

## Complicaciones inusuales del dengue

### Inusual complications of dengue

Odelvys Chaviano Salgado<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3910-8871>

Anarelys Pérez de la Paz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7271-8818>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [drchaviano0304@gmail.com](mailto:drchaviano0304@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** La infección por dengue, actualmente, constituye un importante problema de salud mundial. Las complicaciones asociadas a esta enfermedad pueden conducir a desenlaces adversos y a veces fatales. El virus del dengue, de forma más o menos esférica, es un virus ARN de sentido positivo monocatenario, con una nucleocápside icosaédrica, cubierta por la bicapa lipídica. Consta de 4 serotipos antigénicamente distintos, conocidos como: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*.

**Objetivos:** Profundizar en algunas complicaciones inusuales del dengue desde el punto de vista clínico y fisiopatológico.

**Métodos:** Se utilizaron los métodos de análisis-síntesis, y análisis bibliográfico y documental. Para seleccionar las fuentes bibliográficas se tuvieron en cuenta la relevancia, actualidad, rigor científico y apego a las normas éticas. Los motores de búsqueda fueron: PubMed, SciELO y Springer. Se seleccionaron fuentes en español e inglés, desde 2017 hasta 2022.

**Conclusiones:** Los profesionales sanitarios deben estar preparados para identificar y tratar las complicaciones más habituales del dengue, y reconocer precozmente otras que, por su bajo nivel de presentación, pueden ser consideradas como inusuales. Dentro de estas se destacan las que afectan al sistema nervioso, al aparato cardiovascular y las oftalmológicas. Las hipótesis que las explican se fundamentan, no solo en la trombocitopenia, sino además, en fenómenos de naturaleza autoinmune, invasión viral directa, liberación de citoquinas, el estado inflamatorio y la fuga capilar.

**DeCS:** dengue; virus del dengue; flavivirus.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** dengue infection currently constitutes a major global health problem. Complications associated with this disease can lead to adverse and sometimes fatal outcomes. Dengue is a single-stranded positive-sense RNA virus with a spherical shape and an icosahedral nucleocapsid covered by a lipid bilayer. It belongs to the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae* and consists of 4 antigenically distinct serotypes known as DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4.

**Objectives:** to delve into some of the unusual complications of dengue from a clinical, pathological and physiological point of view.

**Methods:** analysis-synthesis method, bibliographic review and documentary analysis were used. Relevance, timeliness, scientific rigor and adherence to ethical standards were taken into account to select the bibliographic sources. PubMed, SciELO and Springer were the search engines. Sources were selected in Spanish and English, from 2017 to 2022.

**Conclusions:** health professionals must be prepared to identify and treat the most common complications of dengue, but they must also recognize early on others that, due to their low level of presentation, may be considered unusual. Among these, those that affect the nervous system, the cardiovascular system and ophthalmology stand out. The hypotheses that explain them are based not only on thrombocytopenia, but also on phenomena of an autoimmune nature, direct viral invasion, release of cytokines, the inflammatory state and capillary leak.

**MeSH:** dengue; dengue virus; flavivirus.

Recibido: 17/07/2023

Aprobado: 14/12/2023

## INTRODUCCIÓN

La infección por dengue -actualmente- constituye un importante problema de salud mundial. Las complicaciones asociadas a esta enfermedad pueden conducir a desenlaces adversos y a veces fatales. Un total de 126 países o territorios reportaron episodios de esta enfermedad; la incidencia aumentó de 30,67 millones de casos desde 1990 a 56,88 millones en 2019. El número de estos se ha incrementado en la mayoría de los países, excepto Cuba, Tailandia e Islas Vírgenes, de los Estados Unidos.<sup>(1)</sup>

La mayoría de los pacientes se han notificado en la región del Pacífico Occidental (72,4 %), seguidos de la región de las Américas (19,4 %), Sudeste Asiático (4,8 %), Mediterráneo Oriental y Europa (1,5 % cada una) y la región de África (0,3 %).<sup>(2)</sup>

El dengue remerge a nivel mundial porque la situación epidemiológica en las comunidades favorece la cría del vector y la transmisión viral. Una de las causas fundamentales de la ruptura entre el conocimiento y la práctica, se sitúan en la poca valoración de los factores de riesgo por parte de la población, de enfermar por dengue, restándole importancia a las medidas para eliminar los criaderos, modificar los hábitos, costumbres y actitudes asociados a las prácticas de prevención y eliminación de los criaderos del mosquito *Aedes aegypti*; no se tiene conciencia de la magnitud del problema, así como poco sentido de pertenencia comunitaria.<sup>(3)</sup>

El virus del dengue, de forma más o menos esférica, es un ARN de sentido positivo monocatenario, con una nucleocápside icosaédrica, cubierta por la bicapa lipídica. Consta de cuatro serotipos antigénicamente distintos, conocidos como

DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Las proteínas estructurales cápside (C), envoltura (E) y premembrana (prM) son el componente estructural de la partícula viral. Las proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 tienen diversas actividades enzimáticas que son exploradas debido a su actividad en el ciclo infeccioso.<sup>(4,5)</sup>

La infección por dengue se considera, predominantemente, como una enfermedad febril aguda que puede durar hasta una semana desde el inicio de los síntomas, y también, puede seguir un curso bifásico. Se caracteriza por cefalea, mialgia, dolor lumbosacro y artralgias de intensidad variable. Es típico, en muchos casos, un exantema macular que aparece al principio de la infección y puede progresar a un exantema secundario. Es posible que ocurran manifestaciones hemorrágicas que incluyen petequias y otros signos hemorrágicos, pero son menos comunes.<sup>(6)</sup>

Los síntomas más asociados a una probable evolución a dengue grave y sus complicaciones incluyen: hipersensibilidad o dolor abdominal, vómitos persistentes, acumulación de fluidos (derrame pleural, ascitis, edema perivesicular), sangrado de las mucosas, letargo o apatía, hepatomegalia mayor de 2 cm, así como, el incremento del hematocrito y las transaminasas hepáticas con descenso en el número de plaquetas y la albúmina sérica.<sup>(7,8)</sup>

Las mujeres en edad adulta y los niños tienen un riesgo más alto de dengue grave que los hombres; se añade, la presencia de enfermedades asociadas como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular o renal, y la infección secundaria.<sup>(9,10)</sup>

Los facultativos están familiarizados con estos signos de alarma y las complicaciones más comunes, pero: ¿Existen complicaciones infrecuentes capaces de afectar a los enfermos de dengue? El conocimiento de las mismas les será de gran utilidad para estar capacitados e identificarlas ante su posible presentación. Son objetivos de este artículo, profundizar en algunas de las complicaciones inusuales de dengue desde el punto de vista clínico y fisiopatológico.

## MÉTODOS

Los métodos utilizados en esta revisión fueron análisis-síntesis, y análisis bibliográfico y documental. Para seleccionar las fuentes bibliográficas se tuvieron en cuenta la relevancia, actualidad, rigor científico y apego a las normas éticas en las publicaciones, priorizando los reportes de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Los motores de búsqueda utilizados fueron las bases de datos médicas de PubMed, SciELO y Springer. Se seleccionaron fuentes en español e inglés, desde 2017 hasta 2022.

## DESARROLLO

Algunas complicaciones inusuales del dengue descritas en la literatura se enuncian a continuación.

Caracterización clínico-fisiopatológica.

**Complicaciones neurológicas:** Los signos neurológicos de la enfermedad fueron reportados en 1976 como síntomas atípicos de la infección por dengue. Su incidencia varía entre un 0,5 al 20 %. En años recientes, las manifestaciones neurológicas se han reportado en 25 países de casi todos los continentes, involucrando individuos desde los 3 hasta los 60 años. La alta temperatura corporal, el hematocrito elevado, la trombocitopenia, el exantema y la disfunción hepática son factores de riesgo independientes para complicaciones neurológicas. Casi 20 años atrás, el neurotropismo del dengue en el huésped humano era considerado una característica oportunista. Sin embargo, evidencias actuales apoyan la idea de que el virus es directamente neurovirulento; los serotipos DENV-2 y DENV-3 se relacionan mayormente con complicaciones neurológicas.<sup>(11)</sup>

**Encefalomiелitis diseminada aguda:** La encefalitis y meningoencefalitis se presentan en el 4-21 % de los casos con dengue. Esta amplia variación en la

prevalencia refleja las diferencias en la población estudiada y el uso de distintos criterios para definir la encefalitis por dengue. Distinguir la encefalitis por dengue de otras afecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) es también un reto.<sup>(12)</sup>

La encefalomiелitis diseminada aguda es un desorden del SNC mediado inmunológicamente, que comienza luego de una infección viral o inmunización, con una rápida presentación de síntomas y signos neurológicos durante días o semanas. El examen histopatológico del SNC muestra el compromiso de la sustancia blanca, con la infiltración de monocitos, neutrófilos y linfocitos, y desmielinización perivenosa. Su ocurrencia en pacientes con dengue es un hecho inusual pero probable.<sup>(13)</sup>

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, del inglés *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*):** Entidad clínico-imagenológica descrita por primera vez en 1996, en pacientes con síntomas neurológicos agudos que incluían cefalea, convulsiones, trastornos visuales y otros déficit neurológicos focales.<sup>(14)</sup> Ocurre en pacientes con fluctuaciones de la tensión arterial o trastornos metabólicos; PRES ha sido reconocido como complicación de varias infecciones acompañado de tensión arterial normal. Los hallazgos imagenológicos característicos incluyen cambios bilaterales en la sustancia blanca, en áreas irrigadas por la circulación posterior; estos pueden ser difusos. La fisiopatología se cree, involucra una disrupción de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, disfunción endotelial y edema vasogénico. Esta complicación asociada al dengue, solo se ha reportado en contadas ocasiones.<sup>(15)</sup>

**Parkinsonismo postencefalítico:** Las infecciones virales pueden inducir parkinsonismo por mecanismos de daños inmediatos o tardíos; dan como resultado, formas de parkinsonismo parainfeccioso y postinfeccioso, respectivamente; a menudo pueden coexistir. El término parainfeccioso indica un evento clínico que ocurre dentro de los 15 días del episodio infeccioso; los parkinsonismos postinfecciosos pueden ocurrir a través de una autoinmunidad inducida por patógenos.<sup>(16)</sup>

El parkinsonismo postencefalítico, posterior a la infección por dengue, es una rara complicación con pocos reportes de casos en la literatura. Ha sido demostrado, que numerosos virus pueden atravesar el sistema nervioso si son neurotrópicos e inducir un número de encefalopatías. Consecuencias secundarias de estas encefalopatías puede ser el parkinsonismo; uno de los casos destacados y controvertidos de parkinsonismos virales fueron los que siguieron a la epidemia de influenza de 1918. Otros virus conocidos, que inducen parkinsonismo, son el coxsackie, encefalitis japonesa, virus del Nilo Occidental, VIH, varicela zóster, herpes simple y citomegalovirus. Los esfuerzos realizados para detectar partículas virales en el cerebro o anticuerpos en el suero o en el líquido cefalorraquídeo han sido generalmente infructuosos.<sup>(17)</sup>

**Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH):** La hiponatremia es un trastorno electrolítico común y puede jugar un importante rol en el pronóstico de la fiebre por dengue y en las complicaciones asociadas. La incidencia de complicaciones hemorrágicas han sido descritas, con más frecuencia, asociadas a hiponatremia severa. La ocurrencia de SIADH con la encefalitis es una asociación conocida. Otros mecanismos postulados de la hiponatremia, en asociación con la fiebre por dengue, son el exceso de agua por el incremento del metabolismo, la disminución de la excreción renal o el influjo de sodio dentro de las células como resultado de la disfunción de la bomba de sodio potasio. La hiponatremia y la encefalitis por dengue deben ser considerados como uno de los diagnósticos diferenciales en pacientes que se presentan con fiebre y alteraciones del sensorio, especialmente, en países con dengue endémico.<sup>(18)</sup>

**Vasculitis cerebral:** La vasculitis del SNC desencadenada por la infección por dengue es un fenómeno extremadamente raro, y solo ha sido descrita en una ocasión en la literatura, como el diagnóstico más probable. La ausencia de uniformidad de criterios y las limitaciones de investigaciones específicas influyen en ello. La mayoría de los pacientes con vasculitis aislada del SNC tienen cefalea y signos de encefalopatía, con evidencia de múltiples infartos cerebrales. El caso

reportado en la fuente consultada, desarrolló un infarto cerebral isquémico, signos neurológicos focales (disartria y ataxia), lesiones del tronco encefálico (parálisis palatina y parálisis facial motora inferior), con evidencias por RMN de infartos del tronco que afectan el puente y la región medular. Además, existen evidencias claras de encefalopatía (alteraciones del sensorio y electroencefalograma característico). Otros diagnósticos alternativos se consideraron como improbables.

**Parálisis aislada del VI par craneal:** Relacionada con el dengue es relativamente inusual, con pocos casos reportados. La mayoría de los pacientes desarrollan esta complicación, una semana luego del inicio de la fiebre. La fisiopatología subyacente puede explicarse por un mecanismo mediado inmunológicamente, aunque la invasión viral directa de los nervios craneales es más probable; la parálisis del nervio abductor ocurre en estadios tempranos de la enfermedad, con buen pronóstico y recuperación completa como norma, en todos los pacientes.<sup>(19)</sup>

**Hemorragia subaracnoidea:** Es una complicación potencialmente fatal del dengue. Puede presentarse como un hematoma subdural, una hemorragia intracerebral o una hemorragia subaracnoidea. No existe suficiente evidencia para direccionar el manejo óptimo y se debe valorar cada caso de forma individual. Los serotipos DENV-2 y DENV-3 son comúnmente asociados a estas complicaciones. Los síntomas y signos tempranos de hemorragia subaracnoidea pueden ser sutiles. La fisiopatología es probablemente multifactorial. La trombocitopenia, la fuga plasmática, la vasculopatía y la coagulación intravascular diseminada pueden contribuir -todas juntas- a la ocurrencia de esta enfermedad. En los pacientes que se presentan con cefalea intensa y vómitos, en presencia de trombocitopenia, tienen un umbral más bajo para una imagen cerebral que excluye una hemorragia. La presencia de convulsiones, déficit neurológicos focales y disminución del nivel de conciencia necesitan evaluarse con una neuroimagen.<sup>(20)</sup>

**Mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE):** Esta complicación puede ocurrir en pacientes con dengue durante la infección (parainfecciosa) o

luego de esta (postinfecciosa); ocurre en la forma parainfecciosa, mientras que factores inmunomediados son los responsables en la fase postinfecciosa. La mielitis inmunomediada postinfecciosa, usualmente, tiene lugar una a dos semanas luego de la presentación de los síntomas iniciales. MTLE se refiere al compromiso de tres o más segmentos de la médula espinal, por un proceso inflamatorio que conduce a una severa morbilidad. Generalmente, se manifiesta de forma total dentro de las cuatro semanas posteriores a la presentación y se caracteriza por una paraplejía o cuadriplejía (parcial o completa) con arreflexia, discapacidad sensorial, y grados variables de afección intestinal y vesical. Esta entidad que acompaña a la fiebre por dengue es muy rara, y ha sido reportada solo en pocas series de casos. Existen muchas controversias respecto al tratamiento. A pesar de la insuficiente evidencia en relación con la utilidad de los esteroides en el tratamiento de la mielitis transversa, la administración de altas dosis intravenosas de metilprednisolona es, típicamente, el primer tratamiento administrado para acelerar la recuperación y restauración de las funciones neurológicas. El recambio plasmático debe considerarse como la segunda opción. El pronóstico es variable y los síntomas residuales son comunes.<sup>(21)</sup>

**Complicaciones cardiovasculares:** Las manifestaciones clínicas de compromiso cardiovascular en el dengue pueden variar ampliamente, desde la enfermedad silenciosa hasta la disfunción miocárdica severa y arritmias que ocasionan la muerte. Los síntomas que sugieren compromiso cardiovascular incluyen dolor torácico, palpitaciones, pleuresía, irregularidades del pulso, hipotensión, edema pulmonar y shock. Aunque las complicaciones cardíacas del dengue son raras, se ha documentado compromiso miocárdico asintomático. La miocarditis aguda es la patología cardíaca más frecuente descrita en los casos de dengue grave. La manifestación más precoz que suele observarse es la taquicardia. Otras anomalías como bradicardia, hipotensión, miocarditis, pericarditis, depresión miocárdica con síntomas de insuficiencia cardíaca y shock, se han notificado dentro del espectro de manifestaciones cardiovasculares asociadas.<sup>(22)</sup>

**Taponamiento cardíaco:** La pericarditis en pacientes con dengue es extremadamente infrecuente y usualmente se asocia con una extensión de una lesión miocárdica, en vez de un depósito directo de inmunocomplejos. El derrame pericárdico, generalmente, es leve y no significativo desde el punto de vista clínico, el cual ocurre como parte de la serositis. Los pequeños derrames pericárdicos y pleurales asociados con escape severo de plasma han sido descritos en pacientes con fiebre hemorrágica del dengue, pero el taponamiento cardíaco es extremadamente raro. Existen datos limitados de la asociación entre la infección por dengue y el taponamiento cardíaco. Se infiere, que resultados positivos de IgM e IgG en pacientes con taponamiento cardíaco, pueden indicar una infección secundaria por dengue. En comparación con pacientes con infección secundaria por dengue, los pacientes con dengue primario muestran fiebre y no presentan complicaciones cardíacas. El mecanismo subyacente es posiblemente, una disfunción endotelial mediada por citocinas que causa un aumento de la permeabilidad vascular y la subsiguiente pérdida de líquido al tercer espacio. La hipotensión característica y el shock, en asociación con dificultad respiratoria, pueden ocurrir en la fase de aumento de la permeabilidad vascular con fuga de plasma. La progresión a taponamiento cardíaco en pacientes con dengue es una condición muy rara que requiere un alto grado de sospecha y una intervención inmediata.<sup>(23, 24)</sup>

**Miocarditis:** La miocarditis es una manifestación grave de la infección por virus del dengue. Su forma asintomática aparece de manera común en esta infección viral y la norma es, que revierta de forma espontánea. La fisiopatología del daño de la célula cardíaca por el virus del dengue, aún no está bien esclarecida. El ataque directo del virus al miocardiocito y la respuesta inmune con producción de citoquinas y otros mediadores pueden dar como resultado la miocarditis, y son responsables de las manifestaciones cardíacas durante la infección. Se señala, además, que el virus eleva los niveles de calcio dentro de la célula miocárdica, abre poros en la membrana mitocondrial y activa la vía de la apoptosis. De esta manera, el dengue aumenta la permeabilidad capilar, responsable de parte del

cuadro clínico de la enfermedad. El efecto de la miocarditis no está limitado a mecanismos funcionales del corazón e involucrar la conducción eléctrica; incluye fibrilación auricular, anormalidades del segmento ST, disminución de la amplitud del QRS, bradicardia sinusal, bloqueo aurículoventricular de primer grado, y extrasístoles auriculares y ventriculares; puede cursar de forma asintomática, pero acarrear arritmias cardíacas fatales.<sup>(25)</sup>

Se ha demostrado, por imagen histológica de miocarditis aguda por dengue, el grave daño miocárdico que produce esta virosis, con destrucción de las miofibrillas e intenso edema intersticial que causa separación y disrupción de las fibras miocárdicas; se manifiesta angiocardiográficamente, por una imagen de estriación peculiar del miocardio (*waffling*, en inglés) que es un signo de necrosis miocárdica.<sup>(26)</sup>

**Complicaciones oftalmológicas:** Aunque el ojo es un órgano con características inmunológicas únicas, se conoce que existen enfermedades infecciosas que llegan a alterar la estructura y la función visual. En el caso de los arbovirus, logran flagelar los mecanismos de protección innatos del ojo y de sus anexos. El tratamiento de las lesiones oculares por dengue es conservador. Generalmente, hay recuperación de la visión espontánea en los primeros días después del inicio de los síntomas. La recuperación visual se corresponde con la mejoría de los niveles de plaquetas, aunque la vuelta al estado inicial puede demorar algunas semanas.<sup>(27)</sup>

La etiopatogenia exacta del compromiso ocular no está claramente definida en la bibliografía. Múltiples hipótesis han sido planteadas, incluyendo los bajos niveles de plaquetas que predisponen al sangrado y a la fuga capilar, debido al incremento de la permeabilidad, mediado por citoquinas proinflamatorias y ayudado por la inflamación coexistente. Una hipótesis inmunomediada también ha sido sugerida. Los anticuerpos específicos podrían desempeñar su papel contra varios tejidos del ojo. Ninguna de las hipótesis sugeridas, cuando se toman aisladas, pueden explicar completamente el espectro de manifestaciones observadas en el compromiso ocular del dengue.<sup>(28)</sup>

En ocasiones, se afecta solo el segmento anterior del ojo pero existen otras más severas que interesan el polo posterior, con afectación de la retina, la mácula y el nervio óptico. Varios autores se refieren a las alteraciones oculares concomitantes con dengue, como enfermedad ocular por dengue.<sup>(29)</sup> En los pacientes, se consideran los siete días del inicio de la enfermedad como el intervalo más frecuente para presentar síntomas oculares, pero se plantea un rango de uno a 28 días. La afectación ocular en la fiebre por dengue tiene una incidencia del 7,9 al 40,3%. Generalmente, es bilateral y los síntomas más frecuentes son: dolor ocular (descrito como retro ocular en algunos casos y difuso en otros), disminución de la agudeza visual, escotoma central, metamorfopsias, micropsia, dificultad para la visión de colores y flotadores. A nivel de segmento anterior, son escasas las alteraciones oculares reportadas; estas han sido: hemorragias petequiales, equimosis y uveítis anterior, pero son superadas por las alteraciones del segmento posterior, que son variadas.

**Glaucoma de ángulo cerrado agudo bilateral:** Se considera una patología infrecuente asociada con otras condiciones como el uso de drogas psicotrópicas, anestesia general y picadura de serpientes. Hasta ahora, solo han sido reportados dos casos con esta condición asociado a la fiebre por dengue. En ambos, los pacientes presentaron síntomas oculares en las primeras 72 horas de inicio de la fiebre. Se plantea, que la configuración del iris en meseta se relaciona con el mismo si, además, ocurre edema del cuerpo ciliar debido al escape de plasma producto del dengue.<sup>(30)</sup>

**Maculopatía asociada al dengue:** La maculopatía es cualquier condición patológica de la mácula, centro de la retina. La patogenia de la maculopatía por dengue es todavía desconocida. Se ha postulado un mecanismo inmunomediado; los síntomas oculares pueden manifestarse unilateral o bilateralmente. El intervalo promedio entre el inicio de la fiebre y el inicio de los síntomas oculares es de siete días con un rango hasta 30. Los síntomas oculares relacionados con el dengue, habitualmente, aparecen en el nadir de la trombocitopenia. La visión borrosa es la

principal manifestación visual en esta forma de maculopatía; pueden presentarse además, escotomas, micropsia, alteraciones en la visión cercana y miodesopsias. La tomografía de coherencia óptica es una importante herramienta para la caracterización, monitoreo y pronóstico de los defectos visuales en la maculopatía por dengue.<sup>(31)</sup>

**Panoftalmitis:** Inflamación de todas las capas del ojo, incluyendo las estructuras intraoculares. En circunstancias normales, la barrera sanguínea ocular proporciona una resistencia natural contra los organismos invasores. La destrucción de los tejidos intraoculares en la panoftalmitis puede ser debido a la propagación directa de organismos desde el sitio del daño o invasión indirecta, debido a infección secundaria o por mediadores inflamatorios de la respuesta inmune. En el dengue, es una rara complicación, de la cual hasta la fecha, solo se han reportado dos casos en la literatura. La patogénesis de esta entidad en relación con el dengue es desconocida.<sup>(32)</sup>

**Complicaciones quirúrgicas:** Aunque el desarrollo de hipersensibilidad y dolor abdominal son características conocidas en la fiebre hemorrágica por dengue, la presentación de la enfermedad como un abdomen agudo es rara. La mayoría de los síntomas abdominales se asocian a formas graves de la enfermedad. Casi todos se manejan sin necesidad de cirugía, pero suelen requerir una estadía prolongada en el hospital. El diagnóstico de un abdomen agudo puede ser difícil, más, en un paciente con dengue en estado crítico. El deterioro clínico con reacción abdominal y rigidez, el empeoramiento de los parámetros bioquímicos y la presencia de edema o inflamación en las pruebas de imagen son claves para el diagnóstico. Sin embargo, se pueden encontrar características similares en las imágenes secundarias al escape de líquido. En presentaciones atípicas, las evaluaciones repetidas por un equipo multidisciplinario de especialistas ayudan a definir si el paciente requiere algún procedimiento invasivo. Los riesgos de cualquier procedimiento invasivo como sangrado, infecciones secundarias, estrés

quirúrgico y exposición a la anestesia, deben considerarse frente a los beneficios de eliminar la fuente de sepsis o detener el sangrado adicional.<sup>(33,34)</sup>

**Diverticulitis aguda:** La incidencia de abdomen agudo en el dengue es baja. La mayoría de los casos en los que se presenta se debe a una colecistitis aguda, una pancreatitis aguda o una peritonitis no específica. Se han descrito muy pocos casos de diverticulitis aguda asociada al dengue, siendo su mecanismo exacto de producción poco comprendido, actuando la trombocitopenia en la exacerbación del sangramiento de estos pacientes. Los médicos deben tener una alta sospecha de diverticulitis en pacientes con dengue que presenten un abdomen agudo y sangramiento digestivo bajo.<sup>(35)</sup>

**Pancreatitis aguda:** La fisiopatología detrás de la pancreatitis aguda en el dengue, no es bien comprendida. Hay dos hipótesis que tienen las mejores explicaciones para este proceso: el compromiso pancreático de la vía biliar y las pequeñas hemorragias en la cavidad peritoneal. La primera hipótesis sugiere, que la infección viral causa una respuesta autoinmune en las células de los islotes pancreáticos con edema de la ampolla de Vater y obstrucción de la salida del fluido pancreático. La segunda plantea, que es el resultado de la inflamación directa y de la destrucción del acino pancreático por el propio virus, lo cual se evidencia principalmente, en el síndrome de shock por dengue. Los síntomas más frecuentes son la fiebre, el dolor abdominal, vómitos, dolor corporal y escalofríos. Los niveles de amilasa y lipasa pancreática se encuentran siempre elevados.<sup>(36)</sup>

### **Otras complicaciones infrecuentes**

**Hematoma de cuerdas vocales:** Un hematoma de cuerda vocal es una colección de sangre dentro de las mismas, que ocurre luego de la ruptura de capilares sanguíneos. Incluso, pequeñas cantidades de sangre pueden causar cambios evidentes de la voz. Cuando ocurre un sangrado dentro de las cuerdas vocales, las capas tisulares de estas se llenan con sangre proveniente del vaso sanguíneo roto, lo cual afecta la vibración de las cuerdas vocales y llevan a un cambio en la

calidad de la voz; la mayoría de las veces se traduce, clínicamente, como disfonía. El diagnóstico temprano es muy importante, porque puede comprometer la vía aérea y de continuar la fonación con el hematoma, puede conducir a mantener el sangrado a una cicatriz irreversible de las cuerdas vocales y cambios permanentes en la voz. Esta complicación se reportó en un paciente con dengue y una trombocitopenia severa, el cual se presentó con síntomas virales prodrómicos, disfonía y fatiga vocal. No se ha reportado otro caso similar.<sup>(37)</sup>

**Rabdomiólisis:** Se caracteriza por necrosis muscular, lleva a la liberación en la circulación sistémica de las enzimas musculares *creatin fosfoquinasa* (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH), aldolasa y mioglobina. Ha sido descrita en muy pocos casos entre los pacientes con dengue. Es una de las manifestaciones atípicas de esta enfermedad. La misma lleva a la denominada lesión renal aguda inducida por rabdomiólisis (RAKI, *Rhabdomyolysis induced acute kidney injury*) y forma parte del síndrome del dengue expandido. Este término fue introducido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2012, para manifestaciones inusuales del dengue que involucra daños severos en el hígado, corazón, cerebro o riñones. Los mecanismos propuestos para el daño renal por dengue incluyen, la acción viral directa sobre el tejido renal, la hipoperfusión secundaria al shock y la rabdomiólisis. El depósito de mioglobina en los túbulos renales conduce a un daño tubular directo o isquémico, obstrucción tubular o vasoconstricción intrarenal, responsables del fallo renal. El daño tubular renal causado por rabdomiólisis entre los pacientes con dengue ha sido apenas reportado. En un paciente con dengue con niveles elevados de CPK, LDH y fallo renal agudo, debe siempre considerarse rabdomiólisis para un tratamiento oportuno y evolución favorable.<sup>(38)</sup>

**Trombosis venosa profunda:** La formación y propagación de un trombo son causadas por anomalías en el flujo sanguíneo, en el endotelio vascular o en los componentes de la coagulación de la sangre. Los eventos trombóticos como complicación aguda asociados a la infección por dengue son pobremente reportados. De los que han ocurrido, la mayoría no se encontraban vinculados a

trombocitopenia severa, como ha sucedido en algunas ocasiones y han tenido lugar en los primeros cinco días de la enfermedad. En la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de shock por dengue, debido al escape de plasma, hay una hemoconcentración significativa manifestada por aumento del hematocrito. Los factores asociados a trombosis en el dengue, no están bien descritos en la literatura. Algunos factores incluyen, la activación mejorada del complemento, tormenta de citoquinas debido a mejoras anticuerpo-dependientes de infección y mejoras en la formación de complejos inmunes que pueden incrementar los eventos trombóticos en estos pacientes. En las etapas iniciales del dengue grave se ha identificado, la pérdida de factores protectores no trombogénicos y una disminución de los niveles de proteína C. La hemoconcentración, durante la fase crítica, la inmovilización durante la hospitalización y el uso de coloides en el manejo del shock, también contribuyen a la trombogenicidad en estos pacientes.<sup>(39)</sup>

**Síndrome hemofagocítico:** Este síndrome se caracteriza por una desregulación del sistema inmune con activación de los macrófagos y una falla en la función de las células *natural killer* (NK) y de los linfocitos T citotóxicos, producto de una respuesta inflamatoria incontrolable y desmesurada ante diferentes estímulos. Comprende alteraciones clínicas como: fiebre y esplenomegalia, alteraciones hematológicas y bioquímicas como citopenias (bicitopenia o pancitopenia), aumento de triglicéridos, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, aumento del receptor soluble de interleukina 2 y baja actividad de células NK. Desde el punto de vista histológico, se evidencia hemofagocitosis en la médula ósea.<sup>(40)</sup>

La hemofagocitosis es una presentación poco frecuente de la fiebre del dengue, pero potencialmente mortal. El mayor número de artículos y casos se han reportado en la región de Asia Sudoriental, seguidos de la región del Pacífico Occidental y América. Es una enfermedad con importantes dificultades terapéuticas y diagnósticas. No figura en las guías de la OMS sobre el dengue, ni en la clasificación de la enfermedad ni en las complicaciones; sin embargo, durante las últimas dos décadas se ha documentado con más frecuencia, como

una complicación que la convierte en una entidad cada vez más importante de reconocer.<sup>(41)</sup>

Hay afectaciones subyacentes que incrementan el riesgo como la diabetes mellitus. La actividad hemofagocítica, como forma de disregulación inmune, desempeña su papel en la patogenia del daño hepático. El daño directo sobre el hepatocito por el propio virus, factores inmunes y la apoptosis celular por el estrés oxidativo han sido sugeridos como los posibles mecanismos para el daño de la célula hepática.<sup>(42)</sup>

## **CONCLUSIONES**

Los profesionales sanitarios deben estar preparados para identificar y tratar las complicaciones más habituales del dengue, pero también deben reconocer precozmente otras que, por su bajo nivel de presentación, pudieran considerarse como inusuales. Dentro de estas se destacan, las que afectan al sistema nervioso, al aparato cardiovascular y las oftalmológicas. Las hipótesis que las explican se fundamentan no solo en la trombocitopenia, sino además, en fenómenos de naturaleza autoinmune, invasión viral directa, liberación de citoquinas, el estado inflamatorio y la fuga capilar. De su correcto diagnóstico y la conducta oportuna dependerá la favorable evolución de los pacientes.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Du M, Jing W, Liu M, Liu J. The global trends and regional differences in incidence of dengue infection from 1990 to 2019: An Analysis from the global burden of disease study 2019. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 24];10(3):[cerca de 19 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8234762/>

2. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017 jul. [citado 2023 en. 24];7:[cerca de 1 pantalla]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748176/>
3. Driggs YC, Aguilar Penas LM, Batista Pupo FJ. Importancia de la prevención del dengue. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2021 jul-sept. [citado 24 en 2023];60(3):[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v60n3/1561-302X-med-60-03-e2029.pdf>
4. Nanaware N, Banerjee A, Mullick Bagchi S, Bagchi P, Mukherjee A. Dengue virus infection: a tale of viral exploitations and host responses. *Viruses* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 24];13(10):[cerca de 1 pantalla]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696397/>
5. Ly MHP, Moi ML, Vu TBHV, Tun MMN, Saunders T, Nguyen CN, et al. Dengue virus infection-enhancement activity in neutralizing antibodies of healthy adults before dengue season as determined by using FcγR-expressing cells. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018 Jan. [citado 2023 en. 24];18(11):[cerca de 1 pantalla]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29321001/>
6. Holbrook MR. Historical perspectives on flavivirus research. *Viruses* [Internet]. 2017 Apr. [citado 2023 en. 24];9(5):[cerca de 1 pantalla]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468299/>
7. Htun TP, Xiong Z, Pang J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 24];10(1):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036893/>
8. Huy BV, Toàn NV. Prognostic indicators associated with progresses of severe dengue. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jan. [citado 24 en. 2023];17(1):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986174/>

9. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanarooj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 24];21(7):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33640077/>
10. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 24];10(1):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627388/>
11. Li GH, Ning ZJ, Liu YM, Li XH. Neurological manifestations of dengue infection. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017 [citado 2023 en. 24];7(449):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8680870/>
12. Weerasinghe W, Medagama A. Dengue hemorrhagic fever presenting as encephalitis: a case report. *J Med Case Reports* [Internet]. 2019 [citado 2023 en. 24];13(278):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13256-019-2201-x.pdf>
13. Farooque U, Pillai B, Karimi S, Cheema AY, Saleem N. A rare case of dengue fever presenting with acute disseminated encephalomyelitis. *Cureus* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 24];12(8):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7515800/pdf/cureus-0012-00000010042.pdf>
14. Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, Robbins MS. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 24];25(3):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33630183/>

15. Mai NTH, Phu NH, Nghia HDT, Phuong TM, Duc DT, Chau NVV, et al. Dengue-associated posterior reversible encephalopathy syndrome, Vietnam. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado 2023 ene. 4];24(2):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5782880/pdf/17-1634.pdf>
16. Leta V, Urso D, Batzu L, Lau YH, Mathew D, Boura I, et al. Viruses, parkinsonism and Parkinson's disease: the past, present and future. *J Neural Transm* [Internet]. 2022 [citado 24 ene. 2023];129:[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036863/>
17. Bopeththa BVKM, Ralapanawa U. Post encephalitic parkinsonism following dengue viral infection. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 [citado 24 ene. 2023];10(655):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708097/pdf/13104\\_2017\\_Article\\_2954.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708097/pdf/13104_2017_Article_2954.pdf)
18. Ng WW, Cheong BMK. Dengue encephalitis associated with symptomatic hyponatremia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Med J Malaysia* [Internet]. 2021 mar. [citado 24 ene. 2023];76(2):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742642>
19. Herath HMM, Hewavithana JS, De Silva CM, Kularhatna OAR, Weerasinghe NP. Cerebral vasculitis and lateral rectus palsy, two rare central nervous system complications of dengue fever: two case reports and review of the literature. *J Med Case Reports* [Internet]. 2018 [citado 24 ene. 2023];12(100):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907410/pdf/13256\\_2018\\_Article\\_1627.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907410/pdf/13256_2018_Article_1627.pdf)
20. Cheo SW, Low QJ, Ng EK, Chia YK, Rajahram GS. Fatal subarachnoid haemorrhage in a patient with severe dengue. *Med J Malaysia* [Internet]. 2021 [citado 24 ene. 2023];76(1):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510120>

21. Malik S, Saran S, Dubey A, Punj A. Longitudinally extensive transverse myelitis following dengue virus infection: a rare entity. *Ann Afr Med* [Internet]. 2018 Abr.-Jun.[citado 24 en. 2023];17(2):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5875125/>
22. Araiza-Garaygordobil D, García-Martínez CE, Burgos LM, Saldarriaga C, Liblik K, Mendoza I, et al. Dengue and the heart. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 24];32(5):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292294/>
23. Fernandes AIV, Mendes CL, Simões RH, Silva AEFV, Madruga CB, Brito CAA, et al. Cardiac tamponade in a patient with severe dengue fever. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2017 [citado 22023 en. 24];50(5):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ww8cfT7SFNn9TzDJqrXxRnq/#>
24. Biswas S, Kumar P, Tansir G, Biswas A. Case Report: Cardiac tamponade in dengue hemorrhagic fever: an unusual manifestation of a common disease. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2019 [citado 2023 en. 24];101(2):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685585/>
25. Piedra Herrera BC, Acosta Piedra Y, Suárez Díaz T, Gómez Castellanos R, Díaz Albelo R. Miocarditis como forma de presentación de dengue: informe de un caso. *CorSalud* [Internet]. 2020 [citado 24 en. 2023];12(4):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cs/v12n4/2078-7170-cs-12-04-458.pdf>
26. Rodríguez López LA, Quenta Tarqui RR, Rodríguez Moreno E. Bloqueo aurículo-ventricular transitorio por dengue complicado: Presentación de un caso. *CorSalud* [Internet]. 2020 [citado 24 en. 2023];12(4):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cs/v12n4/2078-7170-cs-12-04-463.pdf>
27. Lapidó Polanco SI, Baldoquín Rodríguez W, Toledo González Y. Manifestaciones oftalmológicas del dengue, el Zika y el Chikungunya. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. 2021 [citado 24 en. 2023];34(4):[cerca de 19 pantallas]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762021000400008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762021000400008&lng=es)

28. Yudhishdran J, Liyanage IK, Navinan MR, Herath S, Whithanage D, Jeyalakshmy S, et al. The eye in dengue fever, a rarely appreciated aspect of dengue expanded syndrome: a case report. *J Med Case Reports* [Internet]. 2019 [citado 2023 en. 24];13(1):[cerca de 1 pantalla]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462315/>
29. Beltrán Saínz RI, Hernández Baguer R, Mena Grandales K, Savón George L, Triana Casado I. Complicaciones oculares asociadas a la fiebre por dengue. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. 2020 [citado 24 en. 2023];33(2):[cerca de 9 pantallas] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v33n2/1561-3070-oft-33-02-e810.pdf>
30. Levaggi ND, Lucas AN, Barletta JÁE. Bilateral acute angle closure in a patient with dengue fever: a case report. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2017 [citado 2023 en. 24];80(4):[cerca de 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/abo/a/Vg8CfQz4QK4yg7NMTypJKCK/>
31. Heinemann M, Bigdon E, Veletzky L, Jordan S, Jochum J, Knospe V, et al. Case report: acute vision loss in a young returning traveler with dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 24];103(5):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646753/>
32. Kamal R, Shah D, Sharma S, Janani MK, Kar A, Saurabh K, et al. Culture-positive unilateral panophthalmitis in a serology-positive case of dengue hemorrhagic fever. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2018 [citado 2023 en. 24];66(7):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032760/>
33. Jayasundara B, Perera L, de Silva A. Dengue fever may mislead the surgeons when it presents as an acute abdomen. *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. 2017 [citado 2023 en. 24];10(1):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S199576451630743X>
34. Jayarajah U, Lahiru M, De Zoysa I, Seneviratne SL. Dengue Infections and the surgical patient. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 24];104(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200725/>

35. Chang CY. Acute diverticulitis: a rare complication of dengue fever. Chonnam Med J [Internet] 2021 [citado 2023 en. 24];57(2):[cerca 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8167449/>
36. Correa R, Ortega-Loubon C, Zapata-Castro LE, Armién B, Culquichicón C. Dengue with hemorrhagic manifestations and acute pancreatitis. Report and review. Case Cureus [Internet]. 2019 [citado 2023 en. 24];11(6):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/333776701\\_Dengue\\_with\\_Hemorrhagic\\_Manifestations\\_and\\_Acute\\_Pancreatitis\\_Case\\_Report\\_and\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/333776701_Dengue_with_Hemorrhagic_Manifestations_and_Acute_Pancreatitis_Case_Report_and_Review)
37. Tamilarasan V, Chandra MRKR, Mohan BVM, Kadambi M. Vocal cord hematoma: an unusual complication of dengue fever. Egypt J Intern Med [Internet]. 2018 [citado 2023 en. 24];30:[cerca de 2 pantallas]. Disponible en: [https://link.springer.com/content/pdf/10.4103/ejim.ejim\\_7\\_18.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.4103/ejim.ejim_7_18.pdf)
38. Tansir G, Gupta C, Mehta S, Kumar P, Soneja M, Biswas A. Expanded dengue syndrome in secondary dengue infection: A case of biopsy proven rhabdomyolysis induced acute kidney injury with intracranial and intraorbital bleeds. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2017 [citado 2023 en. 24];6(4):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735288/>
39. Ranasinghe KMIU, Dissanayaka D, Thirumavalavan K, Seneviratne M. An unusual case of dengue shock syndrome complicated by ilio-femoral deep vein thrombosis; a case report. BMC Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 24];20:[cerca de 1 pantalla]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216574/>
40. Narayanasami E, Umakanth M, Suganthan N. Dengue hemorrhagic fever complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult with diabetic ketoacidosis. Cureus [Internet]. 2020 Aug. [citado 2023 en. 24];12(8):[cerca de 1 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7529484/>
41. Andres Portes J, Fiesco Sepúlveda K, Medina Rojas G. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus del dengue. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2021 [citado 24 en. 2023];20(6):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4122/2991>

42. Ishak SH, Yaacob LH, Ishak A. Severe Dengue with hemophagocytosis syndrome. Malays Fam Physician [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 24];15(1):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284805/>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.