

Artículo original

Descripción clínica de niños fallecidos por dengue hemorrágico durante la epidemia cubana de 1981

Clinical description of children who died of hemorrhagic dengue fever during the Cuban epidemic of 1981

Odette Pantoja Pereda¹ <http://orcid.org/0000-0002-5034-2936> (*),

Daniel González Rubio² <https://orcid.org/0000-0002-0093-9531>

María Guadalupe Guzmán Tirado² <https://orcid.org/0000-0002-7208-099X>

Oswaldo Castro Peraza² <https://orcid.org/0000-0002-7208-099X>

Eric Martínez Torres² <https://orcid.org/0000-0002-7877-786X>

¹Hospital Pediátrico Docente “William Soler”. La Habana, Cuba.

²Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ericm@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El dengue es una importante arbovirosis en términos de morbilidad y mortalidad.

Objetivo: Caracterizar clínica y epidemiológicamente a un grupo de fallecidos con dengue hemorrágico menores de 15 años durante la epidemia cubana de 1981.

Métodos: estudio retrospectivo, descriptivo en una muestra de 67 pacientes. La información se extrajo de las historias clínicas.

Resultados: La mayor parte de los pacientes estudiados tenían entre 3 y 10 años de edad, con similar distribución entre ambos sexos, de color de piel blanca en su mayoría,

normopesos y con aparente estado de salud. Los síntomas predominantes fueron la fiebre, los vómitos y el sangramiento digestivo, que motivaron el ingreso a partir del 3er. día en la mayoría de las veces. El choque apareció generalmente entre el 4to. y 5to. día, precedido por los vómitos o el dolor abdominal y asociado al aumento del hematocrito y la trombocitopenia. Los referidos signos clínicos de alarma y otros menos frecuentes fueron capaces de anunciar el choque. Los signos radiográficos más encontrados fueron la opacidad y el derrame pleural derecho; en las necropsias predominó el sangramiento gastrointestinal, el derrame seroso y la necrosis hepática medio zonal.

Conclusiones: La caracterización clinicoepidemiológica de los casos fallecidos por dengue durante la primera epidemia sufrida en la región de las Américas ha permitido conocer la evolución de la enfermedad y contribuido a la elaboración de las guías para su atención y tratamiento efectivo.

Palabras clave: dengue; dengue grave; signos de alarma.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is an important arbovirus in terms of morbidity and mortality.

Objective: Characterize clinically and epidemiologically a group of deceased with hemorrhagic dengue under 15 years of age during the Cuban epidemic of 1981.

Methods: Retrospective, descriptive study in a sample of 67 patients. The information was extracted from medical records.

Results: Most of the patients studied were between 3 and 10 years old, with similar distribution between both sexes, mostly white skin, normal weight and with apparent good state of health. The predominant symptoms were fever, vomiting and digestive bleeding, which motivated admission at the 3rd day in most cases. The shock usually appeared between the 4th. and 5th. day, preceded by vomiting or abdominal pain, and associated with increased hematocrit and thrombocytopenia. The most commonly found radiographic signs were opacity and right pleural effusion ; necropsies, gastrointestinal bleeding, serous effusion and zonal mid-hepatic necrosis predominated.

Conclusions: The clinical-epidemiological study of the cases that died from dengue during the first epidemic suffered in the region of the Americas has made it possible to know the evolutionary particularities of the disease and contributed to the elaboration of guidelines for its care and effective treatment.

Keywords: dengue; severe dengue; warning signs.

Recibido:

Aceptado:

Introducción

El dengue es una enfermedad febril aguda, endemo-epidémica, originada por un virus ARN (Flavivirus), transmitida al hombre por la picadura de un mosquito infectado que actúa como vector, principalmente el *Aedes aegypti*. Actualmente es la enfermedad humana viral transmitida por artrópodos de mayor importancia en términos de morbilidad y mortalidad.⁽¹⁾

Su etiología viral fue demostrada en 1907. Con el aislamiento de los distintos agentes se llegó al establecimiento de los 4 tipos serológicos, concluyéndose así que el complejo del dengue estaba formado por 4 serotipos (DEN-1-2-3-4).⁽²⁾ En fecha reciente se agregó un quinto serotipo en un país asiático, el cual no ha tenido hasta ahora repercusión clínica ni epidemiológica.

La entidad tiene un amplio espectro clínico pues va desde los casos inaparentes, hasta las formas más graves, en ocasiones fatales. Durante varias décadas se clasificó como: la clásica fiebre del dengue y la forma severa llamada fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD).⁽³⁾ A partir de los resultados del estudio Denco,⁽⁴⁾ publicado en 2011, la clasificación aprobada por la Organización Mundial de la Salud incluye: dengue y dengue grave; a su vez, el dengue puede ser con o sin signos de alarma.^(5,6)

Se reconocen varios factores que al estar presentes modifican la gravedad del cuadro, como la procedencia de la cepa, la aparición de variaciones genéticas, la secuencia o combinación cronológica de los diferentes serotipos, y las características inmunológicas del huésped.⁽⁷⁾

El estado nutricional, edad, color de la piel, coexistencia de enfermedades crónicas como el asma, la diabetes mellitus o la drepanocitemia,⁽⁸⁾ son factores del huésped capaces de influir en la gravedad de la enfermedad; pero la alteración fisiopatológica mayor que determina el peligro de la afección es la extravasación de plasma a consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular que permite el escape de agua, electrolitos y proteínas al espacio intersticial.⁽⁹⁾

El cuadro clínico del dengue grave se caracteriza por un empeoramiento súbito de los síntomas, que generalmente ocurre tras la defervescencia y de la aparición de manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas. Estos pueden aparecer asociados a derrames serosos. Alrededor del 4to. día, puede instalarse el cuadro de choque que asociado a la trombocitopenia y a la hemoconcentración conforman los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir un caso de dengue grave.⁽¹⁰⁾

El estudio de sucesivas epidemias ha permitido concluir que existen determinados síntomas o signos que preceden a las formas severas de la enfermedad por lo que han sido denominados “signos de alarma”.⁽¹¹⁾

Anuncian la inminencia del choque el dolor abdominal intenso y mantenido, vómitos frecuentes, irritabilidad, somnolencia u otras alteraciones mentales, fatiga extrema, dolor torácico, lipotimias. Las diarreas frecuentes pueden agravar el choque. El aumento progresivo del hematocrito es también un signo de alarma de laboratorio. La disminución progresiva del conteo de plaquetas no es un signo de alarma, pero ocurre paralelamente a la evolución de la enfermedad hacia la gravedad.^(12,13) Cuando aparece el choque, la evolución del enfermo es incierta.

No se han descrito lesiones anatómo-patológicas patognomónicas. Entre los hallazgos macroscópicos más relevantes están las hemorragias en piel, mucosas, tractus gastrointestinal, hígado y región subendocárdica del tabique interventricular, también con frecuencia están presentes los derrames en cavidades serosas con alto contenido de albúmina.⁽¹⁴⁾

El objetivo del presente estudio es caracterizar clínica y epidemiológicamente a un grupo de fallecidos con dengue hemorrágico menores de 15 años durante la epidemia cubana de 1981.

Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo. El universo estuvo constituido por el total de casos fallecidos con dengue menores de 15 años (101 pacientes) durante la epidemia de dengue hemorrágico de Cuba en 1981. La muestra quedó conformada por 67 casos procedentes de todo el país, que enfermaron en los meses de mayo a agosto de ese año y cuyas historias clínicas se conservan en los archivos de Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK). Se excluyeron los expedientes incompletos y los pacientes a quienes no se les confirmó la infección por dengue.

De las historias clínicas de cada caso se extrajeron los datos siguientes: edad según años cumplidos, sexo, color de la piel, estado nutricional basado en las tablas de valores cubanos de peso para la talla de 1983, antecedentes patológicos personales (APP) y familiares (APF). Para la caracterización de la afección se consideró el momento del ingreso según el día de evolución de la enfermedad. Se determinaron los intervalos según fuera etapa inicial en menos de 3 días, crítica 4-7 días o posterior a esta. La duración de la enfermedad se tomó según el total de días que estuvo enfermo el paciente, los intervalos se consideraron con igual criterio que en el caso anterior. Las manifestaciones clínicas se analizaron individualmente desde el punto de vista clínico, humoral, radiológico y anatomopatológico.

Para la caracterización de la evolución clínica se tomó como día 1 el primer día de aparición de los síntomas. Se consideraron aquellas manifestaciones clínicas más frecuentes, que estuvieron presentes en más del 50 % de los pacientes.

Para el comportamiento de los “signos clínicos de alarma” previos al choque, se tomaron en cuenta: la caída brusca de la temperatura o aparición de hipotermia, los vómitos frecuentes o dolor abdominal intenso, alteraciones de la conciencia como irritabilidad, somnolencia, estupor, lipotimia. El momento previo al choque se dividió en: el mismo día, el día anterior, dos o más días antes.

En cuanto a los exámenes complementarios y sus variaciones evolutivas, según valores esperados para la edad del paciente, se consideraron como: normal, alto y bajo y fueron los siguientes: hemoglobina (Hb) medida en g%, hematocrito (Hto) medido en %, plaquetas: medida en $10^3/\text{mm}^3$, leucocitos: neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos. Los estudios hematológicos en algunos casos se repitieron en una o más ocasiones por lo que se tomó la cifra más alterada para clasificarlo en una de estas categorías. Resultados hemoquímicos: transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y transaminasa glutámica oxalacética (TGO) medida en UI/ml, creatinina, urea, glicemia, medias en mg/%. citoria: leucocituria y hematuria.

Se analizaron las variaciones evolutivas del Hto y del conteo de plaquetas en todos los pacientes a los que se les realizó el examen, para lo que se obtuvo el valor de la media evaluada diariamente así como la desviación estándar.

Hallazgos en rayos X de tórax, referidos en los informes radiológicos.

Los hallazgos anatomopatológicos fueron los descritos en las conclusiones macroscópicas de los informes necrópsicos, no tuvimos disponibles las conclusiones microscópicas.

Técnicas y procedimientos: para la recolección de los datos se utilizó una planilla de vaciamiento. La información se procesó en una microcomputadora Pentium 4 y se utilizó el Sistema Gestor de base de datos Microsoft Access 2003. Los resultados se expresan en frecuencias absolutas y porcentuales, así como el valor de la media y la desviación estándar según corresponda.

Resultados

En los 67 casos estudiados hubo discreto predominio del sexo femenino a razón de 1,09:1; la mayoría eran niños entre 3 y 10 años, seguidos por el grupo de 11 a 15 años. Hubo 4 niños fallecidos menores de 1 año. La edad modal fue de 4 años. Según color de la piel, 85 % eran blancos y el resto se distribuyó en igual cantidad entre los de piel negra o mestiza. Se estudiaron niños fallecidos procedentes de las diferentes regiones del país y fueron La Habana, Camagüey y Villa Clara las más representadas.

Del total de casos, 3 enfermaron en mayo, 21 en junio, 41 en julio y 2 en agosto de 1981. Se pudo conocer que 91 % eran normopesos, solo 3 % eran desnutridos y en los restantes no se pudo precisar su estado nutricional. Carecían de APP 42 pacientes (62,7 %) y los restantes 25 tenían uno o más antecedentes: 17,9 % eran niños asmáticos o alérgicos y 7,5 % tenían anemia drepanocítica. Antecedente familiar de asma tenían 44,8 % de los pacientes y 20,9 % tenían familiares diabéticos. Con menos de 3 días de evolución de la enfermedad ingresaron 35 niños (52,2 %), de estos, 20 (29,9 %) lo hicieron el 3er. día y 6 (9 %) el 1er día. 31 niños (46,3 %) ingresaron estando entre el 4to. y el 7mo. día de la enfermedad y 1 paciente (1,5 %) ingresó después. En 43 pacientes (64,2 %) la enfermedad duró de 4 a 7 días, en 16 (23,9 %) se prolongó más allá del 7mo. día y 8 fallecieron el 8vo. día, pero los restantes lo hicieron más tardíamente (Tabla 1). Se les realizó necropsia a 6 de estos últimos y apareció infección sobreañadida (bronconeumonía) en 3 de ellos.

Tabla 1 - Total de niños fallecidos estudiados según tiempo de duración de la enfermedad

Días	No. de pacientes	%
1 a 3	8	11.9
4 a 7	43	64.2
más de 7	16	23.9
Total	67	100,0

La fiebre asociada a los vómitos motivó el ingreso en 22 niños (32,8 %) seguido en orden de frecuencia por la fiebre (22,4 %) y en tercer lugar por los vómitos en 8 niños (11,9 %) e igual número ingresó por presentar vómitos con sangre. Otras manifestaciones motivaron el ingreso en menor frecuencia.

En cuanto a las manifestaciones clínicas que más frecuencia se presentaron en los casos estudiados fue la fiebre (98,5 %) seguido por los vómitos y el sangramiento (91,0 %). El choque se describió en 51 pacientes (76,1 %), las alteraciones de la conciencia y la disnea en 68,7 %. Dolor abdominal se presentó en 59,7 % de los casos (Tabla 2).

El sangramiento fue un síntoma muy frecuente en la muestra y dentro de estos el primer lugar lo ocupó el sangramiento digestivo con 51 casos (83,6 %), seguido por las púrpuras cutáneas en 35 casos (57,4 %); 18 pacientes (29,5 %) tuvieron epistaxis, 12 (19,7 %) sangraron por las venopunturas, por las disecciones venosas o por ambas y 9 (14,7 %) lo hicieron por el tubo endotraqueal.

En cuanto al comportamiento evolutivo diario de los síntomas más frecuentes, la fiebre se presentó durante los 3 primeros días de la enfermedad en el mayor número de casos. Los vómitos, durante el 3er. y 4to. día tuvieron su pico máximo. El sangramiento digestivo apareció el 4to. día en el mayor número de pacientes y así mismo sucedió con las restantes formas de sangrado, seguido por el 5to., y 6to. día. Entre los días 4 y 5 de la enfermedad el mayor número de niños presentó el choque, igual comportamiento se observó con la aparición del dolor abdominal. La disnea y las alteraciones de la conciencia fueron mayormente observadas entre el 4to. y 6to. día de la enfermedad.

Tabla 2 - Total de pacientes según manifestaciones clínicas

Manifestación	No. de pacientes	%
Fiebre	66	98,5
Vómitos	61	91,0
Sangramiento	61	91,0
Choque	51	76,1
Disnea	46	68,7
Alteraciones de la conciencia	46	68,7
Dolor abdominal	40	59,7
Hepatomegalia	23	34,3
Cefalea	22	32,8
Rash	17	25,4
Dolores osteomioarticulares	16	23,9
Diarreas	14	20,5
Esplenomegalia	7	10,4
Convulsiones	6	9,0
Lipotimia	5	7,5
Coma	3	4,5
Dolor retroocular	2	3,0
Nauseas	2	3,0
Mareos	2	3,0
Edema	1	1,5
Prurito	1	1,5

De los 51 pacientes en los que apareció el choque, en 39,2 %, el “signo de alarma” fue la caída brusca de la fiebre en el mismo día del episodio y en 33,3 % se presentó dicho signo desde el día anterior. Las manifestaciones digestivas como el vómito frecuente, el dolor abdominal intenso o ambos fueron muy frecuentes: 51,0 % de los casos de choque tuvieron este signo de alarma desde el día antes y en el 25,5 % aparecieron el mismo día, pero es de señalar que desde dos o más días antes ya estaba presente en 17,6 %. Los trastornos de la conciencia fueron más frecuentes el mismo día del choque (47,0 %) y la lipotimia apareció ese día en 3,9 % (Tabla 3).

El choque una vez instalado fue irreversible en 27 casos (52,9 %), en los restantes 24 (47,1 %) fue recurrente: durante 48 horas en 18 niños, en 5 durante 72 horas y 1 niño después de recuperarse de un primer episodio de choque este reapareció a las 72 horas.

Después de la defervescencia, la fiebre reapareció en 21 pacientes y en 14 de estos (66,7 %) no se encontraron señales de infección sobreañadida, no así en los restantes, en cuyas necropsias se constató lo siguiente: 3 casos de bronconeumonía, 2 de bronconeumonía con miocarditis, 1 caso de miocarditis con endocarditis y 1 con neumonía, miocarditis, hepatitis y pielonefritis.

Tabla 3 - Total de niños con choque según momento de aparición de los signos de alarma

Signo	Momento previo al choque					
	Mismo día		Día anterior		Dos o más días antes	
	No.	%	No.	%	No.	%
Caída de temperatura	20	39,2	17	33,3	4	7,8
Vómitos o dolor abdominal	13	25,5	26	51,0	9	17,6
Alteraciones mentales	24	47,0	10	19,6	-	-
Lipotimia	2	3,8	-	-	1	1,9

En los casos analizados, no a todos se le realizaron los exámenes complementarios que en la actualidad se indican en el dengue. A 61 pacientes se les estudió la hemoglobina (Hb) al menos en una ocasión, de estos 62,3 % la tuvo por encima del valor normal; durante la evolución se anemizaron 13 niños. Así mismo, el hematocrito (Hto) estuvo elevado en 81,5 % de los 54 pacientes estudiados. De 55 niños a los que se les realizó conteo de plaquetas, en 54 (98,2 %) se comprobó trombocitopenia inferior a 100 000/mm³. El leucograma se realizó a 55 niños en algún momento de la enfermedad, la leucopenia se encontró en 19 pacientes (34,5 %) y la leucocitosis en 16 (29,1 %), los restantes 20 (36,4 %) mantuvieron el recuento leucocitario normal. La linfocitosis se apareció en 19 pacientes (35,8 %) de los 53 conteos diferenciales realizados, neutrofilia en 14 (26,4 %).

Pocos pacientes se estudiaron desde el punto de vista hemoquímico para enzimas hepáticas (TGP, TGO), urea, glicemia y creatinina y los resultados de la mayoría estaban por encima de los valores normales. Solo a 14 niños les fue indicada la cituria, demostrándose hematuria microscópica en 42,9 % (6 niños) y leucocituria en el 14,3 % (2 niños).

La media del Hto alcanzó su pico máximo el 4to. día ($49,8 \pm 8,9$ %) coincidiendo con el día más frecuente de aparición de choque (Fig.). El valor de la media del conteo de plaquetas cayó progresivamente a su mínima expresión también el 4to. día ($50,2 \pm 46,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$) en coincidencia con el mayor número de pacientes con caída de la temperatura, choque y sangramiento (Fig.). Para el estudio de la evolución de estos pacientes en los primeros 7 días de la enfermedad se tomó el valor de la media (Hto y plaquetas) evaluada diariamente.

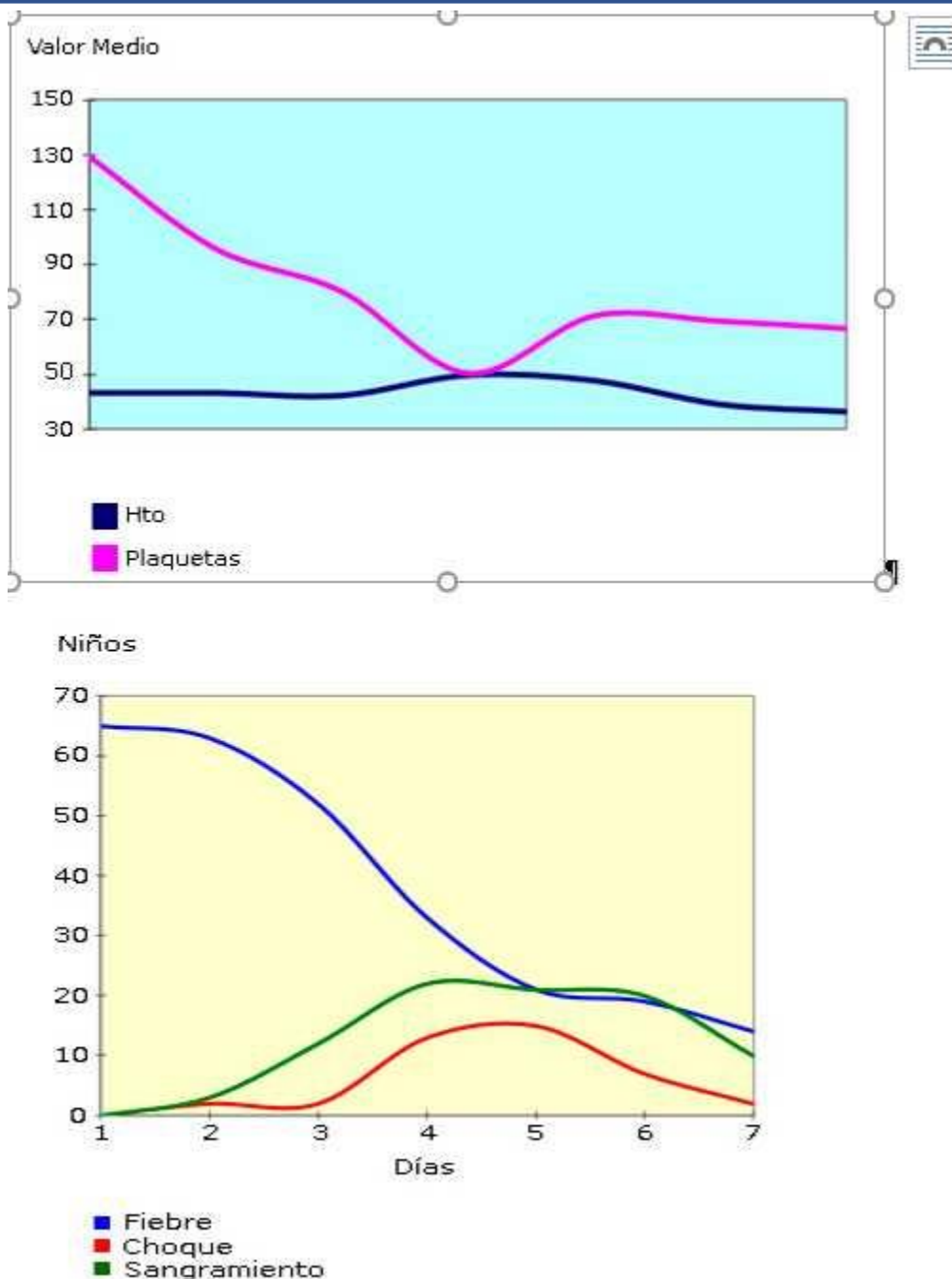


Fig. - Evolución del hematocrito y conteo de plaquetas en los primeros 7 días de la enfermedad

Se realizó rayos X de tórax a 55 pacientes de esta serie y en 84,0 % fue informada alguna alteración: opacidad del hemitórax derecho (HD) en 17 pacientes (36,9 %), seguido en

orden de frecuencia por el derrame pleural de ese lado (30,4 %). Además, en 23,9 % se encontró opacidad en velo de la base derecha. Algunos pacientes tenían más de un signo positivo. Las lesiones que más se asociaron fueron el derrame en ambos campos pulmonares en 5 pacientes y la opacidad del hemitórax derecho con reacción pleural en 3. Igual número presentó la opacidad en ese lado con el derrame y la opacidad de ambos campos.

Entre los principales hallazgos macroscópicos encontrados en las 61 necropsias realizadas, el sangramiento gastrointestinal se detectó en 78,7 %, el pulmonar en 47,5 % y también apareció en corazón, sistema nervioso central y en otras vísceras. El edema pulmonar estuvo presente en 37,7 %, y el cerebral y perivisceral en 36,1 %. De los derrames serosos el pleural fue el más frecuente (47,5 %) seguido por la ascitis (45,9 %). La necrosis hepática medio zonal se halló en 47,5 % de los casos y la esteatosis en 19,7 %. El riñón de choque y la necrosis tubular se informó en 4 fallecidos (6,6 %). En 11 casos se detectó atelectasia (18,0 %) y helmintiasis en igual número (Tabla 4).

Tabla 4 - Total de casos según hallazgos de la autopsia

Conclusiones macroscópicas		No. de pacientes	%
Sangramiento	Gastrointestinal	48	78,7
	Pulmonar	29	47,5
	Corazón	20	32,8
	Piel/mucosas/serosas	13	21,3
	Sistema nervioso	11	18,0
	Otras vísceras	30	49,2
Edema	Pulmonar	23	37,7
	Cerebral	22	36,1
	Perivisceral	22	36,1
Derrames serosos	Pleural	29	47,5
	Ascitis	28	45,9
	Pericardio	2	3,3
Lesión hepática	Necrosis hepática	29	47,5
	Esteatosis hepática	12	19,7
Lesión renal	Riñón de choque	4	6,6
	Necrosis tubular aguda	4	6,6
Otros	Bronconeumonía	6	9,8
	Bronconeumonía/miocarditis	2	3,3
	Miocarditis	1	1,6
	Miocarditis/endocarditis	1	1,6
	Miocarditis/neumonía/hepatitis/pielonefritis	1	1,6
	Atelectasia	11	18,0
	Helmintiasis	11	18,0

Discusión

La primera y más severa epidemia de dengue hemorrágico en este continente se reconoció en Cuba a partir de mayo de 1981 y fue provocada por el DEN-2; la enfermedad se confirmó simultáneamente en La Habana, Cienfuegos y Camagüey y posteriormente se extendió a las restantes provincias. Esta epidemia afectó a niños y adultos e hizo que nuestra situación resultara excepcional desde el punto de vista epidemiológico. En total se notificaron 144 203 enfermos, se hospitalizaron 116 143 (33,7 %), de estos 8,8 % fueron considerados graves y muy graves, incluyendo niños y adultos; hubo 158 fallecidos, de los cuales 101 eran menores de 15 años. El pueblo sufrió el impacto de la epidemia que fue un gran reto para el Sistema Nacional de Salud.⁽¹⁵⁾

La infección secundaria por dengue se asocia significativamente con el desarrollo de dengue grave,⁽¹⁶⁾ aunque se informan casos durante la primoinfección.⁽¹⁷⁾ Los individuos infectados por DEN-2 en nuestro país en 1981 solo pudieron haber estado expuestos con anterioridad a DEN-1 en la epidemia de 1977-80. Hubo dos niños de 3 años de edad, y ambos estaban próximos a cumplir los 4, por lo que en vida pudieron haberse infectado en la anterior epidemia. Mención aparte merecen los lactantes que en este caso eran menores de 3 meses. Hoy se sabe que se produce el paso de IgG antidengue por vía transplacentaria y que esto aumenta el riesgo de presentar dengue grave si la madre sufrió la infección varios meses o años antes de la gestación porque el niño recibe cantidades de anticuerpos subneutralizantes capaces de producir inmunoamplificación de la infección, por lo que el cuadro grave puede presentarse durante los primeros 6 meses de vida.

El discreto predominio del sexo femenino coincide con lo ocurrido en otros lugares. El mayor número de fallecidos estudiados eran de color de piel blanca y esto ha sido asociado como factor de riesgo en otros estudios. Se documentan diferencias en cuanto a la susceptibilidad según el color de la piel, con alta incidencia en la piel blanca.⁽¹⁸⁾

La mayoría de la muestra eran niños aparentemente sanos y normopeso, pero otros tenían una o más enfermedades crónicas de base, lo que se ha señalado como factor de riesgo para el desarrollo de formas graves del dengue.^(19,20) Entre estas se encuentran el asma bronquial y la anemia drepanocítica o sicklemia. En el curso del dengue grave se produce hipoxemia severa relacionada con la instalación del choque, lo que puede determinar el fenómeno de falciformación de los hematíes y empeorar el pronóstico del paciente con esta anemia hemolítica.

La fase inicial de la enfermedad suele durar aproximadamente 3 días y durante esta se debe vigilar la aparición de signos de alarma.⁽²¹⁾ Más de la mitad de los casos ingresó el

3er. día de la enfermedad o en adelante. El motivo de ingreso más repetido en este grupo fue el vómito, considerado signo de alarma si se hizo frecuente, por lo que es concebible que de modo general se ingresaron cuando ya presentaban algún signo de alarma e incluso otros se admitieron en el centro asistencial ya con sangramientos importantes, lo cual es una complicación del choque más que un signo de dengue. En la mayoría de los casos estudiados la enfermedad duró entre 4 y 7 días y es sabido que la fase crítica transcurre justamente en este tiempo.⁽²²⁾ La extensión más allá de ese tiempo se relaciona con complicación sobreañadida.⁽²³⁾

La fiebre fue la manifestación clínica más frecuentemente encontrada, así como los vómitos, el sangramiento gastrointestinal, en la piel y la epistaxis; la hepatomegalia y manifestaciones neurológicas como cefalea, convulsiones y estado de coma, lo cual señalan otros estudios realizados.⁽²⁴⁾ Durante la fase inicial, predominó la fiebre y posteriormente durante el 4to. y 5to. día (fase crítica) comenzaron a aparecer los signos de alarma, instalándose el choque, el sangramiento y las alteraciones de la conciencia. Las manifestaciones neurológicas en niños con dengue no son infrecuentes, la encefalitis es una entidad rara.⁽²⁵⁾

El análisis del momento en que fueron apareciendo los signos de alarma previos al choque demuestra que antes de las 48 horas algunos niños los presentaban, lo que señala la importancia de una adecuada y temprana observación. Los vómitos frecuentes con o sin dolor abdominal intenso asociado fueron frecuentes y con 24 horas de anticipación ya anunciaban el choque en la mayor parte de los pacientes. La caída de la temperatura y la afectación de la conciencia se presentaron cuando el choque era inminente, que duró menos de 24 horas en más de la mitad de los pacientes y se extendió en los que fue recurrente. *Martínez* en su estudio de los niños ingresados en el hospital “William Soler” durante esta epidemia encontró esta situación en 87,5 y 12,0 %, respectivamente.⁽¹⁹⁾

La hemoconcentración y la plaquetopenia son los signos de laboratorio predominantes en la FHD.⁽²⁶⁾ En el presente estudio ambos resultados fueron identificados de forma similar a los de otras investigaciones.⁽²⁷⁾ En todos los niños con Hto normal el derrame seroso estuvo presente, lo que evidencia la pérdida plasmática; esto pudiera explicarse por el intensivo tratamiento rehidratante recibido.

En un niño no se comprobó trombocitopenia, pero tuvo signos clínicos y de laboratorio sugestivos de FHD/SCD y en la necropsia aparecieron lesiones que permitieron al patólogo dar al dengue hemorrágico como causa de muerte asociado a bronconeumonía con miocarditis. Durante la enfermedad se anemizaron pacientes en los que se comprobó, en los estudios necrópsicos, sangrados masivos o moderados.

La disfunción hepática es una condición común en el paciente con dengue por lo que las enzimas (TGP y TGO) se elevan⁽²⁸⁾ y esto pudo ser comprobado en esta ocasión. También fue alto el porcentaje de pacientes con aumento de las cifras de creatinina y glicemia; lo primero puede estar en relación con el daño renal que se produce en esta entidad y lo segundo con la insulino resistencia que se produce en el curso de las infecciones en los tejidos periféricos.⁽²⁹⁾

Se constató hematuria microscópica en coincidencia con un estudio realizado en Puerto Rico durante la epidemia de 1990-1991 en que 51,9 % de los pacientes desarrollaron FHD.⁽³⁰⁾ Las manifestaciones de sangrado en el dengue hemorrágico pueden aparecer en diversos órganos incluso en el riñón.

El escape de plasma en el dengue hemorrágico interesa también a la cavidad pleural, lo que tiene su expresión en las radiografías de tórax y coinciden con este estudio. El aspecto radiográfico del edema pulmonar adopta formas pseudoneumónicas y de bronconeumonía a pequeños o grandes focos bilateral y simétrico.⁽³¹⁾

El dengue es una enfermedad sistémica y la producción exagerada de citocinas involucradas en su patogenia repercute sobre muchos órganos, a lo que se añade que los virus del dengue han sido aislados en órganos linfoides, hígado, bazo, riñón y cerebro,⁽³²⁾ todo lo cual se corresponde con las lesiones encontradas en diversos órganos en los estudios de anatomía patológica. La mortalidad por dengue puede ser el resultado de un inadecuado reconocimiento de las formas graves de la enfermedad.⁽³³⁾ y de una intervención médica inadecuada según establecen los documentos normativos nacionales e internacionales.⁽³⁴⁾

Las limitaciones principales en esta investigación fueron las de toda investigación retrospectiva a lo cual se agrega que la obtención de la información primaria se hizo a partir de los documentos clinicoepidemiológicos de cada paciente fallecido, tomada por personal diferente en cada uno de los territorios donde los niños habían sido atendidos, sin una guía común previamente elaborada. No obstante, la brevedad y semejanza de la evolución clínica hacia la gravedad y muerte en prácticamente todos los casos minimiza cualquier posible sesgo.

Concluimos que el estudio clínicoepidemiológico de los casos fallecidos por dengue durante la primera epidemia sufrida en la región de las Américas ha permitido conocer las particularidades evolutivas de la enfermedad y contribuido a la elaboración de las guías para su atención y tratamiento efectivo

Recomendamos utilizar los resultados aquí mostrados en el diagnóstico temprano de cualquier manifestación de gravedad en los pacientes con dengue atendidos en cualquier lugar. También serán de la mayor utilidad para el diagnóstico diferencial en

otras enfermedades febriles de la niñez, bien sean las llamadas arbovirosis como otras de causa viral producidas por los coronavirus, incluida la Covid-19, y otros agentes infecciosos.

La recomendación más importante consiste en la divulgación de los contenidos del presente informe, particularmente en el personal médico y de enfermería que los atiende o puede atender, tanto en su formación de pregrado como en la de posgrado.

Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica. Dengue y otras arbovirosis-10 de junio de 2020. Washington: OPS; 2020 [acceso 12/07/2020]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/web/coronavirus/assets/materiales/personal/lineamientos/349.pdf>
2. Moustafa A, Hegazi A, Bakarman A, Turki S, Alahmadi N, Butt S, *et al.* Risk Factors and Predictors of Severe Dengue in Saudi Population in Jeddah, Western Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(3): 613-21. DOI:[10.4269/ajtmh.19-0650](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0650)
3. Alexander N, Balmaseda A, Castelobranco Coelho I, Dimaano E, Tinh Hien T, *et al.* A multi-centre prospective study on dengue classification in four Southeast Asian and three Latin American countries. *Tropical Med Internat Health.* 2011; 6(8):936-48. DOI:[10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x)
4. Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas. 2 ed. Washington: OPS; 2016 [acceso 12/07/2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/dengue-guias-para-atencion-enfermos-region-americas-2a-edicion>.
5. Da Cunha RV, Martínez E. Clínica del Dengue. En: Valle D, Pimenta DN, da Cunha RV, editores. Dengue. Teoría y prácticas. Rio de Janeiro: Editorial FIOCRUZ; 2015
6. Tatura SNN, Daud D, Yusuf I, Wahyuni S, Bernadus JB. Association between Interleukin-8 and Severity of Dengue Shock Syndrome in Children. *Pediatr Indones.* 2016;56(2):79-83 DOI:[10.14238/pi56.2.2016.79-83](https://doi.org/10.14238/pi56.2.2016.79-83)
7. Paixão ES, Teixeira MG, Rodrigues LC. Zika, chikungunya and dengue: the causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. *BMJ Glob Health.* 2018;3(Suppl 1):e000530. DOI:[10.1136/bmjgh-2017-000530](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000530)
8. Rojas EM, Villar LA, Herrera VM, Miranda MC, Rojas DP, Gomez AM, *et al.* Clinical Indicators for Fatal Dengue in Two Endemic Areas of Colombia: A Hospital-Based Case Control Study. *Am J Tropical Med Hyg.* 2019;100(2):411-9. DOI:[10.4269/ajtmh.17-0323](https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0323)

9. Aroor AR, Saya RP, Sharma A, Venkatesh A, Alva R. Clinical Manifestations and Predictors of Thrombocytopenia in Hospitalized Adults with Dengue Fever. *North Am J Med Sci.* 2015;7(12):547-51. DOI: [10.4103/1947-2714.172841](https://doi.org/10.4103/1947-2714.172841)
10. Morra ME, Altibi AMA, Iqtadar S, Minh LHN, Elawady SS, Hallab A, *et al.* Definitions for warning signs and signs of severe dengue according to the WHO 2009 classification: systematic review of literature. *Rev Med Virol.* 2018;28(4):e1979. DOI: [10.1002/rmv.1979](https://doi.org/10.1002/rmv.1979)
11. Tamayo Escobar OE, García Olivera TM, Scobar Yéndez NV, González RD, Castro Peraza O. Signos de alarma en pacientes cubanos con dengue según nueva clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud. *Medisan (Santiago de Cuba).* 2018 [acceso 22/09/2019];22(8):707-19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000800707&lng=es
12. Jayarajah U, Dissanayake U, Abeysuriya V, de Silva PK, Jayawardena P, Kulatunga A, *et al.* Comparing the 2009 and 1997 World Health Organization dengue case classifications in a large cohort of South Asian patients. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(7):781-7. DOI: [10.3855/jidc.12468](https://doi.org/10.3855/jidc.12468)
- 13.- Aguilar Santana AN, Barragan Gualpa MI. Caracterización clínica, imagenológica y de laboratorio en pacientes pediátricos con dengue con signos de alarma, periodo 2017-2020 [tesis]. Guayaquil: Hospital universitario; 2020 [acceso 29/12/2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/51874>
14. Povia TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, *et al.* The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication. *PLoS ONE.* 2014;9(4): e83386. DOI: [10.1371/journal.pone.0083386](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083386)
15. Rojo Pérez N, Valenti Pérez C, Martínez Trujillo N, Morales Suarez I, Martínez Torres E, Fleitas Estévez I, *et al.* Ciencia e innovación tecnológica en la salud en Cuba: resultados en problemas seleccionados. *Rev Panam Salud Pública.* 2018;42:e32. DOI: [10.26633/RPSP.2018.32](https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.32)
16. Consuegra Otero A, Martínez Torres E, González Rubio D, Castro Peraza M. Caracterización clínica y de laboratorio en pacientes pediátricos en la etapa crítica del dengue. *Rev. cuban. pediatr.* 2019 [acceso 02/04/2019];91(2):e645. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v91n2/1561-3119-ped-91-02-e645.pdf>
17. Vargas Caballero ME, Aguirre Portuondo TM, Palacios Serrano H. Clinical features of dengue fever in children during the outbreak in Santiago de Cuba. *Rev. cuban. med. trop.* 2001;53 (1):20-3.
18. Hoyos Rivera A, Pérez Rodríguez A, Hernández Meléndrez E. Factores de riesgos asociados a la infección por dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela. *Rev. cuban. med. gen. integr.* 2011 [acceso 22/09/2019];27(3):388-95. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000300009&lng=es

19. Martínez E, Izquierdo A. Cuadro Clínico del dengue en el niño. En: Guzmán M G. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p.217-27.
20. Castro R, Kattan E, Ferri G, Pairumani R, Valenzuela ED, Alegría L, *et al.* Effects of capillary refill time vs lactate-targeted fluid resuscitation on regional, microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care* .2020;10(1):150. DOI: [10.1186/s13613-020-00767-4](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00767-4)
21. Consuegra Otero A, Martínez Torres E, Castro Peraza M. Comportamiento clínico y de laboratorio del choque por dengue en pacientes pediátricos. *Rev. cuban. med. trop.* 2021 [acceso 12/09/2021];73(1). Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/489/490>
22. Izquierdo Estévez A, Martínez Torres E. Utilidad de la identificación de los signos de alarma en niños y adolescentes con dengue. *Rev. cuban. pediatr.* 2019 [acceso 02/04/2019];91(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000200005
23. Mallhi TH, Khan AH, Sarriff A, Adnan AS, Khan YH. Determinants of Mortality and Prolonged Hospital Stay among Dengue Patients Attending Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Retrospective Analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016805. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-016805](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016805)
24. Sani SS, Noor J; Winn-Hui H, Syang-Pyang G, Nor-Salina R, Hui-Loo T, *et al.* Prediction of mortality in severe dengue cases. *BMC Infectious Diseases* .2018; 18:232. DOI: [10.1186/s12879-018-3141-6](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3141-6)
25. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanarooj S, Yacoub S, *et al.* Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):1014-26. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30601](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30601)
26. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10:123. DOI: [10.1186/s40249-021-00908-2](https://doi.org/10.1186/s40249-021-00908-2)
27. Ahmed A, Alvi AH, Butt A, Nawaz AA, Hanif A. Assessment of Dengue Fever Severity through Liver Function Tests. *J Coll Physicians Surg Pak* .2014;24 (9): 640-4
28. Rosen L, Khin MM. Recovery of viruses from the liver of children with fatal dengue: Reflections of the pathogenesis of the disease and its possible analogy with yellow fever. *Res Virol*. 1989;140(4):351-60. DOI: [10.1016/s0923-2516\(89\)80115-3](https://doi.org/10.1016/s0923-2516(89)80115-3).
29. Basu B, Roy B. Acute renal failure adversely affects survival in pediatric dengue infection. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(1):30-3. DOI: [10.4103/ijccm.IJCCM_94_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_94_17)
30. Rigau- Pérez. Dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990-1991. *Pan Am J Public Health*. 1997;1(5):381-7. DOI: [10.1590/s1020-49891997000500007](https://doi.org/10.1590/s1020-49891997000500007).

31. García J, Corteguera ME, González J, Riverón R. Manifestaciones pleuropulmonares en el curso de la fiebre hemorrágica del dengue: Estudio de 212 pacientes. Rev. cuban. pediatr. 1988;60(3):375-96.
32. Martínez-Torres E, Torres-Rojo Y, Sabatier-García FJ, Leicea-Beltrán Y, Consuegra-Otero A, Morandeira-Padrón H, *et al.* Perfeccionamiento de la calidad de los servicios médicos para el enfrentamiento de brotes de dengue. Rev. cuban. med. trop. 2020 [acceso 22/02/2021];71(3). Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/346>
33. Sabatier García FJ, Leicea Beltrán Y, Martínez Torres E. Choque por dengue interpretado inicialmente como sepsis grave. Rev. cuban. pediatr. 2020 [acceso 12/09/2021];92(1):e993. Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/993/501>
34. Organización Panamericana de la Salud, 2021. Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Washington, D. C.: 2021 [acceso 12/09/2021]. Disponible en: <https://www.iris.paho.org/handle/10665.2/55125>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

Conceptualización, investigación y curación de datos: Odette Pantoja Pereda, Daniel Gonzalez Rubio.

Metodología y Supervisión: Daniel Gonzalez Rubio.

Investigación: Osvaldo Castro Peraza, Maria Guadalupe Guzmán Tirado

Redacción – borrador original: Odette Pantoja Pereda,

Redacción, revisión y edición: Eric Martinez Torres