

DENGUE CLÁSICO Y HEMORRÁGICO:
SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE UNA ENFERMEDAD REEMERGENTE

*Hemorrhagic and classical DENGUE:
Suspect Diagnosis of a reemerging disease*

*Ana Maria Vargas
**Jimena Aguilar Escobar
***José Quiroga Camacho
****Ruiter Calvi Fernández

Recibido: 4 - 3 - 08; Aceptado: 17 - 4 - 08

RESUMEN

El dengue, conocido popularmente como "fiebre quebrantahuesos" es la más importante enfermedad viral humana transmitida por vectores artrópodos del género *Aedes*, principalmente *A. aegypti*, se ha extendido en regiones tropicales y subtropicales alrededor del mundo representando una amenaza para millones de personas por lo que se la considera como una de las principales enfermedades virales reemergentes a escala mundial. El dengue presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde los casos inaparentes hasta las formas aparentes de Dengue clásico (DC) y las formas graves y a veces fatales de Dengue Hemorrágico (DH) /Síndrome de Choque por Dengue (SCD). En virtud a que el dengue puede confundirse con múltiples enfermedades, numerosos casos de infección pueden ser subdiagnosticados o mal diagnosticados, la sospecha diagnóstica es fundamental para un diagnóstico precoz y un plan terapéutico temprano que puede modificar el curso de la enfermedad.

Palabras clave: Dengue clásico y hemorrágico, enfermedad infecciosa reemerging

ABSTRACT

Dengue is the most important re-emerging infectious diseases called "bone-breaker" transmitted to humans through the bites of infective female *Aedes* mosquitoes. It is extended in tropical and sub-tropical regions around the world; million people are now at risk from dengue and it is considered the most important re-emerging infectious diseases, clinical features are very variable from due to multiple alterations induced by the virus in the organism (DF/DHF). Diagnosis of dengue virus infection it must be difficult if we do not suspect it, rapid clinical and serologic diagnosis is an important step to management and prevention skills.

Key Words: Dengue and dengue hemorrhagic fever- re-emerging infectious diseases.

INTRODUCCIÓN

El dengue, 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 millones de personas², por lo que en la actualidad se le considera como una de las principales enfermedades virales reemergentes escala mundial. La di-

seminación del dengue obedece a muchas causas: 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.

El virus del dengue (VD), pertenece al género de los Flavivirus, 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 hom-

*Médico gastroenterólogo Hospital Obrero N°2-C.N.S

**Médico internista suplente Hospital Obrero N°2-C.N.S

***Médico internista suplente Infectología Hospital Obrero N°2-C.N.S

****Residente III de Medicina Interna Hospital Obrero N°2-C.N.S

Caso Clínico

bre^{15,16}. 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 antigénicamente conocidos como serotipos dengue 1, 2, 3, y 4^{1,18}.

El principal vector del dengue es el mosquito antropofílico *Aedes aegypti*, el cual es hallado alrededor del mundo en las zonas isotermales intermedias a los 20°C^{14,19}. Otro potencial vector introducido desde el Asia, es el *Aedes albopictus*²³.

La fisiopatogenia está basada fundamentalmente en la hipótesis de Halstead, sostiene la existencia y amplificación de anticuerpos no neutralizantes dependientes de la infección por el VD, que ligan los viriones del dengue sin neutralizarlo e incrementan su entrada en los monocitos-macrófagos, aumentando el número de monocitos-macrófagos infectados generando una intensa activación de linfocitos-T y una rápida activación y proliferación de linfocitos T de memoria secundaria a una infección previa, los que producen diversas citoquinas (INF- γ , IL-2 y FNT- α), lisando a los monocitos-macrófagos infectados por el virus. La cascada del complemento se activa con la formación de C3a, C5a y otras citoquinas que tienen un efecto directo sobre la permeabilidad vascular¹⁶. Se ha sugerido que el VD induce a una supresión de la médula ósea deprimiendo la síntesis de plaquetas^{18,22}. 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 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 directo¹⁶. El VD también puede producir apoptosis de las células endoteliales infectadas¹⁶. El VD induce vasculopatía y coagulopatía, alterando los mecanismos de la coagulación y fibrinólisis¹⁶, 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 DC¹⁸. La prolongación de tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), la elevación de la proporción del activador del plaminógeno y niveles elevados de trombo-modulina se correlacionan con la severidad clínica de la enfermedad por el VD¹⁶, los tiempos de protrombina (PT) y

trombina (TT) también pueden estar prolongados⁶. Se ha sugerido que las alteraciones durante la infección por el VD ocurren en la vía intrínseca y no extrínseca de la coagulación¹⁶. El VD es hepatotrópico y puede causar daño hepático originando hepatitis. La elevación de los niveles de Transaminasa Glutámico Oxaloacética (TGO)/Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) son demostrables en los pacientes infectados con el VD y los niveles de TGO correlaciona con la presentación de hemorragias²². El VD también puede inducir apoptosis de las células hepáticas¹⁸. La primoinfección en un sujeto sano puede presentar diversos 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 hemorrágicas 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)^{12,13}. El período de incubación del VD dura comúnmente entre 4 a 7 días con un rango de variación de 3 a 14 días¹. 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, típicamente se comporta como una enfermedad aguda febril asociada a cefalea severa, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, astenia, anorexia, dolor abdominal leve, náuseas, vómitos y erupción cutánea de manera variable que puede presentarse como un enrojecimiento del cuerpo, como un moteado eritematoso, en algunos casos un intenso patrón eritematoso con áreas blanquecinas pálidas de piel normal que se a denominado como "lagunas blancas en un mar rojizo". 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.

El DH usualmente se asocia a una infección secundaria por el VD, pero en algunas ocasiones puede originarse a par-

tir de una infección primaria, especialmente en niños ^{3,8}. 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, metrorragia, hematuria, etc., así como plaquetopenia < 100 000,00/ml y hemoconcentración 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 ^{1-3,8}. Una desfervecencia de la fiebre, epigastralgia, dolor abdominal generalizado y vómitos son hallazgos frecuentes ^{6, 7, 17, 19} al igual que una erupción de tipo maculopapular visto en el DC. La ecografía puede mostrar acumulación de fluido intraperitoneal, colecistitis acalculosa y hepatomegalia ⁶. Incrementos moderados a severos de la TGO y TGP, alteraciones en los TPTA, TP están descritos en los pacientes con dengue, especialmente DH y SCD ⁶. Examen de orina anormal con leucocituria y hematuria, elevación de la creatinina y de la creatinifosfoquinasa (CPK), hemogramas normales con predominio de linfocitos en la fórmula diferencial, leucocitosis moderada o leucopenia con linfocitosis y linfocitos atípicos también son hallazgos descritos ⁹. Engrosamiento o edema de las paredes de la vesícula biliar, hepato/esplenomegalia, 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.

El síndrome de choque por dengue (SCD) o "dengue shock" (DS) es la complicación más temida en los cuadros de DH. Este 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, etc. Por lo general, casi inmediatamente al período de desfervecencia de la fiebre o durante el mismo, el estado del enfermo se deteriora repentinamente con signos de debilidad profunda, inquietud o letargia intensa, pa-

lidez de la cara y a menudo diaforesis asociada a piel fría y húmeda, alteración del estado mental hasta llegar finalmente al shock franco ^{1, 3,6,8}. El shock suele instaurarse entre el tercer a octavo día de evolución de la enfermedad, por lo general al quinto día ⁹. 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. Otras complicaciones menos frecuentes son el la encefalitis aguda específica, encefalitis o encefalomiелitis aguda postinfecciosa, síndrome de Guillain-Barré (SGB), síndrome cerebeloso, mielitis transversa, mononeuropatía, polineuropatía, hiperexcitabilidad y cuadros depresivos ²³. Estados hemorrágicos a nivel cerebral también han sido reseñados y asociados con coma ²³.

El diagnóstico diferencial del DC y DH incluye diversas entidades patológicas, arbovirosis entre ellas, Hanta Virus, enfermedades víricas como la mononucleosis infecciosa, rubéola, sarampión, parvo virus B19, influenza, fiebre amarilla así como de tipo bacteriana como la leptospirosis, rickettsiosis, salmonelosis, etc.

De acuerdo a las normas de vigilancia epidemiológica Boliviana toda enfermedad febril aguda que dura de 2 a 7 días, con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroorbitario, mialgia, artralgia, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia debe ser considerado como caso sospechoso de dengue clásico que se confirmara con serología positiva (Elisa IgM), identificación viral o nexos epidemiológico con un caso confirmado.

Dengue hemorrágico será todo caso en el se verifica el cumplimiento de los criterios siguientes:

Prueba de torniquete (tazo) positiva o alguna manifestación hemorrágica. Algún signo de aumento de permeabilidad vascular (aumento del hematocrito en 20% o más, derrame de líquido en cavidad, hipoalbuminemia.

Trombocitopenia con recuento menor o igual a 100.000*mm³. y que además se confirma mediante serología positiva (Elisa IgM), identificación viral o nexos epidemiológico, Ante la sospecha de dengue clásico o hemorrágico se debe realizar la notificación inmediata a los SEDES, que canalizara el envío de muestra a laboratorio de referencia para la determinación de títulos de inmunoglobulinas IgM e IgG (CENETROP/ Santa Cruz).

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 29 años profesora reside en Punata, refiere cuadro clínico de 2 a 3 semanas de evolución que se inicia con alzas térmicas no cuantificadas intermitentes, cefalea holocraneana moderada, dolores musculares, ictericia mucocutánea, coluria, estado nauseoso que llega al vomito bilioso en varias oportunidades.

Antecedentes de internación en Hospital Regional de Punata 1 semana, recibió terapéutica por aparente infección urinaria y salmonelosis con soluciones parenterales y norfloxacin que no mejoraron el cuadro.

Estancia temporal por 1 semana en Chapare (Chimore) hace aproximadamente 1 mes, cuenta con inmunización previa para fiebre amarilla.

Niega transfusiones, consumo de medicamentos y otros. Al examen físico se evidencia los siguientes datos, paciente en mal estado general, febril con ictericia mucocutanea intensa (Fig.N°1, 2,3).

PA 110/70 FC: 65 T: 38°C

Ojos con ictericia escleral (figura N°1).

Cavidad oral denota lengua saburral. (figura N°2)

Examen cardiopulmonar clínicamente normal.

Abdomen, blanco depresible leve dolor a la palpación profunda en región epigástrica e hipocondrio derecho, discreto dolor en región hipogástrica, puntos ureterales (-) puñopercusión lumbar (-) no se evidencia visceromegalias, peristaltismo normal.

Adenopatías palpables en región inguinal, resto de áreas ganglionares y examen físico sin alteración.

Los laboratorios de ingreso evidencian los siguientes datos:

Tabla N°1

Exámenes hematológicos		Química Sanguínea	
GR	4.310.000	GOT	438 UI/L
Hto	37.8%	GPT	325 UI/L
Hb	12.3%	FAL	112 UI/L
GB	2.000 mmc	BD	6.4 mg/dl
Cay	8 %	BI	2.1 mg/dl
Seg	40 %	BT	8.5 mg/dl
Linf	42 %	Amilasa	129 UA/l
Mon	16 %		
Plaq	75.000		
TP	13 seg.		
INR	1.16		
N. ureico	12 mg/dl		
Creatinina	0.7 mg/dl		

Tabla N°2

Examen microscópico de orina	
Ce. epiteliales	20 x C
Leucocitos	12 x C
G. rojos	6 x C
Bacterias	Escasa
C. renales	
Plocitos	1 x C

Figura N°1

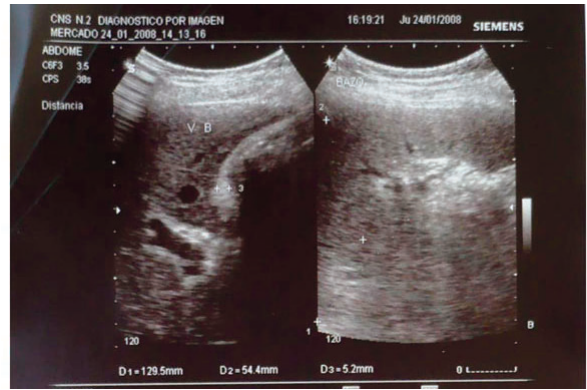


Figura N°2



Fig. N°1, N°2 Ecografía Abdominal de ingreso, hígado sin alteración, vesícula con ligero engrosamiento de pared, presenta lito, vías biliares sin alteración, bazo con discreto aumento de tamaño compatible con Colecistopatía crónica litiasica reagudizada y esplenomegalia leve.

Tabla N°3

Serologías	
Hepatitis A IgM	Negativo
Hepatitis B HBs Ag, HBc Ac	Negativo
Hepatitis C IgM	Negativo
Reacción de Widal	negativo

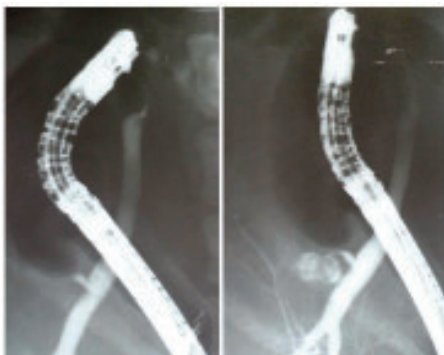
Los hallazgos obtenidos en los exámenes solicitados nos orientan a la presunción diagnóstica de Síndrome febril con ictericia de naturaleza aparentemente colestásica e infección urinaria, sin embargo llama la atención la leucopenia y trombocitopenia, el reporte ecográfico que no evidencia

dro vesicular reagudizado (Fig, N°1,2), es valorada por cirugía general que descarta cuadro quirúrgico agudo, ante un diagnóstico aun no definido paciente permanece en observación, 24 horas posteriores se evidencia intensificación de ictericia clínica y laboratorial (tabla N°4), ecografía de control mantiene indemnidad hepática y de vías biliares, persiste esplenomegalia leve, ante la necesidad de definir diagnóstico se solicita CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) la cual descarta proceso obstructivo en vía biliar extrahepática es reportada como normal (Fig N°3).

Tabla N°4

Exámenes hematológicos		Química Sanguínea	
GR	4.370.000	GOT	510 UI/L
Hto	38%	GPT	342 UI/L
Hb	12.4%	FAL	470 UI/L
GB	2.600 mmc	BD	10 mg/dl
Cay	1 %	BI	2.4 mg/dl
Seg	63 %	BT	12.4 mg/dl
Linf	31 %		
Mon	5 %	Glicemia	92 mg/dl
Plaquetas	147.000	Creatinina	0.7 mg/dl
TP	14 seg.	Albúmina	3.7 g/dl
INR	1.34		
N. ureico	10 mg/dl		

Figura N°3



CPRE

Post CPRE paciente persiste con ictericia y alzas térmicas (Fig °7). Solicitamos nuevos laboratorios y ecografía abdominal (tabla N°5 Fig N°4)

Si bien se evidencia una mejoría laboratorial (Tabla N°5), llama la atención el estado general inalterable de la paciente que además presente estado nauseoso que no llega al vomito, hasta el momento no se tiene establecido el diagnóstico, se solicitan otras pruebas laboratoriales que podrían justificar el cuadro (Tabla N°6) las cuales son reportadas como negativas.

Tabla N°5

Exámenes hematológicos		Química Sanguínea	
GR	3.960.000	GOT	308 UI/L
Hto	34.8%	GPT	280 UI/L
Hb	11.6%	FAL	730 UI/L
GB	5.300	BD	5.4 mg/dl
Cay	8 %	BI	1.4 mg/dl
Seg	52 %	BT	6.7 mg/dl
Linf	36 %	Amilasa	120 UI/L
Mon	4 %	Glicemia	96 mg/dl
Plaquetas	159.000	Creatinina	0.7 mg/dl
TP	14 seg.		
INR	1.34		
N. ureico	10 mg/dl		

Figura N°4



Ecografía abdominal de control, Hígado sin alteración, vesícula con lito y en su interior, vías biliares sin alteración, bazo con aumento de tamaño compatible con colecistopatía con lodo y litos, esplenomegalia.

Sin mejoría clínica evidente se analiza nuevamente el cuadro clínico, los apoyos diagnósticos y surge la sospecha que podría tratarse se un Síndrome febril con ictericia de naturaleza infecciosa relacionada con estancia en área tropical se solicitan pruebas serológicas para leptospirosis, dengue, fiebre amarilla, hanta virus, malaria (tabla N°7), con positividad para dengue.

Tabla N°6

Serologías	
Toxoplasmosis	Ig M (-)
Citomegalovirus	Ig M (-)
Epstein Bar	IgM (-)
Vih	No reactivo
Examen directo	
Gota gruesa para plasmodium	negativo

Tabla N°7

Pruebas serológicas	
Dengue	IgM (+) POSITIVO
Leptospirosis	IgM (-)
Fiebre amarilla	IgM (-)
Hanta virus	IgM (-)

Caso Clínico

Paciente con mejoría clínica y laboratorial a décimo día de hospitalización, evidenciable con curva térmica en descenso, ictericia que disminuye progresivamente y mejor tolerancia a la vía oral, es externada después de 14 días de hospitalización.

COMENTARIO Y CONCLUSIONES

El dengue actualmente, constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial, siendo la principal enfermedad viral humana de características endemoepidémicas transmitida por vectores artrópodos del género *Aedes*. En la actualidad, el dengue continúa incrementándose y apareciendo en nuevas áreas geográficas. 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, el calentamiento global han permitido la reemergencia del Dengue Clásico y la emergencia del Dengue Hemorrágico (23). El servicio departamental de Salud de Cochabamba (SEDES) a través de vigilancia epidemiológica reporta los siguientes casos de enfermedades infecciosas reemergentes y emergentes en Cochabamba para la semana 11 de la gestión 2008.

Casos sospechosos y confirmados de enfermedades reemergentes/emergentes en Cochabamba.

Tabla N°9

Casos sospechosos y confirmados de Dengue Trópico Cochabambino marzo 2008		
Villa Tunari	205	40
Puerto Villarroel	58	15
Entre Ríos	47	17
Tiraque(Shinahota)	63	21
Chimore	85	20
Interior	20	2
Exterior	2	1
Total	480	116

Fuente: Vigilancia epidemiológica-Programa Dengue (SEDES/CBBA), semana 11 (a 12 de marzo del 2008).

El dengue presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde los casos inaparentes hasta las formas aparentes y las formas graves y a veces fatales. En virtud a que el dengue puede confundirse con múltiples enfermedades, numerosos casos de infección por el VD pueden ser sub-diagnosticados o mal diagnosticados de tal manera que surge la necesidad de diagnósticos diferenciales con enfermedades infecciosas emergentes y ree-

mergentes para un plan terapéutico adecuado y la toma de medidas de prevención de salud pública.

Tabla N°8

Enfermedad	Acumulado		
	Sospechoso	Confirmado	Fallecido
Dengue clásico	474	116	
Fiebre Amarilla	1		
Hanta virus	18	4	4
Leptospirosis		8	
Malaria	189	12	

BIBLIOGRAFÍA

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. Isturiz R, Gubler DJ, Brea del Castillo J. Dengue and Dengue Hemorrhagic fever in Latin America and the 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).
7. Kourí G, Guzmán MG, Bravo J. Dengue hemorrágico en Cuba. *Crónica de una epidemia. Bol Of Sanit Panam* 100 (3):322-328.
8. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004; 80(948):588-601
9. Díaz A, Kourí G, Guzmán 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.
10. Organización Panamericana de la Salud. *Boletín Epidemiológico* 1995. Enfermedades infecciosas nuevas, emergente y reemergentes. 16(3):1-7.
11. Nimmannitaya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18: 398
12. Casapia M, Valencia P. Dengue clásico y dengue hemorrágico. En: Ministerio de Salud, Módulos técnicos Dengue clásico y hemorrágico 138 Rev Med Hered 16 (2), 2005 Maguina C et al serie de documentos monográficos, INSAPERU. 2000:
13. 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.
14. Chan VF. Tropical diseases of public health importance in the Philippines. *Southeast Asian J Trop Med PublicHealth.* 1988; 19(3): 361-336.
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. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, et al. Immunopathogenesis of dengue Virus infection. *J Biomed Sci* 2001; 8: 377-388.
17. Díaz A, Kourí G, Guzmán M, et al. Cuadro clínico de la fiebre hemorrágica del Dengue/Síndrome de choque del Dengue en el adulto. *Bol of Saint Panam* 1988; 104(6): 560-571.
18. La Rusa VF, et al. Mechanisms of dengue-virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:249-270.
19. 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.
20. Pinheiro FP. El Dengue en las Américas. 1980-1987. *Boletín Epidemiológico de la organización Panamericana de la Salud* 1989; 10(1):1-8.
21. Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early Clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J infect Dis* 1997; 176: 313-321.
21. Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early Clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J infect Dis* 1997; 176: 313-321.
22. Monath, TP, Tsai T. Flavivirus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. (eds). *Clinical Virology*. New York: Churchill Livingstone Inc; 1997:1133-1185.
23. 42. Organización Panamericana de la Salud. *Boletín Epidemiológico* 1995. Enfermedades infecciosas nuevas, emergente y reemergentes. 16(3):1-7