

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

## Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3, Ciudad de La Habana, 2001-2002

*Dr. Daniel González Rubio,<sup>1</sup> Dr. Osvaldo Castro Peraza,<sup>2</sup> Dr. Francisco Rodríguez Delgado,<sup>3</sup> Dr. Daniel Portela Ramírez,<sup>4</sup> Dra. Madelyn Garcés Martínez,<sup>5</sup> Lic. Alina Martínez Rodríguez,<sup>6</sup> Dra. Neysa Rodríguez Bada<sup>7</sup> y Dra. María G. Guzmán Tirado<sup>8</sup>*

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** el dengue es una entidad de etiología viral, que habitualmente se clasifica en 2 formas clínicas: fiebre del dengue y fiebre hemorrágica del dengue. Su agente causal posee 4 serotipos (dengue 1 al 4). **OBJETIVO:** reportar la descripción clínica y de algunos parámetros de laboratorio e imagenológicos del total de pacientes definidos como fiebre hemorrágica del dengue, comparados con un grupo de casos de fiebre dengue, ingresados en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" durante la epidemia. **MÉTODOS:** se estudiaron todos los enfermos con fiebre hemorrágica del dengue y un grupo de pacientes con fiebre del dengue, ingresados durante la epidemia por dengue 3 de Ciudad de La Habana, 2001-2002. Se analizaron las variables sociodemográficas, manifestaciones clínicas, de laboratorio y ultrasonográficas. Se calculó estimación de riesgo y diferencia de proporciones. **RESULTADOS:** los factores de riesgo asociados a fiebre hemorrágica del dengue fueron sexo masculino (RR 1,94; IC 95 % 1,29–2,89) y asma bronquial (RR 1,68 IC 95 % 1,11–2,55). Las manifestaciones que predominaron en dicha forma clínica fueron vómitos, dolor abdominal, astenia y anorexia. El laboratorio y el ultrasonido fueron útiles para diferenciar el grado de severidad del cuadro clínico. **CONCLUSIONES:** los hallazgos contribuyen al conocimiento de aspectos clínicos del dengue, serotipo 3.

**Palabras clave:** Fiebre hemorrágica del dengue, dengue hemorrágico, clínica, dengue 3, Cuba.

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad el dengue es la entidad viral transmitida por artrópodos de mayor importancia médica al nivel mundial. Su agente causal es el virus dengue que posee 4 serotipos (dengue 1, 2, 3 y 4), todos capaces de provocar la enfermedad. La infección puede ser asintomática o manifestarse con un espectro clínico muy variado. Se han

descrito fundamentalmente 2 formas clínicas: fiebre del dengue (FD) y fiebre hemorrágica del dengue (FHD), incluido en esta última el síndrome de choque por dengue (SCD).<sup>1,2</sup>

Durante 2001-2002 se produjo en Cuba una epidemia que afectó fundamentalmente a la provincia Ciudad de La Habana y en la cual circuló el serotipo 3 del virus. Se diagnosticaron más de 12 000 casos, de ellos 81 fueron definidos como

<sup>1</sup> Máster en Infectología Clínica y Enfermedades Tropicales. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Investigador Agregado. Subdirección de Atención Médica, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Máster en Infectología Clínica y Enfermedades Tropicales. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Investigador Agregado. IPK.

<sup>3</sup> Máster en Infectología Clínica y Enfermedades Tropicales. Especialista de II Grado en Medicina Interna. IPK.

<sup>4</sup> Especialista de Radiología. IPK.

<sup>5</sup> Máster en Epidemiología. Especialista en Microbiología. IPK.

<sup>6</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. IPK.

<sup>7</sup> Máster en Infectología. Especialista en Medicina Interna. Policlínico Elpidio Beruvide. La Habana, Cuba.

<sup>8</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Microbiología. Investigadora Titular. IPK.

FHD.<sup>3</sup> En este brote fueron atendidos más de 900 adultos con diagnóstico confirmado de infección por dengue en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), 76 de estos casos cumplieron los criterios de FHD.

Se reporta la descripción clínica y de algunos parámetros de laboratorio e imagenológicos del total de pacientes definidos como FHD, comparados con un grupo de casos de FD ingresados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) durante la epidemia.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo híbrido donde se fusionó una parte descriptiva y otra analítica con un estudio caso-control. De un universo constituido por 921 pacientes adultos con diagnóstico de dengue confirmados serológicamente e ingresados en el IPK en el período de junio de 2001 a marzo de 2002, se seleccionó una muestra que incluyó la totalidad de los casos con FHD (76 pacientes) y un grupo control. Para escoger los controles se calculó un tamaño de muestra de 152 pacientes, se constituyeron 2 controles por caso, fue estimada una prevalencia de 20 % de exposición del factor en los no enfermos, para 95 % de confiabilidad y un riesgo relativo (RR) de 2,5. Los controles fueron finalmente seleccionados mediante un método aleatorio.

El diagnóstico de FHD se realizó acorde a los criterios de la OPS/OMS<sup>4</sup> que incluyen: (I) fiebre, (II) alguna manifestación hemorrágica, (III) trombocitopenia (plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$ ) y (IV) evidencias de extravasación de plasma.

Se revisaron las historias clínicas de todos los casos, las cuales se encuentran en los archivos del IPK. Se estudiaron las variables edad, sexo, color de la piel, antecedentes patológicos personales, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y del ultrasonido. Las manifestaciones clínicas fueron divididas en generales, hemorrágicas y signos de alarma para el choque.

Se agruparon los datos y las variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y ultrasonográficas, las cuales fueron mostradas según frecuencia y porcentajes, lo que describe su comportamiento en el período señalado. Se

construyeron tablas de contingencia para las variables sexo y antecedentes patológicos personales, se calculó estimación de riesgo e intervalos de confianza para las variables en los cuales se comprobó asociación por medio de cálculo de chi cuadrado de Pearson. Se tomaron los valores de  $RR > 1$  para denotar la asociación entre factor de exposición y enfermedad.

En las variables manifestaciones clínicas generales, signos de alarma, hallazgos de laboratorio y hallazgos del ultrasonido se llevó a cabo una prueba de diferencia de proporciones, tomándose como significativos los valores de  $p < 0.05$  para rechazar la hipótesis nula.

La confección de la base de datos y todo el procesamiento estadístico se realizó en los programas EpiInfo Versión 2002 y Statgraphics plus.

## RESULTADOS

De los 228 pacientes incluidos en el estudio, 76 fueron clasificados como FHD y de ellos 18 con SCD. El resto (152 casos) quedaron definidos como FD. Los casos con FHD estudiados constituyeron 93,8 % del total de los 81 reportados en toda la epidemia con esa forma clínica.

### EDAD, SEXO Y COLOR DE LA PIEL

Los grupos etarios de mayor incidencia fueron 30-39 en la FHD (rango de 16 a 64 años), y 20-29 en la FD (rango de 16 a 72). Un solo caso con FHD tuvo menos de 20 años, sin embargo en la FD, 14 pacientes tuvieron menos de esa edad. (tabla 1).

**TABLA 1.** Distribución de los pacientes según grupos de edad y formas clínicas. IPK 2001-2002

Años	FD No. (%)	FHD No. (%)
< 20	14 (9,2)	1 (1,3)
20-29	45 (29,6)	21 (27,6)
30-39	42 (27,6)	34 (44,7)
40-49	21 (13,8)	10 (13,2)
50-59	19 (12,6)	7 (9,2)
60 o más	11 (7,2)	3 (4)
Total	152 (100)	76 (100)

FD: fiebre del dengue, FHD: fiebre hemorrágica del dengue.

Los hombres predominaron en la FHD (51 hombres con 25 mujeres), mientras el sexo femenino fue mayor en la FD (66 hombres y 86 mujeres). El sexo masculino constituyó el doble de riesgo para desarrollar la forma de dengue hemorrágico, RR 1,94 (1,29-2,89)  $p < 0,05$  (tabla 2).

**TABLA 2.** Relación del sexo de los pacientes con el riesgo de desarrollar FHD. IPK 2001-2002

Sexo	Casos		RR
	FHD	FD	
Masculino	51	66	1,94 (1,29-2,89)*
Femenino	25	86	
Total	76	152	

FHD: fiebre hemorrágica del dengue, FD: fiebre del dengue, RR: riesgo relativo, \*:  $p < 0,05$ .

La distribución de los casos según el color de la piel en las formas clínicas FD y FHD fue similar; en la primera hubo 108 pacientes (70,9 %) de piel blanca, con 19 (12,6 %) mestizos y 25 (16,5 %) de piel negra. En la FHD la distribución fue: blancos 47 casos (61,8 %), mestizos 16 (21,1 %) y negros 13 (17,1 %). De los 18 casos, 15 (83,3 %) con el SCD fueron de la raza blanca, 1 mestizo y 2 de piel negra (fig.). Los 2 pacientes de la raza negra

y SCD presentaron antecedentes de enfermedad previa, uno asma bronquial y el otro sicklemia.

#### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

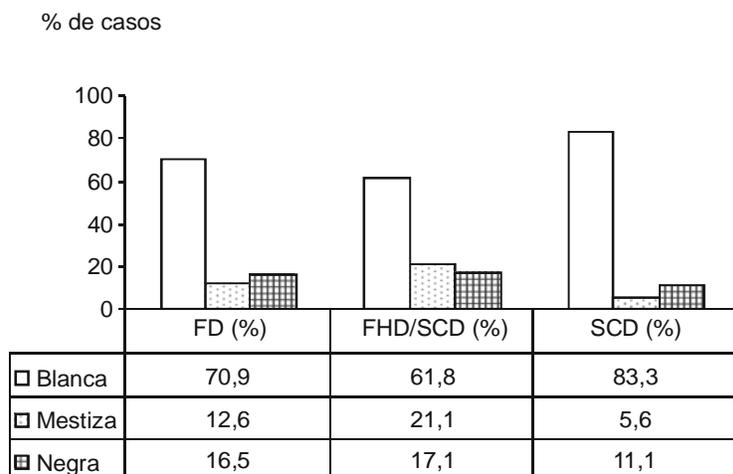
El asma bronquial predominó en la FHD (18,4 %) en relación con la FD, en la cual apareció en 8,6 %. Esta entidad resultó un riesgo de 1.6 veces para desarrollar dengue hemorrágico, RR 1,68 (1,11-2,55)  $p < 0,05$ . Los otros antecedentes recogidos tuvieron una distribución similar en ambas formas clínicas (tabla 3).

**TABLA 3.** Relación entre los principales antecedentes patológicos y el riesgo de desarrollar FHD. IPK 2001-2002

Antecedentes patológicos personales	FHD N= 76	Casos FD N= 152	
		N= 152	RR
Asma bronquial	14	13	1,68 (1,11-2,55)*
HTA	9	22	0,85 (0,48-1,53)
Diabetes mellitus	2	5	0,85 (0,26-2,70)

FHD: fiebre hemorrágica del dengue, FD: fiebre del dengue, RR: riesgo relativo, \*:  $p < 0,05$ .

La sicklemia se presentó en 2 casos con FHD. Ambos casos desarrollaron el SCD y fallecieron. Uno era heterocigótico (SA) y el otro homocigótico (SC).



FD: fiebre del dengue. FHD: fiebre hemorrágica del dengue. SCD: síndrome del choque por dengue.

**Fig.** Distribución de los pacientes según color de la piel y formas clínicas. IPK. 2001-2002.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la tabla 4 se muestran las diferentes manifestaciones generales en la FHD y la FD, la mayoría tuvo una distribución similar en ambas formas clínicas, excepto la astenia y anorexia que fueron más frecuentes de forma significativa en la FHD.

**TABLA 4.** Frecuencia de manifestaciones clínicas generales en la FD y la FHD. IPK 2001-2002

Síntomas	FD N= 152 (%)*	FHD N= 76 (%)*
Fiebre	100	100
Cefalea	94,7	92,1
Mialgias	83,4	76,3
Artralgias	80,1	73,7
Dolor retroocular	66,2	57,7
Rash	39	48,6
Astenia	33,7	48,6**
Anorexia	19,8	34,2**
Prurito	14,5	17,1
Inyección conjuntival	5,2	9,2
Tos	4,6	11,8
Dolor torácico	0,6	10,5
Disnea	0,6	9,2

FD: fiebre del dengue, FHD: fiebre hemorrágica del dengue, \*: porcentaje calculado sobre la base del total de pacientes, \*\*:  $p < 0,05$ .

En las 2 formas clínicas aparecieron manifestaciones hemorrágicas de piel y mucosas, las más frecuentes fueron síndrome purpúrico (incluida la prueba del lazo positiva), gingivorragia y metrorragia (tabla 5).

**TABLA 5.** Frecuencia de manifestaciones hemorrágicas en la FD y la FHD. IPK 2001-2002

Hemorragias	FD N= 152 No (%)*	FHD N= 76 No (%)*
Síndrome purpúrico	34 (22,5)**	42 (55,2)
Gingivorragia	21 (13,9)	34 (44,7)
Metrorragia	11 (12,7)***	16 (64)****
Epistaxis	7 (4,6)	15 (19,7)
Hematemesis	3 (1,9)	11 (14,4)
Hematuria	2 (1,3)	7 (9,2)
Melena	1 (0,6)	6 (7,8)
Enterorragia	1 (0,6)	5 (6,5)
Hemorragia subconjuntival	1 (0,6)	1 (1,3)

FD: fiebre del dengue, FHD: fiebre hemorrágica del dengue, \*: porcentaje calculado sobre la base del total de pacientes, \*\*: incluye 7 pacientes solo con prueba del lazo positiva, \*\*\*: N= 86. \*\*\*\*: N= 25.

Todos los signos de alarma fueron más frecuentes en el SCD: vómitos, dolor abdominal, diarreas, dolor torácico, lipotimia e irritabilidad. Los vómitos y el dolor abdominal predominaron de forma significativa en el SCD con respecto a la FD y también al ser comparados con la FHD sin choque (tabla 6).

**TABLA 6.** Frecuencia de signos de alarma en la FD, FHD y el SCD. IPK 2001-2002

Signos de alarma	FD	FHD	SCD
	N= 152 No. (%)	sin choque N= 58 No. (%)	N= 18 No. (%)
Vómitos	45 (29,6)	30 (51,7)	15 (83,3)*
Dolor abdominal	32 (21)	23 (39,6)	14 (77,8)*
Diarreas	30 (19,7)	15 (25,8)	7 (38,8)
Dolor torácico	1 (0,6)	3 (5,1)	5 (27,8)
Lipotimias	1 (0,6)	1 (1,7)	3 (16,7)
Irritabilidad	0	0	3 (16,7)

FD: fiebre del dengue, FHD: fiebre hemorrágica del dengue, SCD: síndrome del choque por dengue, \*:  $p < 0,05$ .

## HALLAZGOS DE LABORATORIO

La trombocitopenia, hemoconcentración y el aumento de transaminasas hepáticas (alanin y aspartato - aminotransferasas) fueron más frecuentes en la FHD ( $p < 0,05$ ). Sin embargo 32,8 y 15,1 % de los casos de FD tuvieron plaquetopenia menor de  $150$  y  $50 \times 10^9$ , respectivamente. Además, 59 de estos pacientes (38,8 %) presentaron algún grado de hemoconcentración de 10 % o más. La leucopenia fue el dato de laboratorio más encontrado, apareció en 162 casos, 108 con FD y 54 en la FHD (tabla 7).

**TABLA 7.** Principales hallazgos de laboratorio en la FD y la FHD. IPK 2001-2002

Hallazgos	FD N= 152 No. (%)	FHD N= 76 No. (%)
Leucopenia	108 (71)	54 (71)
Plaquetopenia $< 150 \times 10^9/L$	50 (32,8)	76 (100)*
Plaquetopenia $< 50 \times 10^9/L$	23 (15,1)	50 (65,7)*
Hemoconcentración $\geq 20$ %	5 (3,2)	70 (92,1)*
Hemoconcentración $\geq 10$ %	59 (38,8)	75 (98,6)*
Citolisis hepática	46 (30,2)	63 (82,8)*
Leucocituria	20 (21)	12 (15,7)

FD: fiebre del dengue, FHD: fiebre hemorrágica del dengue, \*:  $p < 0,05$ .

## HALLAZGOS DEL ULTRASONIDO

El engrosamiento de la pared vesicular (35,1 %) y el derrame pleural (20,3 %) aparecieron con más frecuencia en la FHD ( $p < 0,05$ ). La esplenomegalia fue el hallazgo más frecuente en la FD (16,6 %), presentándose también en 12,9 % de la FHD. Solo 5 pacientes (4 de FD y 1 de FHD) presentaron hepatomegalia. La ascitis apareció en un solo caso, este de FHD (tabla 8).

**TABLA 8.** Hallazgos del ultrasonido en la FD y la FHD

Hallazgos	FD N= 66* (%)	FHD N= 54* (%)
EPV	5 (7,5)	19 (35,1)**
Derrame pleural	1 (1,5)	11 (20,3)**
Esplenomegalia	11 (16,6)	7 (12,9)
Hepatomegalia	4 (6)	1 (1,8)
Ascitis	0	1 (1,8)

EPV: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, FD: fiebre del dengue, FHD: fiebre hemorrágica del dengue, \*: cantidad de pacientes con examen realizado, \*\*:  $p < 0,05$ .

## DISCUSIÓN

El dengue serotipo 3 reemergió en la región de las Américas en 1994 cuando fue aislado en Nicaragua y posteriormente en otros países de Centro América y del Caribe.<sup>5</sup> En Cuba se demostró por primera vez la circulación de este serotipo en Ciudad de La Habana, 2000, cuando un pequeño brote fue controlado en pocas semanas y en el cual solo se diagnosticaron 138 pacientes, ninguno con FHD.<sup>2</sup> En 2001 se detecta por primera vez FHD por el serotipo 3 en Cuba.<sup>6</sup>

Desde el brote por serotipo 2 que afectó a todo el país en 1981,<sup>7</sup> no se había demostrado circulación de dengue en Ciudad de La Habana. Por tanto, la mayoría de las personas menores de 20 años residentes en la provincia no debían tener anticuerpos previos contra el virus. El hallazgo de un solo caso menor de 20 años con FHD apoya el planteamiento de que la preexistencia de anticuerpos contra el dengue es un factor del huésped muy importante en la patogenia del dengue hemorrágico,<sup>8</sup> similares observaciones se han reportado previamente en Cuba.<sup>9,10</sup>

El sexo masculino se reporta por primera vez en el país como un riesgo para la FHD, porque en la epidemia de 1981, predominó en esa forma

clínica el sexo femenino<sup>11</sup> y en 1997 en Santiago de Cuba, donde también circuló el serotipo 2, la distribución fue similar para los 2 sexos.<sup>10</sup> No se encontraron otros estudios que asocien el sexo masculino y el serotipo 3 con el riesgo de FHD.

Estudios previos han relacionado a la raza blanca como riesgo de desarrollar las formas graves de la enfermedad.<sup>12,13</sup> En este estudio la distribución, según el color de la piel, fue similar en ambas formas clínicas y acorde con la distribución étnica de Ciudad de La Habana.<sup>14</sup> Sin embargo, la mayoría de los casos con el SCD fueron blancos y los 2 de la raza negra presentaban condiciones previas asociadas a severidad en el dengue.

El asma bronquial se ha asociado a FHD,<sup>6,12</sup> posiblemente esta relación se produce por el tipo de respuesta anormalmente exagerada del sistema inmune de los pacientes asmáticos, porque en el mecanismo fundamental que define al dengue hemorrágico (el aumento de la permeabilidad capilar con extravasación de plasma) resulta muy importante la capacidad de la respuesta inmune del enfermo.<sup>15</sup>

La severidad de la combinación sickleemia y dengue puede estar condicionada porque ambas son enfermedades que afectan al sistema hematológico. El choque por dengue, situación que lleva a hipoxia tisular, pudiera desencadenar los fenómenos trombóticos comunes en la sickleemia.

Las manifestaciones generales de las diferentes formas clínicas del dengue son muy similares, principalmente en la fase inicial de la enfermedad. Inclusive en esta etapa, también llamada febril y donde predominan los síntomas generales, es muy difícil identificar cuál enfermo se complicará con un dengue severo. Las hemorragias tampoco son exclusivas de la FHD. Aunque con menos frecuencia, localizaciones e intensidad, los sangrados pueden aparecer en la FD.<sup>16,17</sup>

La presencia de vómitos o dolor abdominal se ha reportado asociada a severidad en el dengue, al igual que en este trabajo. Estos reportes se han relacionado con la inminencia del choque, por lo que han sido considerados signos de alarma para el SCD. Otras manifestaciones clínicas como la caída brusca de la fiebre, astenia marcada, desmayos y alteraciones conductuales también han

sido consideradas como elementos de alarma en el manejo clínico de los enfermos.<sup>17-19</sup>

Los hallazgos de laboratorio, plaquetopenia y hemoconcentración, clásicamente descritos en la FHD, aparecieron con variados grados de intensidad en algunos casos con FD. Estas observaciones apoyan el criterio de que el dengue es una sola enfermedad, con diferentes niveles de expresión clínica en cada paciente.<sup>12,17</sup>

La leucopenia fue muy frecuente en el dengue en cualquiera de sus presentaciones, esto sugiere que el leucograma constituye un análisis muy útil para el diagnóstico diferencial de la entidad. De manera similar el ultrasonido, es en la actualidad una importante herramienta para detectar salida de líquido a las serosas, imperceptibles con el examen físico del enfermo.<sup>20</sup>

Este reporte constituye una descripción del primer brote de FHD ocasionado por dengue 3 en Cuba. Se encontraron diferentes elementos asociados a severidad. Al ser comparada la FHD con la FD aparecen varios aspectos que denotan al dengue como una sola enfermedad dentro de todo su contexto clínico. Estos hallazgos pueden resultar útiles para incrementar el conocimiento del manejo clínico de la entidad. Se hace necesario realizar estudios prospectivos, que incluyan la intervención terapéutica oportuna, al aparecer signos de severidad, y su influencia para evitar el desarrollo de las diferentes complicaciones asociadas a los síndromes clínicos del dengue.

#### AGRADECIMIENTOS

El colectivo de autores agradece a la doctora Lisset Oropesa sus útiles sugerencias para el análisis de los resultados. También se agradece a todo el personal del hospital del IPK por su intenso trabajo durante la epidemia de dengue de 2001-2002.

#### Description of dengue hemorrhagic fever, serotype 3, City of Havana, 2001-2002

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Dengue is often classified into two clinical presentations: dengue fever and dengue hemorrhagic fever. The disease is caused by any of four dengue virus serotypes (dengue 1 to 4). **OBJECTIVES:** To report the clinical description and some of

lab and imaging indications found in all the patients defined as dengue hemorrhagic fever cases and to compare them with those of a group of dengue fever cases admitted to "Pedro Kourí" Institute of Tropical Medicine during the epidemic. **METHODS:** All dengue hemorrhagic fever cases and a group of dengue fever patients, admitted to "Pedro Kourí" Institute during dengue 3 epidemic occurred in the City of Havana from 2001 to 2002, were studied. Demographic characteristics, clinical manifestations and laboratory and ultrasonographic findings were analyzed. Risk estimation and ratio differences were calculated. **RESULTS:** The risk factors associated to dengue hemorrhagic fever were male sex (RR 1.94; CI 95 % 1.29 – 2.89) and bronchial asthma (RR 1.68 CI 95 % 1.11 – 2.55). Vomiting, abdominal pain, asthenia and anorexia were more frequent in patients with hemorrhagic fever. Clinical laboratory and ultrasound were useful tools for determining the level of severity of the clinical picture. **CONCLUSIONS:** These findings lead to a better understanding of the clinical aspects of dengue 3 virus.

**Key words:** Dengue hemorrhagic fever, hemorrhagic dengue, clinics, dengue 3, Cuba.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Halstead SB. More dengue, more questions. *Emerging Infect Dis.* 2005;11:740-1.
- Guzman MG, Kourí G. Dengue – an update. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:33-42.
- Pelaez O, Guzman MG, Kourí G, Perez R, San Martin JL, Vazquez S, et al. Dengue 3 epidemic, Havana, 2001. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(4):719-22.
- PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas guidelines for prevention and control. Washington: PAHO; 1994. (Scientific Publication No. 548)
- Figuerola R, Ramos C. Dengue virus (Serotype 3) circulation in endemic countries and its reappearance in America. *Arch Med Res.* 2000;31:429-30.
- González D, Castro O, Kourí G, Pérez J, Martínez E, Vázquez S, et al. Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart. Havana, Dengue 3 epidemic, 2001-2002. *International J Infect Dis.* 2005;9(5):280-5.
- Kourí G, Guzmán MG, Bravo J. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ.* 1986;20:24-30.
- Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science.* 1988;239:476-86.
- Kourí G, Guzmán MG, Bravo J, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/ dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. *Bull World Health Organ.* 1989;87:375-80.
- Guzmán MG, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Alvarez M, Vázquez S, et al. Epidemiology studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol.* 2000;152(9):793-9.
- Diaz A, Kourí G, Guzmán MG, Lobaina L, Bravo J, Ruiz A, et al. Description of the clinical picture of dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) in adults. *Bull Pan Am Health Organ.* 1988;22:133-44.
- Bravo JR, Guzmán MG, Kourí GP. Why dengue hemorrhagic fever in Cuba?: individual risk factors for dengue hemorrhagic fever/ dengue shock syndrome (DHF/ DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81:816-20.
- Sierra BD, Kourí G, Guzmán MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol.* 2007;152:533-42.
- Pérez G. La cuestión racial en Cuba actual: algunas consideraciones. *Rev Sociol.* 1997;52:5765. Disponible en URL: <http://www.bib.uab.es/pub/papers/02102862n57.pdf>

15. Rothman AL, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virology*. 1999;257:1-6.
16. George R, Lum LCS. Clinical spectrum of dengue infection. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. London: CAB International, UK; 1997. p. 89-113.
17. Castro O, González D, Pelegrino JL, Guzmán MG, Kourí G. Dengue y dengue hemorrágico en Cuba. Aportes a la clínica y manejo de casos. *Rev Panam Infectol*. 2004;6(2):39-42.
18. Martínez E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud Pública Mex*. 1995;37:S29-S44.
19. Rigau-Perez J, Laufer MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: Diagnosis and clinical alarm signals. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1241-6.
20. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanaroj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. A serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):283-90.

Recibido: 29 de octubre de 2007. Aprobado: 23 de noviembre de 2007.

Dr. *Daniel González Rubio*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Autopista Novia del mediodía Km 6 ½, municipio La Lisa, La Habana, Cuba. Correo electrónico: daniel@ipk.sld.cu