

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ", LA HABANA, CUBA

HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS "BENJAMÍN BLOOM", SAN SALVADOR, EL SALVADOR,
CENTROAMÉRICA

¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue?

Dr. Eric Martínez Torres,¹ Dra. Ana Concepción Polanco Anaya² y Dr. Ernesto Benjamín Pleites Sandoval³

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: es importante conocer el modo en que agravan y fallecen los pacientes con dengue para diseñar las estrategias en la prevención de su mortalidad. **OBJETIVO:** identificar las condiciones (complicaciones y otras situaciones clínicas) a las cuales estuvo asociada la muerte, así como el tipo de afectación particular que mostraron algunos órganos. **MÉTODOS:** se hizo un estudio clínico-patológico de 30 niños fallecidos por dengue en El Salvador, entre 1999 y 2000. Todos los casos cumplieron los criterios clínico-humorales que establece la Organización Mundial de la Salud para ser considerados fiebre hemorrágica dengue/síndrome de choque por dengue. Mediante el análisis de la evolución diaria y horaria de cada caso, el colectivo de investigadores identificó la condición clínica o clínico-humoral a la cual estuvo asociado el fallecimiento. Se estudiaron las autopsias de 8 casos confirmados por serología o mediante inmunohistoquímica. **RESULTADOS:** en 20 de los 24 casos (83 %) que fallecieron durante los primeros 3 d del ingreso hospitalario, la condición asociada a la muerte fue el choque hipovolémico, a veces asociado a hemorragias, coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico y daño múltiple de órganos, que fueron complicaciones del choque recurrente más que complicaciones del dengue. La coinfección bacteriana fue la condición más frecuente asociada a la muerte por dengue en los niños que fallecieron después del tercer día de hospitalización. Mediante autopsia se apreció afectación importante de hígado, corazón y riñones de estos enfermos. **CONCLUSIÓN:** la muerte por dengue es evitable en buena medida si se hace prevención del choque o se le trata de manera precoz y enérgicamente, con soluciones cristaloides por vía intravenosa a partir de la identificación de los signos de alarma que anuncian el inicio del deterioro clínico del enfermo con dengue.

Palabras clave: Dengue, dengue hemorrágico, choque, signos de alarma.

INTRODUCCIÓN

La infección por dengue puede ser inaparente desde el punto de vista clínico y puede causar una enfermedad de variada intensidad, que incluye desde formas febriles con dolores en el cuerpo y mayor o menor afectación del organismo, hasta cuadros graves de choque y grandes hemorragias.¹ Hasta ahora se ha aceptado que la diferencia

principal entre la fiebre del dengue (FD) y la fiebre hemorrágica de dengue (FHD) no son los sangramientos sino la extravasación de plasma que sea clínicamente importante.²

El espectro clínico del dengue tan variado explica la diversidad de cuadros clínicos que se pueden encontrar en una misma familia o población durante un brote epidémico, pues algunos pacientes (quizás la mayoría) estarán solo ligeramente

¹ Doctor en Ciencias. Especialista en Pediatría. Investigador Titular. Profesor Titular Consultante. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), La Habana, Cuba.

² Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB), San Salvador, El Salvador, Centroamérica.

³ Especialista en Infectología Pediátrica. Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB), San Salvador, El Salvador, Centroamérica.

afectados y ni siquiera procurarán los servicios médicos, otros serán oligosintomáticos y otros estarán muy afectados, con gran postración y quizás con una evolución desfavorable, deterioro clínico y muerte, a veces en pocas horas. Cada uno de los 4 virus del dengue puede producir cualquier cuadro clínico del referido espectro.

También existen las llamadas formas “atípicas”³ o formas clínicas con especial afectación de un órgano o sistema, las cuales⁴ han sido hasta ahora infrecuentes, a saber: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue, así como la afectación renal conducente a insuficiencia renal aguda, y otras,^{5,6} que también pueden asociarse a mortalidad. Estas formas clínicas de aparente rareza o “atipicidad” no debieran sorprender, si se recuerda que los virus del dengue pertenecen a la misma familia Flaviviridae (todos arbovirus) entre los que se encuentran los que producen la encefalitis de San Luis y la encefalitis japonesa, así como la fiebre amarilla, cuya expresión clínica es muy intensa en el encéfalo o el hígado, respectivamente.^{3,4}

En los años 1999-2000 la República de El Salvador, en Centroamérica, sufrió su primera gran epidemia de fiebre hemorrágica dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD), la cual fue producida por una cepa muy patógena de origen asiático del virus dengue serotipo 2 (DEN-2), al circular en una población que 5 años antes había tenido epidemia por DEN-3 y la circulación endémica de DEN-1 y DEN-4.

Durante los últimos meses de 1999 se produjo el primer incremento del número de casos que declinó al comienzo de 2000 para reiniciar el aumento sostenido del número de notificaciones a partir de marzo de ese año hasta totalizar 18 433 enfermos (en noviembre/2000) para una tasa de $50,3 \times 100\ 000$ habitantes, de los cuales 355 (12 %) fueron casos de FHD y 36 fueron considerados inicialmente como fallecidos por esta enfermedad, en la edad pediátrica.⁷

Es importante conocer el modo en que agravan y fallecen los pacientes para mejorar el diseño de las estrategias en la prevención de la mortalidad por esta enfermedad (que no tiene hasta ahora una vacuna ni un medicamento antiviral de reconocida eficacia) así como el perfeccionamiento del manejo clínico de casos severos mediante

la identificación precoz de signos clínicos y de laboratorio, que señalen el inicio del deterioro del estado del paciente para proceder a la reposición enérgica de líquidos por vía intravenosa y otras medidas terapéuticas capaces de impedir su evolución fatal.

El objetivo del presente estudio ha sido identificar las condiciones (complicaciones y otras situaciones clínicas) a las cuales estuvo asociada la muerte, así como el tipo de afectación particular que mostraron algunos órganos (hígado, pulmón, corazón, riñón) de estos niños fallecidos durante la referida epidemia salvadoreña.

MÉTODOS

Se estudiaron los expedientes clínicos y toda la información serológica y epidemiológica de 36 pacientes que habían fallecido con diagnóstico probable de dengue en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB) de San Salvador, El Salvador, durante el período de octubre de 1999 y todo 2000, así como los protocolos de autopsia de aquellos casos a los cuales sus familiares autorizaron este proceder. Se excluyeron 6 casos por no cumplir los criterios de dengue.

El estudio se realizó, por tanto, en 30 casos fallecidos con las características siguientes: edad comprendida entre 5 meses y 6 años y relación masculino: femenino no significativa (16:14). Todos los casos cumplieron los criterios clínico-humorales que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ser considerado FHD/SCD.² En 19 casos el diagnóstico de dengue se confirmó por estudio serológico o mediante inmunohistoquímica y en los 11 casos restantes, el diagnóstico se hizo aplicando el criterio clínico-epidemiológico, después de haberse excluido otras causas infecciosas.

Mediante el análisis de la evolución diaria y horaria de cada caso, el colectivo de investigadores identificó la condición clínica o clínico-humoral a la cual estuvo asociado el fallecimiento, a saber: choque, hemorragias, coagulación intravascular diseminada (CID), fallo múltiple de órganos, síndrome de dificultad (distrés) respiratorio por edema pulmonar no cardiogénico, así como la afectación particular de un órgano (hígado, encéfalo,

corazón, riñón) y la posible coinfección bacteriana o por otro agente biológico. Se trató siempre de determinar una sola condición asociada al fallecimiento, lo cual se logró hacer en 22 casos, aunque en 5 casos hubo que admitir 2 de estas condiciones (choque y hemorragias, con CID o sin esta, choque y síndrome de dificultad respiratoria) y en otros 3 casos se asociaron 3 de tales condiciones (algunas de las referidas más fallo múltiple de órganos o coinfección).

Se estudiaron las autopsias de 10 casos sospechosos de dengue, de los cuales 8 tuvieron confirmación de esta infección (por serología o inmunohistoquímica): en 7 casos la autopsia fue parcial y completa en el caso restante.

RESULTADOS

De los 30 casos estudiados, 24 fallecieron a las 0-72 h de hospitalización y más de la mitad (21 casos) había llegado referido al Hospital procedente de otros hospitales del país. Todos habían presentado fiebre y dolores corporales antes del ingreso, manifestaciones digestivas (vómitos, dolor abdominal, diarreas) en proporción e intensidad variables, así como exantema y algún sangrado referido en la mitad de los casos. Los demás pacientes también presentaron alguna hemorragia durante el periodo de hospitalización. El día de ingreso en el hospital terminal osciló entre el tercero y el quinto a partir de haberse iniciado la fiebre y el fallecimiento ocurrió entre el cuarto y octavo días en 80 % de los casos.

En 20 de los 24 casos (83 %) que fallecieron durante los primeros 3 d del ingreso hospitalario, la condición asociada a la muerte fue el choque hipovolémico. En 8 ocasiones el choque se asoció a síndrome de dificultad respiratoria (expresión de edema pulmonar no cardiogénico), lo cual ocurrió siempre cuando el paciente ya había estado 24 o 48 h sin restablecerse del choque recurrente característico de esta enfermedad. Un paciente desarrolló, además, coinfección bacteriana (neumonía suficientemente extensa como para considerarse condición codeterminante del fallecimiento). También en este grupo se identificaron otras condiciones asociadas al choque: hemorragias masivas (con CID asociada o sin

esta) en 7 casos (uno durante el segundo día de hospitalización y 6 durante el tercer día).

En ese período inicial de hospitalización (0-72 h) también fallecieron 4 casos en los cuales la hemorragia fue considerada como la condición más importante asociada al fallecimiento (siempre en estos casos el fallecimiento ocurrió en las primeras 48 h), pues previamente no se habían identificado signos de choque. Es de señalar que todos fueron pacientes que habían sido referidos de otras instituciones hospitalarias del país, 2 de estos 4 fallecidos tuvieron evidencias de CID.

Cuando el fallecimiento ocurrió después de 72 h de hospitalización, la condición más frecuente asociada a la muerte fue la coinfección (4 casos) con el foco de infección pulmonar en 3 ocasiones (neumonía con derrame o sin este) y meningoencefalitis purulenta en el caso restante, sin haberse podido identificar el agente biológico causal. El paciente evolucionó desfavorablemente y murió por las complicaciones propias de este tipo de infección del sistema nervioso central (SNC). Otro paciente falleció varios días después de su hospitalización por presentar un cuadro clínico de fiebre con afectación de la conciencia y disfunción renal, así como un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro y transparente cuyo estudio citoquímico mostró algunos linfocitos, glucorraquia normal y ausencia de proteinorraquia. La IgM específica de dengue fue positiva en suero, no se realizó autopsia ni se estudió dengue en LCR (tabla 1).

TABLA 1. Niños fallecidos por FHD/SCD en El Salvador, 2000, según condición asociada al fallecimiento y días de hospitalización

Condición	Días de hospitalización				
	1	2	3	4	5 o más
Choque	7	6	6		
Distrés respiratorio		2	6		
Hemorragias	1	3	6		
Coagulación intravascular diseminada	1	2	2		
Fallo múltiple de órganos					1
Coinfección			1	1	3
Disfunción renal y afectación del SNC					1

En todos los casos de autopsia, al examen macroscópico se apreció ascitis y derrame pleural, así como discreto derrame pericárdico en 5 casos. Los pulmones siempre tuvieron aspecto

hemorrágico, el hígado fue blando y de color amarillento y la mitad de las veces se apreció hemorragia de la cápsula hepática. El bazo siempre estuvo aumentado de tamaño por congestión y tuvo consistencia blanda. Todos los órganos estudiados mostraron edema e hiperemia.

Los estudios microscópicos de hígado (tabla 2) evidenciaron en todos los casos menos uno, necrosis en el área mediozonal y hemorragia, así como algún signo de inflamación (siempre por células mononucleares excepto un caso que presentó reacción inflamatoria con predominio de eosinófilos). Casi todos los casos mostraron signos de necrosis y apoptosis, así como de esteatosis (metamorfosis grasa) y trombos de fibrina. Debe destacarse que los enfermos que mostraron mayor intensidad en las alteraciones morfológicas

referidas fueron los que habían alcanzado en vida los valores más elevados en los estudios de enzimas en sangre (transaminasas), hasta más de 1 000 unidades.

El edema y las hemorragias fueron muy significativos en las imágenes microscópicas de los pulmones (tabla 3). Se apreciaron, además, membranas hialinas en 4 casos y algunos trombos de fibrina. En 2 casos, el corazón mostró signos de miocarditis, severa en un caso y moderada en el otro. Los hallazgos en corazón, hígado y riñón de un tercer caso eran compatibles con los del síndrome de Reye. Este paciente había recibido aspirina durante la etapa febril de su enfermedad y tuvo taquicardia y afectación de la conciencia durante su hospitalización.

TABLA 2. Hallazgos microscópicos hepáticos y valor de transaminasas en niños fallecidos por fiebre hemorrágica dengue, El Salvador, 2000

Casos	1	2	3	4	5	6
Apoptosis	+++	+	+	++	-	+
Necrosis	+++	+	+	+++	-	+
Inflamación	+++	++	++	++	+++	+++
Esteatosis	+++	+	+++	+++	-	-
Edema	+++	++	+++	+++	-	+
Hiperemia		++	+++	+++	+	+
Hemorragias	+++	++	+++	+++	+	+
Trombos de fibrina	+	-	++	+	+	+
Valor de transaminasas	+++	NST	NST	+++	NST	++

+: leve, ++: moderada, +++: severa. NST: no se tomó valor.

Valor de transaminasas= +: menor que 100, ++: mayor que 100, +++: mayor que 1 000.

Fuente: Protocolos de autopsias 2000, HNNBB.

TABLA 3. Hallazgos microscópicos cardiopulmonares en niños fallecidos por fiebre hemorrágica dengue. El Salvador, 2000

En pulmones:	Casos						
	1	2	5	6	7	8	10
Edema	+++	+++	+	++	+++	+	++
Infarto	+++	+++	+	++	+++	+	++
Hemorragia	+++	+++	+	+	+++	+	++
Trombos de fibrina	++	-	+	-	+	-	++
Membranas hialinas	++	-	+	-	+++	-	+++
En corazón:							
Miocarditis	NSA	NSA	-	+++	+++	Tipo Reye	-

+: leve, ++: moderado, +++: severo, NSA: no se realizó autopsia tipo Reye: miocardio con infiltración grasa difusa tipo Reye

miocarditis: mononucleares linfocíticos como infiltrado predominante.

Fuente: Protocolos de autopsias 2000, HNNBB

Los riñones (tabla 4) presentaron lesiones hemorrágicas y signos de glomerulonefritis, tubulitis y necrosis tubular aguda de alguna intensidad en todos los casos con autopsia realizada. En 3 casos pudo apreciarse apoptosis en las células epiteliales del túbulo proximal.

TABLA 4. Hallazgos microscópicos renales en niños fallecidos por fiebre hemorrágica dengue, El Salvador 2000

Casos	1	2	10
Glomerulonefritis	+++	+++	++
Tubulitis	+++	+++	+
Necrosis tubular aguda	+++	+++	+
Nefritis	+	++	+
Microtrombos de fibrina	+	+	-
Apoptosis de células epiteliales tubulares	+	+++	-
Calcificaciones	++	+++	-
Edema	+++	+++	++
Hiperemia	+++	+++	++
Hemorragia	+++	+++	++

+: leve, ++: moderado, +++: severo.

Fuente: Protocolos de autopsias 2000, HNNBB.

DISCUSIÓN

CHOQUE Y EDEMA PULMONAR

El choque fue, sin dudas, la condición que con mayor frecuencia se asoció al fallecimiento por dengue, sobre todo en los pacientes que murieron durante las primeras horas (0-72) de hospitalización. El choque puede ser causa directa y única de muerte pues constituye un estado de bancarrota sistémica y también puede inducir otras complicaciones, como son las grandes hemorragias, con CID o sin esta, así como fallo múltiple de órganos debido al síndrome de hipoperfusión/reperfusión con diversas alteraciones funcionales que se superponen y determinan de conjunto el fallecimiento del enfermo.

En el dengue, el choque es primariamente hipovolémico por la extravasación masiva de plasma que se produce a través de los endotelios debido a varios mecanismos fisiopatológicos. El choque por dengue, de manera usual se presenta de forma súbita, intensa y transitoria, por lo cual su causa pudiera ser el escape de plasma determinado por el derrame de citoquinas proinflamatorias (TNF alfa, IL-1, IL-8, IL-10) y otros mediadores como

la selectina E y el ICAM-1, así como la lisis de las células endoteliales por apoptosis a partir de la acción propia de citoquinas.⁸ La acción de anafilatoxinas resultantes de la activación del complemento pudiera también contribuir al choque.⁴

Los mismos mecanismos fisiopatológicos que conducen al choque por dengue son capaces de producir el edema pulmonar no cardiogénico, el cual se expresa clínicamente como un síndrome de dificultad respiratoria que lleva al paciente a morir “ahogado en sus propias secreciones”. Es significativo que el llamado síndrome de dificultad respiratoria del adulto, tanto en adultos como en niños en este caso, se presenta siempre en los enfermos de dengue después del choque prolongado o recurrente. El aporte exagerado de líquidos durante la etapa de choque recurrente, que puede demorar 24 h o más, constituye un factor contribuyente de importancia, sobre todo si se han utilizado coloides en el intento de resucitación. La evidencia cada vez más frecuente de afectación miocárdica en estos enfermos obliga a tener en cuenta la posibilidad de un cuadro de bajo gasto cardíaco que coexiste con los mecanismos previamente referidos.

HEMORRAGIAS Y CID

En las infecciones por dengue se produce la activación del sistema de coagulación a partir, primariamente, de la vía intrínseca –que resulta la más afectada– lo cual se evidencia en estudios avanzados de la enfermedad. También la vía del factor tisular se activa de manera continuada en los estadios avanzados de la infección por dengue. En el dengue existe, además, un estado fibrinolítico discretamente acelerado, en el cual los productos de la degradación de la fibrina no están tan elevados como en la CID asociada a infección bacteriana. Las concentraciones del dímero D han estado elevadas pero no se han asociado a la evolución desfavorable de los enfermos.⁹

¿Son estos trastornos de la coagulación/fibrinólisis los que determinan la muerte de los enfermos? No se ha podido responder esta pregunta, porque los expertos consideran que los estudios disponibles fueron realizados casi todos en los años de la década 1970-80 y han sido escasos,

inconsistentes y con sesgos. Así, se ha identificado información defectuosa de la selección de casos y controles, sin poderse establecer claramente si los casos incorporados al estudio estaban en un estadio similar de la enfermedad y si las medidas de sostén habían sido ya aplicadas. Además, la hospitalización demorada pudo haber sido un factor importante, la dificultad en precisar si la alteración hematológica fue el resultado directo de la acción del virus dengue o el resultado de otros factores (citoquinas) que son capaces de influir a la vez en la evolución del enfermo y en la activación de la coagulación, de manera independiente.⁹

El endotelio normal produce inhibidores de la coagulación, como son la trombomodulina, el heparan sulfato y los activadores del plasminógeno. Estas propiedades antitrombogénicas se pierden cuando las células endoteliales son estimuladas por los microorganismos causales (¿también por los virus del dengue?), algunos mediadores (citoquinas), o ambos. Las células endoteliales cumplen una función crucial en la regulación de la hemostasia. La infección por dengue induce la secreción del activador del plasminógeno tisular (tPA) pero no del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) *in vitro*. La interleuquina 6 (IL-6) es capaz de regular la producción de tPA inducida por los virus del dengue al nivel de endotelios.¹⁰

COINFECCIÓN Y AFECTACIÓN DEL APARATO INMUNOLÓGICO

A partir del cuarto día de hospitalización, la principal condición asociada al fallecimiento de niños con dengue fue la coinfección bacteriana, con neumonía demostrada o sin esta. Todos esos enfermos estuvieron sometidos a elevados riesgos de adquirir infección como son las múltiples venipunturas, múltiples accesos venosos, ventilación mecánica y demás maniobras invasivas que con frecuencia se aplican en las Unidades de Cuidados Intensivos. No obstante, la condición favorecedora de infección sobreañadida a estos enfermos graves probablemente haya sido el daño a linfocitos T y órganos linfoides que son inducidos por los virus del dengue y conducen a una afectación transitoria de la inmunidad celular.

AFECTACIÓN PARTICULAR DE ÓRGANOS

Un caso de esta serie mostró un cuadro febril abigarrado en el cual predominaba la afectación de la conciencia sin signos de focalización, líquido cefalorraquídeo claro y transparente con escasa celularidad, franco predominio linfocitario y muerte inesperada. No se le realizó autopsia, pero el estudio serológico en sangre mostró IgM positiva a dengue. En 2005, durante una epidemia de DEN-3 en el estado de Rondonia, Brasil, se identificó un grupo de pacientes con manifestaciones neurológicas y diagnóstico confirmado de dengue –ninguno falleció-, y en 2006, en Río de Janeiro, a un adulto fallecido quien había presentado fiebre y coma a partir de una meningoencefalitis aguda de probable causa viral, se le confirmó DEN-3 en el LCR (Nicolai C, Dirección Municipal de Epidemiología, Río de Janeiro, comunicación personal). También con coma y convulsiones falleció una niña de 10 años en Asunción, Paraguay, durante la epidemia de 2007, con diagnóstico molecular de DEN-3 (Bellassai J, Departamento de Patología de la Universidad de Asunción, comunicación personal).

El dengue es capaz también de producir daño hepático, miocárdico, pulmonar y renal, tal como quedó evidenciado en los estudios necrópsicos del presente grupo de casos fallecidos. Es difícil determinar la contribución que a la evolución fatal de cada caso hace la afectación particular de un órgano determinado. En ocasiones, se utiliza el término "atípico" cuando existe un predominio evidente de afectación del hígado,¹¹ del miocardio¹² o del encéfalo.¹³ Otras "atipicidades" asociadas al dengue también han sido descritas.⁵ Mejor que atípicas, deben considerarse formas severas de dengue que se presentan con menor frecuencia que la FHD y síndrome de choque por dengue.

La afectación hepática por el dengue se expresa por elevación de las enzimas séricas (alanin y aspartato-aminotransferasas) que se elevan 5 veces o más por encima de sus valores normales.¹⁴ Todos, excepto uno de un grupo de niños tailandeses fallecidos por dengue tuvieron elevación de las transaminasas (TGP) de 68 a 4 800 U y valor promedio de 1 214 U.¹⁵

Las evidencias *in vitro* e *in vivo* sugieren que las células hepáticas sufren apoptosis en respuesta a la infección por virus dengue,¹⁶ de modo

semejante a lo que ocurre por la infección del virus de la fiebre amarilla, en la cual estudios recientes demuestran una prevalencia del mecanismo de apoptosis sobre la necrosis y una respuesta inflamatoria desproporcionadamente discreta.¹⁷

¿ES POSIBLE EVITAR LA MUERTE POR DENGUE?

La demostración de que el choque es la más frecuente condición asociada al fallecimiento de niños con dengue coincide con los estudios realizados en niños que fallecieron durante la epidemia de DEN-2 en Cuba, en 1981. Cuando se reconstruyó la historia natural de la enfermedad que sufrieron los menores de 15 años fallecidos, se encontró que el cuarto día era el día del choque y el quinto día era el día de la muerte, mientras que casi todos los pacientes habían presentado durante el tercer día de la enfermedad vómitos frecuentes, dolor abdominal intenso y mantenido, irritabilidad o somnolencia, signos que después fueron considerados como "de alarma" por cuanto anunciaban la inminencia del choque.¹⁸

Los signos de alarma anuncian el inicio del deterioro del paciente, por lo cual deben ser tenidos en cuenta para iniciar la reposición de líquidos por vía intravenosa, de modo precoz y enérgico, utilizando soluciones cristaloides principalmente. Esta medida terapéutica puede ser salvadora. Estas orientaciones están contenidas en las Guías para la Prevención y Control del Dengue y Dengue Hemorrágico publicadas por la Organización Panamericana de la Salud en 1995,¹⁹ las cuales mantienen su vigencia.²⁰

El presente estudio destaca la importancia del choque en el desencadenamiento de la muerte por dengue, aunque exista y se demuestre la afectación de diversos aparatos y sistemas. Entonces, prevenir o tratar precoz y adecuadamente el choque puede significar evitar la muerte, por cuanto se hace prevención de otras complicaciones (grandes hemorragias, CID, fallo múltiple de órganos), que en realidad son complicaciones del choque prolongado y recurrente, más que complicaciones del dengue.

Why and how children with dengue die?

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is important to find out how the patients with dengue become critical and die, with a view to designing the mortality prevention strategies. **OBJECTIVE:** to identify the death-associated conditions (complications and other clinical situations) as well as the specific type of damage observed in some body organs. **METHODS:** A clinical-pathological study of 30 dead children with dengue in El Salvador was performed from 1999 to 2000. All the cases met the WHO clinical and humoral criteria for being classified as either dengue hemorrhagic fever or dengue shock syndrome. Through the analysis of daily and hourly evolution of each case, the research team identified the clinical or the clinical-humoral condition that was associated to the death of a patient. The autopsies of 8 serology- or immunohistochemistry-confirmed cases were studied. **RESULTS:** In 20 (83 %) of 24 cases that died in the first three days of admission, the associated condition was hypovolemic shock, sometimes related to hemorrhage, disseminated intravascular coagulation, respiratory distress caused by non-cardiogenic pulmonary edema and multiple organ damage, all of which were recurrent shock complications rather than dengue complications. The bacterial co-infection was the most frequent condition associated to death of children with dengue after the third day of hospitalization. The autopsies showed considerable damage of liver, heart and kidneys. **CONCLUSION:** Death from dengue is generally preventable if hypovolemic shock is either prevented or treated timely and energetically using intravenously administered crystalloid preparations at the time of detecting alarming signs that would indicate the onset of clinical deterioration of the patient with dengue.

Key words: Dengue, hemorrhagic dengue, shock, alarming signs.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca SNS: Dengue virus infection. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(01):67-71.
2. World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 1997. p. 1-84.
3. Strobel M, Lamaury I: Fievre dengue: mise au point. *Rev Med Int. (Paris)* 2001;22(7):315-23.
4. Martínez E: Dengue y Dengue Hemorrágico. Buenos Aires: Ed Univ Quilmas; 1998. p.1-269.
5. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica.* 2006;26:61-70.
6. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue hemorrhagic fever. *Trop Med Internat Health.* 2006;2(8):1238-125.
7. Lemus Lago ER, Estévez Torres G, Velázquez Acosta JC. Campaña por la esperanza. La lucha contra el dengue. La Habana: Editora Política; 2002. p. 91-133.
8. Cardier JE, Mariño E, Romano E, Tayloir P, Liprandi F, Bosch N, Rothman AL. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine* 2005;30:359-65.
9. Mairuhu ATA, MacGuillavry MR, Setiati TE, Soemantri A, ten Cate H, Brandjes DPM, van Gorp ECM. Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by

- coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis.* 2003;2:33-41.
10. Huang YH, Lei HY, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC, Yeh TM. Tissue plasminogen activator induced by dengue virus infection of human endothelial cells. *J Med Virol.* 2003;79(4):610-6.
 11. Del Valle S, Piñera Martínez M, Guasch Saent-Felix F. Hepatitis reactiva por virus del dengue hemorrágico. *Rev Cubana Med Trop.* 2001;53(1):28-31.
 12. Neo HY, Wong RC, Seto KY, Yip JW, Yang H, Ling LH. Noncompaction cardiomyopathy presenting with congestive heart failure during intercurrent dengue viral illness: importance of phenotypic recognition. *Int J Cardiol.* 2006;107(1):123-5.
 13. Palma-da Cunha-Matta A, Soares-Moreno SA, Cardoso-de Almeida A, et al. Neurological complication arising from dengue virus infection. *Neurol.* 2004;39(3):233-7.
 14. Itha S, Kashvap R, Krishnani N, Saraswat VA, Choudhuri C, Agarwal R. Profile of liver involvement in dengue virus infection. *Natl Med J India.* 2005;18(3):127-30.
 15. Kalayanaraj S, Nimmannitya S, Eaksangri P. Fatal cases of dengue hemorrhagic fever at Children's Hospital 1987. *Bull Dept Med Serv.* 1988;14:771-8.
 16. Thongtan T, Panyim S, Smith DR. Apoptosis in dengue virus infected liver cell lines HepG2 and Hep3B. *J Med Virol.* 2004;72(3):436-44.
 17. Quaresma JA, Barros VL, Pagliari C, Fernández ER, Guedes F, Takakura CF, et al. Revisiting the liver in human yellow fever: virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF-beta, TNF-alpha and NK cell activity. *Virology.* 2006;345(1):22-30.
 18. Martínez E. Dengue. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2005. p. 187-190.
 19. Organización Panamericana de la Salud. Guías para la Prevención y Control del Dengue y Dengue Hemorrágico, Washington DC: OPS; 1995. (Publicación Científica 548)
 20. Martínez E. Prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de Salud. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* 2006;20(1):60-74.

Recibido: 12 de octubre de 2007. Aprobado: 27 de noviembre de 2007.
 Dr. *Eric Martínez Torres*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK). Autopista Novia del Mediodía Km 6 ½, municipio La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: ericm@ipk.sld.cu