

Revisión de tema

Hallazgos postmortem en infección por el virus del dengue

Posmortem findings in dengue virus infection

Ingara C. James-Giraldo¹, Berta Nelly Restrepo²  [CvLAC](#)

Fecha correspondencia:

Recibido: mayo 18 de 2016.

Revisado: noviembre 16 de 2016.

Aceptado: mayo 3 de 2017.

Forma de citar:

James-Giraldo IC, Restrepo BN. Hallazgos postmortem en infección por el virus del dengue. Rev CES Medicina 2017; 31(1): 92-103.

Open access

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.31.1.9)

[cesmedicina.31.1.9](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1 Médica.

2 Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, MsC.

Comparte



Resumen

El dengue es una arbovirosis de países tropicales y subtropicales. La infección por este virus se clasifica en dengue con o sin signos de alarma y dengue grave. Una consecuencia de las formas graves de esta infección es la letalidad, que puede oscilar entre 1 a 5 %. Se considera que la extravasación de plasma es el fenómeno más importante que determina su severidad. Con el fin de darle una mejor comprensión de los efectos de esta enfermedad se hizo una revisión narrativa de los hallazgos postmortem de pacientes que han fallecido por dengue.

Palabras clave: Dengue, Patología, Autopsia.

Abstract

Dengue is an arbovirus of tropical and subtropical countries. The infection caused by this virus may be classified such dengue with or without signs of alarm and severe dengue. One consequence of the severe forms of this infection is the lethality which can range from 1 to 5 %. It is considered that plasma leakage is the most important phenomen that determines the severity. In order to have a better understanding about the effects of the dengue virus, a narrative review was done of post-mortem findings of patients who have died of dengue virus infection.

Keywords: Dengue, Pathology, Autopsy.

Introducción

El dengue es una infección viral transmitida por picadura de mosquitos del género *Aedes*. El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus* (1,2). Se estiman 390 millones de infecciones por año en el mundo (3). En Colombia en 2016 se notificaron 103 822 casos de dengue, de los cuales 1 % fueron dengue grave. La letalidad ese mismo año fue 5,7 % (4). La severidad de esta infección está determinada por el grado de extravasación plasmática que puede conducir a choque y al compromiso de órganos (1,5). Algunos mecanismos para explicar la presencia de formas severas son la virulencia de las cepas, infección secundaria con un nuevo serotipo y factores del huésped como la presencia de co-morbilidad, la edad o factores genéticos (6-8).

Con el objetivo de obtener una aproximación al entendimiento de la fisiopatología de la infección por el virus del dengue se hizo la revisión de

21 artículos que evaluaron 215 casos de pacientes fallecidos durante la infección por dengue y que tuvieron estudio morfológico e histológico postmortem. La revisión consideró artículos disponibles en Pubmed y Scielo. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron *dengue*, *autopsy* and *death*. Se excluyeron los artículos que describían pacientes con co-infecciones.

Características generales

La edad de los casos fatales osciló entre 45 días y 86 años. El grupo menor de seis años incluyó 64 casos. El 50,6 % fueron mujeres (cuadro anexo) (9-29). Las comorbilidades fueron: diabetes, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, alcoholismo, hipertensión pulmonar y enfermedad renal.

Fueron identificados antígenos virales en hígado, tejido linfoide, cerebro, bazo, riñón, pulmón, miocardio, sistema nervioso central, médula osea, páncreas y corazón y proteínas no estructurales (NS) del virus NS3 y NS1 y de la envoltura (E) fueron observadas en hígado, pulmón, corazón, bazo y nódulos linfáticos (9,10,12,14,15,17,18,20-24,26).

La sola presencia de antígenos virales por inmunohistoquímica no confirma la replicación viral porque puede ser consecuencia de fagocitosis celular del virus o por la presencia de complejos antígeno-anticuerpo (9). Se confirmó la replicación del virus del dengue en el hígado, el pulmón, corazón, cerebro, bazo y tejido linfoide por presencia de NS3, RT-PCR o por aislamiento viral. Los serotipos identificados fueron: DENV-1 en 13 pacientes, DENV-2 en 9, DENV-3 en 16 y DENV-4 en 14 casos (9,10,14, 18,20,21,25, 26).

Hallazgos postmortem

En 18 artículos se realizó descripción de alteraciones hepáticas y están presentes en todos los menores de seis años. Los hallazgos macro y microscópicos más comunes son congestión, hemorragia capsular y necrosis centrolobulillar focal. La necrosis predomina en la zona 1,2 y en región periportal (9-22). Se observa micro y macroesteatosis (9,11-17,19,21,22). Aye *et al.* (21) encuentran en las áreas esteatóticas hepatocitos agrandados con citoplasmas vacuolares, células anucleadas, que comúnmente se acompañan de cuerpos de Councilman. Pova *et al.* (22) identifican la proteína viral NS3 en células de Kupffer, células endoteliales sinusoidales del hígado, hepatocitos necróticos y en los cuerpos de Councilman, indicando replicación viral. Aye *et al.* (21) identifican infección en hepatocitos y células de Kupffer y el complemento neoC9, como parte del complejo de ataque en áreas de necrosis. Otros autores han observado antígeno viral en células de Kupffer, hepatocitos y células endoteliales de hígado (30).

No se encuentra correlación entre la cantidad de RNA viral y la extensión de la necrosis hepática, pero sí se una correlación positiva con el grado de hiperplasia de células de Kupffer y la cantidad de carga viral. Este hallazgo sería el esperado, ya que estas células tienen la función macrofagocítica del hígado y serían las encargadas de la producción de citoquinas proinflamatorias en respuesta a esta infección (31). Tres pacientes presentaron falla hepática (11,13,16).

En 17 de los estudios se reporta algún tipo de compromiso pulmonar: edema, efusión pleural, atelectasias y hemorragias intra-alveolares o pleurales (9-14,16,19-24,26-29). Se reporta alvéolos con histiocitos, engrosamiento del tabique, infiltrado inflamatorio mononuclear e hiperplasia de macrófagos alveolares (11,14,22-24). En macrófagos alveolares, neumocitos tipo II y endotelio se observa presencia de la proteína NS3 (22).

La edad de los casos fatales osciló entre 45 días y 86 años. El grupo menor de seis años incluyó 64 casos.

Fueron identificados antígenos virales en hígado, tejido linfoide, cerebro, bazo, riñón, pulmón, miocardio, sistema nervioso central, médula osea, páncreas y corazón

La duración de la enfermedad hasta la fecha de muerte ocurrió en forma temprana en la mayoría de los casos.

Las causas de muerte en niños son: falla multiorgánica, hemorragias, falla respiratoria aguda, neumonía intersticial, compromiso cardíaco y choque (12,21,23,24). En adultos, además de las causas anteriores, se agrega encefalopatía, pancreatitis y edema pulmonar agudo.

La manifestación cardíaca más común es la miocarditis linfocítica, presencia de infiltrado inflamatorio con necrosis de miocitos (9,11,14,19,22,25,28,29), posiblemente por daño directo del virus. Póvoa *et al.* (22) demuestran la presencia de NS3 en las fibras miocárdicas, en monocitos y endotelio.

En el sistema nervioso central se encuentra congestión, edema, hemorragias, necrosis, presencia del antígeno viral en materia gris, reacción granular y citoplasmática en las neuronas (10,23,26).

En riñón se observa dilatación y congestión de los capilares glomerulares, necrosis tubular aguda, microhemorragias (11,12,21,22,23,28). Se identifican antígenos virales, sin presencia de NS3 en el parénquima renal, en macrófagos y células endoteliales en túbulo renal (22,24).

En el bazo los hallazgos más comunes son congestión, hemorragias y atrofia de folículos linfoides, infiltrados de mononucleares, necrosis y esplenitis aguda (10,13,14,19,20,22,24,28). Hay presencia de antígeno viral en macrófagos circulantes de la pulpa roja, células multinucleadas y linfoides (22). Se observa acumulación de células dendríticas foliculares con depósitos eosinofílicos intercalados con macrófagos en los centros germinales, que se ha descrito como un hallazgo diagnóstico de la infección por flavivirus (21).

La duración de la enfermedad hasta la fecha de muerte ocurrió en forma temprana en la mayoría de los casos. De los 17 autores con dato del tiempo desde la fecha de inicio de síntomas hasta la muerte, nueve reportan 133 pacientes que fallecieron antes de los ocho días (9,16-18,20,21,23,25,26). Para otros autores el rango fue de 1 a 16 días (10,11,13,14,15) y de 8 a 34 días (13) (Cuadro 1).

Las causas de muerte en niños son: falla multiorgánica, hemorragias, falla respiratoria aguda, neumonía intersticial, compromiso cardíaco y choque (12,21,23,24). En adultos, además de las causas anteriores, se agrega encefalopatía, pancreatitis y edema pulmonar agudo (11,16,22).

Discusión

Los hallazgos postmortem más comunes son la congestión y el edema de órganos, como un resultado de la extravasación del plasma, que conduce al choque hipovolémico, la causa más frecuente de fallecimiento (12).

La extravasación plasmática es causada por el incremento de la permeabilidad capilar, en el que el endotelio vascular juega un papel importante; sin embargo, el mecanismo exacto aún no es claro. Se considera que el aumento de la permeabilidad vascular es por acción de mediadores químicos e inmunológicos como parte de la respuesta inmune del huésped (21,11,12), que a su vez puede conducir a hipoperfusión, isquemia, falla orgánica y muerte (21).

La distribución por sexo es semejante. Esta variable ha sido motivo de controversia, para algunos autores: el sexo femenino se asocia a mayor letalidad, posiblemente por una respuesta inmune más robusta (27), para otros, no hay diferencia (32).

Las manifestaciones hepáticas son las más comunes, lo que muestra que el hígado es un órgano blanco para la replicación del virus (13); sin embargo, la falta de correlación entre el daño hepático y la presencia de antígeno o de ARN viral sugiere que la replicación

viral no explica por sí sola el daño hepático y que factores como la respuesta inmunológica del paciente, la hipoxia, la absorción del NS1 y la presencia de endotoxinas pueden estar contribuyendo a las lesiones de este órgano (21). Otros factores como la presencia de co-morbilidades como dislipidemia, obesidad, alcoholismo, enfermedades hepáticas y diabetes también contribuyen a un rápido deterioro (16,32,27).

Es constante la presencia de esteatosis en el hígado, compatible con el requerimiento de un ambiente lipídico para la replicación viral. Durante la infección por dengue se aumenta la β -oxidación de ácidos grasos y la síntesis de colesterol para llevar a cabo la replicación (33).

La fuga plasmática puede causar edema pulmonar no cardiogénico que se manifiesta como un síndrome de dificultad respiratoria (12), en pacientes de cualquier edad; sin embargo, las causas de muerte por insuficiencia respiratoria y neumonitis intersticial parecen ser más frecuentes en niños (12,23,24).

El 13,9 % de los pacientes presentan hallazgos sugestivos de compromiso cardíaco. Salgado *et al.* (34) demuestran el virus en los miotúbulos y aumento de expresión de genes inflamatorios y de las concentraciones de Ca^{2+} intracelular. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que la disfunción cardíaca asociada al dengue, es el resultado directo del virus en miocitos y músculo, que pueden alterar el almacenamiento de Ca^{2+} intracelular causando el daño de las fibras cardíacas.

La patogénesis del compromiso neurológico durante la infección por dengue puede darse por daño directo del virus, en forma indirecta por la extravasación plasmática y las hemorragias y por la respuesta inmunológica (35,36). Cualquier serotipo del virus del dengue es potencialmente fatal, aunque hay autores que relacionan a los serotipos DENV-2 y DENV-3 con mayor neurovirulencia (26). La presencia de CD68+ infectados en el cerebro, sugiere que la migración de macrófagos infectados al cerebro puede ser una vía para el ingreso del virus al sistema nervioso central. Adicionalmente, el daño sobre la barrera hematoencefálica por los procesos pro-inflamatorios puede facilitar el ingreso del virus al cerebro (37).

En el bazo el hallazgo más relevante es la atrofia de los folículos linfoides con la consecuente disminución de linfocitos T y B. En modelos murinos infectados por DENV-2, se ha encontrado reducción de TCD4 + y TCD8 + en el bazo (22), situación que podría repercutir en la respuesta inmunológica.

En el estudio de Martínez E. *et al.* (12) se observa que los pacientes fallecen por choque durante las primeras 72 horas de hospitalización, por hemorragia masiva entre el segundo y tercer día, por el compromiso pulmonar después de 24 o 48 horas cuando tiene un choque recurrente y 72 horas cuando hay una confesión, como también es tardío el fallecimiento si se realiza cirugía (15). En esta revisión la mayoría de los pacientes fallecieron antes de los ocho días de hospitalización; sin embargo, para determinar diferencias relacionadas con el tiempo de evolución se requiere otro tipo de estudios.

Conclusiones

El virus del dengue puede causar la muerte por extravasación plasmática y por daño multiorgánico y aunque el hígado, el pulmón, el bazo parecen ser los más afectados otros órganos como el cerebro y el bazo deben ser incluidos en el protocolo de las autopsias.

El virus del dengue puede causar la muerte por extravasación plasmática y por daño multiorgánico y aunque el hígado, el pulmón, el bazo parecen ser los más afectados otros órganos como el cerebro y el bazo deben ser incluidos en el protocolo de las autopsias.

Es importante que los médicos evalúen la función cardíaca y pulmonar en los pacientes con dengue y se deben definir signos de alarma para estos dos órganos.

Limitaciones

Las diferencias por autor sobre los órganos a estudiar y la metodología empleada en las autopsias, podrían influir en las conclusiones.

Bibliografía

1. World Health Organization. Special programme for reasearch and training in tropical diseases. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. Geneva: WHO Press. 2009. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
2. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol* 1990, 44:649–688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2174669>
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496(7446): 504–507. <https://www.nature.com/nature/journal/v496/n7446/full/nature12060.html>
4. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Dengue. [Publicación periódica en línea] 2016. Hallado en URL: <http://www.ins.gov.co/boletín-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Boletín%20epidemiológico%20semana%2052%20-.pdf>
5. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health* 2007;12:1087-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875019>
6. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet* 2014;31;385(9966):453-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60572-9.
7. Heilman JM, De Wolff J, Beards GM, Basden BJ. Dengue fever: a Wikipedia clinical review. *Open Med* 2014;8:e105-15. eCollection 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426178>
8. Chacón-Duque JC, Adhikari K, Avendaño E, Campo O, Ramirez R, Rojas W et al. African genetic ancestry is associated with a protective effect on dengue severity in colombian populations. *Infect Genet Evol* 2014;27:89-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017656>
9. Limonta-Velázquez D, Capó de Paz V, Betancourt D, Torres-Lopez G, López-Quevedo MC, López- Fuentes LX et al. Reporte de un caso fatal de dengue hemorrágico: Localización de antígenos de virus dengue 2 en tejidos post-mortem. VIII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica — Octubre de 2006. Seminario de casos: Patología E. Infecciosas. <http://conganat.cs.urjc.es>
10. Araújo FMC, Araújo MS, Nogueira RMR, Brilhante RSN, Oliveira DN, Rocha MFG et al. Central nervous system involvement in dengue: a study in fatal cases from a dengue endemic area. *Neurology* 2012;6;78:736-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357720>

11. Rathi KR, Arora MM, Sahai K, Tripathi S, Singh SP, Raman DK et al. Autopsy findings in fatal dengue haemorrhagic fever – 06 Cases. *Med J Armed Forces India* 2013; 69(3):254-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600119>
12. Martínez-Torrez E, Polanco-Anaya AC, Pleites-Sandoval EB. ¿Por que y cómo mueren los niños con dengue? *Rev Cubana Med Trop* 2008; 60 (1): 40-47. http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol60_1_08/mtr06108.htm
13. Arismendi-Morillo G, Mauriello-Rivas C, Maldonado-Reverol M, Fernández-Abreu M, Larreal M, Torres-Nava G et al. Correlación clínico-patológica en casos fatales de dengue en Maracaibo, Venezuela. *Rev Cubana Med Trop* 2011; 63(1):44-51. http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol_63_1_11/mtr07111.htm
14. Weerakoon K, Kularatne S, Edussuriya D, Kodikara S, Gunatilake L, Pinto V et al. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka, 2009. *BMC Research Notes* 2011;4(1):268. <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756>
15. Schmidt-Chanasit J, Tenner-Racz K, Poppert D, Emmerich P, Frank C, Dinges C et al. Fatal dengue hemorrhagic fever imported into Germany. *Infection* 2012; 40(4):441-443. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22002736>
16. Kularatne S, Imbulpitiya I, Abeysekera R, Waduge R, Rajapakse R, Weerakoon K. Extensive haemorrhagic necrosis of liver is an unpredictable fatal complication in dengue infection: a postmortem study. *BMC Infect Dis* 2014;14(1):141. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471>
17. Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hung NT, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch.* 2001;438(2):107-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253111>
18. Limonta D, Falcon V, Torres G, Capo V, Menendez I, Rosario D et al. Dengue virus identification by transmission electron microscopy and molecular methods in fatal dengue hemorrhagic fever. 2012. *Infection.* 40: 689–94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527878>
19. Idirisinghe KAP. Histopathological study of dengue haemorrhagic fever. *Journal of Diagnostic Pathology* 2013; 1:50-58. https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwji59_T_ZUAhXDJCYKHaAfAWkQFggtMAA&url=http%3A%2F%2Fjdp.sljol.info%2Farticle%2F10.4038%2Fjdp.v8i1.6790%2Fgalley%2F5288%2Fdownload%2F&usg=AFQjCNFRahFutrHfjEtb5Do5jZGRcuRmpA&sig2=8id6xAuRwMNVoSgahpENA
20. Rivera J, Neira M, Parra E, Méndez J, Sarmiento L, Caldas M. Detección de antígenos del virus dengue en tejidos post mortem. *Biomédica.* 2014;34(4). <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2169>
21. Aye K, Charngkaew K, Win N, Wai K, Moe K, Punyadee N et al. Pathologic highlights of dengue hemorrhagic fever in 13 autopsy cases from Myanmar. *Human Pathology.* 2014;45(6):1221-1233. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24767772>

22. Póvoa T, Alves A, Oliveira C, Nuovo G, Chagas V, Paes M. The pathology of severe dengue in multiple organs of human fatal cases: histopathology, ultrastructure and virus replication. PLoS ONE. 2014;9(4):e83386. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone>
23. Machado-Sacramento R, Braga D, Fardin-Sacramento F, Montenegro de Carvalho-Araújo F, Bezerra-Lima AA, de Lima-Pompeu MM et al. Death by dengue fever in a Brazilian child: a case report. BMC Research Notes. 2014;7(1):855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255653/>
24. Neri M, Othman SM, Cantatore S, De Carlo D, Pomara C, Riezzo I et al. Sudden infant death in an 8- month-old baby with dengue virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2012; 31(8): 878-880. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565290>
25. Marques N, Gan VC, Leo YS. Dengue myocarditis in Singapore: two case reports. Infection 2013; 41(3):709-714. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23277366/>
26. Nogueira RMR, Filippis AMB, Coelho JMO, Sequeira PC, Schatzmayr HG, Paiva FG et al. Dengue virus infection of the central nervous system (CNS): a case report from Brazil. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002; 33(1): 68-71. https://www.researchgate.net/publication/11261269_Dengue_virus_infection_of_the_central_nervous_system_CNS_a_case_report_from_Brazil
27. Sam S, Omar S, Teoh B, Abd-Jamil J, AbuBakar S. Review of dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(5):e2194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23658849>
28. Páramo-Lopez CE. Dengue hemorrágico, descripción de autopsias realizadas en el Hospital Universitario Ramón González Valencia y el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Bucaramanga, entre enero de 1999 a diciembre del 2002 [tesis de especialista]. Bucaramanga (Colombia): Universidad Industrial de Santander, 2004.
29. Torres A, Braga D, Muniz F, Mendonça C, Oliveira D, de Souza E et al. Lymphocytic myocarditis at autopsy in patients with dengue fever. Braz J Infect Dis. 2013;17(5):619-621. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702013000500020
30. Paes MV, Lenzi HL, Nogueira AC, Nuovo GJ, Pinhão AT, Mota EM et al. Hepatic damage associated with dengue-2 virus replication in liver cells of BALB/c mice. Lab Invest. 2009;89(10):1140-51. doi: [10.1038/labinvest.2009.83](https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.83). Epub 2009 Aug 31.
31. Barret KE. Gastrointestinal physiology. 2 ed. United States of America: McGraw-Hill Education. 2014. <https://www.amazon.com/Gastrointestinal-Physiology-Lange-Medical-Books/dp/0071774017>
32. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, Geater A. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. PLoS One. 2014;9(12):e114499. doi: [10.1371/journal.pone.0114499](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114499). eCollection 20.

33. Heaton N, Randall G. Dengue Virus-Induced Autophagy Regulates Lipid Metabolism. *Cell Host & Microbe*. 2010;8(5):422-432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075353>
34. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR et al. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3):238-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032806>
35. Solomon T, Mallewa M. Dengue and other emerging flaviviruses. *J Infect*. 2001; 42(2):104-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531316>
36. Saraya A, Mahavihakanont A, Shuangshoti S, Sittidetboripat N, Deesudchit T, Callahan M et al. Autoimmune causes of encephalitis syndrome in Thailand: prospective study of 103 patients. *BMC Neurol*. 2013; 13:150. [doi: 10.1186/1471-2377-13-150](https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-150).
37. Castellanos J, Bello J, Velandia Romero M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio*. 2014; 18(4):167-76. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939214000101>

Cuadro1. Hallazgos anatomopatológicos postmortem en pacientes con dengue

Autor/país/año (ref)	n	Sexo, Edad, Media y/o (rango) de días entre FIS _b , FM _c	Hallazgos por órgano comprometido y número de pacientes afectados (n)				
			Hígado (n)	Corazón (n)	Bazo (n)	Pulmón (n)	Cerebro (n)
Huerre/Vietnam/ 2001(17)	5	H: 2, M: 3, Todos < de 8 años (1-5)	Edema, necrosis centrolobulillar y mediozonal (2), zona media (8), cuerpos de Councilman en zona media y en zonas de necrosis (4), esteatosis (5).	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Nogueira/ Brasil/2002 (26)	1	H: 67 años Fallece aL 4° día de la FIS	No evaluado	No evaluado	No evaluado	Edema y congestión (1)	Congestión y edema, reacción granular y citoplasmática en neuronas (1)
Paramo/ Colombia/ 2004 (28)	20	M: 12, H: 8, 24 días a 60 años. SD	Congestión (18), hemorragias (3), linfocitos en triada portal (19), metamorfosis grasa (19), hiperplasia de células de Kupffer (18), hepatocitos binucleados (13), ocasionalmente trombos (8)	Evaluada en 17. Congestión (15), edema (6), hemorragias (3), cardiomegalia con área isquémica en ventrículo izquierdo (1), miocarditis por infiltrado inflamatorio linfocitario (15), hemorragia en pericardio (2)	Evaluado en 15. Congestión de pulpa roja (15), pulpa blanca disminuida (8), linfocitos en sinusoides (4), hipertrofia de pulpa blanca (3)	Derrame pleural (10), congestión (18), edema (11), hemorragias (8).	Congestión (17), edema (16), hemorragias (3).
Limonta/Cuba/ 2006 (9)	1	H: 1 30 años Fallece al 4° días de la FIS	Necrosis hepática difusa, esteatosis.(1)	Miocarditis aguda intersticial (1)	Esplenomegalia (1)	Contenido sanguinolento en luz bronquial (1)	No evaluado
Martínez/ El Salvador/2008 (12)	8	Sexo: SD 0-6 años (7-11).	Edema (8), hemorragia (6), necrosis (5), hemorragia (6), trombos de fibrina (5), esteatosis (4)	Evaluado en tres pacientes. Signos de miocarditis (3)	Aumento de tamaño y congestión (1)	Edema pulmonar (7), infarto (7), hemorragia (7), membranas hialinas trombos de fibrina (4).	No evaluado
Weerakoon/Sri Lanka/ 2011(14)	5	M: 3 H: 2; edad 13 a 31 años (5-10)	Necrosis hepática masiva (1), esteatosis microvesicular (1)	Edema intersticial con infiltración de células inflamatorias, necrosis de fibras miocárdicas (5), evidencia de pericarditis (1)	Pulpa roja ampliada y hemorragia (1)	Congestión septal, hemorragia y edema pulmonar (2), daño alveolar difuso (1), edema y hemorragia extensos (1),	Congestión vascular y edema cerebral (1), congestión meníngea (1)

Arismendi/ Venezuela/2011 (13)	8	M: 5 H: 3 4 <15 años y 4 > 60 16,3 (8-34)	Congestión (8), hemorragias focal (1), hemorragia capsular (1) necrosis centrolobulillar (2), esteatosis microvacuolar y microvesicular (2)	Cardiopatía hipertensiva(1)	Congestión (6), hemorragia (2) esplenitis aguda (2)	Hemorragia intralveolar (2), edema pulmonar (2), derrame pleural (5), daño alveolar difuso(1), atelectasia (2), tromboembolismo (1), bronconeumonía (2), neumonitis (1).	Congestión (3), infarto cerebral cavitario (1), trombos recientes en vasos de corteza cerebral (1),
Araújo/Brasil/ 2012 (10)	84	H: 47, M: 37 2 meses a 86 años 5 (1-14)	Evaluado en 75 pacientes. Congestión (23), edema (8), hemorragia (18), necrosis 28), hepatitis (18)	Evaluado en 9 pacientes. Congestión (0), Edema (6), hemorragia (3), necrosis (0), miocarditis (2),	Evaluado en 68 pacientes. Congestión (47), edema (1), hemorragia (29), necrosis (34).	Evaluado en 73 pacientes. Congestión (47), edema (40), hemorragia (41), necrosis (0), neumonitis (0).	Evaluado en 75 pacientes. Congestión (65), edema (66), hemorragia (10), necrosis (4), meningitis (9).
Limonta/Cuba/ 2012 (18)	1	M: 41 años Fallece a los 6 días de la FIS	Necrosis centrolobulillar. (1)	Hemorragias miocárdicas, congestión y dilatación de capilares, vacuolización de miocitos.(1)	Congestión con disminución leucocitaria en el tejido.(1)	Efusión pluear severa. (1)	Hemorragia subaracnoidea (1)
Neri/Malaysia/ 2012 (24)	1	H: 1 8 meses SD	Congestión, focos de miocitólisis coagulativa; infiltración de células mononucleares. (1)	Derrame pericárdico, petequias. Infiltración intersticial de linfocitos, monocitos y plasma(1)	Infiltración de células mononucleares(1)	Edema, congestión. Tabiques engrosados; infiltrado de monocitos, linfocitos y células plasmáticas (1)	No evaluado
Schmidt/ Alemania/ 2012 (15)	1	M:1 21 años Fallece a 11 días de la FIS	Degeneración grasa, petequias, necrosis hepatocelular en zona media, cuerpos de Councilman(1)	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Rathi/India/ 2013 (11)	6	H:6 29 a 47 años (1-16)	Necrosis centrolobulillar (3), cambios grasos (2), Infiltrado mononuclear (2)	Miocarditis linfocítica (2), manchas hemorrágicas en pericardio y epicardio (1)	No evaluado	Congestión vascular (1) microhemorragias (4), edema (6), Infiltrado mononuclear (1), bronconeumonía (1), áreas focales de consolidación (1)	Edema cerebral (1)
Idirisinghe/Sri Lanka/2013(19)	17	Sin dato sexo 7 meses a 64 años (10 < 12 años) SD	Necrosis submasiva: (1), necrosis de puente (2), centrolubulillar (4), en zona media (3) y focal (2), infiltrados linfocitos en tracto portal (7), esteatosis microvesicular (7)	Miocarditis (1), hemorragia miocárdica (1).	Congestión y hemorragia de pulpa roja (13)	Edema pulmonar (3), hemorragia pulmonar (13)	Edema cerebral (8)

Marques/ Singapur/2013 (25)	1	H: 1 41 años Fallece al 7° día de la FIS	No evaluado	Focos múltiples pequeños de necrosis de miocitos rodeados por linfocitos (1)	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Torres/Brasil/ 2013 (29)	8	SD	No evaluado	Miocarditis, infiltrado inflamatorio linfocitario y necrosis (8), fibrosis pericárdica, hemorragia y derrame pericárdico (1)	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Sam/Malasia /2013 (27)	3	M: 3 12 a 42 años SD	Hepatomegalia (2), degeneración grasa (2)	Hemorragia en tabique y endocardio (1), derrame pericárdico (1), severa infiltración grasa (1),	Esplenomegalia (1), congestión (1)	Congestión pulmonar (3), edema (1), petequias en pleura (1), hipertensión pulmonar severa (1), derrame pleural (2), congestión con hemorragia intraalveolar (1)	Hemorragia en hemisferios (1)
Rivera/ Colombia/2014 (20)	1	M: 1 45 días Fallece a los 5 días de la FIS	Necrosis en zona media y perizonal, hemorragia parenquimatosa y capsular, infiltrado inflamatorio mononuclear en zona portales (1)	Normal	Congestión celular de la pulpa blanca asociada a hiperplasia linfoide reactiva, hemorragia alveolar (1)	Edema y hemorragia difusa alveolar(1)	No evaluado
Aye/Myanmar/ 2014 (21)	13	H:5 M:8 3 -9 años 2,9 (2-7)	Congestión de sinusoides, necrosis mediozonal y centrolobulillar (13), esteatosis (12) hiperplasia de células de Kupffer (11),	Hemorragias pequeñas (2)	Aumento y congestión de pulpa roja (13), sinusoides dilatados, pulpa blanca disminuida	Congestión (13), edema pulmonar (13), bronconeumonía (1) septos alveolares estaban con numerosos glóbulos rojos con escasas células inflamatorias.	Cambios hipóxicos (13)
Machado- Sacramento/ Brazil/2014 (23)	1	H:2 2 años Fallece a 40 min del primer síntoma	Edema perivascular e intersticial, congestión, degeneración hidrópica de hepatocitos (1)	Edema perivascular e intersticial en fibras musculares cardíacas (1)	Edema perivascular e intersticial, congestión (1)	Edema perivascular e intersticial, tabique alveolar engrosado por congestión capilar, infiltración linfocítica, líquido de edema en espacios alveolares (1)	Edemas microperivasculares e intersticiales en cerebro y meninges, microhemorragias en tronco cerebral y ganglios basales (1).

Kularatne/Sri Lanka/2014 (16)	5	M: 5 20 a 50 años 5 (4-6)	Congestión y edema (4), hemorragia subcapsular y petequias en superficie (2), necrosis con predominio en zona 1 y 2 y región periportal (5), micro y macro esteatosis, infiltrado mononuclear, (5)	Congestión (5), derrame pericárdico (1), hemorragia epicárdica (1), aumento de adipositos (1), hipertrofia ventricular izquierda (1)	No evaluado	Congestión (5) Derrame pleural (4), neumonia intersticial (1), petequias en tráquea (1)	Normal
Póvoa/Brasil/2014 (22)	4	H:1 M: 3 21 a 63 años SD	Hemorragia y edema (4), esteatosis y hepatitis periportal (1), congestión hepática (1), áreas necróticas (4), macro y microesteatosis difusa en las tres zonas hepáticas con predominio en la periportal (4)	Hemorragia y edema (4), miocarditis con degradación de fibras musculares (3) miocardiopatía (2) Efusión pericárdica (1), Infiltrado mononuclear (4),	Hemorragia y edema (4), congestión esplénica (1), atrofia de folículos linfoides (4), vacuolización y degeneración de los esplenocitos (4)	Hemorragia y edema (4), edema alveolar (1), edema pulmonar (2), engrosamiento del tabique (4), formación de membrana hialina (2)	No evaluado

a: sexo: H: hombre, F: mujer. b: FIS: fecha de inicio de síntomas. c: FM: fecha de muerte. SD: sin dato