

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN ENFERMEDADES TROPICALES  
TRANSMITIDAS POR VECTORES**

**TRABAJO DE GRADO**

**JEFFERSON THOMAS QUINTO OROZCO  
C.C. 88.034.719**

**PAMPLONA, NORTE DE SANTANDER  
04 DE ABRIL DE 2018.**

# DENGUE Y SUS MANIFESTACIONES ATÍPICAS Ó INUSUALES OCURRIDAS EN LOS AÑOS 2015-2010, EN EL DEPARTAMENTO DE ARAUCA. COLOMBIA

## 1. INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral, de carácter Endémo-Epidémico, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente por *Aedes aegypti*, que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad e impacto económico (OPS, 2010). Cuatro serotipos circulan y han sido definidos antigénicamente (DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4) los cuales dependiendo de la zona geográfica producen diversos brotes (D. J. Gubler & Clark, 1995). Dengue virus pertenece al género de los *Flavivirus* y a la familia *Flaviviridae*; es pequeño con un diámetro de aproximadamente 30nm. Dado que su transmisión es vectorial, el Dengue virus se extiende principalmente en zonas tropicales y subtropicales entre los 30 y 40 °C y se ha constituido endémico en el Sudeste Asiático, África Occidental, Pacífico, el Caribe y las Américas. Tiene diversas formas clínicas desde cuadros indiferenciados, asintomáticos hasta formas graves que llevan a choque y fallas en órganos vitales (OPS, 2010); (D. J. Gubler & Clark, 1995).

Las epidemias de la enfermedad de dengue grave (DG)<sup>1</sup> (*Guía de atención clínica integral del paciente con Dengue, 2010. MPS. INS*) acompañado de hemorragias severas, ocurren anualmente con brotes importantes cada 3 años. Existen factores responsables de la propagación del dengue como son el crecimiento explosivo de la población, la vigilancia de los sistemas de salud pública que incluyen el control vectorial en su mayoría deficiente y el aumento de la globalización que ha contribuido a los viajes indiscriminados desde y hacia a las zonas endémicas (Gulati & Maheshwari, 2007).

Entre las enfermedades causadas por Dengue virus y su clasificación; (*Guía de atención clínica integral del paciente con Dengue, 2010. MPS. INS*) frecuentemente se encuentran los siguientes signos y síntomas: la fiebre bifásica, la erupción cutánea, dolor de cabeza, dolor retro-orbital, fotofobia, tos, vómitos, mialgia, artralgia, leucopenia, trombocitopenia y linfadenopatía, mientras que la enfermedad de Dengue grave (DG) en muchos casos llega a ser fatal y se caracteriza por hemorragias y el síndrome de choque por dengue (SCD). Otros síntomas comunes incluyen dolor de garganta, alteración de la sensación de sabor, cólicos y sensibilidad abdominal (Gulati & Maheshwari, 2007).

El endotelio es blanco de los mecanismos inmunopatológicos de la infección viral que ocasiona principalmente la permeabilidad vascular y los trastornos de la coagulación. Estos mecanismos pueden explicar la participación sistémica variada implicada en la patogénesis de la enfermedad del Dengue (Gulati & Maheshwari, 2007). El dengue puede tener presentaciones variadas y multisistémicas. Sin embargo, es imperativo conocer todas estas manifestaciones para el diagnóstico clínico y manejo adecuado, especialmente dado el problema de salud global que presenta esta enfermedad.

Toda la población de áreas del trópico, es vulnerable a la infección. Sin embargo, se ha encontrado que el dengue es raro entre la población adulta indígena, en estas áreas tanto la enfermedad leve como el DG, se presentan principalmente en niños, pero se han reportado casos en jóvenes y adultos mayores. El DG se asocia generalmente con la infección secundaria por dengue, aunque se han reportado en casos primarios, especialmente en los lactantes que poseen anticuerpos maternos IgG; Así mismo, se ha documentado dengue neonatal, incluyendo DG por transmisión vertical (Chye et al., 1997).

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2016 en Centro América principalmente México (5464 casos) y Honduras (1062 casos) se presentó la mayor incidencia de casos de DG. En América Latina, Brasil encabeza las afecciones de dengue grave con 1569 casos seguido por Colombia con 1421 casos, dejando de manifiesto que las complicaciones en estas regiones son un importante problema en salud pública (OPS, 2016). Por esta razón el objetivo principal de esta revisión será describir las manifestaciones inusuales que puede presentar un paciente por infección primaria o secundaria por Dengue virus, documentando desde lo reportado en el mundo y comparando la situación actual de Colombia principalmente en el Departamento de Arauca.

## 2. OBJETIVO GENERAL

Describir y analizar las manifestaciones clínicas atípicas del dengue que se han reportado, comparando desde una mirada global hasta la situación actual de Colombia principalmente en el Departamento de Arauca.

## 3. METODOLOGÍA:

En Pubmed se realizó una búsqueda para la descripción de reportes de casos de manifestaciones inusuales producidas por la infección con dengue. Se utilizaron los términos “(((“dengue”[MeSH Terms] OR “dengue”[All Fields]) AND (“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “symptoms”[All Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms] OR “symptoms”[All Fields])) AND unusual [All Fields]) AND Presentation [All Fields]”. Esta búsqueda identificó 26 artículos, se revisaron los resúmenes y se seleccionaron 18 por ajustarse al objetivo de la revisión. Se excluyeron 8 ya que no correspondían directamente a un episodio de complicación directa por Dengue. Así mismo de las referencias de los casos reportados en la búsqueda inicial, se tomaron en cuenta para enriquecer el contexto de esta revisión. Finalmente se buscaron reportes de casos en Colombia (por la base de datos SciELO Public Health) de manifestaciones atípicas producidas por Dengue, así como los reportes del Instituto Nacional de Salud (INS).

### 3.1. Importancia del Evento:

Ahora bien, de acuerdo al PROTOCOLO DE VIGILANCIA EN SALUD PUBLICA DEL DENGUE año 2014, INS y Ministerio de Salud Colombiano, se describe como un evento de salud pública, clasificado en dos cuadros clínicos:

**Dengue antes Dengue Clásico:** las características clínicas dependen a menudo de la edad del paciente. Los niños mayores y los adultos pueden tener una enfermedad febril leve o la clásica enfermedad incapacitante de inicio abrupto, fiebre alta, cefalea intensa, dolor retroorbital, dolores musculares y articulares y erupción cutánea. Es frecuente la leucopenia (recuento de leucocitos  $<5000$  células/mm<sup>3</sup>) y en ocasiones se observa trombocitopenia. Los lactantes y preescolares pueden sufrir desde una enfermedad febril indiferenciada con erupción maculopapular hasta complicaciones mayores.

**Dengue Grave (DG) antes Dengue Hemorrágico:** Los casos de dengue grave están caracterizados por extravasación severa de plasma que llevan al paciente a choque por dengue o también existen las formas clínicas que por no ser tan frecuentes reciben el nombre de “atípicas” u otras complicaciones por dengue que resultan del compromiso intenso de un órgano o sistema: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue, así como el compromiso renal con insuficiencia renal aguda y otras manifestaciones que también se asocian a mortalidad como pancreatitis, coagulación intravascular diseminada, etc.

En niños en edad escolar las manifestaciones más frecuentes son hepáticas y neurológicas; en menor proporción se presentan las complicaciones renales, cardíacas, pulmonares, síndrome hemofagocítico, pancreatitis y abdomen agudo.

## **3.2. PRINCIPALES COMPLICACIONES INUSUALES PRODUCTO DE LA INFECCIÓN CON DENGUE VIRUS.**

### **3.2.1. Manifestaciones neurológicas atípicas:**

Las manifestaciones neurológicas atípicas producidas por Dengue virus se reportaron por primera vez en 1976 (Pancharoen & Thisyakorn, 2001; Solomon et al). La principal complicación neurológica por DG es la encefalopatía y suele acompañarse de pérdida de la sensibilidad, convulsiones, rigidez cervical, signos piramidales, cefalea y trastornos del comportamiento. El virus tiene tropismo por las células neuronales y es capaz de inducir hemorragia intracraneal, edema cerebral, hiponatremia, anoxia cerebral, liberación de productos tóxicos. Puede causar lesión tisular directa e inducir coagulación intravascular diseminada y trastornos metabólicos (Lum, Lam, Choy, George, & Harun, 1996).

Se han presentado reportes de casos en el mundo donde pacientes con DG han presentado síntomas neurológicos producto de la infección viral (Ver Tabla No. 1).

Un estudio en tres Hospitales Universitarios en Yakarta reportó cuarenta y uno casos de DG confirmados por aislamiento viral que compartieron síntomas neurológicos con diagnóstico de encefalopatía aguda desde Noviembre de 1975 a Diciembre de 1977 (Kho, Wulur, Jahja, & Gubler, 1981). Así mismo Nimmannitya y colaboradores en un estudio retrospectivo encontraron 18 casos de DG con síntomas neurológicos reportados como inusuales de la enfermedad. Las principales manifestaciones clínicas fueron choque prolongado por acidosis metabólicas, coagulación intravascular diseminada (CID) severa que condujo a hipoxia y disfunción hepática y cerebral. En 3 de los 18 casos se observó edema cerebral producto de alteraciones hidroelectrolíticas y 6 casos tuvieron hemorragia grave (Nimmannitya, Thisyakorn, & Hemsrichart, 1987).

En Francia se informó de dos pacientes jóvenes infectados en Tailandia y ambos presentaron manifestaciones neurológicas inusuales. El primer paciente desarrolló una hemorragia subaracnoidea focal. El segundo paciente mostró parálisis facial periférica una semana después de ser diagnosticado con dengue sin evidencia de otra etiología. Este último caso se asoció con un síndrome postinfeccioso producto de la infección con Dengue virus. Ambos pacientes se recuperaron pero los autores refieren que es posible considerar estas manifestaciones atípicas como consecuencias inmunopatológicas por la infección (Patey, Ollivaud, Breuil, & Lafaix, 1993).

En el año 1995 se investigó en un Hospital del Sur de Vietnam con sospecha de infección por dengue en el Sistema Nervioso Central (SNC). Se encontraron anticuerpos contra el dengue en Líquido Ceforraquídeo (LCR) en tres pacientes y en diez se aisló el virus. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron reducción de la conciencia, y convulsiones y en nueve pacientes se encontró encefalitis. El principal serotipo aislado y relacionado a estas manifestaciones fue DENV2 (Solomon et al.) La importancia de conocer estos casos de casi 20 años atrás, radica en que se siguen reportando síntomas similares actualmente. En este mismo país en el año 2013 se aisló el Dengue virus de LCR y esta cepa estuvo estrechamente relacionado con DENV3 el cual causó encefalopatía (Phu Ly et al., 2015).

Se han hecho estudios para investigar la frecuencia de estas manifestaciones clínicas. Anteriormente en el año 2001 se hizo un estudio macro con 1493 niños tailandeses diagnosticados por serología con infección por Dengue en el Hospital de Bangkok. El estudio se llevó a cabo desde 1987 hasta 1998 y se identificaron 80 niños con manifestaciones neurológicas. 20 casos eran dengue, 26 DG y 34 desarrollaron síndrome de choque por dengue (SCD).

Todos experimentaron manifestaciones neurológicas durante la fase febril de la enfermedad. Se diagnosticaron con encefalitis y las principales alteraciones encefálicas fueron convulsiones, confusión mental, rigidez nuchal, espasticidad de las extremidades, clonus positivo y hemiplejía (Assir, Jawa, & Ahmed, 2012) (Pancharoen & Thisyakorn, 2001). Recientemente se han reportado casos de presentación atípica de encefalopatía con hemiplejía completa de lado izquierdo debido a la implicación talámica en la infección por dengue (Assir et al., 2012).

Con el paso del tiempo gracias a los reportes de casos publicados ha sido posible establecer mecanismos virales que anteriormente eran confusos. En un estudio realizado por Lum y colaboradores encontraron el virus del Dengue en LCR de 5 pacientes, lo que ayudó a esclarecer que el virus es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica e invadir directamente el cerebro (Lum et al., 1996). Se ha intentado dar explicación biológica a este proceso y en experimentos in vivo en ratones se ha demostrado que la infección por dengue se asocia infrecuentemente a encefalitis y el virus se replica principalmente en los macrófagos, por lo que una de las vías por las cuales el virus penetra el cerebro podría ser esta, ya que se encontraron infiltrados de macrófagos infectados en el cerebro que indujeron lesiones en el SNC. (Marize P Miagostovich et al., 1996). La encefalopatía también se ha intentado explicar por defectos del SNC producto de la hipoperfusión cerebral por hipotensión y lo consecuente por complicaciones hidroelectrolíticas y metabólicas como la hiponatremia, hipoglicemia, edema cerebral, o la encefalopatía hepática en pacientes que ya han hecho un compromiso hepático fulminante. Lo anterior lleva a un aumento de secuelas graves debido a que se liberan productos tóxicos y se producirá hemorragia subaracnoidea (George et al; 1997); (Palma-da Cunha-Matta, et al; 2004).

Existen otras manifestaciones neurológicas que incluyen mono y polineuropatías, síndrome de Guillain-Barré. En este último ha sido posible demostrar la disfunción de la barrera sanguínea del LCR (Patey et al., 1993). En el 2004 Kunishige et al, encontraron una afección de la materia gris en un paciente con mielitis por dengue y no se asociaba a poliomielitis ni ninguna otra entidad infecciosa. (Kunishige et al., 2004) (Soares, Faria, Peralta, de Freitas, & Puccioni-Sohler). La asociación del dengue con mielitis transversa y afectación de la médula espinal es una entidad rara y poco descrita. Sin embargo, recientemente fue publicado un reporte de caso de un hombre de mediana edad con DG, quien presentó debilidad de miembros inferiores, e incontinencia urinaria y quien por resonancia se diagnosticó mielitis transversa luego de una infección por Dengue virus (Tomar, Mannar, Pruthi, & Aggarwal, 2015).

En Sri Lanka una mujer de 45 años presentó enfermedad febril con antígeno NS1 para Dengue virus y anticuerpos IgM anti-Dengue virus positivos. Presentó signos cerebelosos por una semana con disimetría bilateral e incoordinación prominente a la derecha confirmando que la infección se asoció con una manifestación clínica inusual como el síndrome cerebeloso (Withana, Rodrigo, Chang, Karunanayake, & Rajapakse, 2014).

Cada vez es más frecuente el reporte de manifestaciones neurológicas asociadas a la infección con Dengue lo que hace que el manejo clínico sea oportuno. Es necesario tener en cuenta que esta etiología viral puede atravesar la barrera hematoencefálica e infectar directamente el tejido cerebral para lograr un enfoque adecuado y la prevención secundaria efectiva de los pacientes afectados.

<b>REFERENCIA</b>	<b>PAÍS</b>	<b>POBLACIÓN</b>	<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS ENCONTRADAS</b>
(Kho et al., 1981)	Indonesia	Adultos	Encefalopatía.
(Patey et al., 1993)	Tailandia	Jóvenes	Hemorragia subaracnoidea focal y parálisis facial periférica, mono y polineuropatías, síndrome de Guillain-Barré.
(Solomon et al.)	Vietnam	Adultos	Reducción de la conciencia, convulsiones y encefalitis.
(Phu Ly et al., 2015)	Vietnam	Adultos	Encefalopatía.
(Pancharoen & Thisyakorn, 2001)	Tailandia	niños	Encefalitis, convulsiones, confusión mental, rigidez nucal, espasticidad de las extremidades, clonus positivo y hemiplejía.
(Assir et al., 2012)	Pakistán	Jóvenes	Encefalopatía con hemiplejía completa de lado izquierdo debido a la implicación talámica.
(Kunishige et al., 2004)	India	Joven	Mielitis.
(Tomar et al., 2015)	No reporta	Adulto	Mielitis transversa.
(Withana et al., 2014)	China	Adulto	Síndrome cereboloso.
(Mohan et al., 2000)	India	Niños	Ictericia, hepatitis aguda.
(Lawn et al., 2003)	Bangladesh	Adulto	Enfermedad Hepática fulminante acompañada de hipotensión, ascitis, coagulopatía generalizada y trombocitopenia.
(Jusuf et al., 1998)	Indonesia	Adulto	Pancreatitis aguda.
(Chen et al., 2004)	India	Adulto mayor	Pancreatitis aguda.
(Setiawan et al., 1998)	India	Niños	Pancreatitis aguda.
(Sharma et al., 2006)	India	Niños	Colecistitis acalcular.
(Helbok et al., 2003)	India	Niños	Diarrea febril.
(Khongphatthallayothin et al., 2000)	No reporta	Niños	Hepatomegalia, trombocitopenia y signos de fuga extravascular, contracción ventricular prematura monofórmica.
(Veloso et al., 2003)	No reporta	Adulto mayor	Fibrilación auricular aguda.
(Promphan et al., 2004)	India	niños	Disfunción del nódulo sinusal.

(Aslam et al., 2016)	Pakistan	Niños	Daño miocárdico.
(Gunasekera et al., 2000)	No reporta	Joven	Insuficiencia renal aguda.
(Wiersinga et al., 2006)	No reporta	Adulto	Síndrome urémico hemolítico.
(Goh et al., 1998)	No reporta	Niños	Síndrome de dificultad respiratoria (SDRA)
Síndrome de dificultad respiratoria (SDRA)	Tailandia	Adultos	Ruptura esplénica.
(Arshad et al., 2015)	No reporta	Niños	Encefalopatía, manifestaciones hemorrágicas e infección del tracto respiratorio superior.
(Miranda et al., 2003)	Brasil	Adulto	Ruptura esplénica.
(Doris M Salgado et al., 2009)	Colombia	Niños	Derrame pericárdico grado I–II.
(Doris Martha Salgado et al., 2008)	Colombia	Niños	Miocarditis aguda con alteraciones del ritmo cardíaco, elevadas transaminasas séricas; hepatitis aguda y coagulación vascular diseminada.
(Méndez & González, 2006)	Colombia	Niños	Hepáticas, neurológicas, renales, cardíacas, pulmonares, biliares, y en menor proporción presentaron pancreatitis y síndrome hemofagocítico.
(Rosso et al; 2014).	Colombia	Niños y Adultos	Hepatomegalia, hemoconcentración.
(G et al., 2013)	Colombia	Niños	Los trastornos del ritmo, fibrilación auricular de novo, bloqueo auriculoventricular completo y transitorio, bradicardia sinusal concomitante con derrame pericárdico y la disfunción ventricular leve.
(Stave Salgado, 2012)	Colombia	Infantil	Complicaciones hepáticas, colecistitis alitiásica y pancreatitis aguda.

Tabla No. 1. Reporte Mundial Casos de Dengue Grave.

### 3.2.2. Manifestaciones gastrointestinales atípicas

Las manifestaciones gastrointestinales producidas por dengue son cada vez más identificadas e informadas. Se han reportado hepatitis, insuficiencia hepática fulminante, colecistitis acalculosa, pancreatitis aguda, parotiditis aguda y diarrea febril. Todo paciente que provenga de áreas endémicas de dengue y presente dolor abdominal agudo, debe evaluarse rápidamente si estas manifestaciones podrían ser a consecuencia de infección viral (Gulati & Maheshwari, 2007). El antígeno viral ha sido encontrado en las células de Kupffer y en las células de revestimiento sinusoidal del hígado. Nogueira, en 1988 aisló Dengue virus de tejido hepático durante la epidemia de 1986 en Rio de Janeiro. Desde entonces se apoya que la replicación viral puede darse en los hepatocitos (M.P. Miagostovich et al., 2002).

Las manifestaciones hepáticas se pueden acompañar de hepatitis agudas, dolor en el hipocondrio, hepatomegalia, ictericia y elevación de las aminotransferasas. Se han encontrado hallazgos histopatológicos como los son: necrosis centrolobulillar, alteraciones grasas, hiperplasia de las células de Kupffer, entre otras. En muchos casos cuando hay alteración hepática, el curso clínico de la infección es de peor pronóstico, incluso podría causar muerte. (M.P. Miagostovich et al., 2002).

El problema que se presenta en el hígado y que podría terminar en falla hepática fulminante está influenciado por la replicación directa del virus en este órgano blanco, la hipoperfusión secundaria a choque prolongado o a daño hepático previo a la infección (George et al; 1997)

La presencia de ictericia también ha sido descrita y es multifactorial. En parte debido la disfunción de un órgano vital como lo es el hígado causado por la infección viral y por otra parte la hipoxia e isquemia del tejido en caso de choque. Se ha encontrado que la presencia de ictericia varía entre 12-62% de los pacientes con síndrome de choque por dengue (SCD). (Mohan, Patwari, & Anand, 2000). En un estudio de 1585 casos de dengue diagnosticados por serología se observaron cambios en los niveles de aminotransferasas sobre todo la aspartato aminotransferasa (AST). Estos hallazgos de laboratorio son útiles para el diagnóstico diferencial de la hepatitis aguda, sobre todo donde el dengue es endémico (Mohan et al., 2000) (Nimmannitya et al., 1987).

La infección por dengue y su relación con alteraciones hepáticas fue estudiado en un paciente inmigrante de Bangladesh que vivía en el Reino Unido y presentó una enfermedad febril inespecífica con insuficiencia hepática fulminante acompañada de hipotensión, ascitis, coagulopatía generalizada y trombocitopenia (Lawn et al., 2003). La insuficiencia hepática aguda es descrita como un factor predictor de muerte, el cual debe correlacionarse pronto con la infección.

La pancreatitis aguda es otra manifestación rara de casos de dengue grave. Se han reportado casos de esta enfermedad. Jusuf y col. En 1998, encontraron un caso en una mujer de 24 años en Indonesia, con fiebre por 5 días y hematemesis, con resultados positivos para IgM e IgG para dengue virus, con pancreatitis aguda

y sin ninguna otra causa aparente. Se ha propuesto que el Dengue virus produce inflamación y destrucción de células pancreáticas acinares, lo que genera infiltrado de la respuesta inmune y que a su vez producirá más daño (Gonzalez-Fontal, et al; 2011).

En el 2004 Chen y colaboradores presentaron un caso de una mujer de 66 años con diabetes mellitus, quien consultó por una epigastralgia, náuseas, vómitos, diarrea, y fiebre. Se le diagnosticó pancreatitis aguda, acompañada de disfunción hepática y trombocitopenia. Al mismo tiempo se le diagnosticó DG grado II, infección viral por confirmación serológica (Chen, Perng, Tsai, Lu, & Chen, 2004).

Otro estudio prospectivo evaluó esta anomalía en 148 niños de 5 meses a 14 años que presentaron DG confirmado por serología y aislamiento viral encontrándose el páncreas agrandado en 41 niños a quienes se les encontraron anomalías en los niveles séricos de amilasa y lipasa (Setiawan, Samsi, Wulur, Sugianto, & Pool, 1998).

La colecistitis acalculosa es igualmente reportada en el DG. Los pacientes presentan dolor abdominal superior derecho, fiebre, signo positivo de Murphy y espesor de la vesícula biliar sin cálculos en la ecografía abdominal (Brian & Tan, 2006). Se ha encontrado que el engrosamiento súbito de la pared de la vesícula biliar ocurre por extravasación de plasma esto produce dolor en hipocostado derecho (OPS, 2010)

Un estudio en la India de 27 casos con DG en un Hospital en Chandigarh, mostró que estos pacientes desarrollaron colecistitis acalculosa, en 14 de ellos sin ninguna otra etiología (Sharma et al., 2006). Los efectos fisiopatológicos del dengue en la patología de la colecistitis acalculosa podrían explicarse por la permeabilidad vascular, lo que causa un derrame plasmático y derrame seroso con alto contenido de proteínas, y produce engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (D. Gubler, Kuno, Sather, Velez, & Oliver, 1984).

Se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y el síndrome de choque por dengue (Setiawan, Samsi, Pool, Sugianto, & Wulur, 1995). No se recomienda en estos casos colecistectomía ya que el grosor de la pared vesicular suele regresar a la normalidad, a menos que el paciente presente peritonitis difusa (Gulati & Maheshwari, 2007).

Finalmente, otra de las alteraciones gastrointestinales descritas ha sido la diarrea febril. Se informaron dos pacientes que regresaron de Asia Sudoriental con infección confirmada por Dengue virus y que presentaron diarrea febril más lesiones cutáneas hemorrágicas (Helbok, Dent, Gattringer, Innerebner, & Schmutzhard, 2003).

En ocasiones ha sido frecuente que el DG se confunda con un cuadro de apendicitis. Se reportó un paciente de 13 años de edad con fiebre, dolor abdominal, con desenlace de apendicetomía debido al empeoramiento de sus síntomas abdominales y la temperatura elevada. Al Hallazgo quirúrgico, el apéndice se encontraba normal y el hemograma mostró trombocitopenia con leucopenia. En ese momento se sospechó de DG, el cual fue confirmado por ELISA IgM (McFarlane et al., 2013); (Kumar et al., 2015).

### **3.2.3. Manifestaciones Cardiovasculares atípicas**

La afectación cardíaca y las anomalías cardíacas en asociación con DG han sido previamente reportadas en la literatura, aunque son complicaciones raras (Lee, Liu, & Yang, 2010); (Gulati & Maheshwari, 2007). Se han presentado bloqueos auriculoventriculares, fibrilación auricular y disfunción del nódulo sinusal durante episodios de DG. En el año 2000 se describieron dos casos de niños con infección viral confirmada por bloqueo aurícula-ventricular (AV). Ingresaron en el día 3 y 5 de la enfermedad con hepatomegalia, trombocitopenia y signos de fuga extravascular. La paciente uno presentó además contracción ventricular prematura monofórmica (PVC) (Khongphatthallayothin et al., 2000).

Otros trastornos del ritmo cardíaco reportados son los latidos ventriculares ectópicos luego de un episodio de dengue. Se presentó un caso de fibrilación auricular aguda con una tasa ventricular rápida en un hombre de 62 años con DG quien no tenía cardiopatía estructural (Veloso et al., 2003). Así mismo se informó en un niño de 13 años que desarrolló bradicardia e hipotensión un día después de la recuperación con DG y el electrocardiograma reportó disfunción del nódulo sinusal (Promphan, Sopontammarak, Pruekprasert, Kajornwattanakul, & Kongpattanayothin, 2004).

Más reciente en Pakistán en el año 2013 un niño con serología positiva para Dengue virus, presentó bradicardia persistente con baja tensión arterial, y elevación de las enzimas cardíacas séricas, con resultado de daño miocárdico (Aslam, Aleem, Zahid, & Rahman, 2016).

La mayoría de estas afecciones siguen un curso benigno autolimitado con resolución de la infección. Estas arritmias han sido atribuidas a miocarditis viral, sin embargo, el mecanismo fisiopatológico no ha sido aclarado. Es necesario seguir estudiando estas manifestaciones y complicaciones inusuales para ayudar a estos pacientes en el diagnóstico oportuno.

### **3.2.4. Manifestaciones renales atípicas**

La insuficiencia renal aguda es rara en el DG y se presenta principalmente producto de necrosis tubular aguda inducida por choque. Se reportó por primera vez en Guayana Francesa y se encontraron estas alteraciones renales en el 0,3% de los pacientes. Wiwanitkit en el 2005 clasificó en un estudio, las complicaciones renales como pacientes transitorios agudos, glomerulonefritis reversible, glomerulonefritis crónica irreversible y amiloidosis (Boonpucknavig & Soontornniyomkij, 2003). Y mostró que de 17 casos con insuficiencia renal aguda, el 33% presentaron DG (Wiwanitkit, 2005). Así mismo, se reportó un caso de mioglobinuria en una mujer de 28 años que presentó fiebre, vómitos y mialgia. Al tiempo tuvo anticuerpos IgM/IgG anti Dengue virus positivos, lo que afirma que la insuficiencia renal aguda por etiología viral, puede ser una manifestación de rhabdomiólisis (Gunasekera, Adikaram, Herath, & Samarasinghe, 2000).

El papel del complejo inmune en el desarrollo de la insuficiencia renal en la infección del dengue aún no está claro. Wiwanitkit descubrió que el diámetro del complejo que se forma cuando hay unión antígeno viral- anticuerpo (inmunoglobulina) es mucho menor que el diámetro del glomérulo. Por lo tanto, postuló que el inmunocomplejo sólo puede ser atrapado si una anterior unión glomerular ha causado estrechamiento del diámetro del glomérulo, por lo que concluyó que el complejo inmune no desempeña un papel significativo en la patogénesis de la insuficiencia renal en la infección por Dengue (Wiwanitkit, 2005b).

Así mismo se ha descrito el síndrome urémico hemolítico producto de insuficiencia renal aguda en un reporte de caso en el que la biopsia renal reveló microangiopatía trombótica. Al realizar otros estudios como microscopía electrónica se encontró presencia de estructuras microtubuloreticulares que sugieren una infección viral (Wiersinga et al., 2006).

### **3.2.5. Manifestaciones respiratorias atípicas**

El dengue grave puede terminar en un síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) (Lum, Thong, Cheah, & Lam, 1995). El antígeno del Dengue virus ha sido detectado en las células de revestimiento de los pulmones. El aumento de la permeabilidad de la membrana alveolar capilar produce edema en los alvéolos y espacios intersticiales que conducen a disfunción pulmonar (Lum et al., 1995). El síndrome de choque por dengue (SCD), se ha informado como tercera causa de SDRA en unidades de cuidado intensivo pediátrico de áreas endémicas, un estudio retrospectivo de 8100 ingresos consecutivos desde Junio de 1995 hasta Abril de 1997, evaluaron 21 pacientes con criterios SDRA, encontrando una incidencia de 2.8/1000 ingresos hospitalarios (Goh, Chan, Lum, & Roziah, 1998).

La intervención temprana de la perfusión tisular adecuada es imprescindible para prevenir la progresión del síndrome de choque por dengue (SCD), a SDRA. Sin embargo, se debe tener el mismo cuidado con la infusión excesiva de líquidos después de un reemplazo de volumen adecuado porque la carga de fluido puede dar como resultado SDRA. También se ha reportado hemorragia pulmonar con o sin hemoptisis en el DG pero son más infrecuentes (Liam, Yap, & Lam, 1993).

### **3.2.6. Complicaciones Linforeticulares atípicas**

El antígeno de Dengue virus se ha encontrado en gran parte de las células del bazo, timo y los ganglios linfáticos. La linfadenopatía cuando se cursa con DG se puede observar hasta en la mitad de los casos y la esplenomegalia de forma irregular en niños pequeños. Ruptura esplénica e infarto linfático son las principales complicaciones asociadas a DG, aunque han sido descritos como signos raros. El bazo que frecuentemente es congestivo, presenta hematomas subcapsulares en el 15% de los casos. Esto fue descrito por primera vez hace muchos años en Tailandia como una complicación poco frecuente (Bhamarapavati, Tuchinda, & Boonyapaknavik, 1967).

En el 2013 se reportó en un estudio con 91 niños diagnosticados con DG que el 39,78% presentaron encefalopatía seguida de manifestaciones hemorrágicas e infección del tracto respiratorio superior. Se observó esplenomegalia en 48,4% niños (Arshad et al., 2015). Anteriormente también ha sido documentada esta complicación en el 2003 con un reporte de caso de ruptura esplénica espontánea de un paciente que sufrió DG en el último brote ocurrido en Brasil (Miranda, Miranda, & Rolland, 2003). En el enfoque clínico se debe tener muy en cuenta este tipo de complicaciones en áreas endémicas ya que un número importante de pacientes que cursan con DG atípico pueden corresponder a casos fatales. Un caso de ruptura esplénica puede no ser diagnosticado debido a una mala interpretación por el síndrome de choque por dengue (SCD).

Se ha descrito por último un caso de infarto de ganglios linfáticos en asociación con coagulación intravascular diseminada en un caso con serología positiva para dengue (Rao, Loya, Ratnakar, & Srinivasan, 2005).

### **3.2.7. Complicaciones musculoesqueléticas atípicas:**

La invasión directa del músculo por el virus no ha sido demostrada. Sin embargo, se cree que una posible causa son las citoquinas miotóxicas, particularmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Estudios de muestras de biopsia muscular han revelado una serie de hallazgos de infiltrado linfocítico leve a focos de mionecrosis severa (Malheiros, Oliveira, Schmidt, Lima, & Gabbai, 1993). La rabdomiólisis puede conducir a insuficiencia renal aguda y trastornos electrolíticos, si no se reconoce. Sin embargo, si se reconoce tempranamente, estas complicaciones pueden ser fácilmente prevenibles.

En los pacientes con dengue y esta complicación, se eleva generalmente la creatinina fosfoquinasa así como la electromiografía y la biopsia muscular son compatible con la miositis (Misra, Kalita, Syam, & Dhole, 2006). Kalita y colaboradores han señalado que, en un área endémica con dengue, la cuadriplejía motora acuosa aguda relacionada con el dengue por miositis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de parálisis flácida aguda (Kalita, Misra, Mahadevan, & Shankar, 2005). Las mialgias asociadas con el dengue son generalmente de corta vida, pero se han reportado mialgias prolongadas después de la resolución de la infección (Finsterer & Kongchan)

### **3.3. EL DENGUE EN COLOMBIA**

En Colombia como en el resto de países endémicos, el espectro clínico del dengue tan variado explica la diversidad de cuadros clínicos que pueden encontrarse en una población durante una epidemia, pues algunos pacientes (la mayoría) estarán con sintomatología leve y erróneamente ni siquiera buscarán atención médica; otros tendrán síntomas inespecíficos (oligosintomáticos) y otros estarán muy afectados, con gran postración y quizás con una evolución desfavorable, deterioro clínico y muerte (OPS, 2010).

Esta enfermedad representa un problema prioritario en salud pública debido múltiples factores entre ellos, la reemergencia e intensa transmisión viral con tendencia creciente, el comportamiento de ciclos epidémicos cada vez más cortos, el aumento en la frecuencia de brotes de dengue grave y otras formas graves de la enfermedad, la circulación simultánea de los cuatro serotipos, la infestación por *Aedes aegypti* del más del 90% del territorio nacional situado por debajo de los 2.200 m.s.n.m., la urbanización de la población por problemas de desplazamiento forzado tanto por violencia como desastres naturales en el país, pone en riesgo a aproximadamente 25 millones de personas que habitan en zonas urbanas con transmisión de esta enfermedad (OPS, 2010).

La carga de la enfermedad en el país genera una pérdida promedio anual estimada de 3900 años de vida saludable ajustados por discapacidad (AVAD) y en los últimos 20 años se ha estimado que se han perdido 57.017 AVAD (Castro et al; 2015). La razón obedece al impacto de esta enfermedad en los costos del sistema de salud en gran parte por el aumento de las formas clínicas graves.

De esta forma, el dengue es una de las patologías infecciosas con mayor impacto en Colombia y constituye un evento cuya vigilancia, prevención y control revisten especial interés en salud pública. El comportamiento epidemiológico de la enfermedad en las últimas décadas ha sido ascendente; caracterizado por aumento exponencial de las áreas endémicas en las diferentes décadas. Su comportamiento cíclico se ha caracterizado por picos epidémicos cada tres o cuatro años, relacionados con el reingreso de nuevos serotipos al país (OPS, 2010).

En el año 2012 se informó de brotes en gran parte del país; 11 departamentos estuvieron en situación de emergencia durante la época estacional principalmente en Amazonas, Bolívar, Caquetá, Cauca, Cesar, Córdoba, Huila, Guajira, Meta, Putumayo, y Sucre (INS, boletín epidemiológico No. 6). Los departamentos que históricamente han sufrido mayor transmisión de dengue en el país son: Atlántico, Santander, Norte de Santander, Valle del Cauca, Antioquia, Tolima, Huila, Casanare, Arauca y Cundinamarca, entre ellos se distribuye más del 60% de los casos notificados anualmente en lo que ha transcurrido del presente siglo (OPS, 2010).

Llama la atención entre todos los brotes del país el Departamento de Huila, el cual ha sido azotado en los últimos años por esta enfermedad. En el 2010 se notificaron con 4372 personas infectadas por dengue y de estas 1004 desarrollaron dengue grave. Así mismo ocurrió en Arauca en este mismo año con 2422 casos de dengue y 70 casos de dengue grave, afectando principalmente los municipios de Tame, Fortul, Saravena, Arauquita y Cravo Norte (Ver Tabla No. 2).

El siguiente brote como bien se ha definido en el curso natural de estas epidemias, nuevamente surgió en el año 2013 con un aumento de casos de dengue grave, lo que sugiere la necesidad de controlar estas epidemias dado el impacto clínico por un episodio secundario. Para el año 2015 disminuyeron los casos graves, posiblemente a las acciones de intervención en políticas de salud pública o bien a un subregistro en la notificación de estos (INS, SIVIGILA-2013)

El 80% de los Municipios del Departamento de Arauca, se ubican en un patrón meso endémico, con circulación del vector *Aedes aegypti* y los cuatro serotipos del Dengue virus; dos Municipios se encuentran con patrón hiperendémico y solo un Municipio, del total de siete, representa patrón hipoendémico lo que significa que la presentación clínica de casos para esta patología tiene alta incidencia, así mismo, la presentación clínica de morbimortalidad de casos atípicos (INS, SIVIGILA-2013).

<b>AÑO</b>	<b>CASOS DE DENGUE</b>	<b>CASOS DE DENGUE GRAVE</b>
2010	2422	70
2011	116	9
2012	477	33
2013	1013	98
2014	704	21
2015	726	10
<b>TOTAL</b>	<b>5458</b>	<b>241</b>

Tabla No. 2. Casos de Dengue y Dengue grave en el Departamento de Arauca durante los años 2010-2015. Fuente INS-Sivigila

El Departamento de Arauca ha sido víctima de importante violencia, abandono del Estado y carencia de apoyo económico. El impacto de esta enfermedad en este Departamento necesita articular apoyo de medidas preventivas para disminuir significativamente los casos graves de dengue que son en últimas, los que más le cuestan a la salud. Como queda explícito en la tabla No. 2, el año 2013 a pesar de notificar menos casos de dengue, el diagnóstico de dengue grave fue mayor a la epidemia de 2010 por lo que resulta importante profundizar sobre este tema ya que es conocido que la fisiopatología de esta enfermedad es variable, tiende a ser complejo el diagnóstico con otros síndromes febriles, y sobre todo representa una alta morbimortalidad.

Se han descrito también sintomatologías atípicas o de poca frecuencia reportadas como manifestaciones inusuales producto de una infección por dengue grave. La hepatitis o hepatopatía, que conduce a falla hepática aguda; encefalitis o encefalopatía, expresada frecuentemente en alteraciones de la conciencia (coma), a veces también con convulsiones; miocarditis o miocardiopatía, que se manifiesta como hipocontractilidad miocárdica con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y posible insuficiencia cardíaca; así como nefritis o nefropatía que puede ser causa de insuficiencia renal aguda o puede afectar selectivamente a la función de reabsorción propia del túbulo renal distal y de esa manera contribuir al aumento de líquido del espacio extravascular (Méndez & González, 2006).

Desafortunadamente, en Colombia han sido poco estudiadas estas manifestaciones atípicas, por lo que debido a la desinformación actual por los entes reguladores se describirán los casos actualmente registrados por estudios individuales en el país.

### **3.3.1. Reporte de casos por manifestaciones atípicas producidas por la infección Dengue virus en Colombia**

Manifestaciones clínicas inusuales como hepatitis, encefalitis, miocarditis e incluso la muerte podrían estar asociadas a las formas graves de síndrome de choque por dengue (SCD).

En un estudio en el Hospital Universitario de Neiva se realizó un estudio descriptivo en niños de 13 años que ingresaron al hospital desde el 2000 al 2006 y que presentaron DG. De 1448 niños 338 ingresaron a la UCI pediátrica y se produjeron 15 muertes. Todos presentaron síntomas gastrointestinales y signos de fuga vascular. Nueve pacientes murieron como consecuencia de miocarditis aguda con alteraciones del ritmo cardíaco, de las cuales dos tenían elevadas transaminasas séricas; Tres murieron por hepatitis aguda y tres murieron con coagulación vascular diseminada (Doris Martha Salgado et al., 2008).

Así mismo, entre el 2005 y 2006 se analizaron 102 pacientes con diagnóstico de DG basado en criterios de la OMS para identificar la frecuencia de miocarditis. Se encontró que el 10,7% de los niños presentaron esta anomalía. En el electrocardiograma (EKG), dos pacientes presentaron taquiarritmias, uno tipo supraventricular y otro ventricular, el resto mostró bradicardia sinusal con trastornos de repolarización y bajos voltajes. El ecocardiograma se realizó en 50 % de los niños, encontrándose derrame pericárdico grado I-II. Un paciente presentó desenlace fatal (Doris M Salgado, Panqueba, Castro, R.Vega, & Rodríguez, 2009).

En el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Santander se estudiaron 913 niños con diagnóstico de Dengue grave en el periodo de 1992 al 2004 y se encontró que las manifestaciones inusuales más frecuentes fueron las hepáticas (27%), neurológicas (25%), abdomen agudo (11%), pulmonares (9%), cardíacas (8%), renales (7%), síndrome hemofagocítico (2.5%) y pancreatitis aguda (1%). En este estudio 10 pacientes fallecieron. (Méndez & González, 2006).

El Hospital Universitario del Valle mediante una investigación de los casos hospitalizados por DG, se analizaron 99 pacientes entre los meses de enero de 1990 y noviembre de 1992. En todos los confirmados con DG se presentó hepatomegalia y hemoconcentración. Así mismo abdomen agudo como un síntoma de mayor severidad y su presencia por igual en adultos y en niños (Rosso et al; 2014).

En el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena se llevó a cabo un estudio desde Enero de 2006 a Diciembre de 2011, con el fin de describir las manifestaciones clínicas atípicas presentadas en este periodo en una población infantil. Las manifestaciones inusuales encontradas en orden de frecuencia fueron: hepáticas 73%, colecistitis alitiásica 23% y pancreatitis aguda 4% (Stave Salgado et al; 2012).

Finalmente, en un centro de referencia cardiovascular de Colombia encontró que el 50% de los pacientes con DG que presentaron enfermedades cardiovasculares no tenían antecedentes previos. Los trastornos del ritmo fueron la manifestación cardíaca más frecuente (42,8%), entre ellos la fibrilación auricular de novo (14,2%), el bloqueo auriculoventricular completo y transitorio (14,2%), la bradicardia sinusal concomitante con derrame pericárdico (14,2%) y la disfunción ventricular leve (28,5%); un paciente presentó un síndrome coronario agudo con elevación de ST durante la infección y dos descompensaciones agudas de insuficiencia cardíaca. No se reportaron muertes (G, Roncancio, González, & Fortich, 2013).

Existe poca información acerca de las consecuencias potenciales de la infección por dengue en regiones altamente endémicas. Se necesita que las entidades responsables de la vigilancia epidemiológica tomen en cuenta que conforme pasan los años, estos brotes cobran más vidas y por lo tanto se hace necesario documentar muy bien el curso natural de la enfermedad incluso en sus manifestaciones más infrecuentes.

#### **4. CONCLUSIÓN**

Las manifestaciones atípicas producto de la infección con Dengue virus cada vez son más frecuentemente reportadas. Los mecanismos inmunopatológicos amplios del virus le permiten diversificar sus cuadros clínicos dando como resultado una gran cantidad de manifestaciones clínicas que desafortunadamente si no son correlacionadas a tiempo pueden producir desenlaces fatales. La OMS precisa en sus guías un adecuado manejo tanto de prevención primaria orientado a la erradicación del vector, como secundaria con el oportuno manejo y enfoque clínico para evitar muertes por dengue grave. Queda manifiesto en esta revisión que la población infantil es blanco de esta infección viral y que la prevención debe estar bien enfocada a disminuir la transmisión vectorial con el fin de proteger la población en riesgo. Finalmente, Colombia ha descrito importantes casos de manifestaciones inusuales que se correlacionan con lo estudiado y encontrado en otras regiones endémicas, pero esto no es suficiente ya que no se encuentran descritas y estudiadas a profundidad estos eventos los cuales tienen gran importancia epidemiológica y pueden advertir sobre el manejo oportuno de casos en zonas altamente endémicas del país.

## 5. REFERENCIAS

- Artículo revista virtual, Arshad, K., Sheikh, S., Naqvi, S. U., Sarwar, I., Javaid, S., Asghar, M., & Butt, M. A. (2015). FREQUENCY OF SPLENOMEGALY IN DENGUE FEVER IN CHILDREN. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 27(2), 356-359.
- Artículo revista virtual, Aslam, M., Aleem, N. A., Zahid, M. F., & Rahman, A. J. (2016). Unusual Presentation of Dengue Fever: A child with acute myocarditis. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 16(1), e101-104. doi:10.18295/squmj.2016.16.01.019.
- Artículo revista virtual. Assir, M. Z., Jawa, A., & Ahmed, H. I. (2012). Expanded dengue syndrome: subacute thyroiditis and intracerebral hemorrhage. *BMC Infect Dis*, 12, 240. doi:10.1186/1471-2334-12-240.
- Artículo revista virtual Bhamarapravati, N., Tuchinda, P., & Boonyapaknavik, V. (1967). Pathology of Thailand haemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 61(4), 500- 510.
- Artículo revista virtual. Boonpucknavig, V., & Soontornniyomkij, V. (2003). *Pathology of renal diseases in the tropics*. Paper presented at the Seminars in nephrology.
- Artículo revista virtual. Brian, K., & Tan, S. G. (2006). Case of dengue virus infection presenting with acute acalculous cholecystitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 21(5), 923-924.
- Castro, R. R. Costos del dengue en Colombia (2010-2012). Impacto en salud pública.[Fecha de consulta: 29 de abril de 2015].
- Chen, T.-C., Perng, D.-S., Tsai, J.-J., Lu, P.-L. & Chen, T.-P. (2004). Dengue hemorrhagic fever complicated with acute pancreatitis and seizure. *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi*, 103(11), 865-868.
- Chye, J. K., Lim, C. T., Ng, K. B., Lim, J. M. George, R., & Lam, S. K. (1997). Vertical transmission of dengue. *Clinical Infectious Diseases*, 25(6), 1374-1377.
- Finsterer, J., & Kongchan, K. Severe, persisting, steroid-responsive Dengue myositis. *Journal of Clinical Virology*, 35(4), 426-428. doi:10.1016/j.jcv.2005.11.010
- G, C. S., Roncancio, G., González, N., & Fortich, F. (2013). Manifestaciones cardiacas del dengue. Reporte de una serie de casos durante la epidemia colombiana de 2010. *Revista Colombiana de Cardiología*, 20(6), 366-369. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0120-5633(13)70085-8
- George, R., Lum, L. C., Gubler, D., & Kuno, G. (1997). Clinical spectrum of dengue infection. *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. New York: CAB International, 89-113.
- Goh, A. Y. T., Chan, P. W. K., Lum, L. C. S., & Roziyah, M. (1998). Incidence of acute respiratory distress syndrome: a comparison of two definitions. *Archives of Disease in Childhood*, 79(3), 256-259. doi:10.1136/adc.79.3.256
- Gonzalez-Fontal, G. R., & Henao-Martinez, A. F. (2011). Dengue hemorrhagic fever complicated by pancreatitis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15(5), 490-492.
- Gubler, D., Kuno, G., Sather, G. Velez, M., & Oliver, A. (1984). Mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 33(1), 158-165.
- Gubler, D. J., & Clark, G. G. (1995). Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerging infectious diseases*, 1(2), 55.
- Gulati, S., & Maheshwari, A. (2007). Atypical manifestations of dengue. *Tropical Medicine & International Health*, 12(9), 1087-1095.
- Gunasekera, H., Adikaram, A., Herath, C. & Samarasinghe, H. (2000). Myoglobinuric acute renal failure following dengue viral infection. *Ceylon Medical Journal*, 45(4).
- Helbok, R., Dent, W., Gattringer, K., Innerebner, M., & Schmutzhard, E. (2003). Imported Dengue fever presenting with febrile diarrhoea: report of two cases. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 116, 58-60.
- Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Dengue. 11. Junio de 2014. Versión 03. 1-24.

- Jusuf, H., Sudjana, P., Djumhana, A., & Abdurachman, S. (1998). DHF with complication of acute pancreatitis related hyperglycemia: a case report.
- Kalita, J., Misra, U., Mahadevan, A., & Shankar, S. (2005). Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis
- Kho, L., Wulur, H., Jahja, E., & Gubler, D. (1981). Dengue hemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 12(1), 83.
- Khongphatthallayothin, A., Chotivitayatarakorn, P. Somchit, S., Mitprasart, A., Sakolsattayadorn, S., & Thisyakorn, C. (2000). Morbitz type I second degree AV block during recovery from dengue hemorrhagic fever.
- Kumar, L., Singh, M., Saxena, A., Kolhe, Y., Karande, S. K., Singh, N. Meena, R. (2015). Unusual Presentation of Dengue Fever Leading to Unnecessary Appendectomy. *Case Rep Infect Dis*, 2015, 465238. doi:10.1155/2015/465238
- Kunishige, M., Mitsui, T., Tan, B., Leong, H., Takasaki, T., Kurane. Matsumoto, T. (2004). Preferential gray matter involvement in dengue myelitis. *Neurology*, 63(10), 1980-1981.
- Lawn, S. D., Tilley, R., Lloyd, G., Finlayson, C., Tolley, H., Newman, P. Harrison, T. S. (2003). Dengue Hemorrhagic Fever with Fulminant Hepatic Failure in an Immigrant Returning to Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases*, 37(1), e1-e4. doi:10.1086/375601
- Lee, K., Lee, W.-H., Liu, J.-W., & Yang, K. D. (2010). Acute myocarditis in dengue hemorrhagic fever: a case report and review of cardiac complications in dengue-affected patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(10), e919-e922.
- Liam, C., Yap, B., & Lam, S. (1993). Dengue fever complicated by pulmonary haemorrhage manifesting as haemoptysis. *Journal of tropical medicine and hygiene*, 96(3), 197-200.
- Lum, L., Lam, S., Choy, Y., George, R., & Harun, F. (1996). Dengue encephalitis: a true entity? *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 54(3), 256-259.
- Lum, L., Thong, M., Cheah, Y., & Lam, S. (1995). Dengue-associated adult respiratory distress syndrome. *Annals of tropical paediatrics*, 15(4), 335-339.
- Malheiros, S. M. F., Oliveira, A. S. B., Schmidt, B., Lima, J. G. C., & Gabbai, A. A. (1993). Dengue: muscle biopsy findings in 15 patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 51, 159-164.
- McFarlane, M. E. Plummer, J. M., Leake, P. A., Powell, L., Chand, V., Chung, S., & Tulloch, K. (2013). Dengue fever mimicking acute appendicitis: A case report. *Int J Surg Case Rep*, 4(11), 1032-1034. doi:10.1016/j.ijscr.2013.08.017
- Méndez, Á., & González, G. (2006). Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*, 26, 61-70.
- Miagostovich, M. P., Ramos, R., Nicol, A., Nogueira, R., Cuzzi-Maya, T., Oliveira, A. V. Schatzmayr, H. (1996). Retrospective study on dengue fatal cases. *Clinical neuropathology*, 16(4), 204-208.
- Miagostovich, M. P., Santos, F. B. d., Simone, T. S. d., Costa, E. V., Filippis, A. M. B., Schatzmayr, H. G., & Nogueira, R. M. R. (2002). Genetic characterization of dengue virus type 3 isolates in the State of Rio de Janeiro, 2001. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35, 869-872.
- Miranda, L. E. C. Miranda, S. J. C., & Rolland, M. (2003). Case report: spontaneous rupture of the spleen due to dengue fever. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 7, 423-425.
- Misra, U. Kalita, J., Syam, U. & Dhole, T. (2006). Neurological manifestations of dengue virus infection. *Journal of the Neurological Sciences*, 244(1), 117-122.
- Ministerio Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Organización Panamericana de la Salud. (2010). Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue. Bogotá. Colombia.: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20cl%C3%ADnica%20integral%20del%20paciente%20con%20dengue.pdf>.
- Mohan, B. Patwari, A. K., & Anand, V. K. (2000). Brief report. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *Journal of Tropical Pediatrics*, 46(1), 40-43. doi:10.1093/tropej/46.1.40
- Nimmannitya, S., Kalaayanarooj, S., & Nisalak, A. (1990). *Second attack of dengue hemorrhagic fever*. Paper presented at the Proceedings of the International Symposium on Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Bangkok.
- Nimmannitya, S., Thisyakorn, U., & Hemsrichart, V. (1987). Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 18(3), 398-406.
- OPS, O. (2010). Guía para atención clínica integral del paciente con Dengue. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social.
- OPS, O. (2016). Número de casos de Dengue y Dengue grave en las Américas. (SE 47).

- Palma-da Cunha-Matta, A., Soares-Moreno, S. A., Cardosode Almeida, A., Aquilera-de Freitas, V., & Carod-Artal, F. J. (2004). Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol*, 39, 233-7.
- Pancharoen, C. & Thisyakorn, U. (2001). Neurological manifestations in dengue patients.
- Patey, O., Ollivaud, L., Breuil, J., & Lafaix, C. (1993). Unusual neurologic manifestations occurring during dengue fever infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 48(6), 793-802.
- Phu Ly, M. H., Takamatsu, Y., Nabeshima, T., Pham Hoai, L. L., Pham Thi, H., Dang Thi, D., Hasebe, F. (2015). Isolation of dengue serotype 3 virus from the cerebrospinal fluid of an encephalitis patient in Hai Phong, Vietnam in 2013. *J Clin Virol*, 70, 93-96. doi:10.1016/j.jcv.2015.07.295
- Promphan, W., Sopontammarak, S., Pruekprasert, P., Kajornwattanakul, W., & Kongpattanayothin, A. (2004). Dengue myocarditis.
- Rao, I. S., Loya, A. C., Ratnakar, K., & Srinivasan, V. (2005). Lymph node infarction—a rare complication associated with disseminated intra vascular coagulation in a case of dengue fever. *BMC clinical pathology*, 5(1), 1.
- Rosso, F., de Meza, M. T. R., Alzate, A., Muñoz, J., & Moreno, C. H. (1994). Dengue hemorrágico en el Hospital Universitario del Valle, 1990-1992. *Colombia Médica*, 25(1), 10-14.
- Salgado, D. M., Panqueba, C. A., Castro, D., R. Vega, M., & Rodríguez, J. A. (2009). Miocarditis en Niños con Fiebre por Dengue Hemorrágico en un Hospital Universitario de Colombia. *Revista de Salud Pública*, 11, 591-600.
- Salgado, D. M., Panqueba, C. A., Vega, M. R., Garzón, M., Castro, D., & Rodríguez, J. A. (2008). Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Infectio*, 12, 21-27.
- Setiawan, M. W., Samsi, T. K., Pool, T. N., Sugianto, D., & Wulur, H. (1995). Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: an ultrasonographic study. *Journal of clinical ultrasound*, 23(6), 357-362.
- Setiawan, M. W., Samsi, T. K., Wulur, H., Sugianto, D., & Pool, T. N. (1998). Epigastric pain and sonographic assessment of the pancreas in dengue hemorrhagic fever. *Journal of clinical ultrasound*, 26(5), 257-259.
- Sharma, N., Mahi, S., Bhalla, A., Singh, V., Varma, S., & Ratho, R. K. (2006). Dengue fever related acalculous cholecystitis in a North Indian tertiary care hospital. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 21(4), 664-667.
- Stave Salgado, K., Galvis, H., & Rafael, E. (2012). Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de enero de 2006 a diciembre de 2011 (Doctoral dissertation).
- Soares, C. N., Faria, L. C., Peralta, J. M., de Freitas, M. R. G., & Puccioni-Sohler, M. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 249(1), 19-24. doi:10.1016/j.jns.2006.05.068
- Solomon, T., Dung, N. M., Vaughn, D. W., Kneen, R., Thao, L. T. T., Raengsakulrach, B. White, N. J. Neurological manifestations of dengue infection. *The Lancet*, 355(9209), 1053-1059. doi:10.1016/S0140-6736(00)02036-5
- Tomar, L. R., Mannar, V., Pruthi, S., & Aggarwal, A. (2015). An Unusual Presentation of Dengue Fever: Association with Longitudinal Extensive Transverse Myelitis. *Perm J*, 19(4), e133-135.
- Veloso, H. H., Ferreira Júnior, J. A., Paiva, J. M. B. d., Honório, J. F., Bellei, N. C. J., & Paola, A. A. V. d. (2003). Acute atrial fibrillation during dengue hemorrhagic fever. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 7, 418-422.
- Wiersinga, W. J., Scheepstra, C. G., Kasanardjo, J. S., de Vries, P. J., Zaaijer, H., & Geerlings, S. E. (2006). Dengue Fever–Induced Hemolytic Uremic Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 43(6), 800-801. doi:10.1086/507111
- Withana, M., Rodrigo, C., Chang, T., Karunanayake, P., & Rajapakse, S. (2014). Dengue fever presenting with acute cerebellitis: a case report. *BMC Res Notes*, 7, 125. doi:10.1186/1756-0500-7-125
- Wiwanitkit, V (2005a). Letter to the Editor: Acute Renal Failure in the Fatal Cases of Dengue Hemorrhagic Fever, a Summary in Thai Death Cases. *Renal Failure*, 27(5), 647-647.
- Wiwanitkit, V. (2005b). Letter to the Editor: Immune Complex: Does It Have a Role in Pathogenesis of Renal Failure in Dengue Infection. *Renal Failure*, 27(6), 803-804. doi:10.1080/08860220500244914.