984; 3 (1): 18-25.
99. **Rojo Concepción M, et al.** Dengue hemorrágico. Estudio clínico de 202 pacientes pediátricos. Rev Cub Ped 1982; 54 (5): 519-538.
100. **Nath P, et al.** Ultrastructural changes in skeletal muscles virus-infected mice. J Pathol 1982; 136 (4): 301-305.
101. **Cohen SN, Halstead SB.** Shock associated with dengue infection. I. Clinical and physiologic manifestations of dengue hemorrhagic fever in Thailand, 1964. J Pediat 1966; 68: 448.
102. **Riverón Corteguera R, et al.** Dengue en Cuba. II. Generalidades y cuadro clínico. Acta Médica Dominicana 1984; 6 (4): 145-150.
103. **Espinosa Brito A, et al.** Fiebre hemorrágica dengue: estudio clínico en pacientes adultos hospitalizados. III Congreso Nacional de Medicina Interna, La Habana, noviembre de 1981. Mención en el Concurso "Premio al Mejor Trabajo Científico del Año 1981" MINSAP, 1982.
104. **Goldmith RS, et al.** Haemorrhagic fever in Singapore. Bull WHO 1965; 35 (1): 39.
105. **Fabie AE.** Clinical aspects of philippine haemorrhagic fever. Bull WHO 1965; 35 (1): 38.
106. **Paramaesvaran N.** Haemorrhagic fever in children in Penang: a report of 41 cases. Bull WHO 1965; 35 (1): 40.
107. **Vu-Thi-Thoa.** Clinical observations on mosquito-borne haemorrhagic fever at the Saigon Children's Hospital. Bull WHO 1965; 35 (1): 40-41.
108. **Lim LE, et al.** Danger signals of philippine haemorrhagic fever. Bull WHO 1965; 35 (1): 38-39.
109. **Bravo J, et al.** Cuadro clínico de los fallecidos menores de quince años durante la epidemia de FHD/SSD. Cuba 1981. Pendiente de publicación.
110. **Pan HY, Chow JS.** A case of hemorrhagic dengue without hypovolemia in an adult. Trop Geogr Med 1984; 36 (3): 305-307.
111. **Cochrane CG, Koffler D.** Immune complex disease in experimental animals and man. Adv Immunol 1973; 16: 185.
112. **Smith JB, et al.** Formation of prostaglandins during aggregation of human blood platelets. J Clin Invest 1973; 52 (4): 965-969.
113. **Sumarmo H.** Encephalopathy associated with dengue infection. Lancet 1978; 1 (8061): 449-450.
114. **Doury JC, et al.** Dengue a forme hemorragique: mise en evidence d'un syndrome de coagulopathia de consommation. Med Trop 1980; 40 (2): 127-135.
115. **Venzon E, et al.** The greater Manila dengue hemorrhagic fever epidemic of 1966. JMPA 1972; 48 (6): 297-313 .
116. **Halstead SB.** Dengue hemorrhagic fever in South Viet Nam: report of the 1963 outbreak. Am J Trop Med Hyg 1965; 14 (5): 819-830.

117. **Russell PK**, et al. A fatal case of dengue hemorrhagic fever in an american Child. *Pediatrics* 1967; 40 (5): 804-807.
118. **Vidal B, Martínez E, Peramo S**. Alteraciones endocárdicas en el dengue hemorrágico. *Rev Cub Pediat* 1985; 57 (2): 146-151.
119. **Bhamarapavati N**, et al. Pathology of Thailand hemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Am J Trop Med Parasitol* 1967; 61: 500-510.
120. OMS-Memoranda: Present status of yellow fever: Memorandum from PAHO Meeting. *Bul WHO* 1986; 64 (4): 511-524.
121. **Bhamarapavati N**, et al. Pathology of Thai hemorrhagic fever: an autopsy study. *Bull WHO* 1965; 35 (1): 47-48.
122. **Gajdusek DC**. Viral hemorrhagic fevers. *J Pediatr* 1962; 60: 841-857.
123. **Walker DH**, et al. Pathologic and virologic study of fatal Lassa fever in man. *Am J Pathol* 1982; 107 (3): 349-356.
124. **Meizozo Morales E**, et al. Análisis de algunos factores clínico-epidemiológicos y resultados anatómo-patológicos en los fallecidos por dengue en la provincia Holguín. Reporte preliminar. *Rev Ciencias Médicas Holguín* 1981; 2: 17-25.
125. **Dennis LH**, et al. The original haemorrhagic fever: yellow fever. *Br J Haematol* 1969; 17: 455-462.
126. **Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN**. Observations relate to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recover. *Yale J Biol Med* 1970; 42: 311-328.
127. **Guzmán MG**, et al. A study of fatal hemorrhagic dengue cases in Cuba, 1981. *Bull PAHO* 1984; 18: 213-220.
128. **Nelson ER**, et al. Haematology of Thai haemorrhagic fever (dengue). *Bull WHO* 1966; 35: 43.
129. **Supa Na-Nakorn**, et al. Bone-marrow studies in Thai hemorrhagic fever. *Bull WHO* 1965; 35 (1): 54-55.
130. **Almagro D**, et al. Estudio hemostático en el dengue hemorrágico. *Rev Cub Med Trop* 1984; 36 (3): 352-359.
131. **Mitrakul C**, et al. Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 25: 975.
132. **Halstead SB**. Dengue: hematologic aspects. *Seminars in Hamatology* 1982; 19: 116-131.
133. **Douglas B**, et al. Complemento hemolítico e inmunocomplejos en la fiebre hemorrágica por dengue. *Congresos de Pediatría. VII Latinoamericano, XIV Panamericano y XXI Nacional, La Habana, 11-16 nov. 1984. Resúmenes III. IN-9.*
134. **Petchelai B, Salim P**. Circulating immune complexes in dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1978; 2 (8090): 638-639.
135. **Putintseva E**, et al. Alterations in thrombopoiesis in patients with thrombocytopenia produce by dengue hemorrhagic fever. *Nouv Rev Fr Hamatol* 1986; 28: 269-274.

136. Geissler D, et al. A regulatory role of activated lymphocytes on human megakaryocitopoiesis in vitro. *Br J Haematol* 1985; 60: 233-238
137. Goodman JW, Shinpock SG. Thymic lymphocytes and hemopoiesis. *Ann Immunol (Inst Pasteur)* 1984; 135 C: 268-272.
138. Srichaikul T, et al. Fibrinogen metabolism and disseminated intravascular coagulation in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26 (3): 525-532.
139. Funahara Y, Sumarmo WR. Features of DIC in dengue hemorrhagic fever. *Bibl Haematol* 1983; 49: 201-211.
140. Obeyesekere I, Hermon Y. Arbovirus heart disease: myocarditis and cardiomyopathy following dengue and chikungunya fever. A follow up study. *Am Heart J* 1973; 85 (2): 186-194.
141. Becker Y. Do toxic tetrapeptides play a role in fatal viral diseases? *JAMA* 1981; 245-260.
142. George R, Duraisamy G. Bleeding manifestations of dengue hemorrhagic fever in Malaysia. *Acta Tropica* 1978; 38: 71-78.
143. Mendoza HR, et al. Infecciones virales asociadas a encefalitis en niños. *Arch Dom Pediat* 1984; 20: 83-86.
144. Simón Cantón L, et al. Meningoencefalitis por dengue 1. Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, 1979.
145. Sánchez Veiga F, et al. El dengue: estudio de sus posibles complicaciones. *Rev Cub Ped* 1979; 51: 249-253.
146. Cabrera JA, López O. Alteraciones electroencefalográficas en la fiebre hemorrágica dengue. III Jornada Nacional de Ciencias Neurológicas. La Habana, ene 21-23 1982; Resúmenes, 113.
147. Mompíe Márquez ME. Alteraciones electroencefalográficas en el dengue hemorrágico. Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Pediatría. La Habana, 1983.
148. Riverón González JM. Dengue: complicaciones neurológicas. Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Medicina Interna. La Habana, 1981.
149. Estrada González JR. Sobre los síndromes neurológicos que han ocurrido durante nuestras dos recientes epidemias por virus dengue y sus posibles inter-relaciones. III Jornada Nacional de Ciencias Neurológicas, La Habana, ene 21-23 1982; Resúmenes, 51.
150. Gajducek DC. Hemorrhagic fever with renal syndrome (korean hemorrhagic fever, epidemic hemorrhagic fever, nephropatia epidemica): a newly recognized zoonotic plague of the Eurasian landmass with the possibility of related muroid virus nephropathies on other continents. In: *Viral diseases in South-East Asia and the Western Pacific*. Academic Press Australia, 1982; 576-594.
151. Aung-Khin M, et al. Changes in the tissues of the immune system in dengue haemorrhagic fever. *J Trop Med Hyg* 1975; 78: 256-261
152. D'Souza MR. Subpopulation of peripheral blood lymphocytes in human encephalitis caused by group B arbovirus (dengue, West Nile and Japanese B encephalitis). *J Hyg Epid Microb Immunol* 1979; 23 (1): 59-66
153. González PH, et al. Lymphatic tissue in Argentine hemorrhagic fever. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 250-254.

154. **Vallejos DA**, et al. Alteraciones de las subpoblaciones linfocitarias en la fiebre hemorrágica argentina (FHA). *Medicina (B. Aires)* 1985; 45 (4): 407.
155. **Tandom P**, et al. Differential depletion of the lymphocytes in the spleen of dengue virus infected mice. *Immunology* 1979; 37 (1): 1-6.
156. **Tandom P**, et al. Dengue virus-induced thymus-derived suppressor cells in the spleen of mice. *Immunology* 1979; 38 (4): 653-658.
157. **Chaturvedi UC**, et al. Production of cytotoxic factor in the spleen of dengue virus-infected mice. *Immunology* 1980; 410: 665-671.
158. **Chaturvedi UC**, et al.: Characterization of the cytotoxic factor produced in the spleen of dengue virus infected mice. *Immunology* 1980; 41: 387-392.
159. **Santos MN**, et al. Alteraciones funcionales de los linfocitos. Taller de Dengue. IV Jornada Interna del Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, feb 11-12, 1982.
160. **Dinarelli CA**, Mier JW. Lymphokines. *N Eng J Med* 1987; 317 (15): 940-945.
161. **Pavri K**, **Prasad SR**. T suppressor cells: role in dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *Rev Infect Dis* 1981; 2 (1): 142-146.
162. **Robins ED**, et al. Capillary leak syndrome with pulmonary edema. *Arch Intern Med* 1972; 130: 66-71.
163. Anonymous: Pathogenetic mechanisms in dengue haemorrhagic fever: report of an international collaborative study. *Bull WHO* 1973; 48: 117-133.
164. **Edelman R**, et al. Evaluation of the plasma kinin system in dengue hemorrhagic fever. *J Lab Clin Med* 1973; 86 (3): 410-421.
165. **De Bracco MME**, et al. Argentine hemorrhagic fever. Alterations of the complement system and anti-Junin-humoral response. *N Eng J Med* 1978; 299: 216-221.
166. **Krilis S**, et al. Determinants for an integrated tissue response to the sulphidopeptide leukotrienes. Proceedings of Invited Symposia, XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology. London, oct 1982; 3-9.
167. **Rouzer CA**, et al. Mouse peritoneal macrophages release leukotriene C in response to phagocytic stimulus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1980; 77: 4928-4932.
168. **Rouzer CA**, et al. Dynamics of leukotriene C production by macrophages. *J Exp Med* 1980; 152: 1236-1247.
169. **Rouzer CA**, et al. Synthesis of leukotriene C and other arachidonic acid metabolites by mouse pulmonary macrophages. *J Exp Med* 1982; 155: 720-733.
170. **Rouzer CA**, et al. Secretion of leukotriene C and other arachidonic acid metabolites by macrophages challenged with IgE immune-complexes. *J Exp Med* 1982; 156: 1077-1086.
171. **Pinckard RN**, et al. Acetyl glyceryl phosphorylcholine (AGEPC). Is this autacoid a mediator of acute allergic and inflammatory reactions? Proceedings of Invited Symposia, XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology. London, oct 1982; 33-38.
172. **Hanahan DJ**, et al. Identification of platelet-activating factor isolated from rabbit basophils as acetyl glyceryl ether phosphorylcholine. *J Biol Chem* 1980; 225: 5514-5516.

173. **Halonen M**, et al. Respiratory and circulatory alterations induced by acetyl glyceryl ether phosphorylcholine (AGEPC), a mediator of IgE anaphylaxis in the rabbit. *Am Rev Resp Dis* 1980; 122: 915-924.
174. **Humprey DM**, et al. Vasoactive properties of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine (AGEPC) and AGEPC analogues. *Lab Invest* 1982; 46: 427.
175. **Yasaka T**, et al. Monocyte aggregation and superoxide anion release in response to formyl-methionyl-leucyl-phenyl-alanine (FMLP) and platelet-activating factor (PAF). *J Immunol* 1982; 128: 1939-1944.
176. **Henson PM, Johnston RB**. Tissue injury in inflammation. Oxidants, proteinases and cationic proteins. *J Clin Invest* 1977; 79: 669-674.
177. **Unanue ER, Allen PM**. The basis for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. *Science* 1987; 236 (4801): 551-557.
178. **Larrick JW, Kunkel SL**. The role of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 in the Immunoinflammatory response. *Pharm Res* 1988; 5 (3): 129-139.
179. **Tracey KJ, Lowry SF, Cerami A**. Cachectin: a hormone that triggers acute shock and chronic cachexia. *J Infect Dis* 1988; 157 (3): 413-420.
180. **Weatherstone KB, Rich E**. Tumor Necrosis Factor/Cachectin and Interleukin-1 secretion by cord blood monocytes from premature and term neonates. *Ped Res* 1989; 25 (4): 342-346.
181. **O'Neil K, Winkelmanstein J**. Fixed C3 cleavage products activate macrophages inducing cytotoxicity and interleukin-1 production. *Ped Res* 1989; 25 (4) part 2: 167-A.
182. **Roberts DJ**, et al. Tumor necrosis factor and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1989 ii: oct 28, 1989; 1043-44.
183. **Oslovich H**, et al. Changes in pulmonary mechanics after infusion of Tumor necrosis Factor (r-TNF) in piglets. *Ped Res* 1989; 25 (4) part 2: 317-A.
184. **Rosen L**. The emperor's new clothes revisited, of reflections on the dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 337-343.
185. **Hammon WMD**. Dengue hemorrhagic -do we know its cause? *Am J Trop Med Hyg* 1973; 22 (1): 82-91.
186. **Pavri KM**, et al. Immunoglobulin E in sera of patients of dengue hemorrhagic fever. *Ind J Med Res* 1977; 66: 573-583.
187. **Halstead SB**. Immune-enhancement of dengue infections. Research questions. *Dengue Hemorrhagic Fever, 1981. Proceedings of the First ICMR Seminar, Kobe, Japan, nov 21-22, 1980.* 1981; 115-127.
188. **Halstead SB**. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypothesis and discussion. *Yale J Biol Med* 1970; 42: 350-360.
189. **Pang T, Lam SK**. The immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *immunol Today* 1983; 4 (2): 46-49.
190. **Kourí G**, et al. Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull WHO* 1989; 87 (4): 375-380.
191. **Bravo JR**, et al. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? I. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever / dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 816-820.

192. **Guzmán MG**, et al. Dengue en Cuba: historia de una epidemia. *Rev Cub Med Trop* 1988; 40 (2): 29-49.
193. **Kouri G**, et al. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? II. An integral analysis. *trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 821-824.
194. **Ayllón L**, et al. Factores del huésped en la fiebre hemorrágica dengue/síndrome de shock por dengue en el niño. *Rev Cub Pediat* 1989; 61 (4): 498-517.
195. **Valdés M**. Dengue hemorrágico en niños menores de 1 año. Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Microbiología. La Habana, 1988.
196. **Ikeuchi H**. Immunopathological analysis of serum and lymphocytes of DHF patients. Proceedings of the First ICMR Seminar, Kobe, Japan, nov 21-22, 1981; 169-176.
197. **Sangkawibha N**, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Amer J Epidemiol* 1984; 120 (5): 653-669.
198. Dengue: an overview. In: *Viral Diseases in South-East Asia and the Western Pacific*. Academic Press, Sydney Australia, 1982; 484-493.
199. **Halstead SB**, et al. Immunological enhancement of dengue virus replication. *Nature new Biol* 1973; 243: 24-25.
200. **Halstead SB**, et al. Dengue virus and monocuclear phagocytes. II. Identity of blood and tissue leukocytes supporting in vitro infection. *J Exp Med* 1977; 146: 218-229.
201. **Halstead SB**, et al. Dengue and chikungunya virus infections in man in Thailand, 1962-1964. Epidemiologic studies in the bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 18: 997-1021.
202. **Halstead SB**. Immune enhancement of viral infection. *Prog Allergy* 1982; 31: 301-364.
203. **Halstead SB**. Comparison of P388D1 mouse macrophage cell line and human monocytes for assay of dengue-2 infection-enhancing antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32 (1): 157-163.
204. **Sánchez Legrand LF**, et al. Antibody-mediated enhancement of infection by dengue virus of the P815 murine mastocytoma cell line. *Biken J* 1986; 29: 51-55.
205. **Halstead SB**, et al. Studies of the pathogenesis of dengue infection in monkeys. II. Clinical laboratory responses to heterologous infection. *J Infect Dis* 1973; 128: 15-22.
206. **Kliks SC, Halstead SB**. An explanation for enhanced virus plaque formation in chick embryo cells. *Nature, Lond.* 1980; 285: 504-505.
207. **Peiris JSM, Porterfield JS**. Antibody-mediated enhancement of flavivirus replication in macrophage-like cells. *Nature, Lond.* 1979; 282: 509-511.
208. **Brodsky AL**. Atypical measles. Severe illness in recipients of killed measles virus vaccine upon exposure to natural infection. *JAMA* 1972; 222 (11): 1415-1416.
209. **Kim HW**, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89 (4): 422-432.
210. **Webster RG, Askonas BA**. Cross-protection and cross-reactive cytotoxic T cells induced by influenza virus vaccines in mice. *Eur J Immunol* 1980; 10: 396-401.

211. **Smith CB**, et al. Inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine: evaluation in volunteers. *JAMA* 1967; 199: 353-358.
212. **Grayston JT**, et al. Trachoma vaccine studies in Taiwan. *Ann N Y Acad Sci* 1962; 98: 352-367.
213. **Halstead SB**. Immune enhancement of viral infection: disease implications. In: *Regulation of the Immune Response*, 8th Convoc Immunol, Amherst, N.Y., 1982. Karger, Basel 1983; 249-258.
214. **Pavri KM, Prasad SR**. T suppressor cells: role in Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome. *Rev Infec Dis* 1980; 2 (1): 142-146.
215. **Olding LB, Oldstone MBA**. Thymus-derived peripheral lymphocytes from human newborns inhibit division of their mother's lymphocytes. *J Immunol* 1976; 116: 682-686.
216. **Oldstone MBA, Tishon A**. Active thymus derived suppressor lymphocytes in human cord blood. *Nature* 1977; 269: 333-335.
217. **Bhamarapavati N**. Pathology and pathogenesis of dengue hemorrhagic fever, 1981. Proceedings of the First ICMR Seminar, Kobe, Japan, nov 21-22, 1980; 207-216.
218. **Hammon WMD**, et al. Studies on philippine hemorrhagic fever: relationship to dengue viruses. *Proc 9th Pacific Sci Congr.*, Bangkok Thailand, 1957; 67-72.
219. **Guzmán MG**, et al. Dengue haemorrhagic fever in Cuba. II. Clinical investigations. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1984; 78: 239-241.
220. **Bravo JR**, et al. Factores individuales de riesgo para el dengue hemorrágico. III Congreso Nacional de Microbiología y Parasitología, La Habana, junio 4-6 1986. Resúmenes 373.
221. **Morier L**, et al. Racial influence in DHF/SSD development. *Arthropod-borne Virus Informations Exchange*. Center Infectious Disease, Fort Collins, june 1986; 243-245.
222. **Morier L**, et al. Estudio de la influencia de la raza sobre la permisividad de macrófagos a la infección por virus dengue 2. III Congreso Nacional de Microbiología y Parasitología, La Habana, 4-6, junio, 1986. Resúmenes 375.
223. **Arce S**. Compatibilidad HLA y raza. Su influencia en el trasplante renal de cadáver en Cuba. Premio Anual del MINSAP al Mejor Trabajo Científico de 1978. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, La Habana, 1980.
224. **González R**, et al. A study of genetical structure of the cuban population: red cell and serum biochemical markers. *Am J Hum Genet* 1976; 28: 585-596.
225. **Banacerraf B**. Genetics and regulation of the immune response. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 60: 171-173.
226. **Banacerraf B**, et al. Histocompatibility-linked immune response genes. *Science*, 1972; 175: 640.
227. **Van Eden W**, et al. Low T-lymphocyte responsiveness to *Mycobacterium leprae* antigens in association with HLA-Dr3. *Clin exp Immunol* 1984; 55: 140-148.
228. **Saavedra M del C**, et al. Antígenos de histocompatibilidad en la Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA). *Medicina* 1985; 45 (4): 342.
229. **Paradoa M, Trujillo Y**. Association of DHF with HLA system. *Hematology* 1987; 20 (2): 83.
230. **Chiewsilp P**, et al. Histocompatibility antigens and dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1981; 30 (5): 100-105.

231. Helenius A, et al. Human (HLA-A and HLA-B) and murine (H2K and H2D) histocompatibility antigens are cell surfaced receptors for Semliki Forest virus. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 3846-3850.
232. Svejgaard A, Ryder LLP. Interaction of HLA molecular with non-immunological ligands as an explanation of HLA and disease asociation. *Lancet*, 1976; 2: 547-549.
233. Oldstone MBA. Relationship between major histocompatibility antigens and disease. *Bull WHO* 1975; 52: 480.
234. Mendoza E, Chacón I. Comunicación personal.
235. Tuchinda P. Therapy and therapeutic studies of Thai Haemorrhagic Fever. *Bull WHO* 1965; 35 (1): 74.
236. Balankura M, et al. Treatment of dengue shock syndrome. *Bull WHO* 1965; 35 (1): 75.
237. Moreno O, et al. Tratamiento del dengue secundario Anexo A: Martínez E, Vidal B, Guzmán E, Moreno O, Douglas B, Peramo S. Dengue Hemorrágico en el Niño: estudio clínico-patológico. Ed. Ciencias Médicas, La Habana 1984; 118-130.
238. Pongpanich B, et al. Studies on dengue haemorrhagic fever. Clinical study: an evaluation of steroids as a treatment. *J Med Assoc Thai* 1973; 56: 6, (citado por Sumarmo).
239. Sumarmo H. Failure of hydrocortisone to affect outcome in denguen shock syndrome. *Pediatrics* 1982; 69 (1): 45-49.
240. Limonta M, et al. Distintas experiencias con el uso de IFN leucocitario durante una epidemia de dengue hemorrágico virus tipo 2 en Cuba. I Seminario Cubano sobre Interferón. La Habana, 4-6 agosto, 1983. Resúmenes 20.
241. Limonta M, et al. Uso del interferón leucocitario durante una epidemia del dengue hemorrágico (virus tipo 2) en Cuba. *Interferón y Biotecnología* 1984; 1 (3): 15-22.
242. Dotres Martínez C, et al. Uso de interferón en el tratamiento del dengue hemorrágico durante la epidemia cubana de 1981. I Seminario Cubano sobre Interferón. La Habana, 4-6 agosto, 1983. Resúmenes, 01-257.
243. Orlava T. El interferón en las enfermedades infecciosas y el cáncer: presente y futuro. II Seminario Cubano sobre Interferón y I Seminario Cubano sobre Biotecnología. La Habana, 20-22 febrero, 1986. Memorias 82-90.
244. Guzmán MG, et al. Dengue and interferon. *Arthropodborne virus information exchange* (Center Infec Dis, F. Collins), june 1985; 108-112.
245. Guzmán MG, et al. Inhibición de la multiplicación del virus dengue en presencia de interferón. *Interferón y Biotecnología* 1987; 4 (2): 108-114.
246. Enría D, et al. Current status of the treatment of Argentine Hemorrhagic Fever. *Med Microbiol Immunol* 1986; 175: 173-176.
247. Sierra González G. Relación de los interferones con algunos aspectos esenciales de la respuesta inmune. *Interferón y Biotecnología* 1985; 2 (3): 163-192.
248. Johnson HM, Baron S. The nature of suppressive effect of interferon and interferon inducers of the in vitro immune response. *Cell Immunol* 1976; 25: 106-115.
249. Johnson HM, Blalock JE. Interferon immunosuppression mediation by a suppresor factor. *Infect Immunol* 1980; 29: 301-305.

250. **Zamora Ubieta F.** Atención de adultos durante la epidemia de dengue hemorrágico en Cuba (1981). Clasificaciones utilizadas. La Habana, 1982. (Impresión ligera).
251. **Dotres Martínez C,** et al. Principales aspectos organizativos de la atención médica durante la epidemia de dengue hemorrágico en Cuba. En: Martínez E, Dotres C, Guzmán MG, Kourí G. Dengue hemorrágico en el niño. Editora Universitaria (UASD), Santo Domingo, Rep. Dominicana, 198; 181-192.
252. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela: Guía para diagnóstico, tratamiento, vigilancia epidemiológica, prevención y control del dengue. Caracas, enero de 1990.
253. Ministerio de Salud de la República de Colombia: Atención del paciente con dengue. Bogotá, 1990.
254. **Mugarra X,** et al. Dengue hemorrágico. Aspectos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos. Dirección de Salud del Distrito Federal, Hospital de Niños "J.M. de los Ríos", Caracas enero de 1990.
255. **Gubler DJ.** A programme for the prevention and control of epidemic dengue and dengue haemorrhagic fever in Puerto Rico and the US Virgin Islands. Dengue Newsletter (WHO) 1986; 12: 71-76.
256. **Bancroft WH.** Current status of dengue vaccines and prospects for the future. Proc. First Intern. Sem. on DHF in the Americas. PAHO Special Publi, 1986.
257. **Russell P.** Immunization. In: "IV. The virus. Third Meeting of the PAHO Scientific Advisory Committee on Dengue, Yellow Fever and A. egypti. San Juan, Puerto Rico, 1985; June 17-18.
258. **Bancroft WH,** et al. Dengue virus type 2 vaccine: reactogenicity and immunogenicity in soldiers. J Infect Dis 1984; 149: 1005-10.
259. **Bhamarapravati N,** et al. Immunization with a live attenuated dengue-2-virus candidate vaccine (16681-PDK53): clinical, immunological and biological responses in adult volunteers. Bull WHO 1987; 65: 189-95.
260. **Eckels KH,** et al. Selection of attenuated dengue 4 viruses by serial passage in primary kidney cell. V. Human response to immunization. Am J Trop Med Hyg 1984; 33: 684-89.
261. **McKee KT,** et al. Lack of attenuation of a candidate dengue 1 vaccine (45AZ5) in human volunteers. Am J Trop Med Hyg 1987; 36: 435-42.
262. **Innis BL,** et al. Virulence of a live dengue virus vaccine candidate: a possible new marker of dengue attenuation. J Infect Dis 1988; 158 (4): 876-880.
263. **Brandt WE.** Current approaches to the development of dengue vaccines and related aspects of the molecular biology of flaviviruses. J Infect Dis 1988; 157 (5): 1105-1111.
264. Anonymous: Dengue. Br Med J, nov 5, 1977; 1175-1176.
265. **Picton TW,** et al. Auditory evoked potentials from the human cochlea and brainstem. J Otolaryngol Suppl 1981; 9: 1.
266. **John ER.** Neurometrics. Science 1977; 196: 1393-1410.
267. **Prichep LS, John ER.** Neurometrics: clinical applications. In: Lopes da Silva FH, W.Storm, A. Remond (eds): Clinical Neurophysiology, Elsevier Science Publishers, B.V. New York, 1986; 153-170.

## ANEXO 1

### CONTROL DENGUE SIMPLIFICADO

#### *LA FIEBRE DE SU FAMILIAR PROBABLEMENTE SEA DENGUE*

- COLOQUELO DEBAJO DE UN TOLDILLO.
- BAJELE LA FIEBRE CON BAÑOS DE AGUA DURANTE 20', AGUA EN LA CABEZA O ABDOMEN.
- PARA EL DOLOR Y FIEBRE PUEDE UTILIZAR ACETAMINOFEN (NO USAR ASPIRINA).
- PREPARE UN LITRO DE AGUA HERVIDA Y AGREGUE UN SOBRE DE SUERO ORAL DE LA OMS. OFRESCALE A TOMAR ¡INSISTA!
- DESDE EL PRINCIPIO DEBE OBSERVAR LOS SIGUIENTES SIGNOS Y SINTOMAS DE ALARMA:

DOLOR ABDOMINAL  
VOMITO DE SANGRE  
EVACUACIONES NEGRAS  
MANCHAS O PUNTOS EN LA PIEL  
MUCHO SUEÑO O LLANTO  
VOMITOS FRECUENTES  
SED EXAGERADA, BOCA SECA  
PIEL FRIA Y PALIDA  
DIFICULTAD PARA RESPIRAR

SI UNO DE ESTOS ESTA PRESENTE CONSULTE INMEDIATAMENTE AL SERVICIO  
SECCIONAL DE SALUD

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

LUGAR: \_\_\_\_\_





## ANEXO 4

### CLASIFICACION CLINICA DE DENGUE SISTEMA DE SEMAFOROS

#### I. VERDE: BAJO RIESGO CLINICO

a) Paciente con cuadro clínico de Dengue que no presentan complicaciones hemorrágicas ni shock.

b) Paciente con:  
> 5 días de inicio de la enfermedad.  
Mejoría clínica manifiesta.  
Prueba de lazo negativa.

Conducta: Hb.-hto y plaquetas cada 24 horas probable alta.

#### II. AMARILLO: MEDIANO RIESGO CLINICO

a) paciente con cuadro clínico de Dengue y petequias o prueba de lazo positiva de < 5 días de evolución.

b) Paciente con cuadro clínico de Dengue clásico incluido en el grupo de alto riesgo.  
< 5 años.  
Enfermo crónico.  
Hemodinámicamente inestable.

c) Paciente con cuadro clínico de Dengue con:  
Relación Hto/Hb > 3.5.  
Contaje plaquetario < 100.000.

Conducta: Hb-Hto y plaquetas cada 12 horas. Vigilancia Clínica.

#### III. ROJO: ALTO RIESGO CLINICO

a) Paciente con cuadro clínico de Dengue y hemorragias cutáneas, mucosasa y viscerales.

b) Paciente con cuadro clínico de Dengue con cualquier signo o síntoma de alarma.

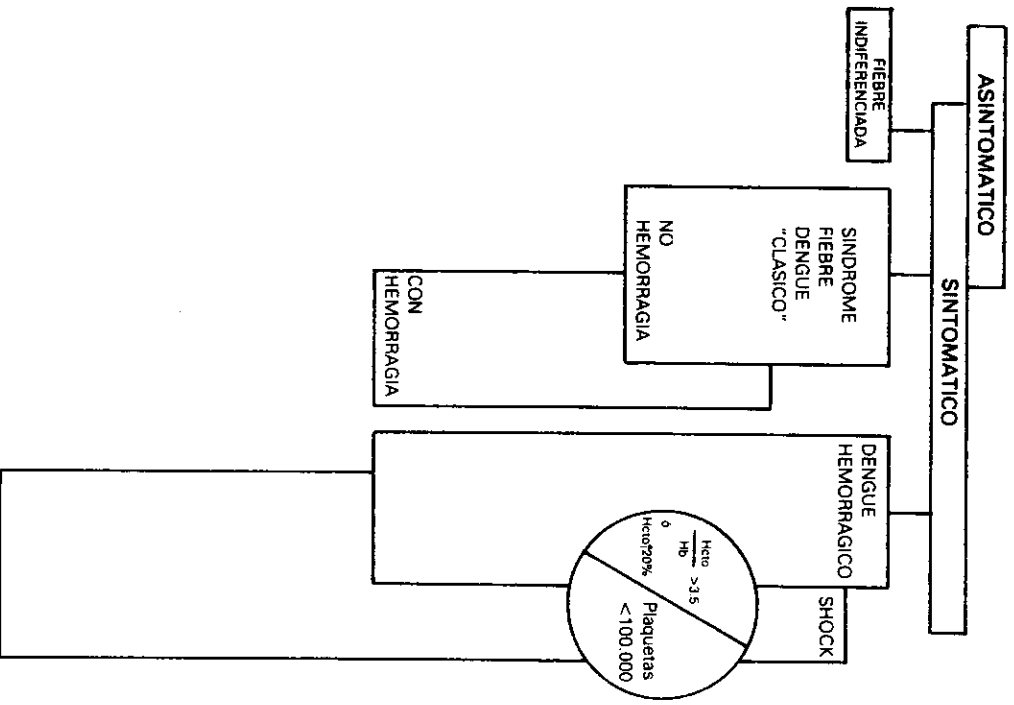
c) Paciente con cuadro clínico de Dengue en el grupo de alto riegos que tenga la prueba positivo.

Conducta: Hb-Hto y plaquetas cada 06 horas. Vigilancia estricta.

Consultar UTI

# ANEXO 5

## DENGUE DIAGNOSTICO



## REPUBLICA DE COLOMBIA MINISTERIO DE SALUD

## DENGUE

TRIAJE	SIGNOS Y SINTOMAS	LABORATORIO	LOCALIDAD	MANEJO TRATAMIENTO	VIGILANCIA
1° LEVE	<b>FIEBRE</b> -CEFALEA -DOLOR MOVIMIENTOS OCULARES EXTREMOS -DOLOR MUSCULAR ARTICULAR (quebrana huesos) -CONGESTION FACIAL -EXANTEMA MACULO PAPULAR	Hematocrito Plaquetas	CASA (familiar)	-Observación estrecha -signos alerta II -Bajar temperatura con baños -hidratación Oral: Jugos (sales OMS) -Acetaminofen > (niños 60mg/kg c/4-6h) (adultos 500 mg c/4-6h) -Aislar en Toldillo caso febril - fase viremia -focamiento peritrocal -NO ASPIRINA	- Asistir pronto al Servicio de Salud cercano. -hidratación
2°-7°	-PRUEBA TORNIQUETE -HEMORRAGIAS -Dolor Abdominal intenso -Vómito frecuente -Inestabilidad -Somnolencia -Deterioramiento -Palidez -Derrames serosos -CUTANEAS VISCERALES	Hematocrito: Hcto. 1 20% ↑ Hcto./hb > 3.5 Plaquetas: Disminución progresiva < 100 000	CONSULTA Servicio de Salud Sala de Observación o Cuidado Intermedio	-Vena de buen calibre -Líquidos parenterales. -Plasma fresco 15 cm/kg peso	-Notificar Autoridades de Salud. -Enviar Muestras suero congelado para estudios virales y serológicos al INS.
MODE- RADO	-Dolor Abdominal intenso -Vómito frecuente -Inestabilidad -Somnolencia -Deterioramiento -Palidez -Derrames serosos -CUTANEAS VISCERALES	Hematocrito: Hcto. 1 20% ↑ Hcto./hb > 3.5 Plaquetas: Disminución progresiva < 100 000	Sala de Observación o Cuidado Intermedio	-Vena de buen calibre -Líquidos parenterales. -Plasma fresco 15 cm/kg peso	-Notificar Autoridades de Salud. -Enviar Muestras suero congelado para estudios virales y serológicos al INS.
III SEVERO	-Dolor Abdominal intenso -Vómito frecuente -Inestabilidad -Somnolencia -Deterioramiento -Palidez -Derrames serosos -CUTANEAS VISCERALES	Hematocrito: Hcto. 1 20% ↑ Hcto./hb > 3.5 Plaquetas: Disminución progresiva < 100 000	Sala de Observación o Cuidado Intermedio	-Vena de buen calibre -Líquidos parenterales. -Plasma fresco 15 cm/kg peso	-Notificar Autoridades de Salud. -Enviar Muestras suero congelado para estudios virales y serológicos al INS.
>8° Consciencia	-Debilidad -Recuperación Total	Hematocrito: Hcto. 1 20% ↑ Hcto./hb > 3.5 Plaquetas: Disminución progresiva < 100 000	Sala de Observación o Cuidado Intermedio	-Vena de buen calibre -Líquidos parenterales. -Plasma fresco 15 cm/kg peso	-Notificar Autoridades de Salud. -Enviar Muestras suero congelado para estudios virales y serológicos al INS.

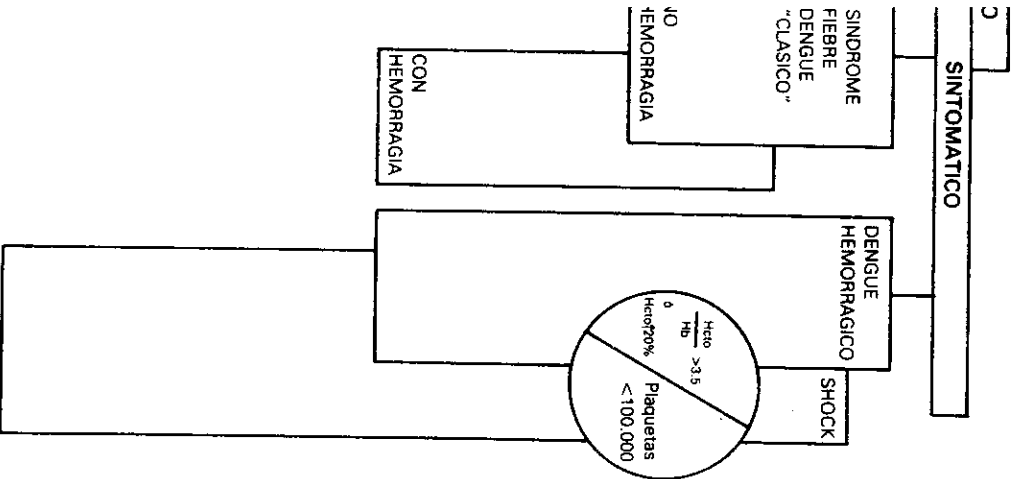
Dr. ROBERTO AMADOR  
U. NAL. COLOMBIA

# ANEXO 5

REPUBLICA DE COLOMBIA  
MINISTERIO DE SALUD

## DENGUE

DENGUE DIAGNOSTICO



TRIAJE	SIGNOS Y SINTOMAS	LABORATORIO	LOCALIDAD	MANEJO TRATAMIENTO	VIGILANCIA	RESPUESTA
1° LEVE	<b>FEBRE</b> -CEFALEA -DOLOR MOVIMIENTOS OCULARES EXTREMOS -DOLOR MUSCULAR ARTICULAR (quebranta huesos) -CONGESTION FACIAL -EXANTEMA MACULO PAPULAR	Hematocrito Plaquetas	CASA (familiar) CONSULTA Servicio de Salud	-Observación estrecha signos alerta II -Bajar temperatura con baños -Hidratación Oral: Jugos (sales OMS) -Acetaminofen > (niños 60mg/kg c/4-6h) (adultos 500 mg c/4-6h) -Aislar en Toldillo caso febril - fase vírica -Reclutamiento perifocal <b>NO ASPIRINA</b>	- Asistir pronto al Servicio de Salud cercano. - Notificar Autoridades de Salud. - Enviar Muestras suero congelado para estudios virales y serológicos al INS.	-Prevenir la necesidad de movilización a atención superior. -Tener área hospitalaria libre de Aedes.
2°-7°	-PRUEBA TORNIQUETE -HEMORRAGIAS -SUBITO SIGNOS ALARMA -Dolor Abdominal intenso -Vómito frecuente - Irritabilidad -Somnolencia -Decaimiento -Palidez -Diarreas -Derrames serosos	Hcto 1 20% ↑ Hcto.hb > 3 5 Disminución progresiva ↓ > 100 000	Sala de Observación o Cuidado Intermedio	-Vena de buen calibre -Líquidos parenterales. -adultos - niños -Plasma fresco 15 cm/kg peso	- Tener área hospitalaria libre de Aedes.	
II MODE RADO	-HEMORRAGIAS CUTANEAS MUCCOSAS VISCERALES -Dolor Abdominal intenso -Vómito frecuente - Irritabilidad -Somnolencia -Decaimiento -Palidez -Diarreas -Derrames serosos	-Normalización -Disminución progresiva ↓ > 100 000	-CUIDADO INTENSIVO -Libres de Aedes	-Según Hb Hcto. y Plaquetas.	- Si el número de pacientes sobrepasa su capacidad se habilitarán salones comunales, escuelas o iglesias como áreas libres de aedes para hospitalización. Se declarará área de emergencia por parte del comité nacional de desastres, con intervención de defensa civil, Cruz Roja (personal de salud capacitado: médicos, enfermeras saneamiento).	
III SEVERO	-HEMORRAGIAS CUTANEAS MUCCOSAS VISCERALES -Dolor Abdominal intenso -Vómito frecuente - Irritabilidad -Somnolencia -Decaimiento -Palidez -Diarreas -Derrames serosos -SHOCK -Shock prolongado -insuficiencia respiratoria	-Normalización -Disminución progresiva ↓ > 100 000 -CLASES ARTERIALES ELECTROLITOS + na -Acidosis Metabólica -Rx torax -Proteína	-CUIDADO INTENSIVO -Libres de Aedes	-Plasma simple fresco congelado -Concentrado plaquetario v/o crioprecipitado -Ojo: Vigilar Signos de sobrecarga volumen (medir presión venosa y diuresis) -Ventilación Mecánica	- Tener red nacional de bancos de sangre (donantes bajo riesgo en lo posible de áreas no endémicas como el altiplano). -Transporte a nivel superior de casos severos.	
>8° Convalecencia	-Dbilidad -Recuperación Total		Muerte		- Evaluación continua salud-comunidad	

DR. ROBERTO AMADOR  
U. NAL. COLOMBIA

# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

## PUBLICACIONES CIENTIFICAS DISPONIBLES

### ESTUDIO INSTITUCIONES DE ATENCION MEDICA

RECURSOS INSTITUCIONALES. *Porras Niño José Armando* y otros 1973.

### ESTUDIO NACIONAL DE SALUD

**ANEMIAS NUTRICIONALES:** Situación Nutricional de la población colombiana en 1977-80 (Vol. II). *Mora José Obdulio, Rodríguez Ospina Edgar*, 1986.

**COLESTEROL Y ACIDO URICO EN COLOMBIA.** *Juliao Oscar* y otros, 1986.

**DEMANDA Y UTILIZACION DE SERVICIOS DE SALUD.** *Pabón Rodríguez Aurelio* y otros, 1984.

**GASTO PRIVADO EN SALUD:** Gasto de bolsillo. *Velandia Salazar Freddy, Yepes Luján Francisco José*, 1986.

**MANUAL DE OPERATIVA.** *Arbeláez Camilo, Moncada B. Orlando*, 1986.

**MANUAL DE TECNICAS DE LABORATORIO.** 2 ed. *Juliao Ruiz Oscar, Moreno Gloria Stella*, 1989.

**MORBILIDAD GENERAL:** Vol. II: Diagnósticos médicos y consumo de medicamentos. *Pabón Rodríguez Aurelio, Rodríguez Ospina Edgar*, 1987.

**MORBILIDAD ORAL.** *Moncada B. Orlando, Herazo Benjamín J.*, 1984.

**LA MORTALIDAD EN COLOMBIA:** Vol. III: Tendencias y diferenciales 1963-1983. *Ochoa Luis Hernando, Ordoñez Myriam, Richardson Paul*, 1983.

**LA MORTALIDAD EN COLOMBIA:** Vol. IV: Tablas de mortalidad 1963-1983. *Ochoa Luis Hernando, Ordoñez Myriam, Richardson Paul*, 1983.

**LA MORTALIDAD EN COLOMBIA:** Vol. V: Niveles ajustados de mortalidad por secciones del país 1973-1985 y análisis de causas por sexo y edad 1979-1981. *Pabón Rodríguez Aurelio, Ruiz Salguero Magda*, 1986.

**LA MORTALIDAD EN COLOMBIA:** Vol. VI: Resumen de resultados 1963-1983. *Ochoa Luis Hernando, Ordoñez Myriam, Richardson Paul*, 1986.

**LA SALUD DE LOS COLOMBIANOS:** Diagnóstico integral de salud. *Carmona M. Francisco*, 1988 (Serie de Publicaciones Científicas No. 11 - INS).

**POBLACION Y MORBILIDAD GENENERAL:** Vol. I: Morbilidad sentida 1977-80. *Pabón Rodríguez Aurelio*, 1983.

**SEGURIDAD SOCIAL EN COLOMBIA.** *Ocampo de Herrán María Cristina* y otros (Serie de Publicaciones Científicas No. 7 - INS).

**SEGURIDAD NUTRICIONAL DE LA POBLACION COLOMBIANA EN 1977 - 80:** Vol. I: Resultados antropométricos y de laboratorio comparación con 1965-66. *Mora José Obdulio*, 1982.

**TOXOPLASMOSIS EN COLOMBIA.** 2 ed. *Juliao Ruiz Oscar* y otros, 1988.

### ESTUDIO DE RECURSOS ODONTOLOGICOS

ESTUDIO DE RECURSOS ODONTOLOGICOS: Recursos Humanos. *Torres Sánchez Jorge, Galán Morera Ricardo*, 1972.

### LABORATORIO - MANUALES

**ANALISIS FISICO QUIMICO Y MICROBIOLOGICO DE LA LECHE:** Manual de procedimientos. *Niño de Polania Ligia*, 1988. Red. Nal. de Laboratorio. (Serie de Publicaciones Científicas, No. 13 - INS).

**ANALISIS MICROBIOLOGICO DE LOS ALIMENTOS:** Manual de procedimientos. *Sánchez Arias Mérida* y otros, 1988.

**CONTROL BIOLOGICO Y MICROBIOLOGICO DE DROGAS, MEDICAMENTOS Y COSMETICOS:** Manual de procedimientos. *Ramírez Gutiérrez Germán*, 1989.

**GARANTIA DE CALIDAD:** Manual de procedimientos. *Navarrete Silvia María, Munera Gloria Inés*, 1986. (Red Nacional de Laboratorios. Serie de Publicaciones Científicas, No. 2 - INS).

**MANUAL OPERATIVO PARA BANCOS DE SANGRE.** *Arboleda Perdomo Ignacio*, 1989. (Red Nal. de Laboratorios, Serie de Publicaciones Científicas, No. 16 - INS).

**MICROBIOLOGIA MEDICA:** Manual de procedimientos. *Guzmán Urrego Miguel, Castañeda Elizabeth*, 1988. (Red Nal. de Laboratorios, Serie de Publicaciones Científicas, No. 14 - INS).

**SIFILIS:** Manual de procedimiento para el diagnóstico. *Guzmán Urrego Miguel*, 1987. (Red Nal. de Laboratorios, Serie de Publicaciones Científicas No. 8 - INS).

**TECNICAS DE TAMIZAJE DE ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO:** Vol. 1. *Bermúdez Antonio José, Pineda Maritza Inés*. (Red Nal. de Laboratorios Serie de Publicaciones Científicas No. 12 - INS).

**TUBERCULOSIS:** Manual de procedimiento. *Orozco Vargas Luis Carlos* y otros, 1987. (Red Nal. de Laboratorios, Serie de Publicaciones Científicas No. 1 - INS).

## MONOGRAFIAS

- BRUCELOSIS HUMANA.** *Valencia María del Pilar, Guzmán Urrego Miguel*, 1987. (Monografía No. 1 - INS).
- CRIPTOSPORIDIOSIS.** *Vásquez G. Inés Helena y otros*, 1987. (Monografía No. 2 - INS).
- ESTUDIO LONGITUDINAL SOBRE LA ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN LOS NIÑOS DE UNA COMUNIDAD URBANA POBRE DE BOGOTÁ.** *Mora José O. y otros*, 1988. (Red. Nal. de Laboratorios Serie de Publicaciones Científicas, No. 15 - INS).
- SIDA: Un desafío sin precedentes III.** *Guzmán Urrego Miguel*, 1989.
- SIFILIS: Diagnóstico y manejo serológico.** *Guzmán Urrego Miguel*, 1990 (Serie de Publicaciones de Bacteriología Médica No. 2).
- DISTRIBUCION DE LOS TRIATOMINOS DOMICILIARIOS EN COLOMBIA.** *Corredor Arjona Augusto y otros*, 1990.
- MICROSCOPIA ELECTRONICA DE LA INFECCION VIRAL.** *Rodríguez Toro Gerzain*, 1983.

## NOTAS TECNICAS

- EL ANTIBIOGRAMA DE DISCOS: Guías para la utilización de la técnica de Kirby-Bauer.** *Bernal Rivera Maye, Guzmán Urrego Miguel*, 1986. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 9 - INS).
- BACTERIOLOGIA ANAEROBICA EN EL LABORATORIO CLINICO.** 2 ed. Traducción: *Guzmán Urrego Miguel*, 1986. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 6 - INS).
- DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA MICOSIS SISTEMICAS.** 3 ed. *Medina María Isabel y otros* 1987. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 3 - INS).
- GARDNERELLA VAGINALIS: Aspectos clínicos y de laboratorio.** *Vargas Clara Inés de y otros* 1989. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 18 - INS).
- GUIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL.** Traducción: *Guzmán Urrego Miguel*, 2 ed. 1988. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 8 - INS).
- INMUNOFLUORESCENCIA FUNDAMENTOS.** 3 ed. *Guzmán Urrego Miguel*, 1989. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 1 - INS).
- MANUAL DE VISCEROTOMIA.** Fiebre amarilla. *Rodríguez T Gerzain y otros*, 1986. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 10 - INS).
- NORMAS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE LA POLIOMIELITIS.** *Martínez Durán Mancel, Cuevas Rodríguez J. Enrique*, 1989. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 12 - INS).
- NORMAS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE LA RUBEOLA.** *Martínez Durán Mancel, Cuevas Rodríguez J. Enrique*, 1989. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 17 - INS).
- LAS PRUEBAS CUTANEAS EN LA EVALUACION INMUNOLOGICA.** *Guzmán Urrego Miguel, Iriondo Mayte*, 1987. (Serie Notas e Informes Técnicos, No. 15 - INS).
- RABIA.** 4 ed. INS, 1985. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 4 - INS).
- SIDA UN DESAFIO SIN PRECEDENTE. I SEROLOGIA.** El efecto de las pruebas ordinarias de detección de anticuerpos contra el HTLV. III. en la Salud Pública. Traducción: OPS. 1987. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 14 - INS).
- SIDA: UN DESAFIO SIN PRECEDENTES II.** Precauciones y recomendaciones para el personal con riesgo accidental 2 ed. *Guzmán Urrego Miguel y otros*, 1988 (Serie Notas e Informes Técnicos No. 13 - INS).
- STREPTOCOCCUS PYOGENES Y LAS ESTREPTOCOCIAS.** 2 ed. *Guzmán Urrego Miguel, Bernal Rivera Maye*, 1989. (Serie Notas e Informes Técnicos No. 13 - INS).

## PUBLICACIONES PERIODICAS

- BIOMEDICA** 1984, 4 (3 y 4).
- BIOMEDICA** 1985, 5 (3 y 4).
- BIOMEDICA** 1988, 8 (1 y 2).

## OTRAS PUBLICACIONES

- SIDA.** Algunas preguntas y algunas respuestas. 2 ed. *Guzmán Urrego Miguel*, 1988.
- UN PAIS Y SUS NIÑOS: Las jornadas de vacunación.** *Duque Ramírez Luis Fernando*, 1986. (Serie Publicaciones Científicas, No. 5 - INS).



Editado en la Imprenta del  
Instituto Nacional de Salud  
Bogotá, D. E. — Colombia