

Fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue

ISRAEL DIARTE ARELLANO

Médico Internista Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital General de Culiacán
“Dr. Bernardo J. Gastélum”. Culiacán, Sinaloa México.

Dengue y sus formas potencialmente fatales, la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de choque por dengue, se han intensificado alcanzando niveles alarmantes en esta última década, en parte porque: 1) el incremento en las densidades del mosquito *Aedes aegypti*, 2) la circulación de varios serotipos en la misma región y época, y 3) programas de control del vector deficientes.^{1,9,21}

En esta revisión se menciona que el dengue es un problema vinculado principalmente con el saneamiento del medio domiciliario y que el vector más importante del dengue, *Aedes aegypti*, se puede controlar por medios físicos y sin el uso excesivo de insecticidas. También se hace referencia a una estrategia de manejo de casos individuales y a la selección de pacientes en caso de brotes de casos.

I. CLASIFICACIÓN DEL DENGUE

1. Fiebre indiferenciada

La fiebre indiferenciada puede ser la manifestación más común del dengue. Un estudio en Tailandia, encontró que la mayoría de los sujetos estudiados fueron infectados por el virus del dengue (87%), y no presentaron enfermedad clínica o esta fue poco sintomática¹⁶.

2. Fiebre por dengue^{17,27}

La fiebre por dengue es una enfermedad viral aguda caracterizada por fiebre alta, continua, cefalea, dolor retro-ocular, mialgias y artralgias, náuseas vómitos, exantema cutáneo en diferentes etapas de la enfermedad, de aspecto variable, maculopapular, petequial o eritematoso, y manifestaciones hemorrágicas. Una tercera parte de los pacientes pueden presentar manifestaciones hemorrágicas. Éstas son de poca importancia, y pueden ser hemorragias cutáneas: petequias, púrpura y equimosis; mucosas: gingival o nasal, gastrointestinal, hematuria, y un aumento del flujo menstrual, entre otras. Los pacientes también pueden presentar otros síntomas, tales como prurito y trastorno del gusto, un sabor metálico. Asimismo, hay informes de depresión después de la fase aguda de la enfermedad.

3. Fiebre hemorrágica por dengue¹⁷

Hay cuatro criterios, todos los cuales deben estar presentes para la definición de caso, establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Estos criterios son: fiebre, o historia reciente de enfermedad febril aguda, mani-

festaciones hemorrágicas, trombocitopenia ($100.000/\text{mm}^3$ o menos) y evidencia objetiva de aumento de la permeabilidad capilar, manifestado como, hematocrito elevado (definido como un 20% o más sobre lo usual, o una disminución similar después del tratamiento de reemplazo con volumen), hipoalbuminemia, o derrame pleural o ascitis.

La extravasación de plasma (fuga capilar, aumento de la permeabilidad capilar) es la diferencia entre la Fiebre Hemorrágica por dengue y la fiebre por dengue.^{18,19,20}

4. Síndrome de choque por dengue²²

Se requiere que el paciente presente los cuatro criterios para el FHD, y evidencia de insuficiencia circulatoria, manifestada indirectamente por pulso rápido o débil, estrechamiento de la presión diferencial menor a 20 mm Hg o hipotensión para la edad, piel fría y húmeda o alteraciones del estado mental. El choque franco es también evidencia de falla circulatoria.

5. Grados de la fiebre hemorrágica por dengue²⁴

- **Grado 1.** Fiebre y síntomas no específicos y la única manifestación hemorrágica es provocada, es decir, una prueba de torniquete positiva.
- **Grado 2.** Además de las manifestaciones del grado 1, existe un sangrado espontáneo.
- **Grado 3.** Síndrome de Choque del Dengue (SCD) incipiente, con datos de insuficiencia circulatoria.
- **Grado 4.** Choque franco.

6. Señales de peligro en la fiebre hemorrágica por dengue

La mayoría de los pacientes de FHD no entran en choque. Aquellos que progresan al estado de choque presentan señales de peligro antes de manifestar insuficiencia circulatoria, las cuales son: Dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, cambio abrupto de fiebre a hipotermia, con sudoración y postración y cambio en el estado mental del paciente, sufriendo agitación o somnolencia. Todas ellas son señales de choque inminente, y deben advertir que el paciente necesita una observación cuidadosa y terapia agresiva de hidratación intravenosa.

II. VIRUS, VECTOR Y TRANSMISIÓN

Se trata de un flavivirus de la familia de los arbovirus, similar a otros virus que causan la fiebre amarilla, la encefalitis de San Luis, la fiebre del Nilo occidental y la encefalitis japonesa. Todos estos virus son transmitidos por mosquitos. El virus del Dengue está compuesto de ARN de una sola cadena y tiene cuatro serotipos, conocidos como DEN-1, 2, 3 y 4².

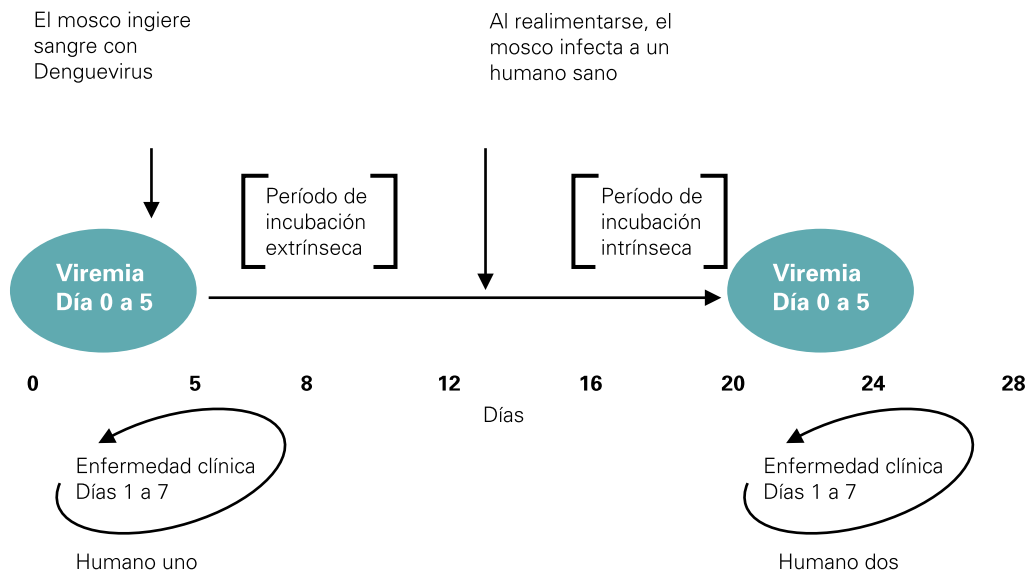
Cada serotipo de virus produce inmunidad específica para toda la vida contra el mismo serotipo (homólogo), así

como una inmunidad cruzada a corto plazo contra los otros tres serotipos, que puede durar varios meses. Los cuatro serotipos pueden causar enfermedad grave y mortal. Hay una variación genética dentro de cada uno de los cuatro serotipos, y algunas variantes genéticas de cada serotipo parecen ser más virulentas o tener mayor potencial epidémico^{2,3,4}.

Una persona infectada con el denguevirus tendrá el virus circulando en la sangre, una viremia que dura aproximadamente cinco días. Durante el período virémico, un mosquito *Aedes aegypti* hembra pica a la persona e ingiere sangre que contiene el virus del Dengue. El virus se replica durante un período de incubación llamada extrínseca (fuera del humano) dentro del mosquito, de ocho a doce días de duración. A continuación, el mosquito pica para realimentarse a una persona susceptible de enfermar y le transmite el virus.

El virus se replica en la segunda persona y puede producir la enfermedad clínica. Si ésta ocurre, los síntomas comienzan a aparecer de cuatro a siete días después de la picadura de mosquito. Este es el período de incubación intrínseca (dentro de un humano). La viremia comienza algo antes de la aparición de los síntomas y la enfermedad persiste durante varios días después de haber concluido la viremia^{3,4,5}.

Figura 1. Transmisión del virus del dengue. Modificado de referencia 6.



1. Mosquito *Aedes aegypti*.

Los virus del dengue son transmitidos en América por el mosquito *Aedes aegypti*.⁷ El Dengue se transmite por un mosquito hembra infectado, que se alimenta y pica por la mañana o en las últimas horas de la tarde. El *Aedes aegypti* hembra prefiere depositar sus huevos en recipientes artificiales, con agua limpia y en la periferia de viviendas huma-

nas. Tiene un rango de vuelo de 100 metros, y por todo lo anterior se considera peridomiciliario^{8,10}.

III. Epidemiología

A nivel nacional, el año 2006 cerró con 22,810 casos de Dengue y 4,447 casos de FHD¹². Para Sinaloa, se presenta una tabla cronológica desde 2003 a 2006¹³.

Tabla 1. Casos de dengue y FHD en Sinaloa, de 2003 hasta 2006. Tomado de referencia 13.

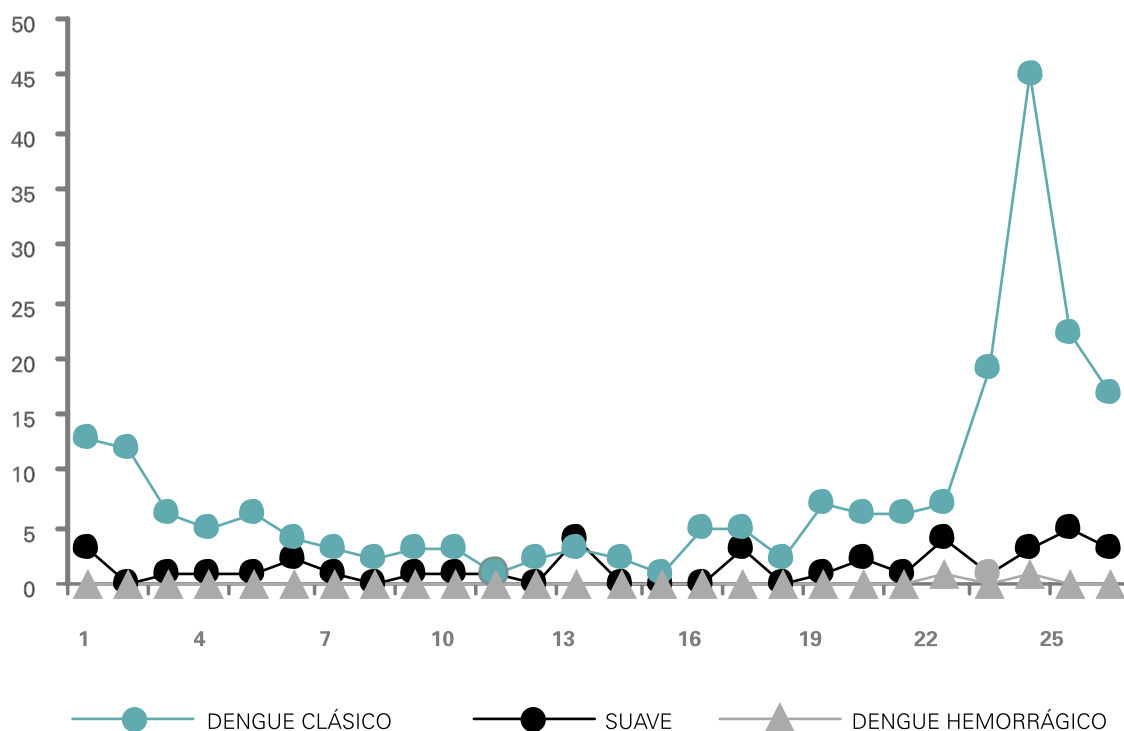
TOTAL CIERRE 2003 - 2006	DENGUE CLÁSICO				DENGUE HEMORRÁGICO			
	2003	2004	2005	2006	2003	2004	2005	2006
PROBABLES	24, 818	695	3,538	*				
CONFIRMADOS	1241	123	653	379	596	21	22	27
DEFUNCIONES	0	0	0	0	7	0	1	0

Es de notar que desde 1996 y hasta 2004, sólo se aislaron los serotipos 2 y 3, en Sinaloa; y en 2005 se aísla nuevamente el serotipo 1, en Navolato, Culiacán y Rosario. Este último fue aislado por última vez en Sinaloa en 1993. En 2006 se aisló el serotipo 4 en Sonora y Colima, pero no en Sinaloa, donde se aisló por última vez en 1995, existiendo gran riesgo para su reintroducción en el estado en tiempo corto. Para 2007, existe un gran número de habitantes que no han estado expuestos al Den-1, ni al Den-4, pero sí al Den 2 y Den 3, aumentando la posibilidad de infecciones

secundarias, graves, con posibilidad de desarrollo de FHD y síndrome de Choque por Dengue¹⁴.

En la figura 2, se muestra el comportamiento del Dengue, por semana epidemiológica. Hay repunte de casos en la época de lluvias (mitad del año), pero es notorio que en ninguna época del año dejan de presentarse casos. También es notorio que se reportan un mayor número de casos probables (azul - SUAVE) que los que logran confirmarse. Este comportamiento es mundial^{11, 15}.

Figura 2. Casos de Dengue y FHD por semana de presentación. Tomado de referencia 15.



IV. PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD.^{25, 26, 27, 29}

1. Factores de riesgo para la fiebre hemorrágica por dengue.

- **Cepa del virus:** La FHD puede ocurrir en infecciones primarias con ciertas cepas del virus.
- **Anticuerpos anti-dengue preexistentes**, ya sea causado por infección previa o por anticuerpos maternos transmitidos a los lactantes.
- **Genética de huésped:** Por ejemplo, la raza parece ser un factor de riesgo.
- **Edad:** En el sudeste asiático, los niños son los más afectados, en América y en México, todos los grupos de edad son afectados.
- Existe un mayor riesgo de FHD en **infecciones secundarias**.
- Existe también un mayor riesgo en **localidades con dos o más serotipos en circulación simultánea a altos niveles**, esto se denomina transmisión hiperendémica.

2. Hipótesis sobre la patogénesis del FHD.^{25, 28, 29}

Cuando el individuo en este ejemplo es infectado con Den 1 (o cualquier serotipo del virus DEN-1, 2, 3 ó 4) el sistema inmunológico responde produciendo anticuerpos (homólogos = mismo serotipo) neutralizantes y no neutralizantes contra el serotipo que produce la infección. Estos anticuerpos neutralizantes forman complejos no infecciosos con el virus Den -1.

El paciente que experimentó antes una infección con virus Den-1 se infecta ahora con el virus Den-2, los anticuerpos (heterólogos, es decir, contra un serotipo diferente) no neutralizantes producidos como respuesta a la infección original con Den-1 forman complejos con el virus Den-2, que no lo neutralizan y el virus continúa siendo infeccioso. A esto se le llama estimulación dependiente de los anticuerpos, y los virus pueden ingresar en una mayor proporción de las células mononucleares donde se replica, aumentando la producción de virus y una infección masiva.

Se ha formulado una hipótesis que los monocitos infectados liberan mediadores vasoactivos, ocasionando el incremento en la permeabilidad vascular y las manifestaciones hemorrágicas que caracterizan la fiebre hemorrágica por dengue o el síndrome de choque por dengue.

3. Respuesta serológica^{26, 30}.

En el Dengue se observan principalmente 2 tipos de respuesta serológica: Primaria y secundaria. La primaria se presenta en aquellos individuos que no han estado expuestos al dengue. La respuesta secundaria se presenta en aquellos individuos que han padecido previamente una

infección por dengue. La inmunidad a un serotipo se considera de larga duración y efectiva frente a una segunda infección por el mismo serotipo. La existencia de los 4 serotipos virales posibilita que se produzcan incluso infecciones terciarias y cuaternarias.

En los individuos que sufren su primoinfección, los anticuerpos IgG anti-dengue comienzan a incrementarse lentamente a partir del 5° al 6° día del comienzo de la fiebre, y son máximos en los 15 a 21 días. Después declinan y permanecen detectables durante toda la vida. En el transcurso de una infección secundaria, los anticuerpos IgG se elevan casi al mismo tiempo del comienzo de los síntomas; permanecen así durante varias semanas y luego declinan.

Los anticuerpos IgM anti-dengue que se producen en respuesta a la infección se desarrollan rápidamente y hacia el 5° día de la enfermedad son detectables, y declinan a niveles no detectables entre los 30-90 días del comienzo de la fiebre. Algunos individuos que sufren una infección secundaria por dengue, no presentan niveles detectables de anticuerpos IgM.

V. Diagnóstico.^{18-20, 22, 23, 27, 31, 32}

Es importante el historial de viajes del paciente, por ejemplo si ha viajado a una región donde el dengue es endémico y cuándo ha tenido lugar dicho viaje. Si el paciente desarrolla más de 2 semanas después de dejar una localidad de dengue endémico, se elimina al dengue como diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial del dengue incluye, influenza, sarampión, rubéola, malaria, fiebre tifoidea, leptospirosis²³, meningococemia, infecciones por Rickettsia, sepsis bacteriana, y otras fiebres hemorrágicas virales.

Debe incluir una evaluación de la presión sanguínea, la tensión diferencial, frecuencia cardíaca, evidencia de sangrado en la piel u otros sitios, estado de hidratación, evidencia de un incremento de la permeabilidad vascular, y una prueba de torniquete³³, en caso de no presentar manifestaciones hemorrágicas espontáneas. Ésta evalúa fragilidad capilar. Se infla el manguito de presión sanguínea a un punto intermedio entre las presiones sistólica y diastólica durante cinco minutos. Se desinfla el manguito, y se cuenta el número de petequias en un área de una pulgada cuadrada en la superficie ventral del antebrazo. Veinte o más petequias constituyen una prueba positiva.

Es de utilidad tomar una biometría hemática, albúmina, proteínas totales, pruebas de función hepática, y un examen general de orina. Puede encontrarse leucopenia con linfopenia. La cuenta de plaquetas puede estar disminuida³⁴.

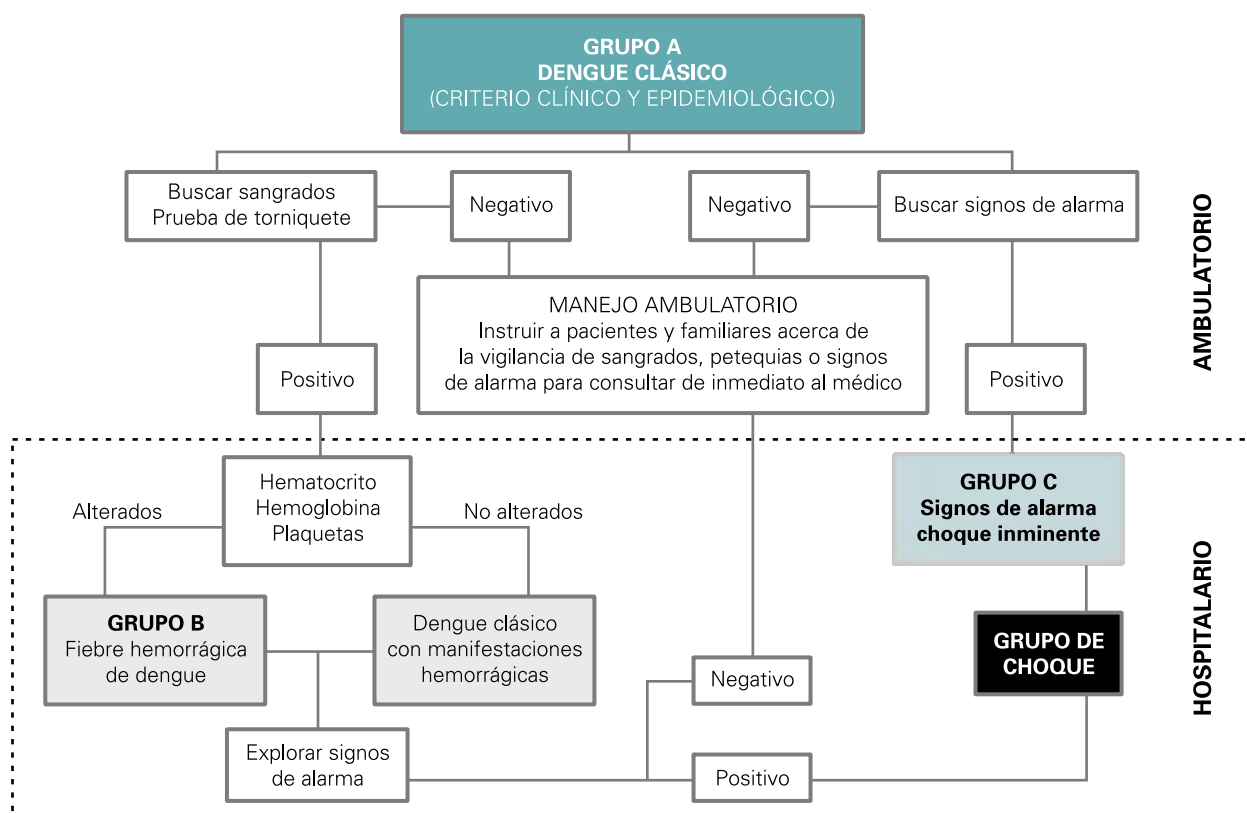
Los análisis específicos para Dengue que se pueden realizar como el aislamiento viral, la reacción en cadena de polimerasa (PCR)^{37, 38} y la serología para determinación de anticuerpos de tipo IgG e IgM,^{35, 36} serán dependiendo del día en que se tome la muestra de la enfermedad.

Se recomienda tomar las muestras para anticuerpos contra dengue, una inicial y otra hasta 28 días después de la aparición de los síntomas. La seroconversión de IgG (aumento de 4 veces o más en los títulos) en sueros pareados con intervalo de 14 a 21 días es de vital importancia ya que un porcentaje de pacientes con infección secundaria por dengue no presentan elevación de IgM. Una elevación de la IgM se considera diagnóstica de infección aguda por dengue. Las pruebas serológicas no permiten una identificación del serotipo infectante.

VI. TRATAMIENTO.

Si el paciente no tiene manifestaciones hemorrágicas y está bien hidratado, puede regresar a su casa con instrucciones de realizar una visita de seguimiento (Nivel verde del Triage del Dengue). Si hay manifestaciones hemorrágicas o el estado de hidratación es dudoso, el paciente debe permanecer bajo observación (Nivel amarillo del Triage del Dengue). Si hay señales de alerta presentes, o si está presente el síndrome de choque por Dengue, se debe hospitalizar al paciente (Niveles naranja y rojo del Triage del Dengue).

Figura 2. Triage del Dengue. Hay cuatro grupos en la atención de pacientes con Dengue.



Código verde, pacientes que no presentan manifestaciones hemorrágicas ni datos de alarma; se sugiere citar a estos pacientes a consulta externa al tercer día y solicitar mínimo una biometría hemática.

El código amarillo se refiere a pacientes que en la evaluación inicial presentaron manifestaciones hemorrágicas espontáneas o provocadas por una prueba de torniquete positiva. A éstos pacientes se les ingresará a un área hospitalaria para realizar una biometría hemática urgente. Si la biometría hemática no presenta trombocitopenia, o datos sugerentes de hemoconcentración, el paciente se clasifica como con dengue clásico con manifestaciones hemorrá-

gicas, por lo que se le da cita a seguimiento en 48 horas. Se le solicitan exámenes de control (Biometría hemática, albúmina, radiografía de tórax y/o ultrasonido de abdomen) y pruebas de diagnóstico de dengue. Se buscará en forma activa los dos criterios faltantes para documentar FHD (fuga capilar y trombocitopenia). Por otra parte pudiera ser que en la biometría hemática presente trombocitopenia, o datos sugerentes de hemoconcentración, en tal caso el paciente se internaría para tratar de documentar los cuatro criterios de la FHD. Una vez documentado, se egresa y se cita en 48 horas con exámenes de control y de diagnóstico según se requiera.

En cualquier caso, si el paciente presenta algún signo de alarma para choque por Dengue, código naranja, ó presenta estado de choque, código rojo, se interna para hidratación agresiva, monitoreo y seguimiento del caso. Deberán documentarse los cuatro criterios para FHD, y el paciente se egresará según los criterios hospitalarios propuestos.

Líquidos. Primordialmente se debe usar la hidratación oral, si no se puede rehidratar al paciente por boca, se deberán administrar fluidos por vía intravenosa, guiándose por las series de hematocritos, presión sanguínea y volumen de orina excretada. Si el paciente presenta datos de insuficiencia o falla circulatoria, debe ingresarse a un área de vigilancia estrecha, e iniciarse la reanimación, que se lleva a cabo con cristaloides, en adultos a 10 a 20 cc/k/h, que puede repetirse según sea necesario hasta mantener constantes vitales normales; el manejo posterior será dinámico de acuerdo a la evolución del paciente, evitando la sobrehidratación y edema agudo de pulmón^{39,40}.

Reposo; paracetamol: se debe evitar los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, para no aumentar las posibilidades de sangrado. Vigilancia de la presión sanguínea, volumen de orina excretada, hematocrito, conteo de plaquetas y nivel de conciencia. Se deben evitar los procedimientos invasivos. El uso de esteroideos⁴¹, inmunoglobulina intravenosa o transfusiones de plaquetas no son de utilidad^{20, 42}. Los pacientes en estado de choque requieren vigilancia estrecha.

Se necesitan las barreras contra mosquitos hasta que disminuya la fiebre, para evitar que los mosquitos piquen a pacientes en fase de virémia y queden infectados. Los pacientes febriles se pueden proteger de estos mosquitos estando en una habitación con tela metálica, protegiéndolos con mosquiteros o rociando su habitación con un insecticida.

Se egresará al paciente con mejora visible del cuadro clínico y retorno del apetito, hematocrito estable, conteo de plaquetas mayor que 15,000 plaquetas por mm³, y si

bien aún pueden estar presentes los derrames pleurales y/o ascitis, no debe existir ningún tipo de trastorno respiratorio como consecuencia de ellos.

VII. PREVENCIÓN

Los programas de control deben presentar al dengue como una prioridad, tanto entre el gobierno y otras agencias que pudieran participar en tales programas, así como entre las comunidades locales, concentrándose en los barrios y líderes de colonia. La razón fundamental es que las familias que viven en los hogares donde se reproduce el *Aedes aegypti* y quienes ayudan a crear los hábitats larvarios son las únicas personas que pueden controlar el mosquito. Estos programas tienen mayores posibilidades de lograr un control sostenido del dengue de una manera económica. Por el momento, no se dispone de una vacuna contra el dengue. Una vacuna efectiva debe proporcionar protección contra los cuatro serotipos, porque un anticuerpo del dengue heterólogo preexistente es un factor de riesgo para la FHD.

VIII. CONCLUSIONES

El dengue y la FHD es una enfermedad autolimitada. Las manifestaciones hemorrágicas son de carácter leve y en general no ponen en peligro la vida de los pacientes. Las transfusiones de plaquetas no tienen una utilidad en el paciente con trombocitopenia sin sangrado que ponga en peligro la vida del paciente. El uso de hidratación oral o intravenosa, es la estrategia más económica y de mejores resultados para tratar la fuga capilar.

Es un deber enseñar a la comunidad médica a cómo diagnosticar y tratar el dengue y la fiebre hemorrágica por dengue (FHD), de modo que estén mejor preparados para manejar y tratar de manera eficaz números grandes de casos, así como educar al público general para fomentar y capacitarlos a que lleven a cabo el control del vector en sus hogares y vecindarios.

Referencias

1. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J. Clin Virol.* 2003 May;27(1):1-13.
2. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect Genet Evol.* 2003;3(1):19-28.
3. Rigau-Pérez J, Clark G, Gubler D, Reiter P, Sanders E, Vorndam V. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352:971-7.
4. Holmes EC, Burch SS. The causes and consequences of genetic variation in dengue virus. *Trends Microbiol.* 2000 Feb;8(2):74-7. Links
5. Martínez-Torres E. Dengue y Dengue Hemorrágico: Aspectos Clínicos. *Salud Publica de México, (sup.)* 1995;37:S29-S44.
6. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/slideset/set1/i/slide04.htm>, Accesado 04/03/2007.
7. Ibáñez-Bernal S, Gómez-Dantes H. Los vectores del dengue en México: Una revisión crítica. *Salud Publica de México (sup.)* 1995;37:S53-S63.
8. Patz J, Martens W, Focks D, Jetten T. Dengue Fever Epidemic Potential as Projected by General Circulation Models of Global Climate Change. *Environmental Health Perspectives*, 1998;106:147-153.
9. Gubler D, Reiter P, Ebi K, Yap W, Nasci R, Patz J. Climate Variability and Change in the United States: Potential Impacts on Vector and Rodent-Borne Diseases. *Environmental Health Perspectives*. 2001;109 (Suppl 2):223-233.
10. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/slideset/set1/i/slide07.htm>, Accesado 04/03/2007.
11. Kautner, I; Robinson M; Kuhnle U. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *The Journal of Pediatrics.* 1997;131:516-524.
12. Boletín Epidemiología. Semana 52 de 2006. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Información preliminar.

Accesado 04/03/2007.

13. <http://www.ssa-sin.gob.mx/Estadisticas/Morbilidad/notificacion.htm> (SUIVE/DGE/SSA). Accesado 04/03/2007.
14. Datos del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa.
15. Datos de la Dirección de Epidemiología. Servicios de Salud de Sinaloa.
16. Burke D, y cols. A prospective study of Dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:172-80.
17. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control. PAHO Scientific Publication, No 548. 1994
18. Rigau-Perez J, y Asociación de Epidemiólogos de Puerto Rico. Manifestaciones clínicas del dengue hemorrágico en Puerto Rico, 1990-1991. *Rev Panam Salud Publica*. 1997;1(6):435-443.
19. Gonzalez-Cortinas M, Vidal-Gonzalez D, Cerero-Cordero, J y cols. Dengue hemorrágico: Estudio clínico de 200 pacientes. *Rev cubana med*. 1999;38(1):13-18.
20. Rivas-Llamas R, Chaín-Castro R, Murillo-Llanes J, Ramírez-Zepeda M, Gadea-Alvarez T, López-López E. Manifestaciones hemorrágicas en el dengue. *Rev Biomed* 2005; 16:87-94.
21. Gubler D. The emergence of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: a case of failed public health policy. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(4):221-224.
22. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, control. 2d ed. Geneva: World Health Organization, 1997
23. Zavala-Velázquez J, Vado-Solis I, Rodríguez-Félix M, Rodríguez-Angulo E, Barrera-Pérez M, Guzmán-Marín E. Leptospirosis anictérica en un brote epidémico de dengue en la Península de Yucatán. *Rev Biomed* 1998; 9:78-83.
24. Wilson M, Chen L. Dengue in the Americas. *Dengue Bulletin*. 2002;26:44-61.
25. Halsted S. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*. 1988;239:476-481.
26. Vaughn D, Green S, Kalayanarooj S, y cols. Dengue in the Early Febrile Phase: Viremia and Antibody Responses. *The Journal of Infectious Diseases* 1997;176:322-30.
27. Vaughn D, Green S, Kalayanarooj S, y cols. Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness. *The Journal of Infectious Diseases* 1997;176:313-21.
28. Rosen L. The pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. A critical appraisal of current hypotheses. *S Afr Med J*. 1986;11;Suppl:40-2.
29. Vaughn D, Green S, Kalayanarooj S, y cols. Early Immune Activation in Acute Dengue Illness Is Related to Development of Plasma Leakage and Disease Severity. *The Journal of Infectious Diseases*. 1999;179:755-762
30. Vaughn D, Green S, Kalayanarooj S, y cols. Dengue Viremia Titer, Antibody Response Pattern, and Virus Serotype Correlate with Disease Severity. *The Journal of Infectious Diseases*. 2000;181:2-9.
31. Pei-Yun S, Jyh-Hsiung. Current Advances in Dengue Diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(4):642-650.
32. Guzmán M, Kouri G. Advances in Dengue Diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3(6):621-627.
33. Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, Wig N, Handa R. Validity of tourniquet test in dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India*. 1999;47(2):203-4.
34. Schilling S, Ludolfs D, Van An L, Schmitz H. Laboratory diagnosis of primary and secondary dengue infection. *J Clin Virol*. 2004 Nov;31(3):179-84.
35. Kuno G., Gomez I., Gubler D.J. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods* 1991;33:101-13.
36. Dittmar D., Cleary J., Castro A. Immunoglobulin G- and M- specific enzyme-linked immunosorbent assay for detection of dengue antibodies. *J Clin Microbiol* 1979;9:498-502.
37. Henchal E.A., Narupitis R., Feighny R., et al. Detection of dengue virus RNA using nucleic acid hybridization. *J Virol Methods* 1987;15:187-200.
38. Deubel V., Laille M., Hugnot J.P., et al. Identification of dengue sequences by genomic amplification: rapid diagnosis of dengue virus serotypes in peripheral blood. *J Virol Methods* 1990;30:41-54.
39. Kneen R, Wills B, Phuong T, Thien C, Nga T, Simpson J, Solomon T, White N, Farrar J, y cols. Acute Management of Dengue Shock Syndrome: A Randomized Double-Blind Comparison of 4 Intravenous Fluid Regimens in the First Hour. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:204-213.
40. Wills B, Kneen R, Phuong T, Thien C, Nga T, Simpson J, Solomon T, White N, Farrar J, y cols. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome. 2005;353(9):877-889.
41. Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, Rojanasuphot S. Failure of High-Dose Methylprednisolone in Established Dengue Shock Syndrome: A Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Pediatrics*. 1993; 92(1):111-115.
42. Chairulfatah A, Setiabudi D, Agoes R, Colebunders R. Thrombocytopenia and Platelet Transfusions in Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome. *Dengue Bulletin*. 2003;27:138-143.

Enviar sobretiros a Dr. Israel Diarte A.

Calle Cerro de las Cumbres 583 Colonia Colinas del Rey, C.P. 80177, Culiacán, Sinaloa.

Teléfono: 761 31 07

E-mail: i.diarte.a@gmail.com