

## Caracterización clínica del brote epidémico de dengue en el Hospital Militar Central "Luis Díaz Soto"

### Clinical characterization of an epidemic dengue outbreak in "Luis Díaz Soto" central military hospital

MSc. Odalys Carolina González Sotolongo; Dr. C. Ángel Arpa Gámez

Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** ante un paciente febril, la sospecha de dengue depende de los elementos clínicos, por lo que debe existir un claro dominio de los síntomas y signos que caracterizan esta enfermedad.

**Objetivo:** determinar el patrón febril que caracteriza a estos pacientes, al definir los síntomas y signos más frecuentes y caracterizar el movimiento de los parámetros hematológicos empleados.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo. Se incluyeron pacientes ingresados con sospecha de dengue en la sala del Hospital Militar Central "Luis Díaz Soto", de noviembre de 2013 a febrero 2014. Se dividieron en dos grupos según fuera positiva o no la prueba de IgM (IgM+, IgM-). Se compararon ambos grupos de acuerdo a variables clínicas y de laboratorio.

**Resultados:** se estudiaron 75 pacientes; 38 resultaron positivos para IgM. La fiebre en el grupo IgM+ duró como promedio 3,3 días (desviación estándar de 1,11) contra 2,9 días en el grupo IgM- (desviación estándar 1,44). La curva febril fue semejante en ambos grupos. La cefalea (38 casos, 100 %), el dolor retro-orbitario (28 casos, 73,7 %) y las artromialgias (34 casos, 89,5 %) fueron más frecuentemente observados entre los pacientes con dengue. La prueba del lazo positiva (12 casos, 31,6 %) fue el único signo que mostró un predominio entre los casos con dengue. El conteo de leucocitos y plaquetas fue menor en los pacientes IgM+.

**Conclusiones:** la fiebre tuvo un comportamiento indistinguible de otras virosis inespecíficas. La prueba del lazo fue el único elemento clínico significativamente asociado al dengue. El conteo de leucocitos y plaquetas presentó valores inferiores entre los pacientes con dengue.

**Palabras clave:** dengue, dengue clásico, fiebre por dengue, diagnóstico clínico.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** when faced with a febrile patient, the suspicion of dengue depends on the clinical elements, so it is necessary to have good knowledge of the symptoms and signs of this disease.

**Objective:** to determine the febrile pattern of these patients, to define the most frequent symptoms and signs and to characterize the shift of the hematological parameters.

**Methods:** a retrospective, observational and cross-sectional study was conducted. It included those patients admitted to "Luis Díaz Soto" military hospital wards, who were suspected of dengue in the period of November 2013 to February 2014. They were divided into 2 groups according to the positivity or negativity results of the IgM testing (IgM+, IgM-). Both groups were compared on account of clinical and laboratory variables.

**Results:** seventy five patients were tested; 38 showed positive to IgM. The IgM-positive group fever lasted 3.3 days as average (SD 1.11) compared to that of the IgM-negative group with 2.9 days (SD 1.44). The febrile curve was similar in both groups. Headache (38 cases, 100%), retrorbital pain (28, 73.7%) and arthromyalgia (34, 89.5%) were the most frequently observed symptoms. The positive tourniquet test was the only predominant sign in these patients. The leukocyte and platelet count was lower in IgM-positive patients.

**Conclusions:** fever behaved in a similar way as in other unspecific virus epidemics. The Rumpel-Leede tourniquet test was the only clinical element that significantly related to dengue. The leukocyte and platelet counts were lower in dengue patients.

**Keywords:** dengue, classical dengue, dengue fever, clinical diagnosis.

---

## INTRODUCCIÓN

Tal como lo define un artículo de revisión recientemente publicado, el dengue es una infección viral sistémica, autolimitada, transmitida por mosquitos.<sup>1</sup> Se estima que ocurren alrededor de 50 millones de infecciones al año en más de 100 países.<sup>2</sup> La causa de su expansión global ha sido la eficiente dispersión del vector transmisor, el mosquito *Aedes aegypti*. Surgió en África y fue llevado a las Américas durante el comercio de esclavos de los siglos XVI al XIX, se extendió a Asia durante los intercambios comerciales en los siglos XVIII y XIX y por el resto del mundo a través de los viajes y el comercio en los últimos 50 años.<sup>3</sup> La transmisión se ha visto reforzada al sumarse otro vector, el *Aedes albopictus*.<sup>4</sup>

El dengue es causado por un virus RNA, perteneciente al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Existen 4 serotipos (1 al 4). Dentro de cada serotipo, existen múltiples genotipos que confieren diferencias antigénicas sutiles entre los genotipos del mismo serotipo. Pero estas no son clínicamente relevantes, puesto que la infección

---

humana con un serotipo confiere inmunidad serotipoespecífica de por vida, pero solamente inmunidad cruzada breve entre serotipos.<sup>5</sup>

En el 80 % de los individuos infectados se ha detectado la presencia de anticuerpos IgM específicos entre el día 5 y 10, y en el 99 % de los pacientes estos persisten hasta dos o tres meses después de la infección. La respuesta mediada por IgG hacia la infección por el virus puede perdurar durante décadas.<sup>6,7</sup> Los anticuerpos generados son específicos, pero en las formas graves se presenta reactividad cruzada con los diferentes serotipos.

Clínicamente el dengue varía desde una enfermedad asintomática a formas graves y mortales. Luego de un período de incubación que varía de 3 a 7 días, el cuadro clínico comienza de forma súbita y transcurre por tres fases. Una fase febril que se acompaña de los síntomas y signos típicos de la enfermedad y dura de 3 a 7 días. Le sigue la fase crítica, la cual coincide con la defervescencia, alrededor del 4° al 6° día y durante el cual pueden aparecer las complicaciones graves de la enfermedad. Finalmente la fase de recuperación o convalecencia, en la cual puede persistir un cuadro de astenia y debilidad que se prolonga varias semanas. De acuerdo a las guías propuestas por la OMS,<sup>8,9</sup> se considera un caso de dengue ante cualquier paciente con fiebre alta de inicio súbito que se acompañe de al menos dos de los síntomas o signos considerados como típicos.<sup>10</sup>

Cuba se ha visto afectada por varios brotes epidémicos de dengue en los últimos 30 años y en la actualidad parece haberse constituido en una enfermedad endémica. Esto obliga a elevar la preparación del personal médico alrededor de este tema.

Si se tiene en cuenta que no se dispone en estos momentos a nivel de la atención primaria de salud de un medio diagnóstico inmediato para definir cada caso, se comprende entonces que los elementos clínicos son los únicos medios de que dispone el médico para el diagnóstico. Cobra entonces mayor importancia el dominio del espectro sintomático de esta entidad. Pero no solamente a través del estudio de las publicaciones procedentes de otras latitudes, sino especialmente en las particularidades con que se presenta en nuestro contexto.

A partir de esta situación problemática, se deriva un problema científico: cómo es el comportamiento clínico del dengue entre los pacientes que acuden a la institución hospitalaria cede de este estudio, por lo que el objetivo esta investigación es determinar el patrón febril que caracteriza a estos pacientes, definir los síntomas y signos más frecuentes y caracterizar el movimiento de los parámetros hematológicos empleados

## MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional analítico, de corte transversal y retrospectivo. Se incluyeron los 75 pacientes ingresados con sospecha de dengue en las salas habilitadas al efecto en el Hospital "Dr. Luis Díaz Soto" en el período comprendido de noviembre de 2013 a febrero de 2014.

Se escogieron todos los pacientes ingresados en el período señalado, por lo que no se empleó ninguna técnica de muestreo. Los pacientes fueron reclutados para el estudio al concluir su ingreso en las salas de hospitalización, luego de explicarles las características del estudio y obtener su consentimiento. Se obtuvieron variables clínicas (temperatura diaria, otros síntomas o signos) y humorales (hematocritos, leucocitos, plaquetas).

Días después se recogió en el Departamento de Microbiología el resultado de la IgM realizada al 6º día de fiebre. Con los resultados de esta prueba se conformaron dos grupos: IgM+ e IgM-. Todas las variables fueron comparadas entre ambos grupos.

Los resultados fueron presentados en forma de tablas o gráficos según convenía. Se aplicó estadística descriptiva según correspondía; es decir, media (X) y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y frecuencia absoluta y relativa para las cualitativas. Con las medias de las temperaturas diarias y de conteo de leucocitos y plaquetas se conformaron curvas. Se aplicó prueba de correlación de Pearson para comparar algunas variables cuantitativas. Se compararon las variables cualitativas entre ambos grupos a través de la prueba de chi-cuadrado y las cuantitativas a través de la t de Student. Se aceptó un error alfa de 0,05.

## RESULTADOS

De los 75 pacientes que ingresaron en el período señalado en las salas habilitadas para el ingreso de los casos sospechosos de dengue, 38 resultaron positivos para IgM (IgM+) y 37 negativos (IgM-). Debe señalarse que ninguno de los pacientes incluidos en el estudio debió ser trasladado a otras salas o servicios por elementos de alarma o gravedad; todos concluyeron su ingreso en las salas de dengue, por lo que al egreso fueron diagnosticados como "casos sospechoso de dengue (Grupo I)".

Las características sociodemográficas de ambos grupos son presentadas en la tabla 1. La edad promedio de toda la población estudiada fue de 21,6 años (DE= 6,87). El grupo con IgM+ fue algo mayor (media de 22,6 años con una DE de 9,08) que el IgM- (media de 20,6 años con una DE = 3,19), aunque tal diferencia no fue estadísticamente significativa (p:0,213).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de los grupos de estudio

Característica	IgM+ (n:38)		IgM- (n:37)		Todos (n:75)	
	X	DE	X	DE	X	DE
Edad (años)	22,6*	9,08	20,6*	3,19	21,6	6,87
	No.	%	No.	%	No.	%
Sexo (masculino)	33	86,8	30	81,1	63	84,0
Tez (blanca)	21	55,3	15	40,5	36	48,0

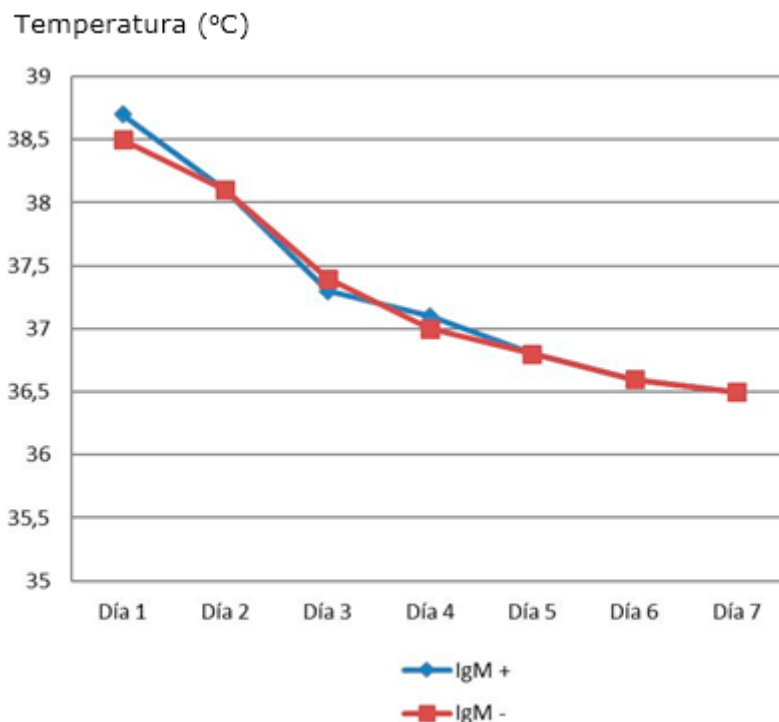
X: media; DE: desviación estándar;(\*) p:0,213

El sexo predominante en ambos grupos fue el masculino con 33 sujetos en el grupo IgM+ (86,8 %) y 30 en el IgM- (81,1 %). El color de la piel blanca fue mayoritaria en el primer grupo (21 casos para un 55,3 %), pero no así en el segundo (15 casos para un 40,5 %).

Ninguno de los pacientes de ambos grupos declaró haber tenido antecedentes de haber padecido dengue.

La fiebre estuvo presente en todos los pacientes incluidos en el estudio. En el grupo con resultados positivos de la IgM, el promedio de duración fue de 3,3 días (DE= 1,11), mientras que en el otro fue de 2,9 días con DE= 1,44, sin ser esta diferencia significativa (p:0,249).

A partir del cálculo de los valores medios de temperatura en cada día de la evolución de la enfermedad durante el ingreso se pudo confeccionar una curva de temperatura para cada grupo, la cual se representa en la figura 1.



**Fig. 1.** Curva febril en los grupos de estudio.

Los valores medios de temperatura para cada día en ambos grupos fueron semejantes. El primer día el grupo IgM+ tuvo una temperatura promedio de 38,7 °C contra 38,5 °C en el grupo IgM-. Estos valores fueron descendiendo progresivamente y en los últimos tres días coincidieron absolutamente, con valores de 36,8, 36,6 y 36,5 respectivamente.

Los síntomas o signos y las variables de laboratorio se presentan en la tabla 2. Se comparan los porcentajes y los valores medios con que se presentaron en cada grupo.

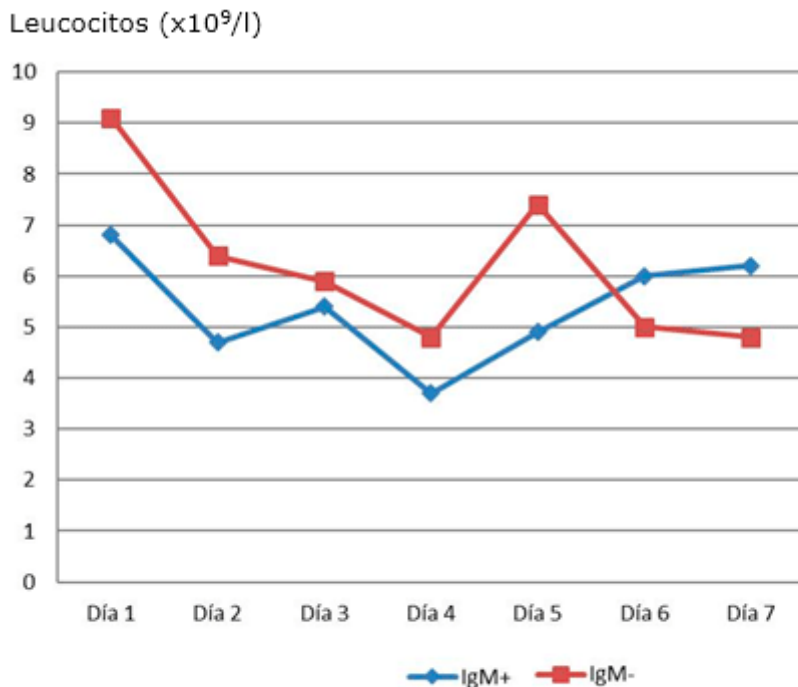
La cefalea, las artromialgias y la anorexia predominaron en el grupo con IgM+, aunque con diferencias poco apreciables. Llama la atención que los escalofríos y el dolor retro-orbitario se reportaron con mayor frecuencia en el grupo con IgM-, al igual que la odinofagia, pero tampoco aquí las diferencias fueron importantes. Los sangrados mucosos (gingival y epistaxis) fueron vistos en 4 pacientes en el grupo IgM+ (10,6 %) contra sólo un caso en el otro grupo (2,7 %).

El exantema y la prueba del lazo positiva obtuvieron las mayores diferencias entre grupos, con predominio entre los sujetos IgM+. El exantema se reportó en 15 sujetos del grupo con IgM+ (39,5 %) contra 8 del grupo con IgM- (21,6 %). La prueba del lazo fue positiva en 12 pacientes del primer grupo (31,6 %) contra

4 (10,8 %) del segundo; esta fue la única diferencia estadísticamente significativa (p:0,028).

El valor medio de leucocitos fue inferior ( $5,3 \times 10^9/l$ ; DE: 1,63) en el grupo IgM+ que en el grupo IgM- ( $6,7 \times 10^9/l$ ; DE: 2,56). Las plaquetas también arrojaron valores menores en el primer grupo ( $182,1 \times 10^3/l$ ; DE: 38,52) que en el segundo ( $205,3 \times 10^3/l$ ; DE: 48,52). La diferencia señalada entre los grupos para el conteo de leucocitos y plaquetas fue significativa (p:0,008 y p:0,025). El hematocrito fue semejante en ambos grupos (44,1 vs. 44,8) con DE de 2,58 y 3,63 respectivamente (p:0,383).

Se analiza la progresión de los valores de leucocitos en sangre a través de los días del ingreso. Con este fin se presenta la figura 2, la cual muestra en el eje de las X, los días de ingreso y en el eje de las Y, los valores de leucocitos en sangre, dados en su número por  $10^9/l$ . En el gráfico se muestra en azul el grupo IgM+ y en rojo el grupo IgM-.



**Fig. 2.** Conteo de leucocitos según días de evolución en cada grupo de estudio.

Durante los primeros cinco días de ingreso, los valores medios de leucocitos siempre fueron inferiores en el grupo IgM+ con un comportamiento similar entre ambos grupos; alcanzaron las cifras más bajas el cuarto día de ingreso. El primer día el valor medio en el grupo IgM- fue de  $9,1 \times 10^9/l$  contra  $6,8 \times 10^9/l$  en el otro grupo. Al siguiente día los valores entre los pacientes IgM-, aunque descendieron, continuaron en límites normales ( $6,4 \times 10^9/l$ ), pero en el grupo IgM+ el valor medio cayó por debajo de lo normal ( $4,7 \times 10^9/l$ ). Como se mencionó, al cuarto día ambos grupos alcanzaron los valores más bajos; en el grupo IgM+ el valor medio fue de  $3,7 \times 10^9/l$ . A partir de ahí comenzaron a ascender a valores medios normales.

Semejante análisis se realiza con el conteo de plaquetas (figura 3). Las diferencias más importantes en el número de plaquetas entre ambos grupos ocurrieron en el cuarto y quinto días de ingreso, aunque (excepto el 2º día) siempre los valores fueron menores en el grupo IgM+, con tendencia al descenso a partir del primer día

de ingreso. Alcanzó los valores más bajos el 4º día, aunque con valores medios normales ( $164,4 \times 10^3/l$ ). Este día y el siguiente las diferencias fueron muy significativas entre ambos grupos, como ya se comentó. Los días subsiguientes no mostraron tendencia al ascenso en el grupo IgM+ con cifras de  $173,4 \times 10^3/l$  el 5º día,  $160,7 \times 10^3/l$  el 6º día y  $163 \times 10^3/l$  el 7º día.

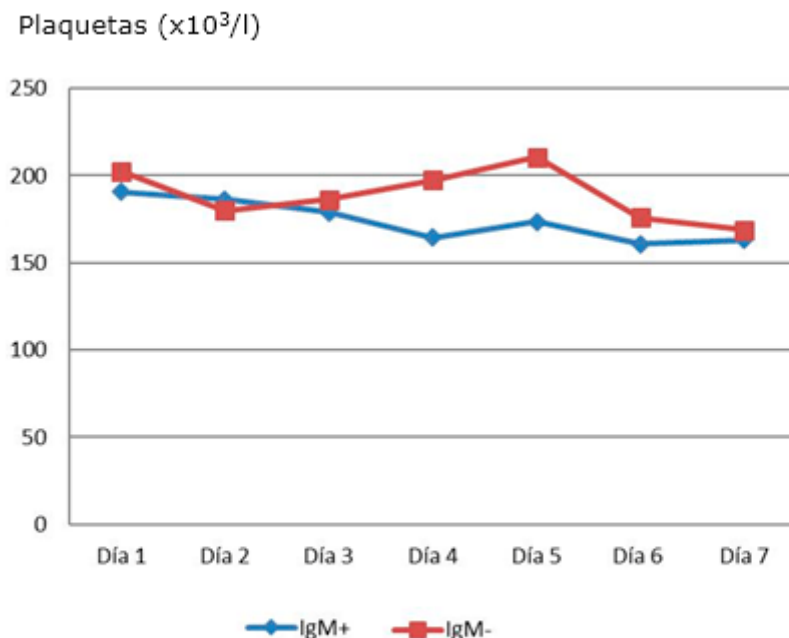


Fig. 3. Conteo de plaquetas según días de evolución en cada grupo de estudio.

## DISCUSIÓN

La definición de que un caso sospechoso constituya realmente un enfermo de dengue requiere la demostración de DNA viral a través de pruebas de reacción en cadena de polimerasa<sup>11</sup> o la detección de antígenos virales, tales como la proteína no estructural 1 (NS1).<sup>12</sup> Las pruebas serológicas son un sustituto eficaz; la más utilizada es la detección de anticuerpos IgM específicos, los cuales comienzan a aparecer a títulos detectables alrededor del 4º día de la enfermedad.<sup>1</sup>

Aunque algunos plantean que el diagnóstico serológico sólo puede definir un caso como sospechoso, en situaciones de epidemia, la detección de niveles elevados de IgM, incluso por sistema ultramicroanalítico (SUMA), puede considerarse como confirmatorio de la enfermedad, tal como plantea la Guía cubana para la asistencia integral a pacientes con dengue.<sup>10</sup> Tal criterio fue seguido en este trabajo y por tanto los 38 pacientes con la prueba positiva se consideran, a los efectos de la investigación, como casos confirmados de dengue. Los 37 restantes, que fungen como grupo control, se consideran portadores de "virosis inespecífica".

La edad media encontrada en este estudio y el predominio en el sexo masculino han sido hallazgos reportados en diversos estudios poblacionales que muestran que los adolescentes y adultos jóvenes se encuentran en un alto riesgo de contraer la enfermedad.<sup>13</sup> Esto puede deberse a las actividades laborales o de otro tipo que habitualmente realizan los individuos jóvenes y del sexo masculino, que pueden

exponerlos más a la picadura del agente transmisor que otros grupos de edades o sexo,<sup>14</sup> aunque no se descarta la posibilidad de diferencias biológicas entre los sexos.<sup>15</sup>

De todas maneras, los grupos de estudio en esta investigación pueden estar sesgados por provenir de una población en edad laboral, mayoritariamente joven y con un predominio masculino.

La fiebre se tomó como el indicio básico de sospecha y, por tanto, existió en todos los casos estudiados. Se supone que la duración del período febril se corresponde con la etapa de viremia y transmisibilidad de la enfermedad y se prolonga de 2 a 7 días.<sup>9</sup> La duración de la fiebre no fue un rasgo distintivo entre los casos confirmados con IgM+ de aquellos con IgM-. La curva febril tampoco permitió una diferenciación clara, ya que su comportamiento fue semejante en ambos grupos. Es decir, ninguna característica de la fiebre puede asumirse como un elemento de sospecha de dengue.

Como ya se explicó, la fiebre, al ser un síntoma índice en la sospecha de dengue, se recogió en el 100 % de los casos. Esto coincide con otros reportes. En un estudio recientemente publicado se reporta en un 98 %, <sup>16</sup> semejante a otros artículos.<sup>17</sup>

La cefalea, la artromialgia y el dolor retro-orbitario fueron también síntomas muy frecuentemente observados. En el estudio ya citado <sup>16</sup> la cefalea alcanzó el 93,4 % y las artromialgias el 81,3 %, cifras semejantes a la de este trabajo. Sin embargo se reporta el dolor retro-orbitario solamente en el 28 %. Estos tres síntomas son reportados con mucha frecuencia en otras publicaciones.<sup>18-20</sup>

Sin embargo, ninguno de estos síntomas logró distinguir los casos que posteriormente fueron IgM+ de los IgM-, ya que se reportaban con frecuencias semejantes en ambos grupos. Es decir, los casos con dengue no se diferenciaban de otras supuestas "virosis inespecíficas" por estos síntomas.

El exantema se observó con mayor frecuencia entre los sujetos con dengue. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, clínicamente debe tenerse en cuenta. La prueba del lazo sí logro predominio significativo en el grupo con IgM+, por lo que constituye una prueba clínica sencilla y con suficiente especificidad para el diagnóstico del dengue.

En cuanto a los complementarios, tanto el leucograma como el conteo de plaquetas constituyen guías fundamentales para el diagnóstico y el pronóstico.<sup>21</sup> La disminución en el conteo de ambas líneas celulares fue lo característico del grupo de pacientes con IgM+. Se han explicado estas alteraciones a través de los complejos mecanismos inmunopatogénicos que ocurren en la infección por este virus, con liberación de múltiples mediadores.<sup>22</sup>

Con respecto al hematocrito, muchos autores reconocen su utilidad en detectar el proceso de trasudación capilar que ocurre en las formas graves del dengue, aunque en ocasiones es difícil de interpretar por las variaciones individuales, el no disponerse siempre de valores basales, el uso de líquidos endovenosos y los sangrados. Esto ha llevado a que se busquen otros medios diagnósticos más sensibles para detectar este proceso, tales como el ultrasonido abdominal.<sup>23</sup> El comportamiento del hematocrito en esta investigación puede deberse a que ningún caso evolucionó a formas graves de la enfermedad.

Tanto los leucocitos como el conteo de plaquetas mostraron una tendencia al descenso hasta el cuarto día de la enfermedad, lo cual coincide con el período crítico, simultáneo a la caída de la fiebre,<sup>1,2,16,22</sup> por lo que algunos autores han recomendado un seguimiento diario de estos parámetros.<sup>24</sup>



Como limitaciones del estudio debe declararse que, aunque es aceptado por las guías cubanas, el diagnóstico no se basó en medios más sensibles y específicos como la reacción en cadena de polimerasa, por lo que es posible que existan falsos positivos o negativos. Además, al realizarse en una sala de cuidados mínimos no incluyó aquellos casos que requirieron ingreso directo en las unidades de atención al grave, lo cual crea un sesgo de selección.

Se concluye que el patrón febril en este brote de dengue fue indistinguible de otras virosis inespecíficas. La cefalea, las artromialgias y el dolor retroorbitario constituyeron los síntomas de mayor presentación. El exantema y la prueba del lazo positiva fueron los signos más frecuentes. Este última fue el único elemento clínico significativamente asociado al dengue. El conteo de leucocitos y plaquetas presentó valores inferiores en el grupo IgM+ con una tendencia a la disminución progresiva hasta el cuarto día de la enfermedad.

Se recomienda repetir esta experiencia, corrigiendo las limitaciones declaradas por los autores con vistas a mejorar la confiabilidad de los resultados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366:1423-32.
2. Dengue: Guidelines for treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. Mousson L, Dauga C, Garigues T. Phylogeography of *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* and *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* base don mitochondrial DNA variatons. *Genet Res*. 2005;86:1-11.
4. Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* por dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(5):e646-e656.
5. Brien JD, Austin SK, Sukupolvi-Petty S. Genotype-specific neutralization and protection by antibodies against dengue virus type 3. *J Virol*. 2010;84:10630-43.
6. McBride W. Evaluation of dengue NS1 test kits for the diagnosis of dengue fever. *Diagn Microb Infect Dis*. 2009;64:31-6.
7. Smith SA, Zhou Y, Olivarez NP. Persistence of circulating memory B cells clones with potential for dengue virus disease enhancement for decates following the infection. *J Virol*. 2012;86:2665-72.
8. WHO SEARO. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever Revised and Expanded. WHO; 2011 [consultado Sep 2014]. Disponible en: [http://www.searo.who.int/entity/vector\\_borne\\_tropical\\_diseases/documents/SEAR\\_OTPS60/en/](http://www.searo.who.int/entity/vector_borne_tropical_diseases/documents/SEAR_OTPS60/en/)
9. Kalayanarooj S. Clinical manifestations and management of dengue/DHF/DSS. *Tropical Medicine and Health* 2011;39(4):83-7.
10. Estruh Rancaño L, Santín Peña M, Peláez Sánchez O, Molina Águila N. Guías para la asistencia integral a pacientes con dengue. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2012.
11. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(Suppl):S30-S38.

12. Chaterji S, Allen JC Jr, Chow A, Leo YS, Ooi EE. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84:224-8.
13. Anker M, Arma Y. Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in sic Asia countries. *Western Pac Surveill Response J.* 2011;2:17-23.
14. Prasith N, Keosavanh O, Arima Y. Assesment of gender distribution in dengue surveillance data, the Lao People's Democratic Republic. *Western Pac Surveill Response J.* 2013;4(2):17-24.
15. Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. *Vaccine* 2011;29:7221-8.
16. Khan SA, Dutta P, Mahanta J. Dengue outbreak in a Hilly State of Arunachal Pradesh in Northeast India. *Scientific World Journal* 2014; (2014):584-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/584093>
17. Kumar A, Rao CR, Pandit V. Clinical manifestations and trend of dengue cases admitted in a tertiary care hospital, Udupi District, Karnataka. *Indian Journal of Community Medicine* 2010;35(3):386-90.
18. Jelinek T, Mühlberger N, Harms G. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from Trop Net Europ. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;35(9):1047-1052.
19. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J. Dengue haemorrhagic fever in Cuba. II. Clinical investigations. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1984;78(2):239-41.
20. Priyadarshini D, Gadia RR, Tripathy A. Clinical findings and pro-inflammatory cytokines in dengue patients in Western India: a facility-based study. *PLoS ONE* 2010;5(1):e8709-e8715.
21. Tuiskunen Bäck A, Lundkvist A. Dengue viruses –an overview. *Infect Ecol Epidemiol.* 2013;3:10-18.
22. Castro-Mussot ME, Machain-Williams C, Loroño-Pino MA. Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue. *Gaceta Médica de México* 2013;149:531-40.
23. Michels M, Sumardi U, van der Ven AJ. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(6):e2277.
24. Simmons CP, Wolbers M, Nguyen MN. Therapeutics for dengue: recomendations for design and conduct of early-phase clinical trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(9):e1752.

Fecha de entrada: 08 de abril de 2015.

Fecha de aprobación: 08 de mayo de 2015.

*Dr. C. Ángel Arpa Gámez.* Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba. E-mail: [angel.arpa@infomed.sld.cu](mailto:angel.arpa@infomed.sld.cu)