

ARTÍCULO ORIGINAL

Manifestaciones tardías del dengue grave en pacientes de la provincia de Camagüey Tardy manifestations of serious dengue in patients from the province of Camagüey

Alfredo Enrique Arredondo Bruce*, Ygber González De La Cruz*, Surama Martínez Chávez*, Alfredo Enrique Arredondo Rubido**

*Hospital General Docente "Amalia Simoni". Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. **Hospital General Docente "Amalia Simoni". Camagüey. Cuba. **Correspondencia a:** Alfredo Enrique Arredondo Bruce, correo electrónico: alfredoab.cmw@infomed.sld.cu.

Recibido: 30 de julio de 2016

Aprobado: 14 de noviembre de 2016

RESUMEN

Fundamento: la infección con virus del dengue causa síntomas gripales, clásicos de las arbovirosis, y en ocasiones evoluciona hasta convertirse en un cuadro potencialmente mortal. Sin embargo, en los últimos años han aparecido manifestaciones a largo plazo, las que podrían nominarse como síndrome post dengue.

Objetivo: identificar las manifestaciones tardías de los pacientes ingresados por dengue grave en el Hospital General Docente "Amalia Simoni", de la provincia de Camagüey, en el año 2015.

Método: se realizó un estudio observacional en una muestra de todos los pacientes ingresados por dengue grave en el hospital y año declarados anteriormente. Se analizaron características sociodemográficas y los síntomas crónicos aparecidos después del alta.

Resultados: en los 64 pacientes estudiados predominó el grupo entre 40 y 49 años, con un 32 % y del sexo masculino, seguido del grupo de 60 a 69 años con iguales características; predominaron los pacientes de raza blanca con 49; al ingreso presentaron dolor abdominal y vómitos, a los pocos días del alta aparecieron síntomas clínicos multisistémicos, que se mantuvieron entre pocos días y hasta más de tres meses.

Conclusiones: se identificaron síntomas crónicos tardíos del dengue, evidenciando que estos no son auto-limitados y que existe la posibilidad de cronicidad.

Palabras clave: DENGUE SEVERO; SÍNDROME POST-DENGUE; HEMORRAGIAS; CEFALÉAS; FATIGA; DOLOR OSTEO-MUSCULAR.

Descriptor: DENGUE GRAVE; VIRUS DEL DENGUE; MIALGIA.

ABSTRACT

Background: the infection with the virus of dengue causes influenzal symptoms, which are classical of arbovirus diseases, and occasionally it progresses up to become potentially mortal. However, during the last years some long-term manifestations have appeared and they could be called as post-dengue syndrome.

Objective: to identify the tardy manifestations of the patients admitted to "Amalia Simoni" General Teaching Hospital of Camagüey with serious dengue in 2015.

Method: an observational study was carried out with a sample that included all the patients admitted with serious dengue to the hospital and during the period herein mentioned. The socio-demographic characteristics as well as the onset of chronic symptoms after discharge were analyzed.

Results: out of the 64 studied patients the 40 to 49 age group of the male sex prevailed for 32 %, followed by the 60 to 69 age group with the same characteristics. There was a prevalence of the white race with 49. On admission the patients presented abdominal pain and vomiting. Some days after discharge clinical multi-systemic symptoms appeared that lasted from a few days up to more than three months.

Citar como: Arredondo Bruce AE, González de la Cruz Y, Martínez Chávez S, Arredondo Rubido AE. Manifestaciones tardías del dengue grave en pacientes de la provincia de Camagüey. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(11). Disponible en: <http://revzoiломarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/877>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

Conclusions: the tardy chronic symptoms of dengue were identified, showing that they are not self-limited and that there is a possibility of chronicity.

Key words: SEVERE DENGUE; POST-DENGUE SYNDROME; HEMORRHAGE, HEADACHES, FATIGUE, OSTEO-MUSCULAR PAIN.

Descriptors: SEVERE DENGUE; DENGUE VIRUS; MYALGIA.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa, causada por el virus del dengue del género flavivirus, que es transmitida por mosquitos, principalmente del género *Aedes*. La infección causa síntomas gripales generalmente auto-limitados, pero que en ocasiones evoluciona hasta convertirse en un cuadro potencialmente mortal, llamado dengue grave o dengue hemorrágico. (1) Es una infección muy extendida, que se presenta en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta. En los últimos años la transmisión ha aumentado de manera predominante en zonas urbanas y semiurbanas y se ha convertido en un importante problema de salud pública, hasta el punto de que en la actualidad es la segunda enfermedad más frecuente transmitida por mosquitos, siendo el vector uno de los más extendidos en las Américas y Asia, sin contar la aparición del *Albopictus* en América del Norte y Europa, donde más de la mitad de la población mundial está en riesgo de contraer la enfermedad. (2, 3)

La prevención y el control del dengue dependen exclusivamente de las medidas eficaces de lucha contra el vector transmisor, el mosquito. (2) Aunque el dengue es considerado una enfermedad aguda con tres fases: febril, crítico, y recuperación, se ha observado que algunos pacientes presentan síntomas persistentes, como la fatiga y depresión, entre otros, actualmente reconocidos por la Organización Mundial de Salud (OMS). (1, 3) En los últimos años han aparecido reportes de casos con la emergencia de síntomas multisistémicos después de la enfermedad y que han durado por varios meses, lo que supondría la aparición de una fase crónica en esta enfermedad que justifica esta investigación, donde se pretende identificar las manifestaciones tardías de los pacientes ingresados por dengue grave en la provincia de Camagüey durante el año 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional transversal en todos pacientes portadores de dengue severo, egresados vivos de la Unidad de Atención al Grave, del Hospital Provincial Docente "Amalia Simoni", donde la muestra quedó conformada por todos los pacientes ingresados en la sala de atención al grave,

portadores de dengue severo, según los criterios del estudio DENCO. (4) Los mismos fueron localizados y visitados en sus hogares, donde se les realizó una entrevista estructurada, basada en un cuestionario previamente redactado, del cual se obtuvieron las variables sociodemográficas y las relacionadas con el antecedente de enfermedad de dengue y la aparición y evolución de los síntomas después del alta, no explicados por otra enfermedad. Estos datos fueron analizados mediante estadística descriptiva en números y porcentajes.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este estudio se hace un análisis de los síntomas aparecidos en un grupo de 64 pacientes, con diagnóstico de dengue grave, después del egreso de las salas de atención al grave en el Hospital "Amalia Simoni", donde aparecen manifestaciones multisistémicas, con periodos de evolución variables.

En la **tabla 1** se observan las diferencias globales entre los grupos de edades sin un predominio entre ellos, teniendo el pico de incidencia en la quinta década de la vida, el sexo no mostró grandes diferencias; resultados estos muy similares a otras investigaciones internacionales y del territorio. (4, 5) En este estudio se analizaron 64 pacientes adultos egresados de las salas de atención al grave durante el año 2015, donde la distribución de edades estuvo en desacuerdo a lo encontrado en el gran total de casos no graves ingresados en el Hospital "Amalia Simoni", donde predominaron las edades más tempranas, quizás por la inmunidad adquirida en otras infecciones, al igual que en otras investigaciones. (6, 7)

Con respecto al sexo, la diferencia es mínima a favor del femenino, por lo que se ha propuesto como una posible explicación de que el sexo femenino fue el más afectado, gracias a estar relacionado con un mayor exposición a los mosquitos hembras, los que generalmente pican en el horario diurno, donde existe un elevado número de mujeres amas de casa en el hogar, lo que predomina en la muestra estudiada. Otros autores sugieren que las condiciones fisiológicas, inmunológicas y medioambientales pueden contribuir a un aumento en la morbimortalidad en el sexo femenino. (8, 9)

TABLA 1. Distribución según grupos de edad y sexo

Grupos de edades (años)	Masculino	Femenino	Ingresos graves		Total de ingresos	
			No	%	No	%
19-29	4	9	13	20,4	1994	26,43
30-39	0	4	4	6,2	1320	17,49
40-49	13	8	21	32,8	1789	23,73
50-59	2	3	5	7,8	1287	17,06
60-69	10	3	13	20,4	769	10,19
70 y más	1	7	8	12,4	385	5,1
Total	30	34	64	100	7544	100

En la **tabla 2** se muestra un mayor número de pacientes de la raza blanca, lo que está en relación a la distribución racial de la provincia y el país y la predisposición genética de la raza blanca al dengue severo. (10, 11) El predominio de las personas de color blanco representa más de dos tercios de la muestra de esta investigación, siguiéndole en frecuencia las personas de piel mestiza y negra, respectivamente.

La Dra. Sierra (10) en su tesis doctoral hace un profundo estudio sobre la relación entre la raza y el desarrollo de la fiebre por dengue, partiendo de que el dengue es una enfermedad inmunopatogénica, donde la respuesta inmune y no el virus es el responsable de las manifestaciones clínicas, también muestra las alteraciones de la respuesta inmune celular en la raza blanca, lo que predispone a una mayor gravedad en la enfermedad, como se ha encontrado en esta investigación, donde la gran mayoría de los pacientes graves son de raza blanca.

TABLA 2. Distribución según raza

Raza	Número	Porcentaje
Blanca	49	76,5
Negra y mestiza	15	23,5
Total	64	100

La **tabla 3** muestra un dato muy interesante en lo relacionado a la aparición de los síntomas de alarma que determinan la gravedad de esos enfermos, que aparecen en su gran mayoría entre los 4 y 7 días del ingreso, lo que está acorde a la evolución natural de la enfermedad; (5) sin embargo, la evolución de síntomas atribuibles a la enfermedad después del alta están en la mitad de los casos y aparecen durante el primer mes del alta, pero un porcentaje no despreciable alcanza más de un trimestre. Es en el primer mes donde aparecen los síntomas después del alta, o sea, después de pasada la etapa de convalecencia, durando en un grupo no despreciable

hasta más de tres meses, lo que necesita de un seguimiento más prolongado.

Es interesante el elevado número de pacientes con antecedentes de dengue anterior, en una provincia que viene sufriendo de diferentes brotes epidémicos desde el 2011, y donde todos estos casos sufrieron de complicaciones graves. (11)

Por otro lado, está claro que el dengue clásico es raro en personas que ya han sido infectados en otras ocasiones, lo que queda demostrado en este estudio, donde el antecedente de dengue anterior es frecuente, lo que sin lugar a dudas los han predispuesto a desarrollar un síndrome grave, o aparecen alteraciones del linaje viral, acrecentando su virulencia. (12, 13)

Si partimos que pato-fisiológicamente el principal órgano blanco del dengue es el endotelio vascular y los elementos formes de la sangre, (14, 15) el daño funcional, no morfológico, de estas células se debe a la propia replicación viral intracelular y, como consecuencia, la gran liberación de citoquinas, lo que produce un aumento de la permeabilidad capilar con fuga plasmática al intersticio de todos los órganos. (12, 16) Otros mecanismos del daño celular incluyen a los inmunocomplejos, el efecto de los linfocitos T, la reacción cruzada entre los anticuerpos circulantes y el endotelio vascular, con un aumento de los anticuerpos y el complemento, apareciendo mediadores solubles, como las citoquinas; se ha visto en los brotes epidémicos de Brasil que las variaciones genéticas, que llevan al linaje II, desarrollan cepas extremadamente virulentas, pero el más reconocido de todos los mecanismos patógenos es la gran liberación de anticuerpos y citoquinas, cuando ocurre una segunda infección, generando lo que se conoce como "tsunami de citoquinas", (15) lo que explica la aparición de cuadros graves en pacientes con antecedentes de dengue anterior, como se puede observar en esta investigación.

Característicamente, las manifestaciones clínicas de las complicaciones se inician a partir del tercer día de enfermedad, como ocurrió en esta investigación,

cuando la fiebre cede y la viremia se halla en descenso, pero coincide con el aumento de las defensas inmunes del cuerpo. (16)

Por otro lado, es bien sabido que pueden generarse fenómenos autoinmunes con diversos virus: HIV, hepatitis C, citomegalovirus, virus herpes simple, virus Epstein-Barr y virus del dengue. Los anticuerpos dirigidos contra el antígeno NS1 muestran reactividad, cruzada con las plaquetas humanas y las células endoteliales, lo que lleva a su inflamación y destrucción. (17)

Se han propuesto muchos parámetros para predecir la severidad del dengue, dentro de los cuales aparecen parámetros clínicos y de laboratorio. (18, 19)

Entre los primeros están los signos de alarma propuestos por la OMS: dolor abdominal, vómitos, hemorragias, letargia o inquietud, hepatomegalia. (20, 21) Estos parámetros tienen alta sensibilidad (95 %), lo que evita enviar a la casa a pacientes graves. Sin embargo, la especificidad es baja (18 %), es decir, hay muchos falsos negativos, lo que lleva a sobre-internar a pacientes que finalmente no desarrollan formas graves. (21)

Entre los parámetros de gravedad del laboratorio, aparte de la hemoconcentración y la

trombocitopenia, se continúa buscando otros criterios diagnósticos rápidos, sencillos, sensibles y específicos, que anuncien la severidad de esta infección. (22)

El dengue puede tener una rápida evolución al choque y parece que el seguimiento de estos marcadores de laboratorio es en conjunto más útil que una determinación aislada. (20, 22)

Como consecuencia de estos fenómenos, es frecuente observar trombocitopenia, leucopenia, hemoconcentración superior al 20 %; (5, 19) existen reportes de daños más o menos severos de diversos órganos. (22)

El novedoso tema de la aparición de síntomas muy diversos después de la fase recuperativa del dengue es todavía una incógnita, por supuesto, todos conocen que las manifestaciones clínicas de esta entidad y, sobre todo, en su estado de gravedad se deben a respuestas inmunes, y esta hiperreactividad de la inmunidad celular ante diversos estímulos podría estar asociada a cierta tolerancia inmune, con una producción tardía de anticuerpos y citoquinas, que desencadenarían estas complicaciones tardías de la enfermedad. (12, 14, 15)

TABLA 3. Relación entre la aparición y duración de los síntomas después del alta y antecedentes de dengue anterior

Días	Aparición de síntomas		Antecedentes de dengue
	Número	Por ciento	
1-3	22	34,4	20
4-7	38	59,4	35
8 y más	4	6,3	2
Total	64	100	57
		Número	Por ciento
Duración de los síntomas	Menos de un mes	32	50
	Entre uno a tres meses	18	28,1
	Más de tres meses	14	21,9
	Total	64	100

Por otra parte, las principales manifestaciones tardías, que aparecen después del periodo de recuperación, descolló la afectación del sistema nervioso central y los síntomas generales, donde la prevalencia de lesiones neurológicas varía entre un 0,5-6 %. (23, 24)

Dato muy interesante en la **tabla 4** es el predominio de manifestaciones generales, como la cefalea y fatiga fácil, seguida de los dolores osteoarticulares, lo que coincide con otras publicaciones

internacionales, donde aparece como parte del síndrome de fatiga crónica. (25)

La neuropatogénesis (24) incluye diversos mecanismos:

1. Por alteración metabólica, produciendo encefalopatía, donde intervendría las secuelas del edema cerebral, el choque hipovolémico, la hemorragia cerebral, la anoxia, los trastornos electrolíticos y la encefalopatía hepática. En la

encefalopatía por dengue no existe invasión viral directa del sistema nervioso. (26)

2. Dentro del cuadro de invasión viral directa aparecen manifestaciones como encefalitis, meningitis, y mielitis. Para este diagnóstico de encefalitis se requiere la presencia de cuadro clínico compatible con dengue, la presencia de partículas virales (NS1) o anticuerpos IgM en líquido cefalorraquídeo y la exclusión de otras etiologías. Por reacción autoinmune, parece que la encefalopatía por dengue puede originar síndrome de Guillain Barré, neuritis óptica, neuromielitis óptica o mielitis aguda, síndrome opsoclon-mioclono. (27, 28) También se han descrito cuadros post-dengue: amnesia, temblores, psicosis maniaca, demencia, epilepsia, síndrome de Reye. (15)
3. Las mialgias son muy frecuentes en el dengue. Un estudio que evaluó a 39 pacientes de una epidemia en 2010 encontró media de CPK de 837 U/L, electromiografía con potenciales motores de corta duración en algunos casos y la biopsia muscular en tres de ellos mostró hemorragia intersticial con necrosis y miofagocitosis, sin evidencia de vasculitis. Toda esta serie mejoró espontáneamente en 15 días. (29)
4. La elevación de las enzimas musculares es un predictor del síndrome post dengue, aún sin fiebre ni mialgias. Su valor predictivo positivo fue 84 % y valor predictivo negativo fue 98 % en una serie de pacientes con dengue, aunque esta elevación no predice la severidad de la miositis. Esta afectación se debe a la replicación viral en las fibras musculares y al efecto miotóxico del factor de necrosis tumoral, que se libera en gran cantidad durante esta infección. En ocasiones la mioglobinuria por rhabdomiólisis produce falla renal aguda. (30)
5. La asociación entre miositis y miocarditis por dengue severo ya fue descrita en otras epidemias anteriores. La rhabdomiólisis debe sospecharse ante la presencia de gran debilidad muscular y orinas oscuras. (31)
6. Muchas veces la causa de la debilidad muscular es la hipokalemia. Las causas de este trastorno electrolítico incluyen a la pérdida por vía digestiva, la afectación tubular renal con pérdida aumentada por orina y el aumento de las catecolaminas, que inducen el ingreso del potasio a las células. (32)

La gravedad de estos órganos dañados es muy variable y no existen factores predictores conocidos de severidad. Se cree que infecciones previas con otros serotipos del virus predisponen a una gran

liberación de citoquinas que persisten en la memoria inmunológica. (11, 20)

Podrían también intervenir comorbilidades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, desnutrición, obesidad, edades extremas de la vida y otros estados de inmunosupresión.

TABLA 4. Distribución de los síntomas después del alta

Síntoma	No	%
Cefalea	55	85,93
Fatiga fácil	52	81,25
Dolores osteo-musculares	48	75
Sudoraciones	23	35,93
Vértigo	22	34,37
Edema	13	20,31
Palpitaciones	10	15,62
Uropatías	10	15,62
Diarreas	5	7,81
Síntomas hemorrágicos	5	7,81
Otros	5	7,81

El propósito de este estudio fue investigar la aparición de síntomas indefinidos después del egreso hospitalario de un grupo de pacientes ingresados por dengue severo, durante una epidemia de dengue por varios serotipos en el Hospital "Amalia Simoni" durante el año 2015, a modo de alertar a los profesionales de la salud sobre la afectación post-dengue, que muchas veces pasa desapercibida.

CONCLUSIONES

Los casos estudiados por síndrome post-dengue en esta muestra se caracterizaron por predominio del sexo femenino, al analizar todos los grupos de edad. Mayor incidencia en el grupo de 40 a 49 años. Se mostró las posibilidades de la aparición de síntomas clínicos después de la llamada fase recuperativa del dengue, más común en pacientes ingresados por dengue severo. Los síntomas aparecieron en el primer mes después del egreso hospitalario, con una duración aproximada de tres meses en la gran mayoría de los casos, un porcentaje no despreciable llegó a seis meses. Se evidenció la necesidad del seguimiento de todos los pacientes egresados por dengue grave, por la posibilidad de desarrollar complicaciones de orígenes inmunológicos graves o invalidantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet* [revista en internet]. 2015 [citado 23 de noviembre 2016]; 385(9966): 453-65 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614605729cf>.
2. Messina JJ, Brady O J, Pigott D M, Golding Moritz N U, Kraemer G, Scott T G, et al. The many projected futures of dengue. *Nature Reviews Microbiology* [revista en internet]. 2015 [citado 23 de noviembre 2016]; Disponible en: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/vaop/ncurrent/full/nrmicro3430.html>.
3. Matta L, Barbosa MM, Morales-Plaza CD. Caracterización clínica de los pacientes que consultan por dengue en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Cali, Colombia, 2013. *Biomédica* [revista en internet]. 2016 [citado 23 de noviembre 2016]; 36(1): 1-26. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v36n1/v36n1a14.pdf>.
4. Sahana KS, Sujatha R. clinical profile of dengue among children according to revised WHO classification: Analysis of a 2012 outbreak from southern India. *Indian J Pediatr* [revista en internet]. 2015 [citado 23 de noviembre 2016]; 82(2): 109-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-014-1523-3>.
5. Hoyos RA, Pérez RA, Hernández ME. Espectro clínico del dengue. *Rev. Cub. Med* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de noviembre 2016]; 51(1): 61-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S034-75232012000100007&script=sci_arttext&lng=pt.
6. Osterwell N. Dengue 'Under-recognized' as Source of Febrile Illness in US. *Morb Mortal Wkly Rep* [revista en internet]. 2014 [citado 23 de noviembre 2016]; 63(3):4 9-54. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/819656>.
7. Sharp TM, Gaul L, Muehlenbachs A, Hunsperger E, Bhatnagar J, Lueptow R, et al. Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with locally acquired dengue virus infection -New Mexico and Texas, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [revista en internet]. 2014 [citado 23 de noviembre 2016]; 63(3): 49-54. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/24452132>.
8. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenoghe A, Dayan GH, Guzmán MG. The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg* [revista en internet]. 2010 [citado 23 de noviembre 2016]; 82(1): 128-35. Disponible en: <http://www.ajtmh.org/content/82/1/128.short>.
9. Capeding MR, Chua MN, Hadinegoro SR, Hussain II, Nallusamy R, Pitisuttithum P, et al. Dengue and other common causes of acute febrile illness in Asia: an active surveillance study in children. *PLoS Negl Trop Dis* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 7(7): e2331. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002331>.
10. Sierra Vázquez B. Raza. Factor de riesgo para el desarrollo de la fiebre hemorrágica por dengue. Implicación de la respuesta inmune celular. [Tesis]. Bauta: Instituto Pedro Kouri; 2010.
11. Arredondo Bruce A, Pacheco Mejias A, Guerrero Jimenez G, Serrano Jerez J. Impacto del dengue severo en la provincia de Camagüey. *Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012. La Habana*.
12. Cai Wei Ping, Hong En Zuo , Jia Wei Dong , Tang Xiao Ping , Tang Yang Bo , Wang Jian, et al. Clinical and laboratory features of patients with dengue fever during the outbreak in Guangdong in 2014. *Chin J Infect Dis* [revista en internet]. 2014 [citado 23 de noviembre 2016]; 2014(12): 719-23. Disponible en: http://caod.oriprobe.com/articles/43727630/Clinical_and_laboratory_features_of_patients_with_dengue_fever_during_.htm.
13. Patkar C, Giaya K, Libraty DH. Dengue virus type 2 modulates endothelial barrier function through CD73. *Am J Trop Med Hyg* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 88(1): 89-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541750/>.
14. Gupta D, Jain SB, Jain B, Ranjan KP. Comparative analysis of clinicopathological findings with immunological and molecular tests for early diagnosis and confirmation of dengue in a tertiary-care hospital in Gwalior. *Int J Med Sci Public Health* [revista en internet]. 2016 [citado 23 de noviembre 2016]; 5(2): 171-175. Disponible en: <http://dx.doi.org/DOI:10.5455/ijmsph.2016.0207201534>.
15. Dejnirattisai W, Wongwiwat W, Supasa S, Zhang X, Dai X, Rouvinsky A, et al. A new class of highly potent, broadly neutralizing antibodies isolated from viremic patients infected with dengue virus. *Nature immunology* [revista en internet]. 2015 [citado 23 de noviembre 2016]; 16(2): 170-7. Disponible en: <http://www.nature.com/ni/journal/v16/n2/full/ni.3058.html>.

16. Lin CF, Chiu SC, Hsiao YL, Wan SW, Lei HY, Shiao AL, et al. Expression of cytokine, chemokine, and adhesion molecules during endothelial cell activation induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1. *J Immunol* [revista en internet]. 2005 [citado 23 de noviembre 2016]; 174(1): 395-403. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/174/1/395.short>.
17. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 7(9): e2412 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784477/>.
18. Thein TL, Gan VC, Lye DC, Yung CF, Leo YS. Utilities and limitations of the World Health Organization 2009 warning signs for adult dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 7(1): e2023. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002023>.
19. Arredondo Bruce A, Avila Arostegui D, Piñeiro Pérez E. Hemorragia pulmonar en el dengue severo. A propósito de un nuevo caso. *Portalesmedicos* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de noviembre 2016]; VII(20). Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones>.
20. González Ybarzabal JE, Chirino Ramadán DM. Dengue y paludismo en un mismo paciente. *Gaceta Médica Espirituana* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de noviembre 2016]; 14(3). Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/rt/printerFriendly/188/137>.
21. Arroyave E, Londoño AF, Quintero JC, Agudelo-Flórez P, Arboleda M, Díaz FJ, et al. Etiología y caracterización epidemiológica del síndrome febril no palúdico en tres municipios del Urabá antioqueño, Colombia. *Biomédica* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 33(Supl1): 99-107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.734>.
22. Toledo J, George L, Martínez E, Lázaro A, Han WW, Coelho GE, et al. Relevance of Non-communicable Comorbidities for the Development of the Severe Forms of Dengue: A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 10(1). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004284>.
23. Verma R, Sharma P, Garg RK, Atam V, Singh MK, Mehrotra HS. Neurological complications of dengue fever: Experience from a tertiary center of north India. *Ann Indian Acad Neurol Dis* [revista en internet]. 2011 [citado 23 de noviembre 2016]; 14(4): 272-8. Disponible en: <http://www.annalsofian.org/article.asp?issn=0972-2327;year=2011;volume=14;issue=4;spage=272;epage=278;aualst=Verma>.
24. Puccioni-Sohler M, Orsini M, Soares CN. Dengue: a new challenge for neurology. *Neurol Int* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de noviembre 2016]; 4(3). Disponible en: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/ni/article/view/4054>.
25. Real R, Rojas G, Correa D, Barrios M A, Aldama F, Pinchi L, et al. Manifestaciones sistémicas del dengue. *Rev. Nac. (Itauguá)* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 5(2): 8-17. Disponible en: <http://www.ins.gov.py/revistas/index.php/delnacional/article/view/64>.
26. Kanade T, Shah I. Dengue encephalopathy. *J Vector Borne Dis* [revista en internet]. 2011 [citado 23 de noviembre 2016]; 48(3): 180-1. Disponible en: <http://www.mrcindia.org/journal/issues/483180.pdf>.
27. Nunes P C G, Sampaio S A, Faria N R, Lima Mendonça M C, Lima M D, Araujo E S, et al. Dengue severity associated with age and a new lineage of dengue virus type 2 during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Medical Virology* [revista en internet]. 2016 [citado 23 de noviembre 2016]; 88(7). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.24464>.
28. Moesker FM, Muskiet FD, Koeijers JJ, Fraaij PL, Gerstenbluth I, Van Gorp EC, et al. Fatal dengue in patients with sickle cell disease or sickle cell anemia in Curaçao: two case reports *PLoS Negl Trop Dis*. [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 7(8): e2203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002203>.
29. Misra UK, Kalita J, Maurya PK, Kumar P, Shankar SK, Mahadevan A. Dengue-associated transient muscle dysfunction: clinical, electromyography and histopathological changes. *Infection* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de noviembre 2016]; 40(2): 125-30. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s15010-011-0203-8>.
30. Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, et al. Diabetes with Hypertension as Risk Factors for Adult Dengue Hemorrhagic Fever in a Predominantly Dengue Serotype 2 Epidemics: A Case Control Study. *PLoS neglected tropical diseases* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de noviembre 2016]; 6(5): e1641. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001641>.

31. Thein TL, Leo YS, Fisher DA, Low JG, Oh HM, Gan VC, et al. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue inpatients in Singapore: a matched case-control study. PloS one [revista en internet]. 2013 [citado 23 de noviembre 2016]; 8(11): e81060. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081060>.
32. Hira HS, Kaur A, Shukla A. Acute neuromuscular weakness associated with dengue infection. J Neurosci Rural Pract [revista en internet]. 2012 [citado 23 de noviembre 2016]; 3(1): 36-9. Disponible en: <http://www.ruralneuropractice.com/tocd.asp?2012/3/1/36/91928/3>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.