

MAGUIÑA VARGAS, Ciro; OSORES PLENGE, Fernando; SUÁREZ OGNIO, Luis; SOTO ARQUIÑIGO, Leslie;
PARDO RUIZ, Karim

Dengue clásico y hemorrágico: Una enfermedad reemergente y emergente en el Perú.

Revista Médica Herediana, vol. 16, núm. 2, -, 2005, pp. 120-140

Universidad Peruana Cayetano Heredia
San Martín de Porres, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=338029546006>



Revista Médica Herediana,
ISSN (Versión impresa): 1018-130X
juan.miyahira@upch.pe
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

Dengue clásico y hemorrágico: Una enfermedad reemergente y emergente en el Perú.

Dengue and dengue hemorrhagic fever: Emerging and re-emerging infectious diseases in Peru.

MAGUIÑA VARGAS Ciro^{1,2}, OSORES PLENGE Fernando¹, SUÁREZ OGNIO Luis³, SOTO ARQUÍNIGO Leslie^{1,2}, PARDO RUIZ Karim³.

INTRODUCCIÓN

El dengue, también conocido popularmente como “Fiebre quebrantahuesos” es la más importante enfermedad viral humana transmitida por vectores artrópodos del género *Aedes*, principalmente *A. aegypti* (1,2). Esta se ha ido extendiendo a varios países alrededor del mundo, en especial a los de las regiones tropicales y subtropicales en donde es una amenaza para más de 2 500 millones de personas (2), por lo que en la actualidad se le considera como una de las principales enfermedades virales reemergentes y emergentes a escala mundial. La diseminación del dengue obedece a muchas causas: guerras, viajes, calentamiento global, migraciones, hacinamiento, crecimiento demográfico, urbanización descontrolada, deterioro de los sistemas de servicios de agua y su almacenaje inadecuado, así como, a la falta de políticas preventivas de salud pública en los últimos 30 años en la mayoría de los países afectados (3).

Dos terceras partes de la población mundial viven en zonas infestadas con vectores del dengue, principalmente el *A. aegypti*, en donde pueden estar circulando simultáneamente los cuatro serotipos conocidos de este virus (4), estimándose anualmente de 50 a 100 millones de casos por dengue clásico (DC), y de 250 000 a 500 000 casos de dengue hemorrágico (DH) en el mundo (1,2).

En los países de Centro y Sur América, los casos de DC se han vuelto gradualmente endémicos, siguiendo

la tendencia observada en Asia, mientras que brotes epidémicos de magnitud de DH se van presentando en diversas zonas de la región, siendo el primero el ocurrido en Cuba en 1981(5-7). Por lo tanto el DC y el DH constituyen un problema de la salud pública en las Américas.

En el Perú, los primeros casos de DC se notificaron en 1990 en la región Loreto (Iquitos) y San Martín (Tarapoto) (8,9). Con el devenir de los años el DC se han ido expandiendo a otros departamentos de la Amazonía Peruana, así como de la región norte y centro del país.

El *A. aegypti*, vector transmisor de la enfermedad fue detectado en Lima desde el año 2000 (10) persistiendo desde entonces, lo que permitió que en abril del 2005 apareciera un brote epidémico de casos autóctonos de DC en Lima, después de al menos 60 años de ausencia de transmisión autótona (11-13).

En esta revisión de actualización, presentaremos aspectos históricos, epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de esta enfermedad así como datos comparativos con los hallazgos descritos en otros países.

HISTORIA

El término “dengue” se originó en América entre 1827 y 1828, a raíz de una epidemia en el Caribe que cursaba con fiebre, artralgias y exantema. Los esclavos

¹ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt; Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Hospital Nacional Cayetano Heredia.

³ Oficina General de Epidemiología (OGE) Ministerio de Salud del Perú (MINSA).

provenientes de África identificaron a esta entidad patológica como dinga o dyenga, homónimo del swahili “Ki denga pepo” que significa ataque repentino (calambre o estremecimiento) provocado por un “espíritu malo” (14,15).

Sin embargo el reporte más antiguo de esta enfermedad, data de la Enciclopedia China de Síntomas de las Enfermedades y Remedios, publicada por primera vez durante la Dinastía Chin (265-420 D.C.). Esta enfermedad fue llamada por los chinos como “agua venenosa” y ellos pensaban que de algún modo estaba conectada con insectos voladores asociados al agua (3).

Las primeras epidemias compatibles con el dengue clásico en Latinoamérica y el Caribe ocurrieron en las Antillas Francesas en 1635 y en Panamá en 1699 (6), mucho antes de los primeros reportes clínicos en la literatura médica, atribuidos a esta enfermedad entre 1779 y 1780 (1,3,6,16).

La primera vez que la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue son descritas como una entidad clínicamente definida ocurre en 1954 durante el brote ocurrido en las Filipinas (1,17-20).

En Lima - Perú los primeros reportes epidémicos de una enfermedad similar al dengue clásico, datan de 1700, 1818, 1850 y 1876, cuando todavía no era posible hacer una confirmación de la enfermedad por laboratorio (16,21).

En las dos últimas décadas previas al siglo XXI, el dengue vuelve a tomar notoriedad en las Américas con el brote epidémico de dengue hemorrágico en 1981 en Cuba (17) seguido del segundo gran brote durante el intervalo dic-89/abr-90 en Venezuela (6), hitos que indicarían la diseminación progresiva de dicha enfermedad como un fenómeno emergente en la región (22,23), asociada a la reemergencia del dengue clásico en América del Sur.

AGENTE ETIOLOGICO

El virus del dengue (VD), pertenece al genero de los *Flavivirus* (del latín *Flavus* o Amarillo), familia *Flaviviridae* un grupo de más de 68 agentes virales transmitidos por artrópodos o zoonóticamente y de los cuales por lo menos 30 causan enfermedad en el hombre (24,25).

Tanto el dengue clásico (DC), el dengue hemorrágico (DH) como el síndrome de choque por dengue (SCD) son causados por el virus del dengue (VD), un virus

ARN positivo unicatenario el cual posee cuatro serotipos vinculados antigenicamente conocidos como serotipos dengue 1, 2, 3, y 4 (1,26), para los cuales se ha descrito una homología de secuencia de aproximadamente 70%, siendo dicha homología mayor entre los serotipos 1, 2, y 3 (27).

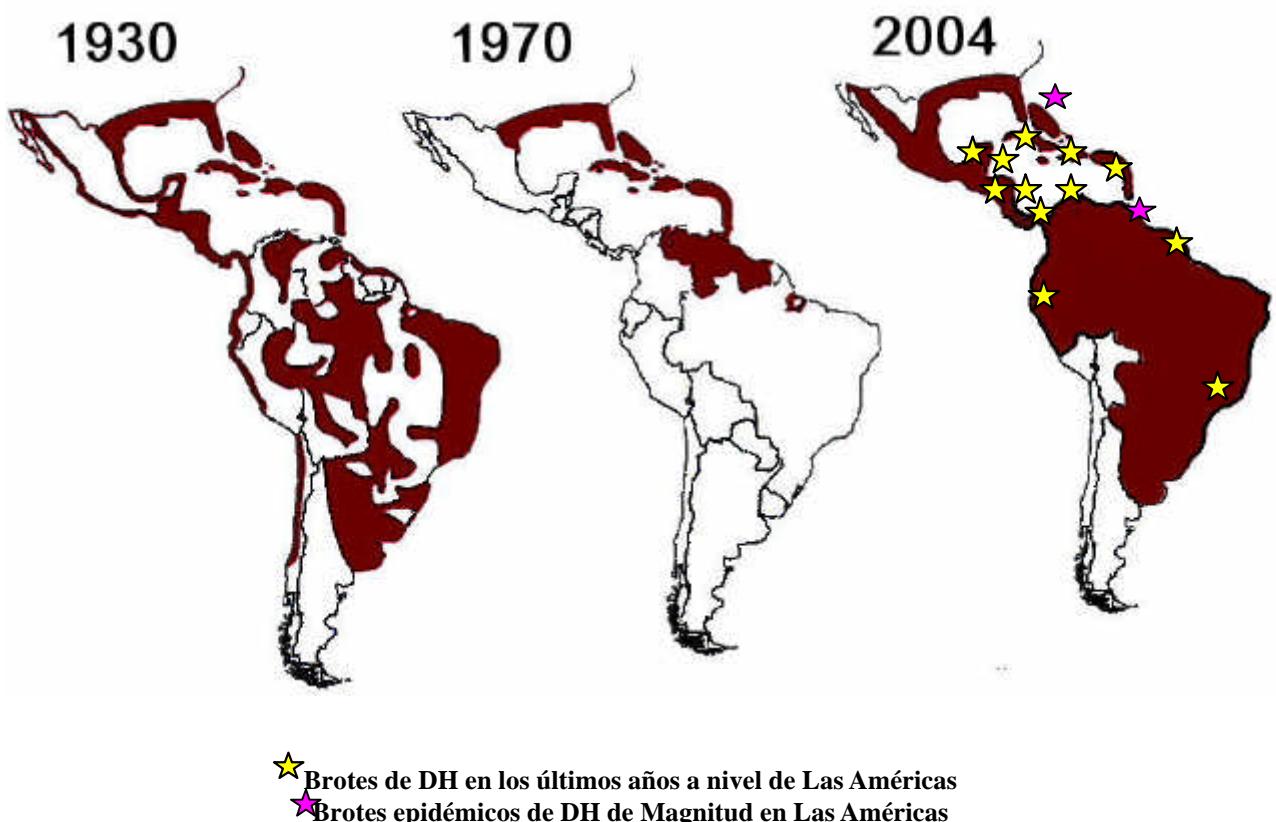
El VD esta conformado por tres proteínas estructurales (C, M, E) y 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5), junto con el genoma de ARN, cuyo ciclo replicativo esta marcado por la traslación del ARN genómico del virus al citoplasma celular del huésped, síntesis de cadenas negativas y positivas de ARN, y ensamblaje con liberación de partículas virales maduras (28). Las evidencias experimentales sugieren que por lo menos 3 proteínas no estructurales: NS1, NS3 y NS5 son de gran importancia en la replicación del VD (29).

AGENTE VECTORIAL

El principal vector del dengue es el mosquito antropóflico *Aedes aegypti*, el cual es hallado alrededor del mundo entre las latitudes 45° N y 35° S, en las zonas isotermicas intermedias a los 20°C (30,31). Este, es un efectivo vector de diversas arbovirosis, pero en la actualidad su mayor importancia epidemiológica está ligada a su papel como transmisor del dengue y la fiebre amarilla urbana. A la luz de los conocimientos actuales la enseñanza tradicional de que el *A. aegypti* es un mosquito que desarrolla sus criaderos únicamente en aguas limpias, parece no ajustarse a la realidad y si bien las aguas almacenadas denominadas “limpias” son parte principal de su hábitat, también se han encontrado formas viables en aguas turbias estancadas de dicho Culícido (32).

Otro potencial vector introducido a las Américas desde el Asia, es el *Aedes albopictus* (33), el cual es considerado de menor importancia que el *A. aegypti* en la transmisión del virus del dengue en áreas donde ambas especies son simpátricas (34). Aunque menos antropóflico que el *Aedes aegypti*, posee una mayor termotolerancia a descensos de la temperatura ambiental (35) y es considerado el vector primario en áreas en donde el *Aedes aegypti* esta ausente, presentando transmisión vertical transovárica para más de 15 arbovirosis incluyendo los cuatro serotipos del VD (36-41).

El *Aedes aegypti* fue erradicado en casi la totalidad de las Américas, gracias a la exitosa campaña de erradicación emprendida por la OPS en Centro y Sur América en los años cincuenta y sesenta (42). En el

Figura N°1. Distribución del *Aedes aegypti* en las Américas desde 1930 a 2004.

Adaptado de Gubler D.J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clinical Microbiology Reviews July 1998; 11(3): 480–496.

caso particular del Perú la erradicación es certificada en el año 1958. Lamentablemente la falta de continuidad de políticas de erradicación en el continente a partir de los años 70 favorecieron nuevamente la reinfección por el *Aedes aegypti* como se observa en la figura N°1.

En octubre de 1984 el mosquito fue detectado nuevamente por funcionarios del Ministerio de Salud (MINSA) en Iquitos (8), extendiéndose progresivamente de norte a sur por el territorio nacional. Desde el 2000 se reporta la presencia de *Aedes aegypti* en la ciudad de Lima en los distritos de la zona norte (10) y desde el 2004 se comprueban densidades suficientes de dicho vector en diversos distritos de la Dirección de Salud Lima Norte como para desencadenar la transmisión autóctona del virus (43). Hasta la fecha no hay reportes de la presencia de *A. albopictus* en el Perú.

EPIDEMIOLOGIA

Antes de 1960 el DC y de 1981 su forma más grave el DH estaban considerados como problemas de salud pública del continente asiático que no amenazaban la

Región de las Américas (44). Durante la década de los sesenta, dos grandes epidemias azotaron principalmente las islas caribeñas de Jamaica, Puerto Rico, Antillas Menores, y al país sudamericano de Venezuela, la primera, ocurrió en 1963 causada por el dengue 3 después de casi 20 años de inactividad, mientras que la segunda se produjo entre 1968 y 1969 principalmente por dengue 2, aunque también se aíslo dengue 3 (45). En la década de los setenta, estos dos serotipos se expandieron a Colombia en donde causaron grandes brotes epidémicos (46). En 1977 el dengue 1 fue introducido en las Américas. Detectado originalmente en Jamaica, posiblemente importado desde África, produjo severas epidemias en las Islas Caribeñas, Venezuela, Colombia, Guyanas, Surinam, Honduras, El Salvador, Guatemala, Belice, llegando a México a fines de 1978 y al estado de Texas en los Estados Unidos de Norteamérica en 1980 (33). En Cuba, después de más de 30 años sin que se hubiera detectado la circulación del VD, en 1977 y 1978 se produjeron sendas epidemias de DC que afectaron a gran parte de la población (47). En 1981 surgió el dengue 4 en las Américas el cual se correlacionó con brotes leves de DC en el Caribe,

México y Venezuela (33).

En 1981 y entre el 2 de diciembre de 1989 al 17 de abril de 1990 se produjeron en la región de las Américas los dos grandes brotes epidémicos de DH por dengue tipo 2 en Cuba y Venezuela respectivamente. El primer brote de DH en Cuba, registró 334 203 casos de los cuales 10 312 se clasificaron como graves (niveles II a IV de la OMS) y 158 fueron mortales (4,7). El segundo gran brote de DH en Venezuela produjo 3 108 casos de DH y 73 defunciones oficialmente (4,6).

En el Perú la reemergencia del DC se inicia nuevamente en 1990, con el reporte del primer brote de DC en Iquitos y Tarapoto, con predominio del serotipo 1 pero también con presencia del serotipo 4 (8,9), expandiéndose en los siguientes dos años el serotipo 1, hacia la costa norte del país afectando desde Tumbes hasta Casma (Ancash). Los brotes más importantes de dengue, ocurrieron en el año 2001, en los distritos de Sullana y Pariñas (Piura), Trujillo y El Porvenir (La Libertad) y Jaén (Cajamarca). Ese año fueron comprometidos 12 departamentos; mientras que el año 2004 fueron 13 los departamentos con transmisión activa de la enfermedad. La población de 15 a 39 años fue la más afectada en los últimos 10 años. Hombres y mujeres fueron afectados de forma similar (48). El riesgo de contraer la enfermedad se triplicó entre los años 2003 y 2004 (De 12 a 35 por 100 000 habitantes). Desde el año 2001 se registran casos esporádicos de dengue hemorrágico en nuestro país, que representan menos del 1% del total de dengue notificado a nivel nacional (48). En ese año se acumularon una totalidad de 85 casos confirmados con 04 defunciones (49).

En 1995, se detectó en Iquitos por primera vez un brote de VD serotipo 2, no relacionado con la variedad asiática (50). Durante el año 2001, el Instituto Nacional de Salud del Perú (INS) realizó aislamiento viral en cultivo celular en 236 muestras de las 1 539 que resultaron positivas a la serología (ELISA IgM de Captura), lográndose identificar la circulación simultánea de los cuatro serotipos del VD. En la macroregión norte y en casos importados de Lima por secuenciamiento genético se comprobó además la presencia de la variedad asiática de dengue serotipo 2 (23). En el 2003 los 4 serotipos de VD circulaban definitivamente en Piura y Tumbes, mientras que los serotipo 1, 2 y 3 lo hacían en Ucayali, San Martín, Loreto y Huánuco (51).

El primer reporte de casos de dengue en Lima data de 1990, en donde Maguña et al, describen 3 casos importados de DC confirmados por serología y

procedentes de Iquitos y Tarapoto (52).

El 13 de abril del 2005 la Oficina General de Epidemiología tuvo referencia por la Dirección de Salud Lima Norte, de la presencia de 11 casos febriles con erupción cutánea de la localidad El Madrigal del distrito de Comas que está ubicado al norte de la ciudad de Lima. El 14 de abril se realizó la investigación de campo con la participación de la Oficina General de Epidemiología (OGE) y el Instituto Nacional de Salud (INS), para determinar la etiología de la enfermedad y tomar las medidas de control y prevención necesarias. Se realizó búsqueda activa de casos de febriles en la comunidad y se encontró 75 febriles a quienes se les tomó muestras de suero para pruebas de serología. De acuerdo a las pruebas realizadas por PCR el INS confirma la presencia de dengue clásico serotipo 3 en Lima, en 34 de las 75 muestras tomadas (53). En la figura N°2 se aprecia la expansión del brote, encontrándose referencia de personas que habían tenido cuadros febriles compatibles con dengue en las semanas anteriores siendo probable que el número de casos en esta población haya sido mayor (11-13).

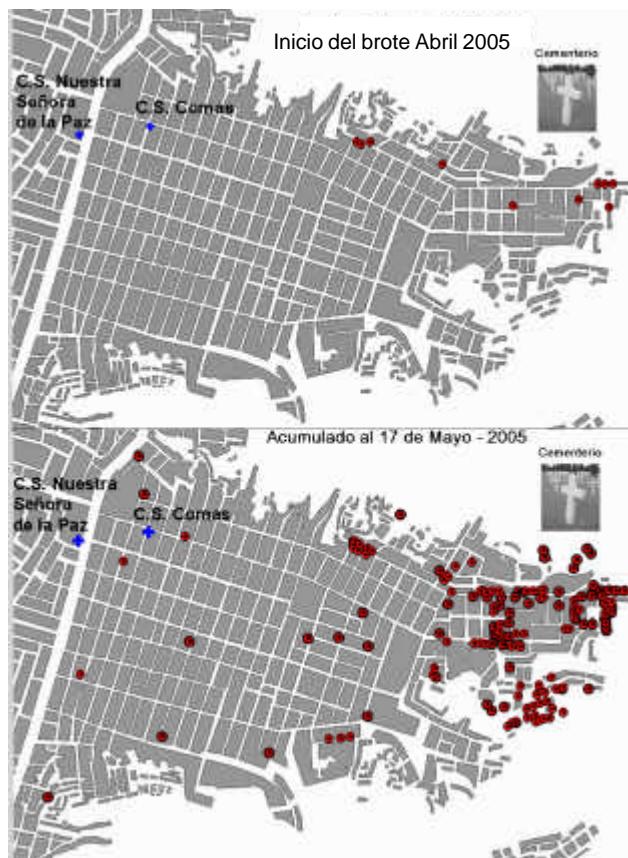
El 27 de abril de 2005, el MINSA en nota de prensa, confirma por test de laboratorio 118 casos de dengue clásico en Lima (54), y al 19 de mayo de 2005 el INS presenta 161 casos por muestras positivas de certeza producidas en Lima (55).

Hasta el día 27 de mayo de 2005, el consolidado de casos para la región de Lima fueron de 791 casos de dengue autóctonos de los cuales 175 casos son confirmados (22%) y 616 (77,8%) probables. También fueron reportados 43 casos de dengue importados provenientes de áreas endémicas de dengue del resto del país. Todos los casos corresponden a la forma clínica de DC, no reportándose ningún caso de DH (56).

El 61,11 % de los casos de dengue notificados en Lima, se encuentra entre las edades de 10 a 34 años. El 18,8% de los casos son menores de 10 años. En relación al sexo el 53% de los casos corresponden al sexo femenino y el 47% al sexo masculino. Los signos y síntomas más característicos del presente brote, corresponden a fiebre (100%), cefalea (93,9%), dolor de cuerpo (77,3%), dolor retroocular (74,6%), y dolor óseo (65,7%). Dentro de los casos de DC confirmados, el 24,6% presentaron manifestaciones hemorrágicas (56).

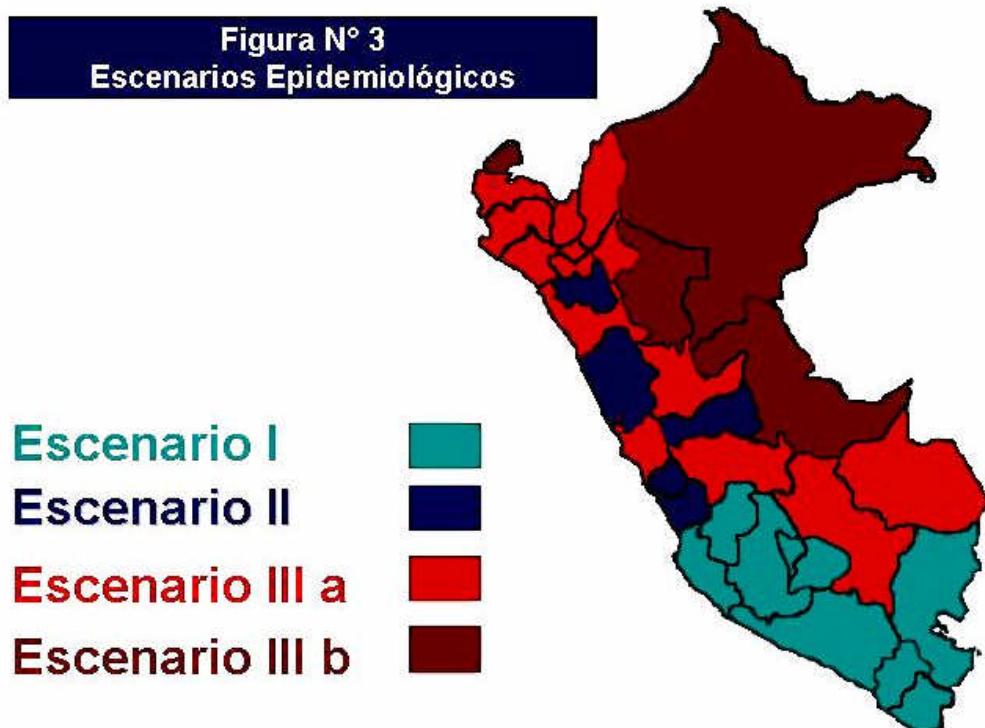
El 30 de mayo, luego de la vigilancia e investigación epidemiológica, se concluye que existen evidencias del cese de la actividad epidémica del dengue en el distrito de Comas (53).

Figura N° 2. Ubicación de los casos confirmados con dengue según fecha de inicio de síntomas, Comas - DISA Lima Norte.



Fuente: MINSA-2005. Sub-comisión de Inteligencia Sanitaria

Figura N° 3. Escenarios epidemiológicos en el territorio peruano.



Adaptado de Suarez-Ognio L. Taller Internacional 2005 : Prevencion y Control del dengue , un reto para el siglo XXI, Sección: disertación de expertos

Finalmente como se aprecia en la figura N°3, en la actualidad tenemos operacionalmente tres grandes escenarios epidemiológicos: El escenario I caracterizado por la ausencia de infestación aédica y de casos de dengue autóctonos, el escenario II definido por la presencia de infestación aédica y ausencia de transmisión autóctona de dengue y el escenario III el cual se subdivide en dos subescenarios, IIIa con presencia de infestación aédica y de transmisión autóctona de DC (nivel endémico) y IIIb con presencia de infestación aédica y de transmisión autóctona de DC y DH (nivel epidémico) (57).

FISIOPATOGENIA

Los mecanismos íntimos a través de los cuales el VD es capaz de producir enfermedad en el ser humano siguen siendo materia de controversia, sin embargo hasta hoy se sostiene la hipótesis de Halstead, basada fundamentalmente en la existencia y amplificación de anticuerpos no neutralizantes dependientes de la infección por el VD, los cuales juegan un rol esencial en la fisiopatogénesis de las manifestaciones del dengue como enfermedad (58,59). Así, anticuerpos amplificadores con reacción cruzada para serotipo ligan los viriones del dengue sin neutralizarlo e incrementan su entrada en los monocitos-macrófagos, aumentando el número de monocitos-macrófagos infectados con el virus, generando una intensa activación de linfocitos-T y una rápida activación y proliferación de linfocitos T de memoria secundaria a una infección previa. Estos linfocitos T producen diversas citoquinas como INF-?, IL-2 y FNT-a, y lisan a los monocitos-macros fagos infectados por el virus. La cascada del complemento es activada por la vía clásica debido a los complejos antígeno-anticuerpo que forma el virus. La formación de C3a, C5a y otras varias citoquinas tienen un efecto directo sobre la permeabilidad vascular (60). Se ha descrito que los niveles del suero de IL-6 y IL-8 son más altos en los pacientes con DH/SCD que en pacientes con DC (61).

Dichos anticuerpos amplificadores parecen persistir hasta 20 años después de la primera infección y quizás se mantenga de por vida (62).

Por otro lado, la infección por el VD parece inducir a una activación aberrante transitoria del sistema inmune donde la tasa de CD4/CD8 se invierte y ocurre una sobreproducción de citoquinas (60).

Se ha sugerido de que el VD induce a una supresión de la médula ósea deprimiendo la síntesis de plaquetas (63) además se ha observado que las plaquetas pueden ser ligadas por los anticuerpos específicos en presencia

del VD y esto originaría una depuración de plaquetas por mecanismos inmunes (64). Los títulos de Anticuerpos Antiplaquetas IgM son más elevado en los casos de DH/SCD con respecto al DC (60).

Un aumento difuso de la permeabilidad capilar es principalmente producto de una alteración funcional de las células endoteliales a partir de los efectos propios de los mediadores inflamatorios liberados durante la infección del VD. Sin embargo, las células endoteliales infectadas por el VD también pueden sufrir daño estructural a través de una respuesta inmune mediada por el reclutamiento de leucocitos y la presencia de anticuerpos anti-dengue, así como por un efecto citopático directo (60). El VD también puede producir apoptosis de las células endoteliales infectadas (60).

El VD induce vasculopatía y coagulopatía, alterando los mecanismos de la coagulación y la fibrinolisis (60), ambos mecanismos se encuentran simultáneamente activados y esta activación es mucho más severa en los pacientes con DH y SCD que en los pacientes con DC (65). La prolongación de tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), la elevación de la proporción del activador del plaminógeno dependiente del tejido (tPA)/inhibidor del plaminógeno (PAI-1) y niveles elevados de trombomodulina correlacionan con la severidad clínica de la enfermedad por el VD (60), los tiempos de protrombina (PT) y trombina (TT) también pueden estar prolongados (6). Se ha sugerido que las alteraciones durante la infección por el VD ocurren en la vía intrínseca y no extrínseca de la coagulación (60).

El VD es hepatotrópico y puede causar daño hepático originando hepatitis. La elevación de los niveles de Transaminasa Glutámico Oxaloacetica (TGO)/Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) son demostrables en los pacientes infectados con el VD y los niveles de TGO correlaciona con la presentación de hemorragias (66). En los pacientes con dengue los niveles de TGO se han reportado más elevados que los de TGP en una proporción de 1 a 1.5 (65). El VD también puede inducir apoptosis de las células hepáticas (65,67).

De reciente interés, ha surgido la pregunta del verdadero rol de los anticuerpos IgE en la patogénesis del dengue. Los anticuerpos totales e IgE específicos se encuentran elevados en pacientes con DH/SCD en comparación con aquellos que solo tienen DC (68). Más aún en sujetos con exposición previa al VD los niveles de IgE totales son significativamente elevados (69). También se ha sugerido que en los casos de DH/SCD

pudiera haber alteraciones en la respuesta inmunitaria Th1 con un incremento de la respuesta Th2 (19).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

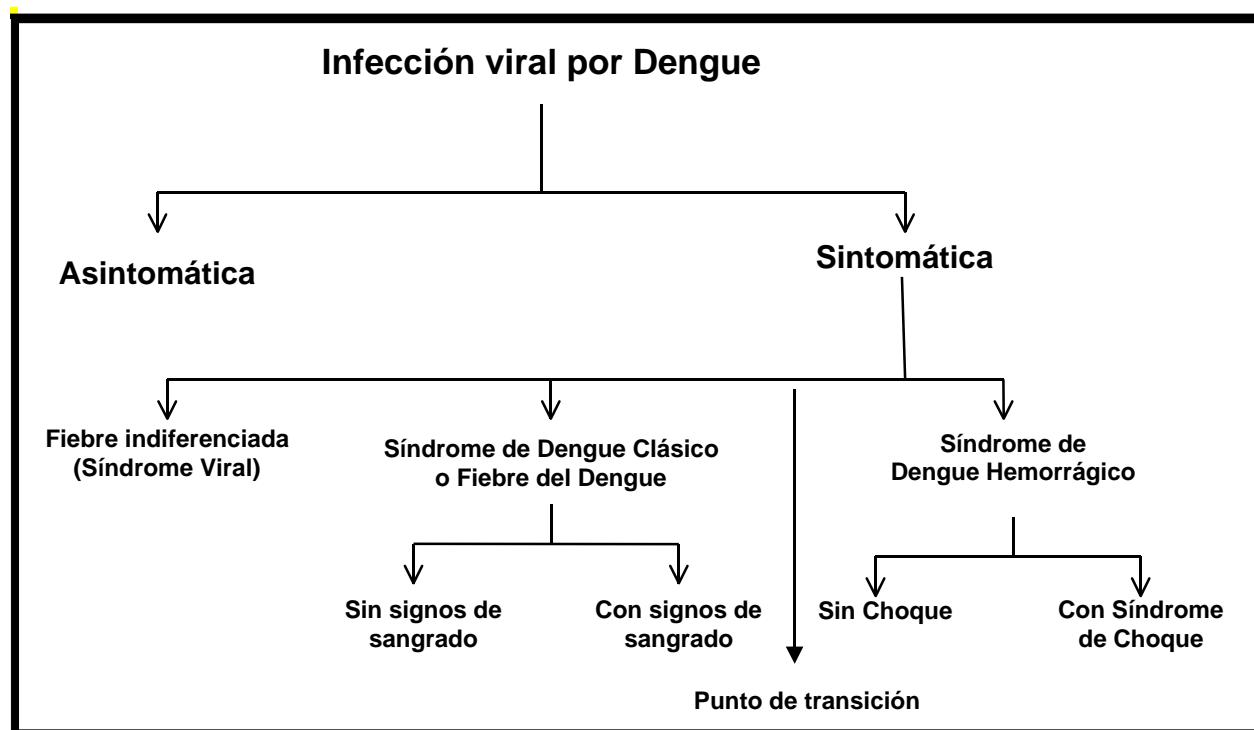
La primoinfección por cualquiera de los cuatro serotipos del VD en un sujeto sano puede presentar diversas manifestaciones o síndromes clínicos. En un extremo tenemos pacientes sanos y asintomáticos, seguidos por aquellos que refieren un cuadro benigno de fiebre o sensación de alza térmica, inespecífico y limitado asociado a malestar general, pasando por un cuadro más intenso de tipo febril conocido como dengue clásico (DC) el cual puede o no presentar manifestaciones hemorragíparas menores, para culminar en el otro extremo del espectro clínico con las manifestaciones severas del dengue hemorrágico (DH) y de síndrome de choque por dengue (SCD) (Figura N° 4) (50,70).

El período de incubación del VD dura comúnmente entre 4 a 7 días con un rango de variación de 3 a 14 días (1). Las formas asintomáticas, así como los cuadros de fiebre indiferenciada, usualmente se producen luego de una infección primaria, pero también pueden ocurrir durante una infección secundaria. Clínicamente estos últimos cuadros son indistinguibles de otras infecciones virales.

El DC, también suele ocurrir principalmente durante una infección primaria y menos frecuentemente durante una infección secundaria y típicamente se comporta como una enfermedad aguda febril asociada a cefalea severa, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, astenia, anorexia, desconfort abdominal, náuseas, vómitos y rash de manera variable (1,3,19). Este rash puede presentarse como un enrojecimiento del cuerpo preferentemente a nivel de la cara, cuello y tórax o como un moteado eritematoso coincidentemente con el período febril inicial. En algunos casos un intenso patrón eritematoso con áreas blanquecinas pálidas de piel normal se ha descrito (1,3), patrón que se a denominado como "lagunas blancas en un mar rojizo". También puede ser observado rash de tipo maculopapular generalmente entre el segundo a sexto día de enfermedad. Un rash petequial tardío disperso o confluente generalmente al final de la fase febril o después de esta puede ser observada (1,3). La combinación de estos tipos de rash también puede ocurrir (1).

Las manifestaciones hemorrágicas, aunque menos frecuentes, no son poco comunes y pueden variar de leves a severas, presentándose como petequias, equimosis, sangrados gingivales, sangrado digestivo, hematuria macro y microscópica, menorragia, etc. (1,3). La leucopenia a predominio de neutrófilos y una leve trombocitopenia son hallazgos de laboratorio usuales

Figura N° 4. Manifestaciones del Síndrome del dengue.



Adaptado de dengue y dengue Hemorrágico en la Américas: Guías para su prevención y control. OPS-1995-OMS 851632

(1,3).

En la tabla N°1 y la tabla N°2, se resumen comparativamente las manifestaciones de DC a partir de diversos estudios nacionales e internacionales (8,23,56,62,71-74).

El DH usualmente se asocia a una infección secundaria por el VD, pero en algunas ocasiones puede originarse a partir de una infección primaria,

especialmente en niños (3,19). Este se caracteriza por presentar un síndrome febril agudo continuo caracterizado por fiebres altas de 38 a 40°C que duran de 2 a 7 días, manifestaciones hemorrágicas de magnitud variables que incluyen, petequias, equimosis, lesiones purpúricas generalmente asociadas a los sitios de venopunción, gingivorragia, prueba del lazo o torniquete positiva, epistaxis, sangrado digestivo alto y bajo, menorragia, metrorragia, hematuria, etc., así como plaquetopenia < 100 000,00 ml y hemoconcentración

Tabla N°1. Estudios de dengue clásico nacional confirmados por laboratorio.

| Características | Carrasco et al San Martín (71) n: 348 | López et al Lambayeque (72) n : 68 | Mostorino et al Perú (23) n& : 236 | Phillips et al Iquitos (8) n : 217 | Suárez et al Lima (56) n : 175 |
|-------------------------------------|---|--|--|--|--|
| Fiebre | 97,9% | 97,1% | 100% | 95,4% | 100% |
| Cefálea | 95,1% | 91,2% | 95,3% | 91,7% | 93,9% |
| Escalofríos | 86,3% | 72,1% | 67,4% | 77,0% | 53,6% |
| Palidez | -- | -- | -- | -- | 19,3% |
| Astenia | -- | -- | -- | 19,8% | -- |
| Anorexia | -- | -- | 14,8% | 68,7% | 50,3% |
| Prurito | -- | + | -- | 19,8% | -- |
| Malestar general | -- | 70,6% | -- | 81,6% | -- |
| Artralgias | 86,10%/ | 41,2% | 66,9% | 77,4% | -- |
| Mialgia | 92,6% | + | 5,1% | 79,7% | -- |
| Dolor óseo | -- | 80,9% | 50,8% | -- | 65,7% |
| Dolor corporal | -- | -- | 72,0% | -- | 77,3% |
| Rash | 34,7% | 44,1% | 17,4% | 12,4% | 37,6% |
| Dolor retroocular | 75,8% | 80,9% | 70,8% | 29,0% | 74,6% |
| Disgeusia | -- | -- | -- | 18,4% | -- |
| Adenopatías | -- | + | -- | \$33,5% | -- |
| Signos de sangrado: | | | | | |
| Hematuria macroscópica | 2% | 1,5% | -- | -- | -- |
| Hematuria microscópica | -- | -- | -- | -- | -- |
| Prueba del lazo positiva | 9,6% | 2,9% | 5,5% | -- | 7,7% |
| Erupción petequial | 7,4% | 13,2% | 9,3% | -- | 6,6% |
| Equimosis | 3,9% | 1,5% | 1,7% | -- | -- |
| Epistaxis | 3,7% | 4,4% | -- | 2,8% | 6,1% |
| Gingivorragia | 2,0% | 5,9% | -- | 6,5% | 2,8% |
| Hemorragia digestiva | -- | -- | -- | -- | -- |
| Melena | -- | -- | -- | -- | -- |
| Hematemesis | 1,7% | 2,9% | -- | -- | 1,1% |
| Sangrado vaginal | 2,10% | -- | -- | -- | 0,6% |
| Sub conjuntival | -- | -- | -- | -- | -- |
| Enterorragia | -- | -- | -- | -- | -- |
| 'Metrorragia'/'Menorragia | -- | 1,5% | -- | *5,0% | -- |
| Eviden. Permeabilidad vascular alta | -- | -- | 10,2% | -- | -- |
| Hepatomegalia | -- | -- | -- | -- | -- |
| Ictericia | 4% | + | 2,1% | -- | 2,8% |
| Dolor abdominal | -- | + | 33,1% | -- | 41,4% |
| Nauseas/Vomitos | *47,4% | *42,6% | -- | -- | -- |
| Sólo náuseas | -- | -- | 38,1% | 50,7% | 39,8% |
| Sólo vómitos | -- | -- | -- | -- | -- |
| Diarreas | 26,6% | 25,0% | 13,1% | -- | 20,4% |
| Congestión Nasal/Coriza | 31,10% | 32,4% | 17,4% | -- | 9,9% |
| Dolor de garganta | 34,6% | + | 26,3% | -- | -- |
| Tos | 30,7% | 27,9% | 22,5% | -- | 17,7% |

*Reportado como un todo (náusea-vómito); ^aUn paciente de la muestra correspondía a DH; ^b Presencia de la manifestación sin porcentaje especificado en el estudio; ^c A partir de 161 pacientes examinados; ^d A partir de 101 pacientes examinados, ^e No se encuentra reportado en el artículo revisado.

Tabla N°2. Estudios de dengue clásico Internacional.

| Características | Valdez et al (62) | Guimarães et al (73) | Lindbäck et al (74) |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| | Cuba n: 352 | Brasil n : 81 327 | Suecia n :74 |
| | | | |
| Fiebre | 100% | 98,8% | 100% |
| Cefálea | 81,8% | 95,8% | 78,0% |
| Postración | -- | 90,0% | -- |
| Artralgias | 68,2% | 76,4% | -- |
| Mialgia | 75,3% | 92,4% | -- |
| Dolor musculoesqueletico y artralgias | -- | -- | 73,0% |
| Rash | 8,5% | >35% - <40% | 62,0% |
| Dolor retroocular | -- | 82,5% | 31,0% |
| Inyección conjuntival | -- | -- | 23,0% |
| Signos de sangrado: | 39,7% | -- | 28,4% |
| Hematuria macroscópica | -- | -- | 3,0% |
| Hematuria microscópica | -- | -- | -- |
| Prueba del lazo positiva | -- | -- | -- |
| Erupción petequial | + | >5% - <10% | 16,0% |
| Equimosis | -- | -- | -- |
| Epistaxis | + | <5% | 12,0% |
| Gingivorragia | + | <5% | 3,0% |
| Hemorragia digestiva | -- | <5% | -- |
| Melena | -- | + | 3,0% |
| Hematemesis | -- | + | 3,0% |
| Sangrado vaginal | -- | -- | -- |
| Sub conjuntival | -- | -- | -- |
| Enterorragia | -- | -- | -- |
| Menorragia | -- | -- | 3,0% |
| Ascitis / derrame pleural | -- | < 2% | -- |
| Hepatomegalia | 39,7% | <5% | -- |
| Molestias gastrointestinales | -- | -- | 16,0% |
| Dolor abdominal | -- | >40%<45% | -- |
| Nauseas/Vomitos | -- | -- | -- |
| Sólo náuseas | -- | 70,8% | -- |
| Sólo vómitos | -- | -- | -- |

⁻No se encuentra reportado en el artículo revisado, [†]Presencia de la manifestación sin porcentaje especificado en el estudio.

marcada por una elevación del hematocrito > de 20% o un decremento < del 20% luego de la rehidratación tomando en cuenta el valor basal para la edad del paciente, así como otros signos de fuga plasmática como por ejemplo: ascitis, efusión pleural, disminución en la concentración de albúmina y otras proteínas séricas, etc. El DH generalmente ocurre alrededor del tercer a séptimo día de la enfermedad (1-3,19,70,75). Una desfervescencia de la fiebre, epigastralgia, dolor abdominal generalizado y vómitos son hallazgos frecuentes (6,7,17,19) al igual que el rash de tipo maculopapular visto en el DC. La ecografía puede mostrar acumulación de fluido intraperitoneal,

coleistitis acalculosa y hepatomegalia (6).

Entre los factores de riesgo relevantes para desarrollar DH se han reportado enfermedades tales como el asma, diabetes, hipertensión arterial y anemia de células falciformes (7). Los estudios en la series cubanas también han mostrado una mayor distribución y complicación del DH en los sujetos de raza blanca, con respecto a la raza negra, mulatos y mestizos (7). El antecedente de una infección secundaria por un segundo serotipo del VD también constituye un importante factor de riesgo para presentar DH (76,77).

Incrementos moderados a severos de la TGO y TGP,

alteraciones en los TPTA, TP y TT están descritos en los pacientes con dengue, especialmente DH y SCD (6,78-80). Exámen de orina anormal con leucocituria y hematuria, elevación de la creatinina y de la creatinifosfoquinasa (CPK), leucogramas normales con predominio de linfocitos en la formula diferencial, leucocitosis moderada o leucopenia con linfocitosis y linfocitos atípicos también son hallazgos descritos (17,80-83).

Engrosamiento o edema de las paredes de la vesícula biliar, hepatoesplenomegalia, ascitis, efusión pleural y pericárdica han sido descritos por estudios ecográficos entre el segundo a séptimo día de enfermedad en pacientes con diagnóstico positivo para dengue (84-86).

En la tabla N°3, se resumen comparativamente las manifestaciones de DH a partir de diversos estudios internacionales (17,62,73,78,81,87-90).

El síndrome de choque por dengue (SCD) o "dengue shock" (DS) es la complicación más temida en los cuadros de DH, el riesgo que este se presente es significativamente más elevado durante una infección secundaria, que durante una infección primaria por uno de los serotipos del VD (58,59,91,92). Más del 95% tienen como antecedente tener anticuerpos anti-dengue secundarios (58,93). Dicho síndrome es definido como la existencia de un cuadro de DH confirmado con manifestaciones agregadas de falla circulatoria tales como presión diferencial disminuida (20 mm de Hg o menos), hipotensión en relación a la edad, pulso rápido y débil, llenado capilar anómalo, cianosis circumoral, etc. Por lo general, casi inmediatamente al período de desfervescencia de la fiebre o durante el mismo, el estado del enfermo se deteriora repentinamente con signos de debilidad profunda, inquietud o letargia intensa, palidez de la cara y a menudo diaforesis asociada a piel fría y húmeda, alteración del estado mental hasta llegar finalmente al shock franco (1,3,6,19,70).

Los signos y síntomas previos o inminentes al DS mas frecuentemente descritos son los vómitos, el dolor abdominal, la caída súbita de la fiebre con sudoración, la agitación o el letargo (1,17,19,73,81,94). Sin embargo dolor torácico, tos, disnea, hepatomegalia y hematemesis también han sido reportados como manifestaciones previas al choque de importancia en las series cubanas (17,81).

El shock suele instaurarse entre el tercer a octavo día de evolución de la enfermedad, por lo general al quinto día (17). La duración del shock es usualmente corta y el paciente puede morir dentro de las 8 a 24 horas. La recuperación generalmente es rápida si se

practica una terapia de sostén anti-shock adecuada antes de que el estado de shock se haya instaurado plenamente (3).

En la tabla N°4 se resumen comparativamente las manifestaciones de SCD a partir de diversos estudios internacionales (17,79,94,95).

Los datos extraídos a través de estudios de necropsia en grupos de pacientes fallecidos por el dengue concuerdan en la presencia de un severo edema intersticial en todo los órganos, principalmente en vesícula biliar, pulmones, cerebro, hígado, riñón, bazo, epiplons, derrames serosos como ascitis, efusión pleural y pericárdica, daño vascular generalizado caracterizado fundamentalmente por una dilatación de la vasculatura de mediano y pequeño calibre con severa congestión de hematíes, daño miocárdico con edema intersticial, congestión vascular y pequeñas hemorragias perivasculares, presencia de lesiones hemorrágicas inflamatorias focales a nivel gastrointestinal, intrahepática e intralaveolar. En algunas necropsias se a descrito la presencia de hemorragia intensa a nivel de los músculos poas y hemoperitoneo (70,96).

La gravedad del DH se clasifica en cuatro grados (70):

- Grado I: Fiebre acompañada de síntomas generales no específicos donde la única manifestación hemorrágica es una prueba del lazo o torniquete positiva.
- Grado II: Hemorragia espontánea además de las manifestaciones de los pacientes de Grado I.
- Grado III: DS con insuficiencia circulatoria expresada por la presencia de pulso débil y rápido, Tensión diferencial disminuida (< de 20 mm de Hg o menos), hipotensión para la edad con piel fría y húmeda más agitación.
- Grado IV: DS con choque profundo con presión arterial y pulsos imperceptibles.

El diagnóstico diferencial del DC y DH incluye diversas arbovirosis como el Mayaro, Oropuche, Encefalitis Equina Venezolana, Chickengunya, Hanta Virus otras enfermedades víricas como la Mononucleosis infecciosa, rubéola, sarampión, parvo virus B19, influenza, así como de tipo bacteriana como la leptospirosis, rickettsiosis, salmonelosis, etc (30,70,97).

Otras complicaciones menos frecuentes pero de importancia asociadas o causadas por la infección del VD, son referidas por la literatura médica en diversos síndromes. Así, síndromes neurológicos por la infección del VD, también han sido descritos tanto en una fase precoz como en una fase tardía.

Tabla N°3. Estudios de dengue hemorrágico.

| Características | *Nimmanitya S et al (90) Tailandia n: 400 | Valdez L et al (62) Cuba n: 205 | González M. et al (87) Cuba n: 200 | Rigau-Pérez et al (78) Puerto Rico n: 57 | González D. et al (81) Cuba n: 81 | Díaz A. et al (17) Cuba n: 184 | Rosso F. et al (85) Colombia n: 18 | Guimaraes et al (73) Brasil n: 958 | Arraesco et al (89) Perú n: 7 |
|--|---|---------------------------------------|--|--|---|--------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Fiebre | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Cefalea | 44,6% | 91,2% | 94,5% | — | 92,1% | 77,0% | 100% | 94,7% | 100% |
| Artralgias-Mialgias | 12,0% | — | 70,0% | — | 76,3% | — | 94,4% | — | + |
| Solo artralgias | — | — | — | — | — | — | — | 76,0% | — |
| Solo mialgias | — | 75,1% | — | — | — | — | 44,0% | 94,4% | — |
| Rash | 12,1% | — | 5,5% | 47,4% | 48,6% | 13,0% | 27,7% | >68% <70% | + |
| Dolor retroocular | — | — | 70,0% | — | 57,7% | 19,0% | — | 83,7% | + |
| Inyección conjuntival | 32,8% | — | 23,5% | — | — | — | — | — | — |
| Síntesis de sangre: | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Hematuria macroscópica | — | — | — | — | 9,2% | — | — | — | — |
| Hematuria microscópica | — | — | — | — | 13,1% | — | — | — | — |
| Prueba del lazo positiva | 83,9% | — | 49,5% | — | — | — | 72,2% | — | 100% |
| Eritropoíesis / Sd. pupilar^a | 44,5% | — | 39,0% | — | 45,6% | 15,5% | 50,0% | 51,6% | 157,1% |
| 18,9% | — | — | 4,0% | — | 22,8% | 19,7% | 11,0% | 34,1% | 14,3% |
| Epistaxis | 1,5% | — | 19,5% | — | 14,0% | 44,7% | 14,0% | — | — |
| Gingivorrágia | — | — | — | — | — | — | — | 34,6% | — |
| Hemorragia digestiva | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| ↑ Melena/Hematemesis | *11,8% | — | 9,0% | — | — | — | — | — | — |
| Subconjuntival | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Edemotorragia | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Metrorragia | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Hepatomegalia | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Elevación enzimas hepáticas | 90,0% | 51,2% | 49,5% | 10,5% | — | — | — | — | — |
| TGO | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| TGP | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Espenomegalia | 6,3% | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Linfadenopatía generalizada | 40,5% | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Dolor abdominal | 50,0% | 86,0% | 76,0% | — | — | — | — | — | — |
| ↑ Leucocitosis | — | 61,9% | — | — | — | — | — | — | — |
| Efusiones pleural | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Asciitis | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Derame pleural | — | 68,7% | 27,0% | — | — | — | — | — | — |
| Derame peritoneal | — | 30,2% | 23,5% | — | — | — | — | — | — |
| Edema vesicular | — | — | 7,0% | — | — | — | — | — | — |
| Edema de asas intestinales | — | *67,1% | — | — | — | — | — | — | — |
| Hemococretación | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Trombocitopenia | 100% | 100% | 99,0% | 70,5% | — | — | — | — | — |
| Vómitos | 57,9% | 38% | 29,0% | — | — | — | — | — | — |
| Diarrreas | 6,4% | — | 24,5% | — | — | — | — | — | — |
| Náuseas | — | — | 23,5% | — | — | — | — | — | — |
| Estreñimiento | 53,3% | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Tos/Rinitis | 21,5% / 12,8% | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Faringitis | 98,9% | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Choque | 35,2% | 15,1% | — | — | 5,1% | 23,6% | — | — | 15,3% |
| | | | | | | | | | 29,0% |

Presencia de la manifestación sin porcentaje especificado en el estudio. ^aNo se encuentra reportado en el artículo revisado. ^bDescripto en forma global. ^cPoblación Pedátrica. ^dDenominador 16 pacientes. ^eDenominador 50 pacientes. ^fDenominador 48 pacientes. ^gDenominador 54 pacientes. ^hDefinido como la presencia de síndrome hemorrágico.

Tabla N° 4. Estudios de dengue hemorrágico con Síndrome de choque por dengue.

| Características | ⁴ Guzmán M. et al (95) Cuba n: 124 | ⁵ Guzmán M. et al (94) Cuba n: 12 | Diaz A et al (17) Cuba n: 26 | Shah I et al (79) Mumbai n: 18 |
|------------------------------------|--|---|---------------------------------------|---|
| Fiebre | 97% | 100% | 88% | 100% |
| Cefalea | -- | 100% | 54% | + |
| Artralgias-Mialgias | -- | -- | + | -- |
| Solo artralgias | -- | -- | 38% | -- |
| Solo mialgias | -- | -- | 42% | -- |
| Rash | -- | -- | 8,0% | + |
| Dolor retroocular | -- | -- | 27% | -- |
| Signos de sangrado | 68,5% | 100% | 65,4% | + |
| Síndrome purpúrico | -- | -- | 38,0% | -- |
| Hematuria | -- | -- | 12% | -- |
| Erupción petequial | 50,0% | 41,6% | -- | -- |
| Epistaxis | 9,0% | -- | 4,0% | -- |
| Gingivorragia | -- | -- | 8,0% | -- |
| Equimosis | 7,0% | -- | -- | -- |
| Hemorragia digestiva | -- | -- | -- | -- |
| Melena | 8,0% | -- | 4,0% | + |
| Hematemesis | 30,0% | 58,3% | 35,0% | + |
| Sangrado vaginal | -- | 42,8% | -- | -- |
| Enterorragia | -- | -- | 8,0% | -- |
| Metrorragia | -- | -- | 25,0% | -- |
| Hepatomegalia | -- | 66,6% | 35,0% | + |
| Hipotensión | -- | 25,0% | -- | + |
| Espolenomegalia | 67,0% | 25,0% | -- | + |
| Dolor abdominal | 63,0% | 83,3% | 58,0% | -- |
| Ileo paralítico | -- | -- | -- | 70% |
| Diarrea | -- | -- | -- | 38,8% |
| Efusión global | + | + | 8,0% | + |
| Ascitis | 31,0% | 91,6% | + | + |
| Derrame pleural | 56,0% | 58,3% | + | -- |
| Derrame pericárdico | -- | -- | -- | -- |
| Hemocetración | 83,0% | 91,6% | 92,0% | + |
| Trombocitopenia | 78,0% | 83,3% | 71,8% | + |
| Vómitos | 87,0% | 100% | 81,0% | 83,0% |
| Shock | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Alteración del sensorio | -- | -- | -- | 73,7% |
| Ac neutralizantes + de un serotipo | 98,0% | 100% | -- | -- |

⁴Presencia de la manifestación sin porcentaje especificado en el estudio, ⁵Población pediátrica, ⁶Todos los casos reportados fueron fatales, ⁷No se encuentra reportado en el artículo revisado

Entre los síndromes precoces tenemos la encefalitis aguda inespecífica caracterizada por cefalea, vértigo y somnolencia (98) y la encefalitis aguda específica causada por el propio VD la cual suele presentarse con estados confusionales, alteración del nivel de conciencia, letargia, crisis convulsivas y meningismo (99,100).

Entre los síndromes tardíos se incluyen encefalitis o encefalomielitis aguda postinfecciosa, síndrome de Guillain-Barré (SGB), síndrome cerebelar, mielitis transversa, mononeuropatía, polineuropatía, hiperexitabilidad y cuadros depresivos (98-101).

Estados hemorragíparos a nivel cerebral también han sido reseñados y asociados con coma (102).

Puede ocurrir falla renal aguda en el DH, esto es debido principalmente a una necrosis isquémica tubular aguda con edema e infiltración de células

mononucleares. Glomerulonefritis mesangioproliferativa es descrita con depósitos de IgG, IgM y C3, lo que se puede asociar a proteinuria moderada y sedimento urinario anormal (103,104). Otras complicaciones poco frecuentes son la rabdomiolisis (105) y la miocarditis con disminución de la fracción de eyección ventricular, hipoquinesia global, alteraciones electrocardiográficas con cambios en el ST y onda T (106).

También han sido descritas alteraciones englobadas dentro de un síndrome neurooftalmológico general con disminución transitoria o permanente de la visión asociado a edema del disco óptico, neuritis óptica, manchas de Roth, edema y oclusión vascular retinal, vasculitis, así como hemorragias maculares (107-111).

DEFINICIÓN DE CASO

De acuerdo con la OPS-OMS, toda enfermedad febril aguda que dura de 2 a 7 días, con dos o más de las siguiente manifestaciones: cefalea, dolor retroorbitario, mialgia, artralgia, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia, títulos recíprocos de anticuerpos por inhibición de la hemaglutinación mayores a 1280, título comparable de IgG por inmunoensayo o prueba de anticuerpos IgM positiva en un espécimen sérico tardío de la fase aguda o de la fase de convalecencia, así como la aparición en el mismo lugar y al mismo tiempo de otros casos confirmados de dengue debe ser considerada como un caso probable de dengue clásico. De la misma forma todo caso probable de dengue clásico para que sea considerado como confirmado requiere uno o más de los siguientes criterios de laboratorio (2,70,75).

- Aislamiento del virus del dengue del suero, el plasma, los leucocitos o muestras de la autopsia,
- Cuadruplicación o aumento mayor de los títulos recíprocos de anticuerpos IgG o IgM contra uno o varios antígenos del virus del dengue en muestras séricas pareadas,
- Detección del antígeno del virus del dengue en el tejido de la autopsia mediante prueba inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, o en muestras séricas por EIA.
- Detección de secuencias genómicas víricas en el tejido de la autopsia, el suero o muestras de líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de polimerasa (RCP).

Para la definición de caso confirmado por dengue hemorrágico, siguiendo las guías de la OPS-OMS (2,52,60), además de la confirmación laboratorial, cuatro criterios adicionales deben ser reportados: a) fiebre, b) manifestaciones hemorrágicas desde leves hasta severas, incluyendo prueba de lazo positiva, c) trombocitopenia $\leq 100000/\text{mm}^3$ y d) hemoconcentración caracterizada por un incremento del hematocrito \geq al 20% de la media normal para la edad, sexo y población o evidencia objetiva de permeabilidad capilar aumentada caracterizada por extravasación de plasma. La hipoalbuminemia y/o derrames serosos documentados por rayos X, ultrasonografía, TAC u otra técnica de imágenes moderna pueden ser consideradas como una evidencia objetiva de permeabilidad capilar incrementada. En el caso del SCD, se deben asumir todos los criterios anteriores para el dengue hemorrágico mas indicios de insuficiencia circulatoria con las siguientes manifestaciones: pulso rápido y débil y disminución de la presión del pulso (\leq a 20 mm de Hg de la media normal para la edad sexo y población) o hipotensión para la edad, piel fría y húmeda, agitación, alteración

del sensorio (2,70,75).

DISCUSIÓN

El dengue actualmente, constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial, siendo la principal enfermedad viral humana de características endemooepidémicas transmitida por vectores artrópodos del género *Aedes*. En la actualidad, el dengue continúa incrementándose y apareciendo en nuevas áreas geográficas. Más de 2 500 millones de personas viven hoy en áreas tropicales y subtropicales con riesgo de epidemias (2).

La reinvasión de la mayor parte de la América Tropical por el *A. aegypti*, la falta de medidas ordinarias eficaces para combatir los mosquitos, la creciente urbanización no sustentada de una manera técnica, las migraciones poblacionales constantes de las zonas rurales a la ciudad en busca de mejores oportunidades y condiciones de vida, el calentamiento global así como el incremento de los viajes aéreos y marítimos intercontinentales han permitido la reemergencia del DC y la emergencia del DH en las Américas (112,113).

La tendencia del DH en las Américas es claramente creciente y los indicadores muestran que esta será peor en los años venideros (114). Así mismo, aunque no ha existido en las Américas transmisión urbana del virus de la fiebre amarilla durante más de 40 años, la presencia de altas densidades de *A. aegypti*, en centros urbanos ubicados en áreas enzoóticas de esta enfermedad así como la ampliación de la distribución del virus de la fiebre amarilla silvestre, enlazado al fenómeno de emergencia y reemergencia del dengue, constituyen un riesgo potencial de su urbanización. La situación ocurrida en Perú en 1995, con la notificación de 492 casos y 192 defunciones y la reciente descubierta del virus en el centro oeste y sur de Brasil evidencian la existencia del riesgo mencionando (114).

En el Perú, luego de más de dos décadas de silencio epidemiológico, el DC volvió a reportarse nuevamente en 1990 en la Amazonía Peruana para expandirse rápidamente a Tumbes y Piura, desde entonces y hasta el 2004, 15 departamentos presentaban notificación activa de DC con casos esporádicos de DH (48,49) y desde abril del 2005 la Dirección de Salud Norte de Lima detectó y controló gracias a la oportuna intervención del Instituto Nacional de Salud (INS) y la Oficina General de Epidemiología (OGE) del Ministerio de Salud (MINSA), el primer brote epidémico de DC en la ciudad capital (53-55). Este proceso expansivo del dengue se vio favorecido por un deterioro patente en los sistemas de salud pública del país y por ende de

las campañas de control del *A. aegypti*, que permitieron la presencia de densidades críticas del vector asociadas a la circulación de los cuatro serotipos del VD (23) en una población virgen totalmente susceptible en condiciones socio-económico-culturales propicias.

En Lima, donde los factores de riesgo antes mencionados -para la persistencia del *A. aegypti* y la circulación del VD- están presentes y teniendo en cuenta que la densidad de personas susceptibles a cualquiera de los serotipos del VD es alta, no sería extraño que en el futuro cercano probablemente se produzcan brotes y epidemias de dengue si es que el vector transmisor no es erradicado eficazmente. Así mismo, la introducción de los otros tres serotipos del VD podría provocar una aparición de casos autóctonos de DH. En este escenario en particular, Cuba ofrece una clara enseñanza sobre el riesgo que constituye el ingreso de un segundo serotipo y la aparición de infección secundaria. Así las epidemias de DH en 1981 y 1997 producidas por el serotipo 2 tuvieron como prolegómeno cerca de 5 000 000 de habitantes previamente infectados durante 1977-1978 con el VD serotipo-1 (113). Si bien el brote epidémico sufrido en Lima es por el serotipo 3 y la

secuencia más frecuentemente incriminada en las epidemias de DH/SCD es la del VD-1 seguido del VD-2 (113) debiendo existir una masa crítica de individuos con infección secundaria para que se desarrolle una epidemia de DH (115-118), no podemos dejar de considerar que los cuatro serotipos del VD circulan en distintas zonas geográficas del país, que Lima posee diversos microclimas y hábitos socioculturales que favorecen la persistencia del *A. aegypti*, además de concentrar cerca un tercio de la población de todo el país y de ser la región urbana que mayor migración soporta.

El dengue presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde los casos inaparentes hasta las formas aparentes de DC y las formas graves y a veces fatales de DH/SCD. En virtud a que el dengue puede confundirse con múltiples enfermedades exantemáticas, numerosos casos de infección por el VD pueden ser sub-diagnosticados o mal diagnosticados como rubéola, sarampión, parvo virus B19 o Quinta Enfermedad, exantema súbito, síndrome mononucleosido, entre otras (Foto N°1).



Foto N°1. Paciente con dengue clásico confirmado serológicamente visto en el Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt" durante el primer brote epidémico ocurrido el 2005 en Lima.

Las tasas de letalidad del DH asociado a choque no tratado o tratado erróneamente pueden llegar a cifras escalofriantes de 40% a 50%. Sin embargo el tratamiento del DH es eficaz cuando este se diagnóstica precozmente. En las zonas donde los médicos conocen el riesgo que representa el DH y son capaces de diagnosticarlo tempranamente y tratarlo, las tasas de letalidad por lo general son inferiores al 5%, es decir el diagnóstico e intervención tempranos modifican el curso severo de la enfermedad (119-121). Por esto es importante tratar de realizar un análisis de las diversas características que el dengue ha venido presentado no solo en las diversas regiones del Perú, sino también con las descritas en otras regiones de las Américas y del mundo. Al comparar dichas características observaremos una amplia variación de los signos y síntomas entre las series reportadas. Es importante hacer notar que desde una perspectiva netamente estadística-inferecial, las series revisadas no presentan datos completos homogéneos entre si, sin embargo desde un óptica descriptiva los principales hallazgos observados adquieren importancia para el conocimiento y manejo de la enfermedad por el médico clínico.

En relación a los estudios nacionales (Tabla N°1), observamos que en los cinco estudios la presencia de fiebre y cefalea son los de mayor frecuencia, le siguen en orden de importancia los escalofríos, dolor retroocular (en 4 de los cinco), artralgias, mialgias. De igual modo en la reciente epidemia de Lima destacaron también la fiebre, cefalea, mialgias, dolores óseos y el rash, siendo esto muy similar a las otras descripciones nacionales de la Amazonía y Norte del Perú (56). De los diversos signos reportados llama la atención la presencia de inyección conjuntival en un 49% en Yurimaguas y de un 18% en el estudios de Phillips et al (8), signo clínico que podría confundir con Leptospirosis, entidad frecuente y prevalente en la amazonía. Un signo interesante poco reportado es la adenopatía, sin embargo una de las series peruanas la describen en un 33,5% (8). Es interesante que en todos los reportes de DC existen signos de sangrado en grado variable y que la prueba de lazo reporta porcentajes bajos entre 2,9% a 7,7% (23,56,71,72). Del mismo modo los reportes de la serie peruana describen la presencia de ictericia como un signo cuya presentación no es habitual en la infección por el VD, esto ayudaría hipotéticamente a distinguirla o alejarla en el diagnóstico diferencial de las hepatitis de etiología viral (A, B, C, DELTA) presentes en nuestro medio.

Otras molestias importantes son la presencia de náuseas, vómitos, diarreas. Sorprende poderosamente la presencia de congestión nasal en cuatro series peruanas con rangos de 9,9% a 32% (23,56,71,72), no

reportado con igual nitidez en otras series a nivel de las Américas. Tanto la presencia de congestión nasal, tos y dolor de garganta podrían generar confusión con otras infecciones viróicas como la influenza y el Epstein Barr Virus, o infecciones bacterianas atípicas de las vías respiratorias.

El rash dérmico que es considerado por muchos como uno de los signos más importantes en el dengue, es reportado en las cinco series peruanas, pero en porcentajes que fluctúan entre 12% a 41,1% (8,23,56,71,72,).

Al analizar la tabla N°2, sobre el DC de las series internacionales, encontramos coincidencias con los reportes peruanos; así tenemos que la fiebre, cefalea, artralgias, mialgias son también molestias importantes. Sin embargo en dos de los reportes internacionales la descripciones de rash dérmico tienden a ser porcentualmente mas altas desde >35% hasta 62% (73,74) al igual que las cifras de sangrado (57,59).

También se menciona erupción petequial en cifras bajas, que es muy similar a lo descrito en las series nacionales. En general las molestias hemorrágicas al igual que en las series peruanas son variables.

En dos de las tres series internacionales se reporta de manera clara hepatomegalia (62,73) lo que no guarda concordancia con las series nacionales. Ninguna de las tres series internacionales reporta molestias de tipo respiratoria de manera patente en sus publicaciones (62,73,74).

En relación a los reportes señalados en la tabla N° 3 sobre DH, sólo encontramos un reporte nacional con 07 casos que cumplían con la definiciones exigidas por la OMS-OPS y sorprendentemente con un 100% de positividad reportada en la prueba del lazo o torniquete (89).

Entre los datos resaltantes de esta tabla, destaca el hecho de que la presencia de fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, son similares a los reportados en el DC, tanto en el Perú como a nivel internacional. Sin embargo aquí se añaden características bien delimitadas como el hecho de que los signos de sangrado son de presentación habitual, por lo general en el 100% de los pacientes. Los lugares de sangrado son diversos (hematuria, erupción petequial, hemorragia digestiva, melena, hematemesis, sangrado vaginal, etc.) con porcentajes variables. Hay mayor presencia de hepatomegalia con cifras que oscilan entre 1,8% a 90,0% (17,62,73,78,81,88,90), también aparece la presencia de esplenomegalía en tres series (87,89,91). El dolor

abdominal aparece como un síntoma importante. De las pruebas de laboratorio la trombocitopenia y hemoconcentración sobresalen nítidamente en porcentajes altos.

En dos series aparece la leucopenia como un signo importante, sin embargo, Diaz et al también describen la presencia de leucocitosis $\geq 10\,000/\text{mm}^3$, con predominio de neutrófilos y linfopenia en 44% de los casos mortales de SCD de su serie, mientras que en los casos de DH de esta misma serie, dicho hallazgo sólo se presentó en 9,3% de los casos (17).

La presencia de shock se describe en porcentajes que oscilan entre 5,3% a 35,2% (62,73,78,81,89,90).

Finalmente, en cuanto a la prueba de lazo o torniquete un resultado negativo no es un indicativo suficiente para excluir un diagnóstico de DH en un paciente febril. Wali JP et al encontraron en población adulta solo un 39,1% de positividad en todos los casos de DH (122).

En las series internacionales de la tabla N° 4 sobre SCD, el 100% presenta choque. Resaltan la hepatomegalia, esplenomegalia, dolor abdominal, vómitos, ascitis y derrame pleural, así como la presencia en dos reportes, de anticuerpos neutralizantes positivos para un serotipo previo con cifras mayores del 90% (94,95). Otros signos y síntomas de importancia son: fiebre, cefalea, ileo paralítico, alteración del sensorio, signos de sangrado (erupción petequial, melena, hematemesis, sangrado vaginal, metrorragia, etc).

Es importante tener muy en cuenta que el dengue, especialmente el DH, afecta en la Región de las Américas a todos los grupos etáreos con predominio de la población adulta joven a diferencia de la Región Asiática en donde el dengue se presenta principalmente a nivel de la población pediátrica (4,17), por lo tanto, no hay que confundir las manifestaciones de una misma enfermedad en dos poblaciones etáreas distintas. Por ejemplo, mientras las series latinoamericanas dan valores entre bajos a intermedios en la prueba del lazo, en una importante serie asiática de 4 793 casos confirmados de dengue entre 1995-1999 con una edad media de 7,9 años, encontramos para esta prueba valores de 90,2%, 93,6% y 87,7% para DC, DH y SCD respectivamente. De igual manera el hallazgo de hepatomegalia es elevado en las tres formas clínicamente definidas de dengue: DC 80,4%, DH 89,9% y SCD 95,5%, mientras que la mialgia se reportan en valores bajos de: DC 12,9%, DH 9,9% y SCD 8,8%. Los porcentajes de dolor abdominal también son variables con respecto a los reportes de las Américas: DC 30,1%, DH 35,4% y SCD 49,9% (123).

En otra serie Tailandesa con 287 niños y 60 adultos se encontró que los valores de positividad para la prueba del Lazo o torniquete eran elevados en niños (71%) y adultos (69%), más importante aun, cuando compararon en su serie la población con DH versus la de DC, encontraron que la diferencia de positividad del Test del lazo o torniquete fue elevada 76% vs 58% (124).

Esto nos sugiere por un lado que muy probablemente a nivel de las Américas estemos dejando de hacer o estemos haciendo mal dicha prueba y por otro que siendo esta prueba sensible no es muy específica para diferenciar DC de DH.

Al igual que en las poblaciones afectadas de las Américas en las series asiáticas se describen alteraciones hepáticas con elevación predominantemente de la TGO, alteración TPTA y en menor grado del TT y TP, leucopenia con linfocitosis y linfocitos atípicos, etc. (125,126).

En series asiáticas con población preferentemente adulta se observa que las características clínicas se homogeneizan con respecto a lo descrito en nuestro continente (123,125-129).

También queremos resaltar los hallazgos de Díaz et al basados en su experiencia de la primera gran epidemia de DH en 1981 en la Región de las Américas, donde señalan que el choque en el adulto se observa menos que en el niño, pero que cuando este se presenta conlleva mayor gravedad y frecuentemente conduce a la muerte, en contraste con el choque en los niños que puede revertirse inclusive una vez instaurado plenamente, asociándose con una mortalidad relativamente menor (17).

Así mismo no hay que olvidar que en las principales epidemias de dengue en los que se buscó laboratorialmente el antecedente de infección secundaria, se encontró que las formas más severas de la enfermedad, es decir DH y DS, la infección secundaria por uno de los serotipos del VD fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de estas formas graves (4,7,17). Se ha estimado que el riesgo de enfermedad grave después de una infección heterotípica secundaria es de 15% a 80% (130).

Finalmente el porque en el Perú, solo se han presentando brotes esporádicos y pequeños de DH, a pesar de que los cuatro serotipos han sido identificados circulando simultáneamente, incluyendo la variedad asiática del dengue-2 (23), es una pregunta cuya respuesta es compleja y multifactorial. Posiblemente no hayan habido intervalos de tiempos "apropiados"

entre dos infecciones por serotipos diferentes. Factores genéticos del huésped y de la virulencia del propio virus podrían estar influyendo (130). Si bien los factores genéticos del hospedero humano han sido poco estudiados en el DH, se han observado diferencias raciales para la aparición de DH. Así en Haití a pesar de la hiperendemicidad de la transmisor del VD, el DH no es reportado (131). Además en ciertas regiones del África donde los cuatro serotipos del VD circulan a la vez, epidemias de DC son descritas, pero los casos de DH son pocos (132). Es lógico, suponer hipotéticamente, que, el gran mestizaje ocurrido en nuestro país este jugando en ciertas poblaciones un rol de aparente disminución de la susceptibilidad a las formas de DH/SCD. Ante esto no debemos olvidar que la raza blanca presenta un riesgo incrementado de padecer DH/SCD como lo describen las series cubanas (7,17,62). Así mismo, en cuanto a los factores de virulencia del propio virus se ha planteado de que dicha virulencia podría irse incrementando a medida que circula en una población pasando por varios ciclos mosquito-hombre-mosquito (62).

CONCLUSIÓN

Nosotros concluimos que el dengue es una enfermedad emergente y reemergente en el Perú y que sus distintas variedades clínicas pueden ser confundidas en estadíos iniciales con otras enfermedades, por ello los pacientes deben ser evaluados en forma integral: Clínico-epidemiológica, con análisis seriados de laboratorio, a fin de definir que síndrome tienen, ya que el manejo es diferente y una confusión podría ser letal. Por ello es importante manejar las definiciones de los síndromes clínicos por dengue actualmente aceptadas por la OMS-OPS, con sus respectivos fluxogramas a fin de permitir el manejo óptimo de los pacientes. Finalmente la actual epidemia del Cono Norte en Lima que fue satisfactoriamente controlada, es un signo de alarma grave de que la ciudad capital podría sufrir en el futuro brotes epidémicos extensos de dengue clásico con características similares a las presentadas en otras partes del Perú y sobre todo la aparición del temido dengue hemorrágico.

Correspondencia:

Ciro Maguiña
Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt
Av. Honorio Delgado s/n Urb. Ingeniería
San Martín de Porres
Lima Perú

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, et al. Dengue and dengue haemorrhagic Fever. *The Lancet* 1998; 352(9132): 971-977.
2. Organización Panamericana de la Salud/Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Definiciones de caso: Dengue y Leptospirosis. *Boletín Epidemiológico*. 2000; 21(2).
3. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3): 480-496.
4. Organización Panamericana de la Salud. Resurgimiento del dengue en las Américas. *Boletín Epidemiológico* 1997; 18 (2): 1-6.
5. Montes T. Actualización en dengue: Parte I. *Rev Soc Ven. Microbiol.* 2001. 21(1).
6. Isturíz R, Gubler DJ, Brea del Castillo J. Dengue and Dengue Hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14(1): 121-140.
7. Kourí G, Gusmán MG, Bravo J. Dengue hemorrágico en Cuba. Crónica de una epidemia. *Bol Of Sanit Panam* 100(3):322-328.
8. Phillips I. Primer brote de dengue documentado en la región amazónica del Perú. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1993, 72 (114): 513-519.
9. Bueno C, Vela F, Llontop A, Carranza J. Dengue en San Martín: Seis años de experiencias. *Hojas Amazónicas de Salud Pública* 1998; 2: 17-26.
10. Sevilla C, Caceres A, Vaquerizo A, et al. Lima Reappearance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Lima, Peru. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2001; 96 (5): 657-658.
11. Ministerio de Salud. Brote de dengue clásico en Comas – DISA Lima Norte. 2005. Informe N° 1: 1-4. http://www.oge.sld.pe/dengue/Info_1_Den.pdf. (Fecha de acceso: Junio del 2005).
12. Ministerio de Salud. Brote de dengue clásico en las localidades del Madrigal, la balanza y la Libertad en la Red Tupac Amaru DISA Lima Norte. Código OGE-B-0311505, Informe Ejecutivo N° SE 15-2005: 1-2.
13. Ministerio de Salud. Alerta Epidemiológica: brote de Dengue clásico en el Distrito de Comas, Dirección de salud III Lima Norte. Código: AE-DEBE N° 010-2005.
14. Price DD, Wilson S. Dengue Fever. Publicado en Emedicine. <http://64.233.179.104/search?q=cache:UgqSQUZh0J:www.emedicine.com/emerg/topic124.htm+Ki+denga+pepo&hl=es&start=1>. (Fecha de acceso: Junio del 2005).
15. Leiva CH, Castro O, Parra JL. Aspectos clínicos del Síndrome del dengue con manifestaciones hemorrágicas en pediatría. *Rev Diagnóstico* 2004;43(1)23-27.
16. Schneider J, Droll DA. Time line for dengue in the Americas to December 31, 2000 and noted first occurrences. *Pan American Health Organization* 2001:1-20. www.paho.org/English/AD/DPC/CD/

- dengue_finaltime.doc. (Fecha de acceso: Junio del 2005).
17. Diaz A, Kourí G, Guzman M, et al. Cuadro clínico de la fiebre hemorrágica del Dengue/Síndrome de choque del Dengue en el adulto. Bol of Sanit Panam 1988; 104(6): 560-571.
 18. Hammon W, Rudnick A, Sather G, et al. Studies on Philippine haemorrhage fever: Relationship to dengue viruses. In: Proceedings of the 9th Pacific Scientific Congress. Bangkok; 1957: 67-72.
 19. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. Postgrad Med J. 2004; 80(948):588-601.
 20. Chan VF. Tropical diseases of public health importance in the Philippines. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1988; 19(3): 361-336.
 21. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever: Its history and resurgence as a global public health. In: Gubler DJ, Kuno G. (eds) Dengue and dengue Hemorrhagic Fever. London: CAB Internacional; 1997 :1-22.
 22. Maguina C. Consideraciones sobre el Dengue. Diagnóstico 2002; 41(4): 149-150.
 23. Mostorino R, Rosas A, Gutierrez V, Anaya E, et al. Manifestaciones clínicas y distribución geográfica de los serotipos del dengue en el Perú – Año 2001. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2002; 19(4): 171-180.
 24. Tsai TF. Flavivirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Fifth Edition; 2000:1714.
 25. Cruz Cubas A, Rolland-Burger L. El virus del dengue. Diagnóstico 2002; 41(4): 165-172.
 26. Vaughan G, Olivera H, Santos-Argumedo L, Landa A, Briseno B, Escobar-Gutierrez A. Dengue virus replicative intermediate RNA detection by reverse transcription-PCR. Clin Diagn Lab Immunol. 2002;9(1):198-200.
 27. Monath TP, Tsai T. Flavivirus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. (eds). Clinical Virology. New York: Churchill Livinstone Inc; 1997:1133-1185.
 28. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. Annu Rev Microbiol. 1990;44:649-88.
 29. Yabar C. Rol de las proteínas no estructurales en los eventos de replicación del arn del virus dengue: propuesta de un modelo de replicación del ARN. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2003; 20 (1): 51-57.
 30. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. 2002. BMJ 324 :1563-1566.
 31. Gadelha D, Toda A. Biología e comportamento do *A. aegypti*. Rev Bras Malariol D Trop 1985; 37:29-36.
 32. Amy Morrison & cols. Lecciones Aprendidas de una investigación prospectiva del dengue y *Aedes aegypti* en la Selva del Perú 1999-2004. Taller Internacional : Prevención y Control del dengue, un reto para el siglo XXI: Líbros de resúmenes 2005; p 14/Sección : Disertación de expertos.
 33. Pinheiro FP. El Dengue en las Américas. 1980-1987. Boletín Epidemiológico de la organización Panamericana de la Salud 1989; 10(1):1-8.
 34. Chan YG, Ho BC, Chan KL. *Aedes aegypti* and *Aedes Albopictus* (Skuse) in Singapore City. Observation in relation to dengue haemorrhagic fever. Bull WHO 1971; 44:651-657.
 35. Estrada-Franco J, Craig G. Biología, relaciones con enfermedades y control de *Aedes albopictus*. Washington: OPS, 1995. (Cuaderno Técnico N°42).
 36. Sabin AB. Research on dengue during Wold War II. Am J Trop Med Hyg 1952;1:30-50.
 37. Metsellar D, Grainger CR, Oei KG, Reynolds DG, Pudner M, Leake CJ, et al. An outbreak of type 2 dengue fever in the Scycheles, probable transmitted by *Aedes albopictus* (Skuse). Bull WHO 1980; 58:937-943.
 38. Qui FH, Zhang, Shao L, Luo X, Yu Y. Studies on the rapid detection of dengue virus antigen by immunofluorence and radioimmunoassay. Chinese Med J 1981; 94:653-658.
 39. Boletín Epidemiológico-Semana epidemiológica N°50. Ministerio de salud de la república de Nicaragua. www.minsa.gob.ni/vigepi/html/boletin/2002/semana50/edictoria150.htm + forma + transov% C 3 % A 1 r i c a + a e d e s + a l b o p i c t u s & hl=es / (Fecha de acceso: Junio del 2005).
 40. Tesh R, Shroyer DA. The mechanism of arbovirus transovarial transmission in mosquitoes: San Angelo Virus in *Aedes albopictus*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1980; 29(1): 394-404.
 41. Shroyer D. *Aedes albopictus* and arboviruses: A concinse review of the literature. J Am Mosq Control Assoc 1986; 2(4): 424-428.
 42. Organización Panamericana de la Salud. Boletín Epidemiológico 1995. Enfermedades infecciosas nuevas, emergente y reemergentes. 16(3):1-7.
 43. Ministerio de Salud del Perú (MINSA)/Boletín del Instituto Nacional de Salud. 2005; Año 2-N°17.
 44. Organización Panamericana de la Salud. Boletín epidemiológico 2000; 21(4).
 45. Ehrenkranz NJ, et al. Pandemic dengue in caribbean countries and the southern Unites States – past, present and potential problems. The New England Journal of Medicine, 1971; 285: 1460-1469.
 46. Grott H. The reinvasión of Colombia by *Aedes aegypti*: aspects to remember. America Journal of Tropical Medicine and Higiene 1980; 29: 330-339.
 47. Organización Panamericana de la Salud. Dengue in the Caribbean, 1977. Washington, DC, 1979. Publicación científica 375. ISBN-92-75-113750 Order code: SP 375. http://publications.paho.org/english/moreinfo.cfm?Product_ID=135&CFID=10039879&CFTOKEN=10872919_(Fecha de acceso: Junio del 2005).
 48. Ministerio de salud del Perú- Oficina General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico. Semana del 10 al 16 de Abril del 2005. 2005;14(15).
 49. Ministerio de salud del Perú- Oficina General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico. Semana del 12 al 28 de Diciembre del 2004. 2004; 13(50).
 50. Casapia M, Valencia P. Dengue clásico y dengue hemorrágico. En: Ministerio de Salud, Módulos técnicos

- serie de documentos monográficos, MINSA-PERU.2000: 9.
51. Ministerio de salud del Perú-Oficina general de Epidemiología. Boletín epidemiológico semanal. 2005; 14(16).
 52. Maguiña C, Falconí E, Price A. Reporte de tres casos clínicos de Dengue. En: VI Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia 1990: 170.
 53. Ministerio de Salud/Oficina general de Epidemiología Lima-Perú. Situación del dengue en el Perú y Lima. Informe: Sub-Comisión de Inteligencia Sanitaria-Mayo 2005.
 54. Oficina Ejecutiva de Prensa del MINSA. Nota de prensa Lima, 27 de Abril de 2005. Ministerio de salud Confirma 118 Casos de Dengue en Lima. http://www.minsa.gob.pe/portafolio/nota anterior.asp?np_codigo=2372 (Fecha de acceso: Junio del 2005).
 55. Instituto Nacional de Salud del Perú. Boletín Institucional 2005. Año 2 - N° 20:1-2.
 56. Suarez-Ognio L, Ramirez G, Beingolea L, et al. Brote de Dengue en el Distrito de Comas, Lima, Perú 2005. En: Taller Internacional : Prevención y control del dengue , un reto para el siglo XXI: Libros de resúmenes y sección de presentación de posters;2005:49.
 57. Suarez-Ognio L. Taller Internacional 2005 : Prevención y Control del dengue , un reto para el siglo XXI, Sección: Disertación de expertos; 2005.
 58. Halstead SB. Observations related to the patogénesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. *Yale J Biol Med* 1970; 42: 350-362.
 59. Halstead SB. Patogénesis of dengue: Challenge to molecular biology. *Science* 1988; 239:476-481.
 60. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, et al. Immunopathogenesis of dengue Virus infection. *J Biomed Sci* 2001; 8:377-388.
 61. Huang YH, Lei HY, Liu HS, et al. Dengue virus infects human endothelial cells and induces IL-6 and IL-8 production. *Am J Tropic Hyg* 2001; 63:71-75.
 62. Valdez L, Gusmán M.G, Kouri G, et al. La epidemiología del dengue y del dengue hemorrágico en Santiago de Cuba, 1997 *Rev Panam Salud Pública* 1999; 6(1), 16-24.
 63. La Rusa VF, et al. Mechanisms of dengue-virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:249-270.
 64. Wang S, He R, Patarapotkul J, Innis BL, et al. Antibody-enhanced binding of dengue-2 virus to human platelets. *Virology* 1995; 213:254-257.
 65. Huang YH, Liu CC, Wang ST, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during dengue virus infection. *J Med Virol* 2001; 63: 247-251.
 66. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early Clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176:313-321.0
 67. Matsuda T, Almasan A, Tomita M, et al. Dengue virus-induced apoptosis in hepatic cells is partly mediated by Apo2 ligand/tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *J Gen Virol*. 2005; 86(Pt4):1055-1065.
 68. Karataa P, Murgue B, Deparis X, et al. Elevated levels of total and dengue virus-especific immunoglobulin E in patients with varying diseases severity. *J Med Virol* 2003;70:91-98.
 69. Miguez-Burbano MJ, Jaramillo CA, Palmer CJ, et al. Total immunoglobulin E levels and dengue infection on San Andres Island, Colombia. *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6:624-626.
 70. Organización Panamericana de la salud, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control. 1995; 548.
 71. Carrasco A, Bueno C, Obregón E, Vela F, Guzman E. Estudio clínico-epidemiológico del dengue en la región San Martín en 1996. *Bol. SPEIT* 1996; 5 (2-3): 41-45.
 72. Lopez J, Estela A, Dávila Y, et al. Manifestaciones clínicas, epidemiológicas y serotípicas en un brote de Dengue Clásico en el departamento de Lambayeque: Enero a junio 2001. *Rev Peruana de Enf Infec y Trop* 2003;3(1):28-33.
 73. Guimarães C, Reis MR, Jabor LM, et al. A epidemia de dengue/Dengue Hemorrágico no município do Rio de Janeiro: 2001/2002. *Revista da sociedade Brasileira de medicina tropical*. 2004; 37(4): 296-299.
 74. Lindbäck H, Lindbäck J, Tegnell A, et al. Dengue Fever in travelers to the tropics, 1998 and 1999. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9(4): 438-442.
 75. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis and control. Geneva: WHO;1986:12-14.
 76. Guzman MG, Vázquez S, Martínez E, et al. Dengue en Nicaragua, 1994: Reintroducción del serotipo 3 en la Américas1. *Bol Oficina Panam* 121(2): 102-109.
 77. Bravo J, Guzman MG, Kouri G, et al. Why Dengue haemorrhagic fever in Cuba? I. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1987; 81:816-820.
 78. Rigau-Perez JG, Puerto Rico Association of Epidemiologists. Clinical manifestation of dengue Hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990-1991. *Pan Am j Public health*, 1997; 1(5): 381-388.
 79. Shah Ira, Despaunde GC, Tardeja PN. Outbreak of dengue in Mumbai and predictive Markers for dengue Shock Syndrome. *Journal Of Tropical pediatrics* 2004; 50(5): 301-305.
 80. Horvath R, McBride WJ, Hanna JN. Clinical Features of hospitalized patients during Dengue-3 epidemic in far North Queensland, 1997-1999. *Word Health Organization - Dengue Bulletin* 1999; 23. http://w3.who.sea.org/en/Section10/Section332/Section521_2451.htm (Fecha de acceso: Junio del 2005).
 81. Gonzales D, Castro O, Kouri G, Pérez J, et al. Dengue Hemorrágico en Ciudad de la Habana, 2001-2002 y del US Instituto Pedro Kouri. <http://www.cidfa2004.sld.cu/conferencia/ver.php?id=122> (Visitado en Junio del 2005).
 82. George R, Duraisamy C. Bleeding manifestations of dengue Haemorrhagic Fever in Malaysia. *Acta trop* 1981; 38(1):71-78.

83. Rojo M, Carriles M, Coto C, et al. Dengue Hemorragico. Estudio clínico de 202 pacientes pediátricos. Rev Cubana de Pediatría 1982; 54(5): 519-538.
84. Venkata Sai PM, Dev B, Krishnan R. Role of ultrasound in Dengue Fever. Br J Radiol. 2005; 78(929):416-418.
85. Wu KL, Changchien CS, Kuo CH, et al. Early abdominal sonographic findings in patients with Dengue Fever. J. Clin Ultrasound. 2004; 32(8):386-388.
86. Thulkar S, Sharma S, Srivastava DN, et al. Sonographic findings in grade III Dengue Hemorrhagic Fever in adults. J Clin Ultrasound. 2000; 28(1): 34-37.
87. González M, Vidal D, Cepeiro J, et al. Dengue Hemorrágico. Estudio Clínico de 200 pacientes Rev Cubana Med 1999;38(1):13-18.
88. Rosso F, Restrepo M, Alzate A, et al. Dengue hemorrágico en el Hospital Universitario del Valle, 1990-1992.1994; 25:10-14. <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol25N1/dengue.html> (Fecha de acceso: Junio del 2005).
89. Arrasco A, Ravines Z, Noblecilla C, et al. Características clínicas del Dengue Hemorrágico en la región de Tumbes, Perú 2004. En: Taller Internacional : Prevención y Control del dengue , un reto para el siglo XXI: Libros de resúmenes 2005; p 26 y sección de presentación de posters.
90. Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 1969;18(6):954-71.
91. Halstead SV, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. The Journal of Experimental Medicine 1977; 146: 201-217.
92. SB Halstead, Scalon JE, Umpaivit P, Udomsakdi S. Dengue and Chikungunya virus infection in Thailand 1962-1964. IV. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. Am. J Trop Med Hyg 18: 997.
93. Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR. Dengue and Chikungunya virus infection in Thailand 1962-1964. IV. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. Am. J Trop Med Hyg. 18: 954.
94. Guzman M., Alvarez M, Rodríguez R, Rosario D, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. Int J Infect Dis 1999; 3:130-135.
95. Guzmán MG, Kourí G, Martínez E, Bravo J, et al. Fiebre hemorrágica con síndrome de choque en niños Cubanos. Bol Of sanit Panam 1988; 104(3): 235-243.
96. Betancourt D, Chong A. Dengue hemorrágico. Hallazgos más relevantes en autopsias. VI congreso Virtual Hispanoamericano de anatomía patológica. 2004. <http://conaganat.sld.cu/autores/trabajos/T440/> (Fecha de acceso: Junio del 2005).
97. Otiniano-Oyola A, Uribe-Uribe L. Segundo brote de dengue en Trujillo: estudio socio-epidemiológico. Rev Soc Peruana Med Int. 2002;15(2).
98. Strobel M, Lamaiury J, Contamin B, Jarrige B, Peres JM, Steck AJ. Dengue fever with neurologic expression. Three cases in adults. Ann Med Intern 1999; 150: 79-82.
99. Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, Yoksan S, Apin tanapong S, Pongthapisit V. Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. J Child Neurol 2000; 15: 544-7.
100. Palma-da A, Soares SA, Cardoso A. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. Rev Neurol 2004; 39 (3): 233-237.
101. Querino N, Azoubel AC, Lopez AA, et al. Guillain-Barré Syndrome in the course of Dengue. Arq Neuropsiquiatr 2004;62(1):144-146.
102. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1987; 18: 398-406.
103. Abboud O. Tropical Acute renal failure. 3th congreso de nefrología en internet. <http://www.uninet.edu/cin2003/conf/aboud/aboud.html>. (Fecha de acceso: Junio del 2005).
104. Boonpucknavig V, Bhamarapravati N, Boopucknavig S, et al. Glomerular changes in Dengue Hemorrhagic Fever. Arch Pathol Lab Med 1976; 100(4):206-212.
105. Davis J, Bourke P. Rhabdomyolysis with Dengue Virus Infection Associated. Clinical Infectious Diseases 2004; 38:109-11.
106. Wali JP, Biswas A, Chandra S, et al. Cardiac involvement in dengue Haemorrhages Fever. Int J Cardiol 1998;64(1):31-36.
107. Haritoglou C, Dotse SD, Rudolph G, Stephan CM, Thurau SR, Klaub V. A Tourist with Dengue fever and visual loss. The Lancet 2002;360:1070.
108. Wen KH, Sheu MM, Chung CB, Wang HZ, Chen CW. The ocular fundus findings in Dengue fever. Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih 1988;5(1):24-30.
109. Carmago R, Pena N, Ribeiro W, et al. Ocular Manifestations in Dengue Fever Ocular Immunology and Inflammation. 2004; 9(1):1-4.
110. Preechawat P, Poonyathalang A. Bilateral Optic Neuritis After Dengue Viral Infection. Neuro-Ophthalmol. 2005; 25(1): 51-52.
111. Lim WK, Mathur R, Koh A, et al. Ocular manifestations of Dengue Fever. Ophthalmology 2004; 111(11):2057-2064.
112. Gubler DJ, Casta-Valez A. Programa de prevención del Dengue Epidémico y el Dengue Hemorrágico en Puerto Rico y las Islas Vírgenes Estadounidenses. Bol of Sanit Panam. 1992; 113(2):109-119.
113. Guzman MG, Kourí G, Bravo JR. La emergencia de la fiebre hemorrágica del dengue en las Américas. Reemergencia del dengue. Rev Cubana Med Trop 1999; 51(1):5-13.
114. Organización Panamericana de la Salud. Reunión de Ministros de los Países Andinos y Cuba para la prevención y control del Dengue. 2001/OPS/HCO/HCT/188/01;Pag: 1-51. http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/dengue_188_01.pdf. (Fecha de acceso: Junio del 2005).
115. Hastead SB. Pathophysiology and pathogenesis of Dengue hemorrhagic fever. New Delhi: Prasert Thogeharoen, 1993: 1-250.
116. Kourí G, Gusman MG, Bravo J. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? II. An integral analysis. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1987;81:821-823.

117. Guzman MG, Kourí GP, Bravo J, et al. Dengue haemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42:179-184.
118. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol* 1984; 120:653-669.
119. Organización Mundial de la Salud. Dengue hemorrágico: diagnóstico, tratamiento y lucha. Ginebra, Suiza: OMS; 1987: 1-62.
120. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control del dengue clásico y hemorrágico en centroamérica. *Bol of Sanit Panam* 1996; 121(4):368-372.
121. Nimmannitya S. Dengue hemorrágico: Diagnóstico y tratamiento. Taller Internacional: Prevención y control del dengue, un reto para el siglo XXI. Libro de resúmenes; 2005:16.
122. Walli JP, Biswas A, Aggarwai P, et al. Validity of tourniquet test in Dengue Haemorrhagic Fever. *J Assoc Physicians India* 1999; 47(2):302-304.
123. Kalayanaroon S, Chansiriwongs V, Nimmannitya S. Dengue Patients at the Children's Hospital, Bangkok: 1995-1999 Review. *Dengue Bulletin* 2002; 26:33-43.
124. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, et al. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med and Inter Health* 2004;9(9): 1022-1029.
125. Anuradha S, Singh NP, Rizvi SN, et al. The 1996 outbreak of dengue haemorrhagic fever in Delhi, India. *Southeast Asia J Trop Med Public Health* 1998; 29(3):503-506.
126. Tripathi BK, Gupta B, Sinha RS, et al. Experience in adult population in Dengue outbreak in Delhi. *J. Assoc Physicians India* 1998; 46(3): 273-276.
127. Rahman M, Rahman K, Sidec AK, et al. First outbreak of Dengue Hemorrhagic Fever, Bangladesh. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8(7): 738-740.
128. Wali JP, Biswas A, Handa R, et al. Dengue haemorrhagic fever in adults: a prospective study of 110 cases. *Trop Doct.* 1999; 29(1):27-30.
129. Agarwal R, Kapoor S, Nagar R, et al. A clinical study of the patients with dengue hemorrhagic fever during the epidemic of 1996 at Lucknow, India. *Southeast Asian J Tropical Med Public Health* 1999; 30(4):735-740.
130. Organización Mundial de la Salud. Comité consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas 10-11 de Junio de 2004. http://www.who.int/vaccine_safety/reports/june_2004/es/. (Fecha de acceso: Junio del 2005).
131. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, et al. Haiti: Absence of dengue haemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:180-183.
132. Nimmannitya S. Dengue haemorrhagic fever: current issues and future research. *Asian-Oceanian Journal of Paediatrics and Child Health*. 2002; 1:1-21.

Recibido: 15/06/05
 Aceptado para publicación: 30/06/05