

FACULTAD DE MEDICINA-UNIVERSIDAD DEL ZULIA, VENEZUELA

Correlación clínico-patológica en casos fatales de dengue en Maracaibo, Venezuela

Gabriel Arismendi-Morillo,^I Carla Mauriello-Rivas,^{II} María Maldonado-Reverol,^{II} Mary Fernández-Abreu,^{III} Marcos Larreal,^{IV} Gustavo Torres-Nava,^{IV} Zoila Romero-Amaro^V

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: dada la importancia del dengue en América, es elemental conocer la causa de muerte de los infectados y evaluar los escasos estudios de necropsias. **OBJETIVO:** describir y analizar los hallazgos anatomopatológicos relevantes en casos fatales de dengue en un área endémica venezolana. **MÉTODOS:** se estudiaron 8 casos mortales con criterios clínico-epidemiológicos de dengue o comprobados mediante pruebas serológicas (o ambos), sometidos a necropsia clínica completa. Los tejidos se procesaron con técnicas histopatológicas habituales. **RESULTADOS:** todos los casos evidenciaron enfermedad pulmonar severa (daño alveolar difuso, edema pulmonar no cardiogénico, tromboembolismo, bronconeumonía, neumonitis, hemorragia intraalveolar); 6 mostraron derrame en cavidad pleural o abdominal, o en ambas. Necrosis hepática focal se presentó en 2 casos. La causa de muerte se relacionó con insuficiencia respiratoria en 6 casos secundaria a enfermedad pulmonar, 2 con choque hipovolémico y 1 desarrolló insuficiencia hepática. **CONCLUSIONES:** los casos mortales por dengue estudiados evidenciaron compromiso pulmonar severo relacionado con la muerte, a diferencia de lo reportado en otros estudios de necropsias en América. También desarrollaron afectación multiorgánica, que en la mayoría de los casos condujo a la muerte no vinculada directamente a choque hipovolémico. Estos hallazgos de necropsias permitirían proyectar estrategias terapéuticas en pro de evitar la mortalidad.

Palabras clave: dengue, fiebre hemorrágica por dengue, síndrome de choque por dengue, autopsia.

INTRODUCCIÓN

Se estima que la infección por dengue genera 25 000 muertes al año en todo el mundo, por lo que en la actualidad se le considera como una de las principales enfermedades virales reemergentes y emergentes a escala mundial.¹ La clasificación clínica de la fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de choque por dengue según la Organización Mundial de la Salud ha sido de gran utilidad para el manejo clínico de los casos, sin embargo, cada vez

con mayor frecuencia se observan enfermos que no cumplen del todo los criterios establecidos en la clasificación.^{2,3} Existen algunos reportes de enfermos graves y casos mortales que presentan síntomas, hallazgos de laboratorio e histopatológicos, considerados infrecuentes y muchas veces sorpresivos, que afectan predominantemente el hígado, pulmones, corazón y sistema nervioso central.^{4,11}

En los últimos años se ha observado, tanto en las regiones del sudeste asiático como en América, cuadros atípicos de dengue con compromiso

^I Especialista en Anatomía Patológica. Instituto de Investigaciones Biológicas-Laboratorio de Microscopia Electrónica, Facultad de Medicina-Universidad del Zulia, Servicio de Anatomía Patológica Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe". Maracaibo, Venezuela.

^{II} Facultad de Medicina-Universidad del Zulia, Venezuela.

^{III} Especialista en Medicina Interna y Nefrología, Cátedra de Semiología y Patología Médica-Facultad de Medicina-Universidad del Zulia, Venezuela.

^{IV} Especialista en Anatomía Patológica, Servicio de Anatomía Patológica Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe", Maracaibo-Venezuela.

^V Especialista en Anatomía Patológica, Facultad de Medicina-Universidad del Zulia. Servicio de Anatomía Patológica Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe", Maracaibo-Venezuela

de órganos específicos como el sistema nervioso central, hígado y miocardio, asociados a mortalidad, lo que plantea la necesidad de considerar el dengue como una enfermedad aguda grave con manifestaciones multisistémicas. En áreas donde circulan virus de más de un serotipo, o en las que tienen lugar infecciones secuenciales causadas por virus de diferentes serotipos, puede tener lugar la forma más severa de infección caracterizada por hemorragia y choque.³

De acuerdo con lo antes descrito, es importante conocer el modo en que agravan y fallecen los pacientes con dengue para mejorar el diseño de las estrategias en la prevención de la mortalidad por esta enfermedad así como el perfeccionamiento del procedimiento clínico de casos severos, mediante la identificación precoz de los aspectos que señalen el inicio del deterioro del estado del paciente, para proceder con la implementación de medidas terapéuticas capaces de impedir su evolución fatal.

Dada la importancia de conocer la causa de muerte de los infectados y los escasos estudios en necropsias, se presentan y analizan los aspectos clínico-patológicos más relevantes de los casos mortales de fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue en la ciudad de Maracaibo (un área endémica-epidémica venezolana), acaecidos en el lapso 2007-2008.

MÉTODOS

Se estudiaron 8 casos mortales de dengue acaecidos en la ciudad de Maracaibo, estado Zulia, durante el lapso 2007-2008, que se sometieron a necropsia clínica en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe". El Estado Zulia es un estado fronterizo con la región de la Goajira y Sierra de Perijá de Colombia. La ciudad de Maracaibo constituye la capital del Estado Zulia, representa la segunda con mayor densidad poblacional de Venezuela, y se localiza geográficamente en las riveras del Lago de Maracaibo, en la región noroeste del país, con coordenadas latitud 10° 34' 0" Norte, longitud 71° 44' 0" Oeste, con altitud de 6 msnm y presenta un clima cálido durante todo el año (Fig.).

El diagnóstico de dengue se estableció mediante la aplicación de los criterios epidemiológicos, clíni-

cos o serológicos (o ambos), establecidos por la Organización Mundial de la Salud para la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de choque por dengue. Se consideraron y estudiaron los aspectos clínicos y para-clínicos relevantes derivados de la evolución de cada uno de los casos.

Los cadáveres fueron sometidos a necropsia clínica completa. Se realizó la inspección externa de estos, palpación y percusión de la región torácica y abdominal. Para la exposición de las cavidades pleural y abdominal y de las vísceras se ejecutó una incisión toraco-abdominal biacromio-esterno-suprapúbica. La evisceración se efectuó en bloques, seguida de la descripción, medición, pesaje y disección pertinentes. Se seleccionaron muestras de tejido representativas de todos los órganos así como de las áreas con alteraciones evidentes, y se fijaron inmediatamente por inmersión en formol 10 %. El encéfalo se extrajo mediante una incisión intertransmastoidea, se pesó y se colocó en fijación por inmersión en formol 10 %, por al menos 21 d consecutivos. Los hallazgos patológicos se registraron en un formato de protocolo de necropsia. Los tejidos se procesaron mediante técnicas de laboratorio convencionales, se realizaron cortes histopatológicos y se tiñeron con hematoxilina y eosina.

RESULTADOS

El diagnóstico de dengue, en todos los casos, se estableció mediante criterios epidemiológicos, clínicos y parámetros hematológicos habituales. En 5 casos se confirmó el diagnóstico de dengue mediante prueba serológica; 50 % de los casos se presentaron en pacientes en la primera década de la vida, el restante 50 % tenía entre 50 y 70 años de edad. Al género masculino pertenecían 5 cadáveres y 3 al femenino. Los aspectos clínicos y paraclínicos relevantes se muestran en el cuadro. Las pruebas hematológicas convencionales, enzimas hepáticas, pruebas de coagulación y pH, y gasometría, evidenciaron leucopenia, leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia, elevación de los niveles plasmáticos de las enzimas aminotransferasas, tiempo parcial de tromboplastina alargado y acidosis metabólica en la mayoría de los casos (cuadro).

CUADRO. Principales hallazgos clínico-patológicos en casos fatales de dengue en Maracaibo, Venezuela

Edad (años)	Género	Clinica	Pulmones	Hígado	Bazo	Riñón	Sistema linfático	Sistema nervioso central	Otros	Enfermedad principal	Causa de muerte
1	M	Fiebre, epistaxis, disnea, hipotensión arterial, leucopenia, trombocitopenia, acidosis metabólica, elevación de aminotransferasas, elevación de creatinina, TPT alargado. 8 d de evolución	Hemorragia intralveolar y edema pulmonar extenso, derrame pleural bilateral (140 cc)	Congestión	Congestión	Congestión y formación de cilindros hemáticos	Sistema linfático	Congestión	Ascitis (250 cc)	Dengue	Insuficiencia respiratoria por hemorragia intraalveolar y edema pulmonar. Choque hipovolémico
7	M	Fiebre, cefalea, mialgias, acrocianosis, hipotensión, leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas, acidosis metabólica, TPT alargado, serología positiva. 21 d de evolución	Atelectasia pulmonar severa, derrame pleural bilateral (560 cc)	Congestión focos de hemorragia	Congestión focos de hemorragia	Congestión		Congestión	Focos de hemorragia en esófago, estómago, intestino, glándulas suprarrenales	Dengue	Choque hipovolémico
66	M	Fiebre, cefalea, mialgias, petequias y equimosis, ictericia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas, hiperbilirrubinemia, serología positiva. 27 d de evolución	Daño alveolar difuso extenso bilateral	Hepatomegalia, congestión	Esplenomegalia, esplenitis aguda, congestión severa	Nefrosclerosis benigna	Linfadenitis aguda	Hematomas en músculos lumbares y psoas izquierdo, cardiopatía hipertensiva, aterosclerosis generalizada	HTA esencial, aterosclerosis generalizada, alveolar difuso	Insuficiencia respiratoria por daño alveolar difuso	
52	F	Fiebre, cefalea, petequias, leucopenia, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas, TPT	Edema y congestión pulmonar, derrame pleural bilateral (700 cc), atelectasia extensa	Hemorragia capsular, es-teatosis microvacuolar	Congestión	Hemorragia petequeal	Linfadenitis aguda	Infarto cerebral cavitario	Ascitis (200 cc), congestión suprarrenal, aterosclerosis, focos hemorrágicos en mucosa digestiva	HTA esencial, aterosclerosis generalizada, dengue	Insuficiencia respiratoria por edema pulmonar y atelectasia

56	M	alargado. 15 d de evolución Fiebre, cefalea, disnea, equimosis y hematomas, leucopenia, elevación de aminotransferasas, acidosis metabólica. TPT alargado, serología positiva. 18 d de evolución	Hemorragia intraalveolar, edema, tromboembolismo de medianos y pequeños vasos	Necrosis centrolobulillar focal, congestión severa	Pielonefritis crónica	Congestión, trombos recientes en vasos de pequeño y mediano calibre en corteza cerebral	Cardiopatía hipertensiva, gastritis aguda erosiva	Diabetes mellitus, HTA esencial, dengue	CID asociada a trombosis microangiopática con afectación hipoxico-isquémica multiorgánica
4	F	Fiebre, disnea, ictericia, leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas, hiperbilirrubinemia, TPT alargado, serología positiva. 12 d de evolución	Bronconeumonía extensa bilateral	Hepatomegalia, congestión y múltiples focos de hemorragia, esteatosis microvesicular.	Esplenomegalia, hemorragia esplénica difusa	Gastritis aguda erosiva	Dengue	Insuficiencia respiratoria debido a bronconeumonía, insuficiencia hepática.	
6	M	Fiebre, petequias disnea, acrocianosis, hipotensión, leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas, acidosis metabólica, TPT alargado, serología positiva. 7 d de evolución	Neumonitis intersticial aguda, derrame pleural bilateral (150 cc)	Congestión	Congestión	Linfadenitis inespecífica	Dengue	Insuficiencia respiratoria por neumonitis aguda	
58	F	Fiebre, cefalea, petequias, disnea, leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia, elevación de creatinina, TPT alargado, serología positiva. 34 d de evolución	Bronconeumonía extensa bilateral, derrame pleural izquierdo (200 cc)	Hepatomegalia, congestión	Congestión	Congestión	Dengue	Insuficiencia respiratoria	
						Hematoma retroperitoneal (200 cc), úlcera péptica duodenal			



Fig. Localización geográfica de la ciudad de Maracaibo, capital del Estado Zulia.

Todos evidenciaron enfermedad pulmonar severa (daño alveolar difuso, edema pulmonar no cardiogénico, tromboembolismo, bronconeumonía, neumonitis, hemorragia intraalveolar), 6 mostraron derrame en cavidad pleural o peritoneal (o ambos). De igual modo, 6 pacientes desarrollaron fenómenos hemorrágicos de diferentes grados de severidad con afectación aislada o concomitante de los pulmones, hígado, bazo, riñones, vías digestivas y músculos. Necrosis hepática focal y congestión encefálica se presentaron en 2 casos cada uno. La causa de muerte se relacionó con insuficiencia respiratoria en 6 casos secundaria a enfermedad pulmonar, 2 con choque hipovolémico y 1 caso desarrolló insuficiencia hepática (cuadro). Con respecto a los hallazgos anatomopatológicos en el sistema pulmonar se evidenció, por orden de frecuencia, derrame pleural bilateral en 8 casos, edema pulmonar en 6, atelectasia severa y hemorragia intraalveolar en 4, tromboembolismo, daño alveolar difuso y congestión pulmonar en 2 casos cada uno.

Los hallazgos hepáticos consistieron en congestión en 6 casos, hemorragia focal en 2, hemorragia capsular, necrosis centrolobulillar focal en 1 caso cada uno. En bazo se evidenció congestión en 6 casos, hemorragia focal, hemorragia difusa y esplenitis aguda en 1 caso cada una. En los riñones se observó congestión en 3 casos con formación de cilindros hemáticos en 1 caso. En el sistema linfático evidenció linfadenitis en 3 casos. En el

sistema nervioso, específicamente en cerebro, se evidenció congestión en 3 casos y trombos recientes en vasos de pequeño y mediano calibre en corteza cerebral en 1 caso. Entre otros hallazgos se observaron hemorragias de glándulas suprarrenales y congestión de glándulas suprarrenales en 1 caso cada uno. Por último, se consideraron entre las causas de muerte insuficiencia respiratoria en 7 casos, choque hipovolémico en 2 casos y coagulación intravascular diseminada e insuficiencia hepática en 1 caso cada una. La enfermedad principal fue en 6 casos dengue y en 2 casos hipertensión arterial esencial y diabetes mellitus tipo 2.

DISCUSIÓN

La fiebre hemorrágica por dengue puede ocurrir cuando una persona previamente infectada por dengue es reinfectada con un serotipo diferente, aunque existen otros factores relacionados con este fenómeno. Observaciones epidemiológicas en América sugieren que la secuencia de infección con serotipos particulares y el lapso entre la infección primaria y secundaria pueden tener un papel importante en el desarrollo de la fiebre hemorrágica por dengue.¹² En Venezuela circulan los 4 serotipos del virus del dengue. De tal modo que resultaría fácil suponer que la circunstancia de una reinfección es muy probable. Tal situación pudiese

constituir un factor importante para explicar la severidad de los casos analizados en este estudio.

De modo general, las complicaciones severas de la infección por dengue, como falla hepática, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía, miocarditis, insuficiencia renal aguda y síndrome urémico-hemolítico, se consideran raras. Sin embargo, aparentemente su aparición es cada vez más frecuente.¹³ Las complicaciones pulmonares han recibido poca atención en los estudios vinculados con el dengue, y se consideran altamente infrecuentes.^{11,14} Este estudio evidenció que las alteraciones anatomopatológicas desarrolladas en los pulmones constituyeron las más severas e importantes para el desenlace fatal en todos los casos, de tal forma que estas alteraciones, tanto por su naturaleza como por su extensión o severidad, originaron finalmente un proceso de insuficiencia respiratoria, que asociado con el proceso de acidosis metabólica, hipovolemia por efusión de plasma sanguíneo y choque, determinaron un estado de hipoxia y acidosis tisular sistémica y persistente, incompatible con la vida.

Múltiples estudios han demostrado la presencia del virus dengue en el tejido pulmonar.¹² En un modelo animal infectado experimentalmente con el virus dengue serotipo 2, *Ferreira-Barreto* y otros,¹⁵ evidenciaron partículas virales tipo-dengue en el retículo endoplásmico rugoso y complejo de Golgi de los macrófagos alveolares, así como proyecciones citoplasmáticas de las células endoteliales de los capilares pulmonares, lo cual implicaría el incremento de la permeabilidad vascular y, consecuentemente, pudiese explicar el edema de los tabiques alveolares, presencia de líquido de edema en los espacios alveolares, y en los casos de lesiones más severas del endotelio, justificaría la neumonitis, hemorragia intra-alveolar y el daño alveolar difuso. En estudios de modelos animales y en casos fatales de humanos, se han establecido hallazgos anatómo-patológicos similares,^{6,9,11,15-19} que incluyen neumonía intersticial, bronconeumonía, hemorragia intraalveolar, daño alveolar difuso y edema. De tal modo que los aspectos patológicos relacionados con la afección pulmonar derivados de este estudio implicarían para los clínicos, asumir necesariamente la atención cercana de la función respiratoria y del equilibrio ácido-base.

El hígado es uno órgano blanco principal en la infección por dengue en humanos.¹⁹ Los hallazgos patológicos en el hígado incluyen necrosis centrolobulillar, esteatosis hepática, hiperplasia de las células de Kupffer, cuerpos de Councilman e infiltración de los espacios portales por macrófagos.¹⁸⁻²¹ En los 8 casos estudiados, el hígado mostró invariablemente algún grado de afección, y en 2 casos (25 %) la severidad de su alteración se vinculó directamente con la causa de muerte. Elevación de las enzimas aminotransferasas exhiben 7 casos, y 2 hiperbilirrubinemia. De tal forma que la afección hepática constituyó un evento notable en los casos estudiados. La alteración hepática pudiese contribuir en el desarrollo de los aspectos fisiopatológicos en los casos graves de la enfermedad, a través de trastornos metabólicos y de la hemostasia. Algunos estudios realizados en América exhiben resultados similares. En un estudio clínico-patológico de 10 niños fallecidos por dengue en El Salvador, nueve desarrollaron necrosis centrolobulillar y hemorragia hepática.⁹ *Betancourt* y *Chong*²² reportaron necrosis centrolobulillar y hemorragia hepática en todos los casos fallecidos por dengue durante la epidemia registrada en el Municipio Santiago de Cuba. *Montenegro* y otros⁷ evidenciaron hepatitis en 14 casos mortales por dengue estudiados durante una epidemia en la ciudad de Recife, Brasil. Múltiples estudios han demostrado la presencia del virus dengue en el tejido hepático.¹² Por otro lado, algunos estudios clínicos reportan afectación hepática de importancia considerable desde el punto de vista enzimático y funcional. *Larreal* y otros²³ reportaron en Maracaibo-Venezuela elevación de los niveles de enzimas alanino-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa en 36,8 % de los pacientes con dengue clásico y en 74,4 % con fiebre hemorrágica por dengue. *Moreira* y otros⁸ reportaron elevación de los niveles de enzimas alanino-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa en un alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de dengue hemorrágico registrados en Mato Grosso do Sul, Brasil. *Salgado* y otros¹⁰ registraron en la región del Huila, Colombia, la muerte de 3 niños como consecuencia de hepatitis aguda. Considerando los aspectos patológicos relacionados con la afección hepática derivados de este estudio y de los realizados en otras latitudes de América, resulta ineludible

que los clínicos vigilen estrechamente la función hepática.

Es notable la presencia de derrames pleurales y ascitis, de manera aislada o de forma concomitante, en los casos estudiados. Tal hallazgo pudiese reflejar un proceso de lesión o apoptosis (o ambas) de la célula endotelial, que permite la efusión de plasma sanguíneo en las cavidades pleurales y abdominal.¹² El volumen de estos derrames pleurales y la ascitis pudiesen coadyuvar con el proceso de hipovolemia y choque. Por otro lado, la mayoría de los casos exhibieron tiempo parcial de tromboplastina prolongado, este, de igual modo se vincula con lesión endotelial extensa. La existencia de hemorragias focales en diferentes órganos, en el músculo psoas iliaco y en el retroperitoneo, concuerda con el hecho de que la hemorragia masiva es infrecuente en los casos de fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue.¹² La patogenia de las hemorragias observadas en los casos de fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue se pudiesen explicar por la inestabilidad de las uniones interendoteliales, como resultado de la trombocitopenia o disfunción de las plaquetas (o ambas), por la infección de las células endoteliales y la elevada concentración de mediadores inflamatorios que incrementan la permeabilidad vascular.¹²

Otros aspectos importantes que se desprenden del análisis de los casos evaluados, son los grupos etarios y la presencia de enfermedades crónicas, dado que los casos graves y mortales de dengue ocurren principalmente en infantes, ancianos, pacientes con enfermedades crónicas y en mujeres.¹³ Los casos correspondientes a este estudio pertenecen a niños menores de 10 años de edad (4) y adultos mayores de 50 años de edad (4), de estos últimos, 3 presentaron enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis generalizada. Estas enfermedades pudiesen eventualmente interferir con las respuestas fisiológicas compensatorias, tanto metabólicas como hemodinámicas, que se desarrollan en los casos de dengue, lo cual facilitaría la aparición de potenciales complicaciones, así como una peor respuesta a las medidas terapéuticas.

En resumen, los casos de dengue estudiados evidencian un marcado escape de plasma expre-

sado por los derrames pleurales y ascitis, así como un proceso inflamatorio descontrolado con afectación de múltiples órganos, con preponderancia de los pulmones e hígado; estos últimos eventualmente contribuyeron con el desarrollo de los eventos fisiopatológicos de la enfermedad y determinaron la muerte. Por último, en procura de evitar la mortalidad, estos hallazgos de necropsias permitirían proyectar estrategias terapéuticas relacionadas con la atenuación y el control de la extensa y severa lesión endotelial/incremento de permeabilidad vascular, el volumen vascular, la función pulmonar, las alteraciones de la coagulación y la acidosis metabólica.

AGRADECIMIENTOS

A Carla Mauriello-Rivas, estudiante de último año de Medicina, Facultad de Medicina-Universidad del Zulia, Venezuela.

Parcialmente financiado por CONDES-Universidad del Zulia, proyecto CC-0735-08.

Clinical and pathological correlation in fatal dengue cases found in Maracaibo, Venezuela

ABSTRACT

INTRODUCTION: given the importance of dengue in America, it is indispensable to know the cause of death of the infected people and to evaluate the few necropsy studies available. **OBJECTIVE:** to describe and to analyze the relevant clinical and pathological findings in fatal dengue cases of dengue in a Venezuelan endemic area. **METHODS:** eight fatal cases, according to clinical and epidemiological dengue criteria and/or confirmed by complete serological tests were studied after complete clinical necropsy. The tissues were processed by standard histopathological techniques. **RESULTS:** all these cases showed severe lung disease (diffuse alveolar damage, non cardiogenic pulmonary edema, thromboembolism, bronchopneumonia, pneumonitis, intralveolar hemorrhage). Six presented with pleural or abdominal effusion. Focal hepatic necrosis was found in two cases. The cause of death was related to respiratory failure in six (6) cases secondary to lung disease; two with hypovolemic shock, and one developed liver failure. **CONCLUSIONS:** the studied dengue cases showed fatal severe pulmonary compromise leading to death, unlike those reported in other studies of autopsies in The Americas. They also developed multiple organ failure, which in most cases led to death not directly associated to hypovolemic shock. These findings in autopsies will allow designing therapeutic strategies to avoid mortality.

Key words: dengue, dengue hemorrhagic fever, dengue shock syndrome, autopsy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Periago MR, Guzmán MG. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas. *Rev Panam Salud Pública*. 2007;21:187-91.
2. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Inter Health*. 2006;11:1238-55.
3. Guzmán MG, García G, Kouri G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue, un problema de salud mundial. *Rev Cubana Med Trop*. 2008;60:5-16.
4. Harris E, Videá E, Pérez E, Sandoval E, Tellez Y, Pérez MA. Clinical, epidemiologic and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63:5-11.
5. Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hung NT, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch*. 2001;438:107-15.
6. deSouza LJ, de Oliveira-Martins AL, Leitao-Paravidini PC, Ribeiro-Nogueira RM, Gicovate-Neto C, Assad-Bastos D, et al. Hemorrhagic encephalopathy in dengue shock syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis*. 2005;9:257-61.
7. Montenegro D, Ramos-Lacerda H, Maciel-Lira T, Correia-Oliveira DS, Antunes Fonseca de Lima A, Bezerra-Guimaraes MJ, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, em 2002. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:9-13.
8. Moreira Uehara P, da Cunha RV, Pereira RO, de Oliveira PA. Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágico: manifestação rara? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:544-7.
9. Martínez-Torres E, Polanco-Anaya AC, Pleites-Sandoval EB. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? *Rev Cubana Med Trop*. 2008;60:40-7.
10. Salgado DM, Panqueba CA, Vega MR, Garzón M, Castro D, Rodríguez JA. Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Infection*. 2008;12:247-53.
11. Marchiori E, Ferreira JLN, Bittencourt CN, de Araújo Neto CA, Zanetti G, Mano CM, et al. Pulmonary hemorrhage syndrome associated with dengue fever, high-resolution computed tomography findings: a case report. *Orphanet J Rare Disease*. 2009;86:1750-4.
12. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:564-81.
13. Gurugama P, Garg P, Perera J, Wijewickrama A, Senviratne SL. Dengue viral infections. *Indian J Dermatol*. 2010;55:68-78.
14. Sharma SK, Gupta BS, Devpurua G, Agarwal A, Anand S. Pulmonary haemorrhage syndrome associated with dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India*. 2007;55:729-30.
15. Ferreira-Barreto D, Maeda-Takiya C, Gonçalves-Schatzmayr H, Ribeiro-Nogueira RM, Farias-Filho JC, Barth OM. Histopathological and ultrastructural aspects of mice lungs experimentally infected with dengue virus serotype 2. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102:175-82.
16. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infection in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38:172-80.
17. Miagostovich MP, Ramos RG, Nicol AF, Nogueira RMR, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, et al. Retrospective study on dengue fatal cases. *Clin Neuropathol*. 1997;16:204-8.
18. Barreto DF, Takiya CM, Paes MV, Farias-Filho J, Pinhao AT, Alves AM, et al. Histopathological aspects of Dengue-2 virus infected mice tissues and complementary virus isolation. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 2004;36:121-30.
19. Barth OM, Ferreira-Barreto D, Viana-Paes M, Maeda-Takiya C, Teixeira-Pinhao A, Gonçalves-Schatzmayr H. Morphological studies in a model for dengue-2 virus infection in mice. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101:905-15.
20. Bhamarapravati N. Hemostatic defects in dengue hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis*. 1898;11:S826-S9.
21. Oliveira CAB, Aguiar GR, Baldanza MS, Barth OM, Silva WAE, Paes MV. Pathologic study of a fatal case of dengue-3 virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005;9:341-7.
22. Betancourt-Ferrer D, Chog-Lopez A. Dengue hemorrágico. Hallazgos más relevantes en autopsias. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2004.
23. Larreal Y, Valero N, Esteves J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, Arias J, Melean E, et al. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Invest Clin*. 2005;46:169-78.

Recibido: 18 de junio de 2010. Aprobado: 25 de octubre de 2010.
Gabriel Arismendi-Morillo. Instituto de Investigaciones Biológicas. Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. AP 526. Correo electrónico: gabrielarismendi@gmail.com