

CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Consultorio Médico grupo del Sol, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSU). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSU), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Travezio Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricelo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinerгия@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





Dengue: presentación e importancia de factor activación de plaquetas en la evolución de la fase crítica

Dengue infection: presentation and relevance of platelet activating factor on evolution of critical phase



¹**Dra. Alexandra Álvarez Tercero**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-9818-8667>

²**Dr. Ricardo Vargas Fernández**

Investigador independiente, Cartago, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-1022-4836>

RECIBIDO
14/10/2019

CORREGIDO
20/10/2019

ACEPTADO
23/10/2019

RESUMEN

El dengue se considera una enfermedad sistémica y dinámica, transmitida por el *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, la cual puede cursar asintomática o desarrollar el estado grave, el cual puede causar el deceso del paciente. Al ser una patología endémica y de gran riesgo para la salud pública, la comunidad científica se ha encargado de enfocarse en el estudio de la fase crítica y su evolución, donde se desarrolla la extravasación del plasma, mecanismo impulsado por el factor activador de plaquetas así como la enzima que lo acompaña, elemento de gran importancia en la permeabilidad vascular y su riesgo, que al ser tratado con bloqueador de su receptor, permitiría una mejor terapéutica en el futuro.

PALABRAS CLAVE: dengue, dengue grave, factor de activación plaquetaria, permeabilidad capilar

ABSTRACT

Dengue virus infection is considered a systemic and dynamic disease, transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, which can be asymptomatic or develop a serious condition, which can cause the patient's death. Being an endemic pathology and of great risk to public health, the scientific community has focused on the study of the critical phase and its evolution, where plasma extravasation is developed, a mechanism driven by the platelet activating factor as well as the enzyme that accompanies it, an element of great importance in vascular permeability and its risk, which when treated with its receptor blocker, would allow a better therapeutic in the future.

KEYWORDS: dengue, severe dengue, platelet activating factor, capillary

¹ Médico general, graduada de la Universidad de Iberoamerica (UNIBE).
cod. [MED15929](#) .
egipt20003@gmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamerica (UNIBE).
cod. [MED16019](#) .
ricardo-vargfer@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

La infección de dengue transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* de mayor propagación global, con una incidencia en aumento geográficamente en cada país, desde el área urbana hacia área rural. La palabra dengue proviene de la lengua swahili “kadinga pepo”, la cual hace referencia a una enfermedad causada por un fantasma, incluso también se menciona la palabra swahili “dinga”, cuya traducción castellana es dengue, para poder describir un padecimiento fastidioso, de cuidado, molesto por las artralgias, característico de esta enfermedad, aunque fue identificada y nombrada como tal en el año 1779 (1- 3).

El dengue es una enfermedad infecciosa, tipo dinámica y sistémica, causada por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* (hembra, la cual es hematófaga) principalmente, transmitiendo el virus de la familia *flaviviridae*, de forma infectante entre 8 a 12 días, hasta su deceso, aproximadamente 45 días después, así como por el mosquito *aedes albopictus*, un vector secundario más frecuente en Asia. Ambos insectos son transmisores de chikungunya, fiebre amarilla y zika (1, 2). Se desarrolla en tres fases (febril, crítica y de recuperación), bien descritas, con sintomatología específica así como los rangos de duración, manifestando una evolución observable. Su clínica en general incluye variantes en los pacientes infectados, como fiebre y cefalea, artralgias y mialgias, y en ocasiones tos. Su diagnóstico es por

detección serológica de IgM y prueba de ELISA; así como un tratamiento simple, poco costo pero eficiente (1 – 6).

El dengue posee 4 serotipos (DENV – 1, DENV – 2, DENV – 3, DENV – 4) plenamente identificados, los cuales son capaces de producir la enfermedad y muerte por su variedad genética, donde la primoinfección proporciona inmunidad vitalicia para el serotipo infectado e inmunidad parcial – temporal para los serotipos restantes. Dicha exposición se torna en el paciente, un factor de riesgo para el desarrollo de dengue grave ante una nueva infección. (1, 2, 6). Esta patología se ha considerado un problema de salud pública, catalogado como una pandemia a causa de una dispersión del vector tanto en área tropical como subtropical, cuyo comportamiento va en aumento de número de casos tanto de dengue simple, sin signos de alarma como del tipo hemorrágico o grave (1). El objetivo de esta revisión bibliográfica es informar sobre la importancia del abordaje adecuado y precoz de un caso de dengue, con el fin de que el personal médico, realice una terapéutica más óptima y proporcione la posibilidad de reducir el riesgo de complicación del paciente, con monitoreo constante. También se expone la importancia del factor de activación plaquetaria y la posibilidad de la terapéutica con fármacos en un futuro cercano.

EPIDEMIOLOGIA

Alrededor de la década de los 50s, se informa del primer caso de infección por

el virus del dengue, situándose en Filipinas – Tailandia. En 1970 aproximadamente se registran 9 países con epidemias de dengue grave, superando en el presente más de 100 países de las regiones Africana, Américas, Pacífico Occidental, Asia Sudoriental y Mediterráneo Oriental (1, 2).

En la actualidad tiende a afectar gran parte del territorio asiático y latinoamericano, reportándose alrededor de más de 3.2 millones de casos para el año 2015, mientras para el año 2018, según el Boletín Epidemiológico de Enfermedades Transmitidas por Vectores del Ministerio de Salud de Costa Rica, se documentaba para la semana 39, 1808 casos notificados con predominio del serotipo D2. (2, 4).

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgos tomados en cuenta por las diferentes entidades del campo de la salud, se señalan las edades extremas, siendo niños y adultos mayores las de mayor riesgo, género femenino, IMC elevado, carga viral desarrollada y estado inmunológico al momento de la exposición al virus, segunda exposición. (6, 7, 8)

FISIOPATOLOGÍA

La clínica del dengue tiene un curso propio por múltiples mecanismos (6, 9), basándose en el equilibrio de la genética y antecedentes inmunológicos del huésped (de riesgo: asma bronquial, diabetes, anemia falciforme, etnicidad, factores de complejos mayores de histocompatibilidad), así como la virulencia.

Todos los serotipos pueden generar una infección de tipo asintomática, cuadro febril o grave. Al darse la infección, se da una respuesta de tipo primaria debido a la producción de IgM, cuyo pico antidengue es alrededor de 15 días póstumos al inicio de síntomas para una depresión de sus niveles a indetectables en el segundo y tercer mes posteriori. (6, 9). En revisión realizada por el Departamento de Virología en colaboración con el Centro de Colaboración para el estudio de Dengue y su vector de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud; así como por parte del Dr. Pizarro para el Instituto de Innovación de Costa Rica, referentes a dicha patología, se determina que un cuadro severo/grave es debido a la segunda exposición al virus, un serotipo diferente. La genética viral, tipo de serotipo y el lapso de tiempo entre infecciones (factor de mayor riesgo, segunda exposición puede reducir el riesgo de enfermedad) afectan la presentación de las complicaciones (dengue grave, dengue con signos de alarma, choque) (6, 9).

Al exponerse al virus por primera vez, el organismo realiza la producción de la inmunidad para este serotipo y la neutralización para los demás, por ello al darse una segunda exposición a un serotipo diferente, se dará un aumento en la entrada viral por los receptores Fc – y en los monocitos y macrófagos, dando una mayor replicación viral con liberación de mediadores, que elevan la permeabilidad vascular. Este mecanismo se le llama inmunopotenciación mediada por anticuerpos (9, 10).

La entrada del virus por estos receptores en la célula blanco, inhibe la reacción inmune antiviral transcripcional de las interleucinas 6 – 10 y 12 con TNF – α e IFN – γ respectivamente, dando como resultado un campo idóneo para la replicación del virus. Simultáneamente, se da una respuesta aberrante de los linfocitos T, provocando daño tisular (citólisis e inflamación). (5, 6, 11, 12).

Cascada de la coagulación

Dentro de la fisiología propia del cuerpo humano, está el mantenimiento del equilibrio vascular de los componentes de la sangre, pared vascular y la fuga de dicho compartimento, conocido como hemostasia (**VER IMAGEN 1**). Este proceso celular se ha descrito de múltiples formas, a través de los años de investigación. El modelo más reciente y que es utilizado, es la descripción celular, el cual se compone de 3 fases (iniciación, amplificación, y propagación) (**VER IMAGEN 2**) (13,14).

El proceso acciona en la iniciación con la exposición del vaso o endotelio dañado, el cual expone el primer componente conocido como el factor tisular (FT), dando así la señal a los demás elementos para participar en ello. El factor tisular se une al factor VII, activándose, y en conjunto con la activación del factor X por medio del factor X asa, con ayuda de iones de calcio y fosfolípidos (ambos actúan como puentes durante el proceso). A su vez, simultáneamente se une al factor V activado (siendo este un cofactor) y ambos activan el factor II (protrombina). Esta etapa da como productos finales el factor neoactivado y trombina, en escasa cantidad pero suficiente para su función, debido a la existencia de un inhibidor del

factor tisular, proteína de las células endoteliales, quien se une al factor X activado y por ello no se produce el complejo protrombinasa, compuesto por el factor X y factor 5 activado (13,14).

Se continúa con la etapa de amplificación, la cual tiene como protagonista la trombina activada, quien tiene como función principal activar el cofactor V, factores XI – XIII y plaquetas, además de separar al factor Von Willebrand (FVW) y el factor VIII, con ello se activa dicho elemento. Es decir, se da una disociación del factor VIII con el factor VW para que este se una a las plaquetas, el cual es el encargado de la hemostasia primaria; el factor VIII activado continúa por sí solo (13,14).

Estos eventos culminan en la propagación, la cual es exclusivamente en la plaqueta activada y expuesta a receptores. Los eventos que ocurren en esta fase son los productores de una sobre producción de trombina, la cual no se detiene, es decir es continuo. Aquí se encuentran el factor XI activado se une a la plaqueta activada, así como el factor IX se activa con su cofactor XI activado, se forma el complejo X asa y se posa sobre la superficie de la plaqueta activada, y en sumatoria se produce más factor X activado.

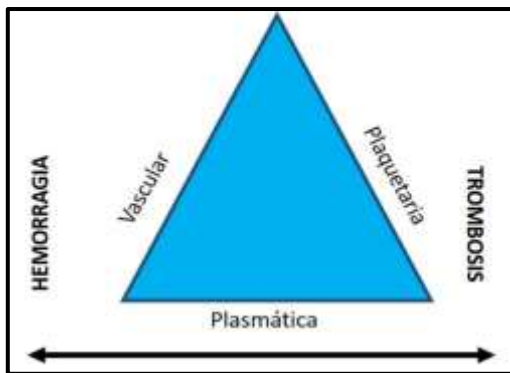
En conjunto se da más complejo protrombinasa y este activa más el factor II, contribuyendo más en la producción de trombina. Se debe tener en cuenta que la coagulación inicia con la unión del factor tisular con el factor VII, pero el complejo X asa es el encargado de mantener el proceso mismo, compuesto por el factor VIII y IX activado (13,14). Una alteración de dicho mecanismo fisiológico, propicia la activación de

elementos que producen eventos aberrantes como la permeabilidad elevada, sobre expresión de elementos celulares y complicaciones en diversas patologías. (13,14, 15).

IMAGEN 1. Balancete de la hemostasia. Se comprende de 3 fases principalmente.

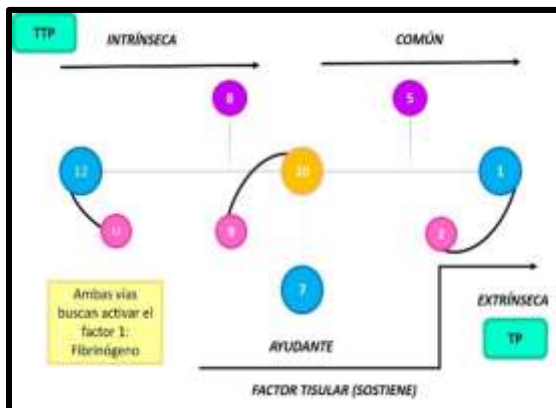
- Vascular la cual se obtiene de la historia propia del paciente.
- Plaquetaria: depende de la cantidad y calidad de las plaquetas circulantes.
- Plasmática: intervienen todos los factores de la coagulación.

Dependiendo hacia donde se dé la alteración así será la manifestación, es decir una hemorragia o trombosis. (13,14, 15).



Fuente: Elaborado por lo autores

IMAGEN 2. Modelo previo y modelo celular. La fase de iniciación es la que anteriormente era conocida como vía extrínseca (ten asa, en inglés), mientras que la fase de amplificación tiende a ser la vía intrínseca en conjunto con la fase de propagación, la cual culmina en la vía común. (13,14, 15).



Fuente: Elaborado por los autores

Permeabilidad elevada

La hemorragia es el resultado de la lesión endotelial vascular, es decir una alteración de la hemostasia, el cual es un mecanismo fisiológico de protección antes de la pérdida sanguínea y con el objetivo de la clausura del vaso dañado por medio de acciones tanto procoagulantes – anticoagulantes, aunado a la trombocitopenia, el mal funcionamiento plaquetario, coagulación aberrante por dicha alteración. Al darse una lesión en las “esclusas de la zonula ocludens” o ZO – 1 (claudinas, e-caderina, ocludina), se origina la salida de líquido intravascular al espacio extravascular (12, 13,14).

La hipovolemia tiende a desencadenar una respuesta homeostática cuya tarea en la perfusión continua de órganos vitales (hígado, corazón encéfalo) a costa de los irrelevantes como musculo – piel, consecuencia de la resistencia vaso sanguínea a la hipovolemia – hipoxia.

El sistema nervioso central libera las catecolaminas, responsables de la vasoconstricción de venas – arterias (principales – periféricas), como de vasopresina para su acción con receptores V2 en túbulos renales – células sanguíneas para el aumento de retención de agua (12, 13, 14).

Incluso esto puede verse reflejado en los reportes de laboratorio (valor de hematocrito del paciente durante el cuadro clínico), debido a una deshidratación por la redistribución de los líquidos corporales o por un sobre manejo terapéutico; sobre hidratación lo cual causaría una interpretación errónea (13, 14). El ingreso de calcio extracelular y la liberación intracelular almacenado en el retículo endoplásmico así como la

calmodulina, se debe a los receptores V1 (vasos sanguíneos), al estimular los canales de calcio de voltaje, no selectivos y de almacenaje, resultando en la vasoconstricción.

Este evento activa el sistema renina – angiotensina – aldosterona, del cual la aldosterona tiene como fin los canales de sodio epiteliales para la absorción de sodio y agua consecuentemente (12).

Causa de la trombocitopenia

Es un signo de alarma para la presentación severa y sus complicaciones, debido a un mecanismo no descrito claramente debido a su fundamento en 3 tesis: una infección de tipo directa de megacariocitos por el daño celular con disminución de la vida media plaquetaria; destrucción aumentada de las plaquetas por los monocitos y antígenos virales (superficie en trombocitos) y falta de producción de megacariocitos por una disminución de tipo inmunológica (6, 11, 17).

Curso de la enfermedad

Un tiempo posterior al incubarse el virus, se presenta un cuadro abrupto de tres fases determinadas: febril, crítica y recuperación; siendo cada una determinada por puntos específicos (**VER TABLA 1**) (6, 11,17).

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

El dengue presenta una variación en su clínica dependiente del paciente y el periodo de incubación (5 - 8 días), donde lo más frecuente es fiebre y cefalea, con mialgias y artralgias, e incluso tos.

Puede presentarse adenopatías, manifestaciones cutáneas (petequias) en tórax – miembros inferiores.

También, como posible presentación pero de forma menos frecuente, gastritis con dolor abdominal, alteración del gusto, epistaxis – gingivorragia, diarrea, vómitos, náuseas, esplenomegalia, complicación hepática – renal, constipación. En ocasiones puede simular un resfriado común u otra infección. (2, 6, 10)

Signos de alarma y clasificación modificada de la gravedad del dengue

Debido a la similitud con otros cuadros infecciosos, la Organización Mundial de la Salud, estableció signos – síntomas (**VER TABLA 2**) de la infección por dengue por la permeabilidad capilar elevada (fase crítica iniciando), al igual que una clasificación propia para la patología (**VER TABLA 3**) (6, 18).

Tipos de presentación

La presentación puede darse en diferentes circunstancias, por lo cual es necesario delimitar cada cuadro de la enfermedad con criterios y datos específicos, así como sus indicadores, es decir signos y síntomas manifiestables, como valores de laboratorio (6, 11, 17):

1. **Dengue:** cuadro febril indiferenciado (síndrome viral), con un lapso de 10 días mínimo de duración, malestar general con asociación de cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, erupción cutánea, posibilidad de hemorragias (sin extravasación de forma estricta).

TABLA 1. Fases y características del dengue

Fase	Características
Febril	<ul style="list-style-type: none"> • Puede darse la curación espontánea o ser el previo a otros estados (grave, choque, hemorrágico) • Rango variable (usual 2 – 4 días) • Signos – síntomas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rubor, eritema, malestar general, mialgias, artralgias, cefaleas, dolor retroocular. ○ Tipo de fiebre: alta, repentina, bifásica. ○ Adicional: odinofagia, hiperemia en faringe y conjuntivas, anorexia, náuseas, vómitos. • Es de tipo transitoria, y al ceder la fiebre, se puede evolucionar a la siguiente fase. • Piel (Petequias, equimosis) e Hígado (hepatomegalia, doloroso a la palpación posteriormente) • Laboratorios: viremia asociada, glóbulos blancos (énfasis por posible descenso)
Crítica	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos simultáneos: fiebre cede – extravasación de plasma, cuya complicación es el shock • Rango: 24 – 48 horas • Signos – síntomas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Posibles hemorragias – extravasación de líquidos, epistaxis, gingivorragia, metrorragia – hipermenorrea, hematemesis, melena. ○ Derrame pleural – ascitis (detección por la pérdida de plasma – volumen de líquidos). • Laboratorios: Hematocrito elevado, trombocitopenia <ul style="list-style-type: none"> ○ Otros: leucopenia con neutropenia, linfocitosis con 15 – 20%, disminución rápida de plaquetas precede a la extravasación de plasma ○ Hemorragia severa: hematocrito disminuido cuya manifestación es leucocitosis con neutrofilia.
Recuperación	<ul style="list-style-type: none"> • Resolución de fase crítica <ul style="list-style-type: none"> ○ Reabsorción gradual de la extravasación • Signos – síntomas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mejoría general, apetito y síntomas gastrointestinales ○ Hemodinamicamente: estable – aumento de diuresis ○ Piel: “Islas blancas en un mar rojo”, prurito de forma generalizada • Hidratación excesiva de fase crítica – recuperación: Bradicardia con alteraciones, dificultad respiratoria, derrame pleural – ascitis, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva • Laboratorios: hematocrito estable o dilución, elevación de glóbulos blancos con recuperación de trombocitopenia.

Fuente: elaborado por los autores

¹ Álvarez, A., Guerrero, M., Gutiérrez, I. Investigación dirigida: Criterios de gravedad con respecto a dengue grave [Tesis de Licenciatura]. San José: Universidad de Iberoamérica; 2017.

² Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud OPS/OMS. Dengue: Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2 ed. Washington, DC: OPS. 2016

³ Caja Costarricense de Seguro Social. Guía para la organización de la atención y manejo de pacientes con dengue y dengue grave. Volumen 1. Edición de Enfermedades Emergentes y Re – Emergentes. Costa Rica: Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud: Sub – área de vigilancia epidemiológica; 2013

TABLA 2. Clasificación de signos clínicos y de laboratorio	
Clínicos	Dolor abdominal <ul style="list-style-type: none"> • Epigástrico: extravasación en zona pararenal – perirrenal (irritación de plexos) • Hipocondrio derecho: engrosamiento pared biliar • Difuso: extravasación en asas intestinales
	Mucosas: gingivagia, epistaxis. Dengue grave: metrorragia, hematemesis, melena, hematuria
	Extravasación: ascitis, derrame pleural – pericárdico
	Persistencia de vomito (signo más reconocido): 3 o más en una hora, 5 o más en 6 horas, deshidratación
	Alteración de la conciencia: irritabilidad – inquietud, somnolencia – letargo
	Hepatomegalia: Palpación del reborde hepático, mayor a 2 cm del reborde costal
Laboratorio	Hematocrito: elevación progresiva <ul style="list-style-type: none"> • Dos mediciones con trombocitopenia • Signo tardío – falso por extravasación
<p>Fuente: elaborado por los autores</p> <p>¹ Álvarez, A., Guerrero, M., Gutiérrez, I. Investigación dirigida: Criterios de gravedad con respecto a dengue grave. San José: Universidad de Iberoamérica; 2017.</p> <p>² Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud OPS/OMS. Guía de bolsillo: Diagnóstico y manejo clínico de casos de dengue. Versión 2013.</p>	

TABLA 3. Clasificación modificada de gravedad de infección por dengue		
Dengue sin signos de alarma	Dengue con signos de alarma	Dengue grave
<p>Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas de transmisión de dengue y presenta fiebre habitualmente de 2 – 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas – vómitos • Exantema • Cefalea – dolor retroorbital • Mialgia – artralgia • Petequias o prueba del torniquete positiva • Leucopenia <p>Adicional: niño proveniente o residente en zona de transmisión de dengue con cuadro febril agudo, usualmente entre 2 – 7 días y sin foco aparente.</p>	<p>Todo caso de dengue que cerca de y preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen • Vómitos persistentes • Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pericárdico) • Sangrado de mucosas • Letargo – irritabilidad • Hipotensión postural (lipotimia) • Hepatomegalia (más de 2 cm) • Aumento progresivo del hematocrito 	<p>Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidenciado por pulso: débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar mayor a 2 segundos, presión de pulso menor o igual a 20 mmHg (hipotensión en fase tardía). • Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central) • Compromiso grave de órganos como daño hepático (AST o ALT mayor o igual 1000 UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

Nota aclaratoria: Cuadros de Dengue con signos de alarma y dengue grave requieren observación estricta e intervención médica inmediata.
Fuente: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud OPS/OMS. Dengue: Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. Clasificación modificada de la gravedad del dengue, OPS/OMS. Pág. 10 (Figura 2).

- 2. Dengue con signos de alarma:** cuadro de dengue con una evolución, se da extravasación leve o con: intolerancia a la vía oral, vómitos frecuentes (de 3 o más durante una hora, 5 durante 6 horas); presencia de dolor abdominal de forma intensa, permanente y sostenido, dolor a la palpación abdominal; acumulo de líquidos, ya sea edemas o derrames; presión arterial media disminuida con respecto a sexo – edad, asociada a signos de hipoperfusión o taquicardia; distensión abdominal; frialdad de extremidades; descenso súbito de la temperatura, inferior al valor normal; presencia de disnea, taquipnea, dolor torácico; evidencia de sangrado de cualquier tipo (piel o mucosas); hepatomegalia superior a 2 cm; descenso súbito del nivel plaquetario; hemoconcentración: condicionado a la hidratación; somnolencia, letargo; agitación.
- 3. Dengue grave:** cuadro de dengue con extravasación evidenciada de forma clínica/laboratorio/imagenológica (radiografía – ultrasonido), adicionando uno de los siguientes criterios: trombocitopenia, manifestación de sangrado, hemoconcentración o hiponatremia.
- a. El paciente puede presentar:
- i. Descenso de la presión arterial media
 1. Niños: igual o inferior al 15% del valor respectivo a edad – sexo
 2. Adulto sano: rango entre 60 – 69 mmHg
 3. Adulto hipertenso – obeso: 60 – 79 mmHg
 - ii. Shock de forma reversible por respuesta rápida: manejo con volumen adecuado de líquidos
 - iii. Presencia de sangrado activo o no.
 - iv. Shock debido a insuficiencia circulatoria, acidosis (acidemia) de tipo metabólica, coagulación intravascular diseminada.
- b. Muerte: en ausencia de restitución de líquidos
- 4. Choque por dengue con extravasación de plasma debe tener presente los siguientes criterios de dengue grave con extravasación de plasma:**
- a. Hipotensión sin choque
- i. Descenso de la presión arterial media con valores 60 – 69 mmHg en adulto sano, 60 – 79 mmHg para adulto hipertenso. En caso de niños, descenso del 15% del valor de presión arterial media respectivo a edad – sexo.
 - ii. Presencia de taquicardia, disminución de tipo moderada en la diuresis
- b. Choque
- I. Insuficiencia circulatoria manifiesta, de forma indirecta por los siguientes síntomas
 1. Aceleración – debilitamiento del pulso
 2. Descenso de la presión arterial media con valor de 60 mmHg para adulto o en niños, un descenso del 15% del valor de presión arterial media respectivo a edad – sexo; en conjunto a datos de bajo gasto.

3. Piel húmeda – fría, estado mental alterado.
 4. Descenso importante de la diuresis.
 5. Cuando se presenta choque franco, es evidencia directa de insuficiencia cardiaca.
 6. Coagulación intravascular diseminada (choque grave, irreversible)
- c. Parámetros de gravedad
- I. Frecuencia cardiaca: taquicardia, es señal de hipoperfusión (sinónimo de choque)
 1. Manifestaciones de hipoperfusión
 - a. Pulso rápido – débil
 - b. Piel fría – húmeda, marmórea
 - c. Estado mental alterado
 - d. Llenado capilar superior a 2 segundos
 - e. Descenso de presión arterial media.
 - f. Oliguria: inferior 0.5 cc/kg/h
 - II. Presión arterial: descenso de la presión arterial media, sugestivo de extravasación.
 - III. Diuresis: dato importante, sobre todo si hay hipoperfusión
5. Dengue – dengue con signos de alarma – dengue grave con extravasación de plasma
- a. Presenta sangrado grave:
 - I. Paciente con cuadro de infección por virus de dengue característico, que puede presentarse con/sin extravasación de plasma
 - II. Con reporte de niveles de hemoglobina igual/inferior a 7g/dl.
6. Dengue – dengue con signos de alarma – dengue grave con extravasación de plasma:
- a. Presenta daño grave a órgano blanco: paciente con cuadro de infección por virus de dengue, que puede presentarse con signos – síntomas característicos, adicionado a la alteración en órganos blanco (hígado, corazón, pulmón, cerebro, páncreas, riñón, intestino).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de esta patología se realiza por una prueba serológica, detectando niveles elevados de IgM en suero del paciente (estos niveles se manifiestan 4 días posteriores a la aparición de fiebre), unidos a los antígenos del virus en un ELISA o flujo lateral de prueba rápida. Dicha serología puede arrojar un falso positivo, si el paciente es de recién infección, vacunado contra fiebre amarilla o encefalitis japonesa, cuyo origen proviene de flavivirus. Sin la realización de dichas pruebas, se tomara como la identificación de un caso sugestivo de dengue hasta la realización de test (6, 11, 17).

Pruebas de laboratorio

1. Aislamiento del virus: serotipo infectante, se debe realizar los primeros 3 días posterior al inicio de los síntomas (6, 11, 17).

2. Detección de anticuerpos específicos: IgM – IgG (6, 11, 17)

Tipos de casos

1. Caso probable: Paciente que cumple la definición de caso sospechoso, más prueba cuyo resultado sea IgM positivo o con nexo epidemiológico (situación o escenario epidemiológico). (6, 11, 17)
2. Caso confirmado: Paciente sospechoso con laboratorios de resultados positivos para dengue: PCR, cultivo – serologías pareadas. (6, 11, 17)
3. Caso descartado (6, 11, 17):
 - a. Paciente sospechoso con ausencia de pruebas de laboratorio, con investigación clínica – epidemiológica que se relaciona a otras patologías.
 - b. Paciente sospechoso con diagnóstico de laboratorio de resultado negativo. Cumpliendo con las normas de recolección en periodo adecuado, así como diagnóstico de laboratorio confirmatorio de otra entidad clínica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dengue puede manifestarse de forma similar a diferentes patologías originadas por otros microorganismos, por ello se debe realizar un oportuno diagnóstico diferencial (**VER TABLA 4**). Se pueden citar dentro de las enfermedades con las cuales comparte similitud: están sarampión, hanta virus, fiebre amarilla, enfermedad de Kawasaki, fiebre tifoidea, sepsis bacteriana, hepatitis,

mononucleosis infecciosa, enfermedades estreptocócicas, malaria, rubéola, meningococcemia, rickettsiosis, leptospirosis, e influenza (17).

TRATAMIENTO

Según la guía para la organización de la atención y manejo de los pacientes con dengue y dengue grave de la Caja Costarricense de Seguro Social (**VER TABLA 5**), el tratamiento del paciente con dengue es sintomático, con acetaminofén en sus dosis recomendadas niños (15 – 20 mg/kg/dosis) y adultos (500 mg – 1 g/6 horas). (17) Adicionalmente las contraindicaciones que posee debido a un agravamiento del cuadro o su enmascaramiento.

Entre los fármacos no recomendados se encuentran ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos como diclofenaco, indometacina, sulindaco e ibuprofeno; pirazolados como metamizol o dipirona; cimetidina – famotidina, dimenhidrinato (gravol), antihistamínicos, corticoesteroides (dexametasona), antiespasmódicos. (17)

IMPORTANCIA DEL FACTOR DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA (PAF)

El factor de activación plaquetaria es un fosfolípido, que actúa en conjunto con su receptor, el cual es una proteína G ligada (mediada por el mismo factor y por la respuesta inflamatoria), en múltiples funciones fisiológicas, además tiene un papel importante en el aumento de la permeabilidad vascular observada en casos de anafilaxis y sepsis (3).

TABLA 4. Síndromes clínicos para diagnóstico diferencial				
Presentación clínica	Fiebre indiferenciada	Fiebre de dengue con signos de alarma	Dengue grave	Choque por dengue
Viral	Síndrome similar a influenza Infección por virus Mononucleosis infecciosa Virus de linfocoriomeningitis Hepatitis viral	VIH (por seroconversión) Sarampión Rubeola Enterovirus Adenovirus Influenza	Ebóla Fiebre amarilla marburg Arenavirus	Ninguno
Bacterianos	Fiebre entérica Tifoidea Sepsis	Enfermedad meningocócica Leptospirosis Fiebre escarlatina	Leptospirosis: fase ictérico hemorrágica	Ninguno
Parasitarios	Malaria	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Otros	Ninguno	Drogas: reacción aguda Enfermedad de Still Rickettsiosis	Ninguno	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Fuente: Zamora, A. Dengue: artículo de revisión. Act Med Pe 141 – 02 – 13 –2017;Numero141: 1 – 12.

TABLA 5. Manejo según cuadro presentado	
Manejo domiciliario	<ul style="list-style-type: none"> Hidratación oral Acetaminofén exclusivamente Fiebre: no uso de medios físicos Control médico diario Vigilancia: complicación general, signos de alarma
Criterios de alta	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de fiebre durante al menos 48 horas sin antipiréticos Tendencia a la normalización del leucograma Mejoría clínica evidente y buen apetito Aumento en el nivel plaquetario <p>Para incapacidad: se considera al menos 7 días e convalecencia según reglamento vigente – criterio médico.</p>
Cuadro de dengue con manejo hospitalario	<ul style="list-style-type: none"> Dieta a criterio mendo Vía periférica con sello de heparina y de catéter de grueso calibre Hidratación oral según tolerancia, sino solución de mantenimiento (dos, mixta o glucosado al 5% a 3 ml/kg/hora hasta recuperar la vía oral. <ul style="list-style-type: none"> Deshidratación – hipo perfusión: solución dacca en adultos y solución 90 en niños. Opcional solución balanceada. Acetaminofén PRN, Prurito: Calamina PRN Hemograma diario, PAM estricto control, SV cada 4 horas US tórax – abdomen: trombocitopenia (75 mil o menos, con signos de alarma). Se debe reservar hemoderivados previo a un descenso de plaquetas a 50.000/mm3 En caso de sangrado que ponga en riesgo la vida (no por trombocitopenia), se realizara transfusión de plaquetas según peso de paciente a 0.1 U/kg/dosis. Preferiblemente acompañar transfusión con crioprecipitados y plasma.

	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusión de eritrocitos empacados cuando el valor del hematocrito es menor al 25% o con hemoglobina menor a 7 g/dl • Vigilar signos de alarma <p>Evitar el uso de antieméticos, antiespasmódicos, AINES; así como la valoración del traslado de paciente con dengue a unidad de cuidados intensivos o a otro centro hospitalario de mayor nivel coordinado con el especialista correspondiente.</p>
<p>Cuadro de dengue sin signos de alarma, extravasación de plasma y sin compromiso hemodinámico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación oral • US tórax – abdomen • Visita médica: cada 4 horas • Reservar plasma, crioprecipitados, plaquetas exclusivamente en paciente con niveles plaquetarios inferior a 50.000/mm³ • En caso de sangrado que ponga en riesgo la vida (no por trombocitopenia), se realizara transfusión de plaquetas según peso de paciente a 0.1 U/kg/dosis. • Transfusión crioprecipitados y plasma, al transfundir plaquetas • Transfusión de eritrocitos empacados cuando el valor del hematocrito es menor al 25% o con hemoglobina menor a 7 g/dl • Exámenes de laboratorio: hemograma diario TPT, TP, INR, grupo sanguíneo, Rh. <p>En casos especiales como embarazadas, menores de un año, adulto mayor a 60 años, obesos, hipertensos, diabéticos, nefrópatas, cardiópatas; el abordaje debe ser multidisciplinario.</p>
<p>Cuadro de dengue grave y manejo hospitalario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Extravasación importante de plasma – compromiso hemodinámico <ul style="list-style-type: none"> ○ Debe suministrarse soluciones intravenosas: líquidos a chorros hasta que la PAM alcance el valor mínimo, y se suspende una vez con PAM en valores mínimo – estabilización del paciente. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monitoreo de PAM cada 15 minutos durante la primera hora, cada 30 minutos en la segunda hora y cada 60 minutos por tres horas. ○ Paciente hipotenso – parámetros de shock persiste en dos tomas consecutivas con un intervalo de 15 minutos, se continúa la administración de líquidos parenterales. <ul style="list-style-type: none"> ▪ No se debe utilizar esteroides en caso de manejo de shock. ○ En ausencia de solución dacca, se debe administrar solución electrolítica balanceada – solución 90 ○ Indicación de gases arteriales – productos de degradación de fibrinógeno <p>En casos especiales como embarazadas, menores de un año, adulto mayor a 60 años, obesos, hipertensos, diabéticos, nefrópatas, cardiópatas; el abordaje debe ser multidisciplinario, y la administración de líquidos debe ser supervisada para evitar la sobre carga de volumen.</p> • Sangrado grave <ul style="list-style-type: none"> ○ Paciente con inestabilidad hemodinámica – hemoglobina inferior a 7 g/dl, se debe transfundir glóbulos rojos empacados. ○ Hemostasia ○ En caso de sangrado que ponga en riesgo la vida (no por trombocitopenia), se realizara transfusión de plaquetas según peso de paciente a 0.1 U/kg/dosis. ○ Transfusión crioprecipitados y plasma. • Daño grave a órgano: con previa interconsulta – valoración médico especialista, se definirá traslado a unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes que presenten las siguientes patologías: encefalopatía, hemorragia cerebral o pulmonar, insuficiencia hepática, síndrome urémico hemolítico, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, miocarditis – pericarditis, síndrome de Hellp, eclampsia, asmáticos, enfermedades hemolíticas.

<p>Manejo intrahospitalario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Extravasación de plasma • Evidencia de sangrado espontáneo • Alteración del estado de conciencia • Determinación de plaquetas menor a 100.000/mm³ • Presión arterial media baja (según edad – sexo), asociada a signos de hipoperfusión – taquicardia en niños. • Lactantes menores de un año • Intolerancia a la vía oral • Presencia de comorbilidades descompensadas • Embarazadas de alto riesgo obstétrico
<p>Egreso de unidad de atención de dengue (todos deben estar presentes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con curso con mejora clínica evidente, con buen apetito y buena diuresis (valores: 0.75 – 1.5 ml/kg/hora) • Paciente con estabilidad hemodinámica – ausencia de signos de alarma en las últimas 24 horas para los casos de dengue con signos alarma, y un rango de 72 horas en caso de pacientes con dengue grave. • Estado afebril, sin uso de antipiréticos en las 48 horas previas • Niveles plaquetarios mayores 100.000/mm³ o con un comportamiento al alza de forma importante y documentada en dos exámenes de laboratorio con un intervalo de diferencia de 24 horas entre ellos, con asociación de elevación de leucocitos – neutrófilos • Toma de una muestra para serología de dengue <p>Al egresar, se debe indicar el diagnóstico de egreso para dengue con signos de alarma – grave con extravasación con compromiso hemodinámico, así como entregar una hoja informativa al paciente.</p>
<p>Fuente: Caja Costarricense de Seguro Social. Guía para la organización de la atención y manejo de pacientes con dengue y dengue grave. Volumen 1. Edición de Enfermedades Emergentes y Re – Emergentes. Costa Rica: Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud: Sub – área de vigilancia epidemiológica; 2013</p>	

Se debe recordar que dentro de la fisiopatología de la permeabilidad vascular, la mayoría de macromoléculas no traspasan las uniones proteicas, solo aquellas de ciertas características (peso molecular, composición, etc.) (3, 19, 20) En modelos de ratones, se ha logrado asociar su acción en la infección por virus del dengue, en los cuales se puede producir una acción reversa con inhibidores del factor de activación plaquetaria, sugiriendo que en cuadros de dengue grave, podría tener una mejoría, debido a que esta inhibición no solo neutraliza al PAF sino la lesión en las esclusas de la zonula occludens” o ZO – 1. (3).

En un estudio en Colombo South Teaching Hospital, se realizó una

comparativa entre pacientes con infección por Dengue (25 casos: 19 con dengue grave y 9 con dengue simple) y pacientes sanos (12 casos); donde se estipulo que los niveles de PAF se elevan en aquellos pacientes con infección con el virus de dengue en conjunto con una disminución de la enzima encargada del control del factor de activación plaquetaria, favoreciendo la aparición de complicaciones. Así mismo, se señala la posible utilización de un bloqueador de PAF como posible terapéutica ante la respuesta inflamatoria. (19).

Incluso, dicho estudio, hace énfasis del PAF como mediador de la permeabilidad vascular en la infección aguda por el virus del dengue, y su aumento en casos

clasificados como severos. Su mediación en el curso de la enfermedad, aunado a la disminución de la enzima PAF – AH, concluye en que su función es dañar la estrechez proteica permitiendo la permeabilidad elevada; y evitando dicha acción con bloqueadores sería una terapéutica avanzada y una mejor evolución del paciente.

Este mismo argumento fue tomado en el estudio realizado por el Centro de Investigación sobre el Dengue (también en Sri Lanka) en conjunto con la unidad de Inmunología del Departamento de Medicina del Instituto Weatherall de Medicina Molecular de la Universidad de Oxford (3), donde se señala que este patrón (la interacción del factor de activación plaquetaria y su enzima, con la alteración de la zona proteica que permite un aumento en la permeabilidad capilar) se ha visto en la fase crítica del dengue donde se manifiesta la extravasación vascular. Los investigadores se enfocaron en la realización de una terapia de inhibición del factor de activación plaquetaria, la cual resulto ser beneficiosa en los modelos de ratones y concluyen en la posibilidad de realizar más estudios en base con esta posible terapéutica en cuadros de dengue grave en pacientes futuros, planteando así una disminución de la morbi – mortalidad y un cambio más efectivo de la terapéutica actual (3, 19, 20, 21).

Mientras se exponía la posible importancia de dicho elemento, en diversos manuscritos, los investigadores a cargo de la postulación de la idea, llevaban a su cargo un estudio más detallado en National Infections Diseases Hospital en Sri Lanka nuevamente, con el fin de externar un estudio preliminar

con un inhibidor del receptor de factor de activación plaquetario conocido como rupatadine durante una infección aguda con el virus del dengue, el cual es un antagonista del doble receptor de histamina H1 así como antagonista del receptor de factor de activación plaquetaria cuyo uso es para rinitis y urticaria crónica espontanea. (16). Dicho estudio exploro tanto la opción in vitro como la opción in vivo de la terapéutica, concluyendo múltiples ponencias importantes referente a ello (15, 16, 20,21).

Entre las ideas expuestas, determinan que se trata de una terapéutica útil y económica, posee una acción significativa como inhibidor de los efectos durante la infección aguda con el virus de dengue ante el escenario de la permeabilidad vascular elevada y los efectos sobre la unión proteica, principal causante de la extravasación vascular, e incluso en modelos con ratones (opción in vitro – in vivo) se presencié una disminución del hematocrito de los modelos infectados con el virus. Incluso sus propiedades anti histaminicas, colaboran con la respuesta inflamatoria que se propicia en dicha patología. Finalizando, se determinó que es un fármaco apto para una nueva terapéutica en una enfermedad de alto dinamismo (15, 16, 20, 21).

CONCLUSIONES

La infección por el virus del dengue se considera una problemática mundial, y de salud pública al tratarse de una enfermedad sistémica y dinámica, con una presentación dependiente del paciente al que se transmita, ya que su condición podría ser riesgo para el

desarrollo de la fase crítica con complicación de shock; así como de la falta de control sobre su vector y su ambiente.

Esta infección proporciona una inmunidad total para el serotipo transmitido y parcial de los demás serotipos, para el paciente que se expone al virus, siendo beneficio y riesgo al instante de una segunda exposición. Por lo cual el personal médico debe conocer, a través de la historia clínica y examen físico como de la presentación (signos – síntomas, y clasificación), y manejo de los diferentes cuadros clínicos de la patología por dengue, para una detección precoz del cuadro así como la disminución de riesgo de morbi - mortalidad del paciente.

También se debe tener conocimiento del factor de activación plaquetaria y su enzima, los cuales influyen en el desarrollo de la complicación resultante de la extravasación vascular, la cual puede revertirse por medio de la terapéutica inhibitoria del receptor de dicho factor y su enzima, permitiendo una evolución menos crítica en los pacientes infectados con el virus del dengue en un cuadro grave, y con riesgo de posible shock hipovolémico. El PAF y su enzima, podrán ser en un futuro cercano, un criterio de monitoreo precoz y de pronóstico de la evolución del paciente así como una nueva terapéutica dirigida a la inhibición de este factor, proporcionando una resolución y recuperación sin complicaciones.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. [Internet]. [Consultado 19 Junio 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
2. Juan Lage R, Herrera Graña T, Simpson Johnson B, Zulueta Torres Z. Aspectos actualizados sobre dengue. Rev. inf. cient. [Internet]. 2015 [citado 2019 Oct 30];90(2):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.revinfscientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/256>
3. Malavige GN, Ogg GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. *Immunology*. 2017 05 24;151(3):261-269. <https://doi.org/10.1111/imm.12748>
4. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal 01 de 2019. *Boletín epidemiológico semanal*. 2018 Dec 29;:1-23. <https://doi.org/10.33610/23576189.2019.1>
5. Trugilho MRDO, Hottz ED, Brunoro GVF, Teixeira-Ferreira A, Carvalho PC, Salazar GA, Zimmerman GA, Bozza FA, Bozza PT, Perales J. Platelet proteome reveals novel pathways of platelet activation and platelet-mediated immunoregulation in dengue. Kuhn RJ. *PLOS Pathogens*. 2017 05 19;13(5):e1006385. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006385>
6. Álvarez, A., Guerrero, M., Gutiérrez, I. Investigación dirigida: Criterios de gravedad con respecto a dengue grave [Tesis de Licenciatura]. San José: Universidad de Iberoamérica; 2017.
7. Ministerio de Salud, Costa Rica. Boletín Epidemiológico: Enfermedades Transmitidas por Vectores. [Internet]. 2017 [citado 3 agosto 2017]; 28: 2017 – 27 julio. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud/>
8. Ministerio de Salud, Costa Rica. Boletín Epidemiológico: Enfermedades Transmitidas por Vectores. [Internet]. 2017 [citado 25 agosto 2017]; 31: 2017 - 21 agosto. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/boletines/3443-boletin-epidemiologico-no-31-2017-zika-chikungunya-y-dengue>

9. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet*. 2015 01;385(9966):453-465. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60572-9)
10. Céspedes, M., Díez, M., Tobías, F., Tereba, I. Dengue: manifestaciones clínicas y de laboratorios más frecuentes durante las epidemias 2011-2012 en Trinidad - Bolivia. *Rev Soc* [Internet]. 2015 [citado 19 junio 2017]; *Bol Ped* 2015; 54 (1): 3 - 9. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000100002
11. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud OPS/OMS. Dengue: Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2 ed. Washington, DC: OPS. 2016
12. Pizarro, D. Fisiopatología del dengue. Portal de Innovación de Costa Rica. [Internet]. 2014 [citado 23 julio 2017]; noticias – 29 set. Disponible en: <http://www.innovacion.cr/blog/fisiopatologia-del-dengue>
13. Espitia, P. (2015) Actualidades en coagulación. Anestesia en el paciente con trauma Vol 38. Supl. 1 Abril - Junio [Internet]. 2015 [citado 14 octubre de 2019]; pp S143 - S146. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151ad.pdf>
14. Martinuzzo, M. Sistema de coagulación – Blood Coagulation System Physiology [Internet]. 2017 [citado 14 octubre de 2019]; *Hematología*, Vol21 N° Extraordinario – Fisiología de la hemostasia normal: 31 – 42, 2017. Disponible en <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/08-Vol%2021-extra.pdf>
15. Malavige G, Wijewickrama A, Fernando S, Jeewandara C, et al. (2018) A preliminary study on efficacy of rupatadine for the treatment of acute dengue infection. [Internet]. 2018 [citado 14 octubre de 2019]; *Scientific reports* 8: 3857. Doi: 10.1038/s41598-018-22285-x. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5832788/pdf/41598_2018_Article_22285.pdf
16. Guo L, Rondina MT. The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019 09 13;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02204>
17. Caja Costarricense de Seguro Social. Guía para la organización de la atención y manejo de pacientes con dengue y dengue grave. Volumen 1. Edición de Enfermedades Emergentes y Re – Emergentes. Costa Rica: Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud: Sub – área de vigilancia epidemiológica; 2013
18. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud OPS/OMS. Guía de bolsillo: Diagnóstico y manejo clínico de casos de dengue. Versión 2013. Washington, DC: OPS. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/173289/1/Guia_bolsillo.pdf?ua=1
19. Jeewandara C, Gomes L, Wickramasinghe N, Gutowska-Owsiak D, Waithe D, Paranavitane SA, Shyamali NLA, Ogg GS, Malavige GN. Platelet Activating Factor Contributes to Vascular Leak in Acute Dengue Infection. de Silva AM. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015 02 03;9(2):e0003459. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003459>
20. Kamaladasa A, Gomes L, Jeewandara C, Shyamali N, Ogg GS, Malavige GN. Lipopolysaccharide acts synergistically with the dengue virus to induce monocyte production of platelet activating factor and other inflammatory mediators. *Antiviral Research*. 2016 09;133:183-190. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.07.016>
21. Chanthick C, Suttitheptumrong A, Rawarak N, Pattanakitsakul S. Transcytosis Involvement in Transport System and Endothelial Permeability of Vascular Leakage during Dengue Virus Infection. *Viruses*. 2018 02 08;10(2):69. <https://doi.org/10.3390/v10020069>