



# Dengue en poblaciones especiales

Luis del Carpio Orantes\*

## RESUMEN

El presente documento hace una revisión de las principales patologías crónicas y poblaciones especiales que son afectadas por dengue, y que a menudo no se toman en cuenta durante las temporadas de arbovirus, destacando que algunas entidades tienen sus particularidades que hacen que haya mayor vigilancia por el riesgo de complicaciones y aumento de la morbitmortalidad. Tal es el caso de los pacientes con cardiopatías, enfermedades autoinmunes, renales, entre otras. De igual forma, se comentan las poblaciones especiales como la pediátrica, gestantes o adultos mayores que deben ser mejor vigiladas y supervisadas, ya que las muertes maternas o infantiles pueden suceder durante la temporada de dengue.

**Palabras clave:** Dengue, embarazo, cáncer, cardiopatía, síndrome hemofagocítico.

## ABSTRACT

The present document reviews the main chronic diseases and special populations that are affected by dengue, and which are often not taken into account during the arbovirus seasons, emphasizing that some entities have their particularities that cause greater vigilance by the risk of complications and increased morbidity and mortality, such as patients with heart disease, autoimmune, renal diseases, among others. Likewise, special populations such as the pediatric population, pregnant women or older adults, who should be better supervised and monitored, are mentioned as maternal or child deaths may occur during the dengue season.

**Key words:** Dengue, pregnancy, cancer, cardiopathy, hemophagocytic syndrome.

## DENGUE EN POBLACIONES ESPECIALES

Actualmente el dengue sigue considerándose una virosis emergente y reemergente con alerta global por su alta incidencia y prevalencia de casos a nivel mundial, y el deficiente control que se ha tenido sobre dicha virosis. Se le considera un virus pantrópico, dado que puede afectar en forma aguda diversos órganos, aparatos y sistemas del organismo con cuadro típico clásico caracterizado por fiebre, exantema, mioartralgias y manifestaciones hematológicas propias de viremia como leucopenia, linfopenia y plaquetopenia. De igual forma, existen manifestaciones atípicas o poco frecuentes que en ocasiones hacen el diagnóstico un tanto problemático y requieren de auxiliares de diagnóstico.<sup>1,2</sup>

Dado lo anterior, se han planteado documentos y guías que ilustran las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para los casos de dengue, tanto del dengue no grave, como de los signos de alarma y del dengue grave. Sin embargo, poco se hace mención o existen reportes anecdotáticos del dengue en poblaciones que por sus características son más vulnerables, tales es el caso de las poblaciones de los extremos de la vida como niños y ancianos, embarazadas, enfermos con padecimientos crónicos y degenerativos, entre otros, que tienden a padecer cuadros de dengue grave o choque por dengue más frecuentemente. Se realiza una revisión de las principales poblaciones vulnerables afectadas por dengue y sus particularidades que pueden condicionar mayor severidad.

### Dengue y síndrome metabólico

Se menciona que en pacientes que padecen de síndrome metabólico, principalmente mediado por diabetes mellitus e hipertensión arterial, existe mayor

\* Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona No. 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

Recibido: 15/10/2018. Aceptado para publicación: 25/12/2018.



riesgo de desarrollar formas de dengue grave y síndrome de choque por dengue. En estudios asiáticos se ha demostrado que padecer del binomio mortal incrementa la incidencia de casos en 2.1%, así como pertenecer al género femenino aunado a diabetes es tomado en cuenta como factor de mortalidad, principalmente con el serotipo DENV-2. Otros factores de riesgo identificados dentro de las comorbilidades son neumopatía obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, asma e hipertensión arterial. La obesidad, tabaquismo y alcoholismo actúan como factores precipitantes de mortalidad. Los pacientes añosos, diabéticos, desnutridos y con hipertrigliceridemia tienen mayor riesgo de trombocitopenia severa y dengue grave.<sup>3-5</sup>

### Dengue y hepatopatías crónicas

Los pacientes hepatópatas crónicos a menudo tienen su génesis en entidades como etilismo, infecciones víricas crónicas, autoinmunes, entre otras, que condicionan un menor o mayor grado de insuficiencia hepática, que conlleva a coagulopatía secundaria, encefalopatía e hiperresplenismo, este último propicia plaquetopenia de grado variable. Cuando estos pacientes son afectados por virosis como dengue, la hepatopatía crónica puede agravarse, presentando hepatitis agudas o crónicas agudizadas con mayor índice de insuficiencia hepática severa, coagulopatía, plaquetopenia y discrasias sanguíneas. Dado lo anterior, estos pacientes son más susceptibles de requerir terapia transfusional, principalmente con plasma fresco, aféresis de plaquetas, crioprecipitados, entre otros, que no depende de la viremia, sino más bien del grado de insuficiencia hepática que presente. En pacientes hepatópatas crónicos por virus de hepatitis B se han reportado casos anecdóticos de falla hepática fulminante cuando coexistió una infección aguda por dengue. Se ha propuesto el uso de N-acetilcisteína como hepatoprotector en estos pacientes durante el empleo de paracetamol como tratamiento sintomático.<sup>6,7</sup>

### Dengue y síndrome de la inmunodeficiencia humana-VIH

En pacientes portadores de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) los síntomas de dengue son menos específicos, siendo los más frecuentemente reportados fiebre y anorexia. Se reporta menor incidencia de manifestaciones hemorrágicas así como de exantema. La hepatomegalia y la extravasación de fluidos son similares, pero no traducen significado estadístico con el pronóstico.

Por lo general el curso de la infección es leve y rara vez hay casos de dengue grave o choque por dengue. Se ha visto que pese a que durante la infección por dengue en pacientes con VIH, los linfocitos CD4+ se incrementan transitoriamente, incluso hasta cifras normales, esto no modifica el curso de la enfermedad ni la acelera. Además de la leucopenia y trombocitopenia, un hallazgo frecuente en los pacientes con VIH-dengue es la eosinofilia, aunque también se ha visto en parasitos, condiciones pruriginosas y alergias farmacológicas así como en sarcoma de Kaposi.<sup>8,9</sup>

### Dengue y cardiopatía

Un paciente con cardiopatía crónica y riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva puede presentar deterioro de su clase funcional durante la viremia, así como por la terapia hídrica enérgica, por lo que ésta debe ser llevada con cautela principalmente con monitoreo hemodinámico estrecho. Los pacientes con cardiopatía isquémica, fibrilación auricular crónica, los sometidos recientemente a angioplastia y colocación de stent y los portadores de válvulas metálicas deben mantener terapia con antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes, siendo riesgosa la suspensión de dicho tratamiento; sin embargo, en aquéllos que desarrollan dengue existen recomendaciones especiales para la suspensión de dichos fármacos, y son las siguientes:

1. Todos los pacientes con dengue deberán evitar el uso de ácido acetilsalicílico por una semana después de iniciado el cuadro para reducir la incidencia de síndrome de Reye y trombocitopenia severa secundaria. Sin embargo, en aquellos pacientes con alto riesgo de trombosis, la terapia antiagregante debe mantenerse y vigilar estrechamente la función hepática y cuenta plaquetaria.
2. Pacientes con dengue y alto riesgo de trombosis a corto plazo, como los sometidos a angioplastia reciente (un mes para los stents no medicados, 3-6 meses para los stents medicados), los pacientes portadores de prótesis valvular mecánica, principalmente mitral o tricúspide y los portadores de fibrilación atrial crónica con factores de riesgo tromboembólico elevado deben mantener la ingesta de antiagregantes plaquetarios, en aquéllos con tratamiento crónico con éstos, suspender warfarina y cuando el INR disminuya por debajo del rango terapéutico deseado (2-3.5) iniciar manejo con heparina tan pronto como sea posible. Reiniciar anticoagulantes orales después de una semana. Se recomienda sus-



pender antiagregantes cuando la cuenta plaquetaria sea igual o menor de 50,000/mm<sup>3</sup> y si existe sangrado activo o datos de choque.

3. Pacientes con dengue y riesgo bajo de trombosis. En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, con angioplastia coronaria mayor de seis meses de aplicación, portadores de fibrilación auricular crónica, sin riesgo o riesgo bajo de trombosis y pacientes con prótesis valvular biológica se recomienda interrumpir la administración de ácido acetilsalicílico. La interrupción de clopidogrel o warfarina debe realizarse sólo una semana.
4. Pacientes con dengue grave o hemorrágico. Interrumpir inmediatamente el uso de agentes antitrombóticos. Por otro lado, hay reportes de cardiomiopatía de tako-tsubo en pacientes con cardiopatía previa y en aquéllos sin cardiopatía estructural, siendo casos anecdóticos.<sup>10-13</sup>

### **Dengue y cáncer**

En los pacientes oncológicos se ha visto mayor incidencia de casos de dengue grave y choque por dengue en quienes son portadores de neoplasias sólidas comparándolos con los portadores de neoplasias hematológicas; sin embargo, en estos últimos hay mayor incidencia de plaquetopenia y coagulopatía que conlleva a mayores requerimientos transfusionales. Dadas las manifestaciones del dengue, en estos pacientes ha habido necesidad de aplazar los tratamientos quimioterápicos, en parte por su toxicidad hematológica y hepática, hasta por 12 días en promedio sin repercusión en el pronóstico oncológico. La fiebre, leucopenia y trombocitopenia pueden estar presentes en los pacientes con cáncer, por lo que es importante la comprobación serológica en casos de alta sospecha de dengue, y ésta no se ve afectada por el estado de inmunocompromiso del cáncer. Se han reportado series de casos y reportes aislados con variedad de enfermedades, desde talasemia hasta leucemias promielocíticas, postrasplante de médula ósea y lo observado son trombocitopenias más intensas con diátesis hemorrágicas que a menudo ameritan terapia transfusional, de igual forma ha destacado el curso un tanto más prolongado de la enfermedad, probablemente por el estado de inmunosupresión que conllevan estas patologías. Respecto de la púrpura trombocitopénica idiopática, que suele cursar con conteos plaquetarios bajos *per se*, obligará a emplear durante una infección viral aguda como dengue, esteroides a dosis plenas (prednisona 1-2 mg/kg/d), inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis, con objeto de mejorar la cuenta plaquetaria

y evitar hemorragias secundarias que pudieran llegar a ser incoercibles tanto en pacientes pediátricos (en quienes se ha observado más este fenómeno) como en adultos. Un aspecto importante es que en algunos pacientes se ha identificado lo que se conoce como púrpura trombocitopénica idiopática post-dengue, en la cual a través de un mecanismo autoinmune el paciente experimenta plaquetopenia crónica persistente meses después de haber presentado un cuadro viral y que suele responder al empleo de esteroides e inmunoglobulinas.<sup>14-18</sup>

### **Dengue y enfermedades autoinmunes**

Existen reportes que describen que el cuadro viral por dengue propició el inicio de enfermedades autoinmunes, principalmente lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica, así como un caso aislado de vasculitis leucocitoclástica; asimismo en pacientes pediátricos con enfermedades de esta índole, pero principalmente los portadores de artritis reumatoide juvenil han desarrollado una grave complicación conocida como síndrome de activación de macrófagos (SAM) o síndrome hemofagocítico, condición potencialmente letal de no diagnosticarse a tiempo. Se ha documentado un incremento importante de autoanticuerpos circulantes en aquellos pacientes con dengue grave o choque por dengue. Asimismo las alteraciones bioquímicas más frecuentes fueron leucopenia, trombocitopenia, transaminemia y elevación de VSG. Se ha demostrado que en este tipo de pacientes se presentan cuadros atípicos de virosis con afectación hepática, pancreática, pulmonar y cardiovascular poco comunes. Existen reportes aislados de rabdomiolisis como complicación cuando ocurre la comorbilidad dengue-lupus; asimismo un reporte de enfermedad de Kikuchi (linfadenitis histiocítica necrosante, de curso benigno y autolimitado) que finalmente precedió a la aparición de un lupus tras un cuadro de dengue. Respecto del tratamiento que se emplea en estos pacientes, algunos fármacos pudieron seguir administrándose como los glucocorticoides y cloroquina; sin embargo, otros como metotrexate, etanercept y AINEs fueron suspendidos durante la viremia aguda. Otros fármacos como ácido micofenólico y ribavirina han demostrado potencial antiviral *in vitro*, se desconocen datos *in vivo*. En resumen, todas las manifestaciones comentadas son debidas a un estado hiperinmune propiciado por dengue. Se recomienda mantener el tratamiento de base y estar expectantes ante reactivaciones de la enfermedad autoinmune de base, principalmente lupus eritematoso sistémico, con objeto de ajustar el tratamiento de base e impedir complicaciones agregadas.<sup>19-24</sup>



## Dengue y enfermedad renal crónica

Por lo general los pacientes con enfermedad renal crónica tienen el inconveniente de la oliguria/anuria, aunado a azotemia, coagulopatía, acidemia, etc., por lo que estos pacientes fácilmente pueden presentar sobrecarga de líquidos durante una infección por dengue donde se intenta una hidratación enérgica. Se recomienda en ellos, ya que la uresis horaria no es un parámetro de seguimiento, implementar la medición de la presión venosa central a través de un catéter venoso central, y mantener PVC en rango normal para evitar una sobrecarga hídrica. De igual manera, pacientes con azotemia y estado de choque por dengue se benefician de la terapia hemodialítica venovenosa continua, misma que se recomienda en estos pacientes. Otro aspecto es la coagulopatía que propicia hemorragias, siendo las más frecuentes las gastrointestinales, pulmonares y cerebrales, lo cual se debe a enfermedad de von Willebrand y alteraciones hemostáticas en pacientes urémicos, recomendándose el empleo de desmopresina, que acorta el tiempo de sangrado, libera factores hemostáticos endoteliales y promueve la adhesión plaquetaria. En pacientes que ameritan hidratación, se recomienda el empleo de soluciones coloides (dextrán 70 e hidroxietilalmidón 6%), aunque no hay estudios extensos a este respecto; sin embargo, la solución Ringer lactato contiene potasio y lactato que podrían empeorar un cuadro previo de hiperkalemia y de acidosis. Dextrán 70 es la solución recomendada en pacientes con choque por dengue.<sup>25-29</sup>

## Dengue en la gestante

La afectación perinatal por dengue puede condicionar hematomas placentarios y hemorragias asociadas al embarazo, así como amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, aborto incompleto y completo, retraso en el crecimiento intrauterino y desnutrición *in utero* en los primeros dos trimestres del embarazo que conllevan una alta morbilidad en la mujer gestante. De igual forma hay aumento en la incidencia de enfermedad hipertensiva del embarazo, preeclampsia y síndrome de HELLP. Actualmente se ha demostrado la transmisión vertical madre a hijo del dengue con una frecuencia de 1.6%, y variabilidad en las series de 5.6 a 10% en madres que presentaron la infección viral aguda en el tercer trimestre del embarazo, obteniéndose el producto vivo, la mayoría de las veces con leucopenia y plaquetopenia, pero que al cabo de un periodo de observación variable egresan asintomáticos y sanos, sin complicación neurológica alguna.

No se ha demostrado microcefalia o encefalopatía en los recién nacidos de madres infectadas por dengue como las observadas con chikungunya o zika.<sup>30-35</sup>

## Dengue en la población pediátrica

Dada la transmisión vertical o materno-fetal, el dengue neonatal es una realidad, presentando los recién nacidos efectos por dengue *in utero*, cuadros variables desde asintomáticos hasta casos de dengue grave y choque por dengue, de igual forma se puede confundir con sepsis bacteriana, por lo que es importante el diagnóstico diferencial. En esta etapa predomina la afectación en masculinos. El síntoma principal suele ser la fiebre y no hay datos más específicos; en algunos pacientes se reporta exantema maculopapular aunado a irritabilidad, que en ocasiones puede progresar a encefalitis. Bioquímicamente se reporta plaquetopenia moderada a severa y con menor frecuencia leucopenia, aunque los cuadros de dengue grave o choque por dengue suelen presentar disfunción orgánica múltiple. Debe confirmarse serológicamente por NS1, IgM o PCR. Los pediátricos en etapa lactante y preescolar siguen presentando cuadros inespecíficos caracterizados por fiebre, escalofríos, cefalea, exantema y rara vez mioartralgias. Es en esta etapa cuando se da la mayor incidencia de síndrome hemofagocítico asociado con dengue grave (anteriormente denominado hemorrágico) principalmente en pacientes con artritis reumatoide juvenil, el cual se caracteriza por proliferación histiocítica con fagocitosis celular que condiciona citopenias y se acompaña de hepatosplenomegalia, fiebre y linfadenopatía. Amerita una vigilancia más estrecha. En la etapa escolar y adolescencia la clínica es casi similar a la de los adultos con cuadros típicos de dengue no grave, los síntomas más frecuentes son fiebre, cefalea y dolor retroorbitario, y el signo más frecuente el exantema generalizado, seguido de prueba del torniquete, enantema y petequias. El tratamiento en todas las etapas es sintomático e hidratación adecuada tomando en cuenta los planes de hidratación oral e intravenosos específicos, así como vigilancia de fallas orgánicas o complicaciones como el síndrome hemofagocítico.<sup>36-43</sup>

## Dengue en el adulto mayor

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a los mayores de 65 años como población de alto riesgo de desarrollar formas graves de dengue. El dengue en adultos mayores se relaciona con mayor morbilidad, probablemente por la disminución progresiva de la actividad del sistema inmunológico debido a la edad,



a la capacidad del virus de interferir con la producción de las células T y B, y a la disminución de la producción de citocinas. Algunos investigadores han señalado que la infección por dengue en adultos mayores puede progresar a cuadros más graves, dado que estos pacientes presentan mayor permeabilidad capilar y predisposición a las hemorragias. Por otro lado, la presencia concomitante de otras enfermedades, como la hipertensión y la diabetes, se ha descrito como un factor de riesgo del dengue hemorrágico (dengue grave). Algunos estudios reportaron menor frecuencia de exantema, fiebre, artralgias, hemorragia mucocutánea, coagulopatía o hepatomegalia. Con relación a los exámenes de laboratorio, no se reportó leucopenia, hemoconcentración ni alteración de la función hepática. Otros autores han reportado mayor riesgo de bacteriemia (por coinfección bacteriana), hemorragia gastrointestinal y complicaciones renales así como estancias hospitalarias más prolongadas.<sup>44-52</sup>

En conclusión se puede afirmar que la afectación por dengue en estas poblaciones especiales es de vital importancia, ya que de no preverse potenciales complicaciones por la comorbilidad, la mortalidad puede ser elevada, destacando las poblaciones de infantes y gestantes, las cuales son más susceptibles. De igual forma enfermos crónicos con padecimientos autoinmunes o hematológicos podrían tener una morbilidad exacerbada que ameritará mayor vigilancia médica. Se recomienda redoblar la vigilancia epidemiológica y hospitalaria en estos pacientes.

**Conflictos de intereses:** Declaramos que no existe conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Del Carpio-Orantes L. Virosis emergentes en México. Rev Med del Inst Mex del Seguro Soc 2013; 51(1): 8-11.
2. Del Carpio-Orantes L. Dengue for apparatus and systems. MEDtube Sci 2015; 3(3): 21-4.
3. Htun NS, Odermatt P, Eze IC, Boillat-Blanco N, D'Acremont V, Probst-Hensch N. Is diabetes a risk factor for a severe clinical presentation of dengue? - Review and metaanalysis. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9(4): e0003741.
4. Saqib MA, Rafique I, Bashir S, et al. A retrospective analysis of dengue fever case management and frequency of co-morbidities associated with deaths. BMC Res Notes. 2014 Apr 1;7:205. doi: 10.1186/1756-0500-7-205.
5. Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6(5): e1641. doi: 10.1371/journal.pntd.0001641.
6. Souza LJ, Coelho JMCO, Silva EJ, et al. Acute hepatitis due to dengue virus in a chronic hepatitis patient. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2008; 12(5): 456-9.
7. Agarwal MP, Giri S, Sharma V, et al. Dengue causing fulminant hepatitis in a hepatitis B virus carrier. Bio Science Trends 2011; 5(1): 44-5. doi: 10.5582/bst.2011.v5.1.44.
8. Puente-Saní V, García-Amelo IM, Oropesa-Roblejo P, Caballero-Artiles RA. Dengue hemorrágico en un paciente con VIH/SIDA. Primer caso informado en Santiago de Cuba. MEDISAN [Artículo en línea] 2008; 12(1).
9. Jobb B, Wiwanitkit V. Dengue in HIV infected patients: clinical profiles. Asian Pac J Trop Biomed 2014; 4(Suppl 2): S568-9. doi: 10.12980/APJT.B.4.2014APJT.B-2014-0161.
10. Pesaro AE, D'Amico E, Aranha LF. Dengue: cardiac manifestations and implications in antithrombotic treatment. Arq Bras Cardiol 2007; 89(2): e12-5.
11. Gamakaranage C, Rodrigo C, Samarakkrama S, et al. Dengue hemorrhagic fever and severe thrombocytopenia in a patient on mandatory anticoagulation: balancing two life threatening conditions: a case report. BMC Infect Dis. 2012;12:272. Published 2012 Oct 26. doi:10.1186/1471-2334-12-272
12. Badve SV, Patil S, Rathod NM, Jumrani CK. Dengue fever and takotsubo cardiomyopathy. The Journal of the Association of Physicians of India 2015; 63(7): 67-70.
13. Chou MT, Yu WL. Takotsubo cardiomyopathy in a patient with dengue fever. Journal of the Formosan Medical Association 2016; 115(9): 818-9.
14. Rashid N, Sultan F, Nazeer SH, et-al. Dengue infection in cancer patients. Esculapio 2014; 10(3): 138-45.
15. Vineet Talwar, Varun Goel, Shubhra Raina, et al. Dengue fever in cancer patients: Retrospective analysis. Current Medicine Research and Practice, ISSN: 2352-0817, Vol: 6, Issue: 4, Page: 157-159. doi: doi10.1016/j.cmrp.2016.07.010
16. Sharma SK, Seth T, Mishra P, et-al. Clinical profile of dengue infection in patients with hematological diseases. Mediterr J Hematol Infect Dis 2011; 3: e2011039. doi 10.4084/MJID.2011.039.
17. De Souza LJ, Neto CG, Bastos DA, et al. Dengue and immune thrombocytopenic purpura. Dengue Bulletin 2005; 29: 136-41.
18. Rodríguez-Angulo EM, Sosa-Muñoz J, García-Miss MR, et-al. Caso de purpura trombocitopénica autoinmune y dengue. Rev Invest Clin 1997; 49: 47-9.
19. Palacios-Cuervo F, Calderón-Rivera A, Espinal-Reyes F, Canelo-Aybar C. Autoinmunidad en dengue: revisión bibliográfica. Reumatol Clin 2016; 12: 173-4.
20. Yasri S, Wiwanitkit V. Dengue and lupus: the problem of co-occurrence. Asian Pac J Trop Dis 2015; 5(12): 1007-8. doi: 10.1016/S2222-1808(15)60974-4.
21. Talib SH, Bhattu SR, Bhattu R, et al. Dengue fever triggering systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. International Medical Case Reports Journal 2013; 6: 71-5. http://dx.doi.org/10.2147/IMCRJ.S50708
22. Agüero S, Toloza S, Lejtman N, et al. Manifestaciones clínicas y bioquímicas asociadas a infección por virus del dengue en pacientes con enfermedades reumáticas durante un brote epidémico en la provincia de Catamarca, República Argentina. Rev Arg Reumatol 2011; 22(3): 14-28.



23. Barraza M, Gómez R, Santacruz JC. Dengue y vasculitis leucocitoclástica. *Universitas Médica* 2006; 47(3): 278-83.
24. Rajadhyaksha A, Mehra S. Dengue fever evolving into systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. *Lupus* 2012; 21(9): 999-1002.
25. Khan AH, Mallhi TH. Dengue induced nephropathies. *SMGroup* 2016; 1-20.
26. Kuo MC, Chang JM, Lu PL, Chiu YW, Chen HC, Hwang SJ. Difficulty in diagnosis and treatment of dengue hemorrhagic fever in patients with chronic renal failure: report of three cases of mortality. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 76: 752-6.
27. Kuo MC, Lu PL, Chang JM, Lin MY, Tsai JJ, Chen YH, et al. Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1350-6.
28. Lizarraga KJ, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. *Journal of Nephropathology* 2014; 3: 57.
29. Vasanwala FF, Puvanendran R, Ng JM, Suhail SM. Two cases of self-limiting nephropathies secondary to dengue haemorrhagic fever. *Singapore Med J* 2009; 50(7): e253-5.
30. Romero-Santacruz E, Lira-Canul JJ, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan AG. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83: 308-15.
31. Del Carpio-Orantes L. Zika, ¿virus neurotrópico? *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2016; 54(4): 540-3.
32. Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 111(5): 1111-7.
33. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Upegui GE, Ospina M, Ramírez R. Dengue en el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. *Biomédica* 2003; 23(4), 416-23. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v23i4.1236>
34. Carroll ID, Toohey S, Van Gompel A. Dengue fever and pregnancy-a review and comment. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2007; 5(3): 183-8.
35. Castellanos-Morfín J, Hernández-Pérez P, Arellano-Cortés B, Newton-Sánchez OA, Espinoza-Gómez F. Reporte de un caso de dengue neonatal. *Boletín médico del Hospital Infantil de México* 2006; 63(3): 202-6.
36. Córdoba C, Blanco A, Malawka J, Ojeda V. Dengue en pediatría. *Revista de Posgrado de la Vla Cátedra de Medicina* 2007; 168: 26-33.
37. Rueda E, Méndez A, González G. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico. *Biomédica* 2002; 22(2): 160-6.
38. Salgado D, Rodríguez J, Vega R. Dengue hemorrágico emergencia pediátrica en el Huila. *Pediatría (Bogotá)* 1999; 34(2): 78-83.
39. Martínez BL, Quiroz E, Bellón JM, Esquivel R, Guevara JN, Sáez-Llorens X. Dengue pediátrico en Panamá. *Anales de Pediatría* 2006; 64(6): 517-22.
40. Soler RY, Garcia R, Fernandez SA. Dengue virus associated hemophagocytic syndrome in children: a case report. *Boletín de la Asociacion Medica de Puerto Rico* 2010; 102(1): 49-54.
41. Balmaseda A, Standish K, Mercado JC, Matute JC, Tellez Y, Saborío S, et al. Trends in patterns of dengue transmission over 4 years in a pediatric cohort study in Nicaragua. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201(1): 5-14.
42. Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Thomas SJ, Supradish PO, et al. Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2010; 4(8): e769.
43. Kamath SR, Ranjit S. Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *The Indian Journal of Pediatrics* 2006; 73(10): 889-95.
44. Rosso F, Vanegas S, Rodríguez S, et al. Prevalencia y curso clínico de la infección por dengue en adultos mayores con cuadro febril agudo en un hospital de alta complejidad en Cali, Colombia. *Biomédica* 2016; 36(Supl 2): 179-86. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2961>.
45. Díaz A, Kouri GP, Guzmán MG, Lobaina L, Bravo JR, Ruiz A, Martínez R. Cuadro clínico de la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome del choque del dengue en el adulto. *Bol of sanit panam* 1988; 104(6) 560-571
46. García-Rivera EJ, Rigau-Pérez JG. Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2003; 13(6): 362-8.
47. Gorzoni ML, Massaia IFDS, Pires SL. Dengue in an elderly patient. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2010; 52(3): 163-7.
48. Rowe EK, Leo YS, Wong JG, Thein TL, Gan VC, Lee LK, et al. Challenges in dengue fever in the elderly: atypical presentation and risk of severe dengue and hospital-acquired infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; 8(4): e2777.
49. Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS. The benign nature of acute dengue infection in hospitalized older adults in Singapore. *International Journal of Infectious Diseases* 2010; 14(5): e410-3.
50. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2005; 72(2): 221-6.
51. Lee CC, Hsu HC, Chang CM, Hong MY, Ko WC. Atypical presentations of dengue disease in the elderly visiting the ED. *The American Journal of Emergency Medicine* 2013; 31(5): 783-7.
52. Yap G, Li C, Mutualib A, Lai YL, Ng LC. High rates of inapparent dengue in older adults in Singapore. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2013; 88(6): 1065-9.

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. Luis del Carpio Orantes  
Callejón 12 de Octubre Núm. 603,  
Col. Centro, C.P. 91900, Veracruz, Ver.  
Tel: 22-9315-1020  
Correo electrónico: neurona23@hotmail.com