

DENGUE HEMORRAGICO EN COLOMBIA. ASPECTOS CLINICOS. ENERO – JUNIO 1990

FERNANDO DE LA HOZ RESTREPO*, MANCEL MARTINEZ DURAN*, CECILIA SAAD ACOSTA*,
JOSE PARRA FONSECA*, FABIO RIVAS MUÑOZ**, JORGE BOSHELL SAMPER***,
LAURA HERNANDEZ***, GLADYS MARQUEZ***

Se revisaron 35 casos de Dengue Hemorrágico (DH), ocurridos durante el primer semestre de 1990. Se describen algunas características, tales como edad, sexo, manifestaciones clínicas, tipo de reacción serológica, nivel de plaquetas y hematocrito.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (100%), hemorragias (97%), mialgias (63%), cefalea (63%), vómito (23%), dolor ocular (23%), dolor abdominal (17%).

Nueve pacientes presentaron shock (26%), uno de los cuales fue fatal (3%).

Algunos factores, como plaquetas por debajo de 80.000 x mm³ y hematocrito por encima de 45%, se asociaron con formas más severas de la enfermedad (shock).

INTRODUCCION

En Colombia hasta 1990, no se había informado DH, sin embargo, hemos tenido circulación de todos los serotipos del virus desde 1970 y compartimos características epidemiológicas con países latinoamericanos que han sufrido epidemias de FHD/SSD. (6,8).

Durante el primer trimestre de 1990 se diagnosticaron 35 casos de DH/DSS en diversas regiones de Colombia. Hemos considerado importante describir las principales características clínicas y paraclínicas observadas, por ser los primeros casos confirmados en el país.

PACIENTES Y METODOS

El laboratorio de Virología del INS recibió 690 muestras de suero, de casos sospechosos de DH, o sea, pacientes febriles que presentaban cualquier ma-

nifestación de sangrado, confirmándose como DH, 35 de ellos.

Los criterios diagnósticos y de clasificación de severidad, fueron los recomendados por OMS (9). Las muestras se estudiaron mediante Inhibición de la Hemaglutinación (HI), para los Ags de Fiebre Amarilla (FA), Dengue 1 (D1), Dengue 2 (D2), Dengue 3 (D3) y Dengue 4 (D4).

Los datos clínicos y paraclínicos de los pacientes, se obtuvieron de la ficha de remisión que acompañaba cada muestra de suero. Las variables a describir fueron: edad, sexo, plaquetas, síntomas clínicos, manifestaciones hemorrágicas, hematocrito, tipo de respuesta serológica.

Los casos se dividieron en dos grupos, así: Leves, los que tuvieron DH sin choque (grados I y II OMS) y severos, aquellos con choque (grados III y IV OMS) (9).

* Grupo de Epidemiología, INS.

** División de Investigaciones Especiales, INS.

***Grupo de Virología, INS.

Se compararon los dos grupos, teniendo en cuenta la distribución de las variables descritas.

La diferencia en la distribución de frecuencias entre los grupos, se examinó con la prueba de Chi Cuadrado, a un nivel de 0.1 y el test exacto de Fisher se usó cuando fue requerido.

Para las variables edad y sexo, se hallaron porcentajes de positividad tomando, como denominador, el total de muestras para cada grupo de edad y sexo recibidas en el INS y, como numerador, las muestras positivas para ese mismo grupo.

Para determinar el tipo de respuesta serológica, se tuvo en cuenta el criterio de SCOTT, citado por Kouri, quien define como respuesta primaria, aquella que en la segunda muestra, presenta seroconversión con títulos no mayores de 1:640. (2).

Los niveles de plaquetas y hematocrito, relacionados en las tablas adjuntas, corresponden a los resultados más bajos reportados en las fichas clínicas.

RESULTADOS

Hubo 26 casos leves y 9 severos, de éstos últimos uno falleció (letalidad =3%). La tabla 1 muestra la distribución de los casos por edad, sexo y severidad del cuadro. Se observa una ligera tendencia entre las mujeres a tener más proporción de casos con choque, esto no fue significativo, (p>0.1).

Los porcentajes de positividad, tomando en cuenta las muestras enviadas al laboratorio, son similares en todos los grupos de edad, para ambos sexos (p>). La tabla 2 muestra la distribución por edad y sexo de las muestras sospechosas de FHD/SSD remitidas al laboratorio y las que resultaron positivas.

36% de las mujeres y 19% de los hombres, padecieron choque. Esta diferencia no fue significativa (p>0.1).

Los signos y síntomas clínicos encontrados se detallan en la tabla 3. La hepatomegalia se presentó en 3 casos con choque (33%), y en ninguno de los casos sin choque. Esta diferencia fue significativa (p<0.1).

Dos casos mostraron ictericia y a uno se le encontró un paludismo sobregregado (*Plasmodium falciparum*).

Sólo en un paciente con shock, se encontró rigidez de nunca, signo que desapareció 24 horas después de la hidratación. Con excepción de la hepatomegalia, otros signos clínicos no difieren significativamente entre pacientes con y sin shock (p > 0.1).

TABLA 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO. SEVERIDAD DEL DH

Edad	Sexo	Severidad DH		Total
		Sin shock	Con shock	
0- 4	M	2	1	3
	F	1	1	2
5-14	M	2	1	3
	F	4	2	6
15-44	M	10	2	12
	F	4	2	6
> 44	M	3	0	3
	F	0	0	0
Total	M	17	4	21
	F	9	5	14

p>0.1

TABLA 2

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO. CASOS SOSPECHOSOS-CASOS CONFIRMADOS DE DH

Edad (años)	Sexo	Sospechosos DH	Confirmados DH	% de Positividad DH
0- 4	M	64	3	5
	F	61	2	3
5-14	M	106	3	3
	F	90	6	7
15-44	M	180	12	7
	F	147	6	4
> 44	M	24	3	13
	F	18	0	0
Total	M	374	21	6
	F	316	14	4

p>0.1

TABLA 3

MANIFESTACIONES CLINICAS. PACIENTES CON DH

Manifestación	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	35	100
Hemorragias	34	97
Mialgias	22	63
Cefalea	22	63
Rash	12	34
Vómito	8	23
Dolor ocular	8	23
Dolor abdominal	6	17
Diarrea	4	11
Hepatomegalia	3	9
Tos	3	9
Ictericia	2	6
Signos meníngeos	1	3

La tabla 4 muestra las manifestaciones hemorrágicas observadas. las petequias fueron las más frecuentes (59%), seguidas por epistaxis (41%). La manifestación hemorrágica menos común fue la rectorragia (3%).

La frecuencia del sangrado gastrointestinal en los pacientes con shock fue del 44%, mientras que en los pacientes sin shock, la frecuencia de esta manifestación fue del 19% ($p > 0.1$) tabla 5.

Las manifestaciones severas de sangrado, (hemorragia gastrointestinal), se presentaron en el 38% de los pacientes con menos de 80.000 plaquetas x mm³, mientras que la frecuencia de estas mismas manifestaciones en pacientes con más de 80.000 plaquetas x mm³, fue del 12% ($p > 0.1$).

Cinco pacientes (15%) presentaron plaquetas por debajo de 40.000, 13 (39%) tuvieron plaquetas entre 40.000 y 79.000, 3 pacientes (15%) tuvieron plaquetas entre 100.000 y 149.000 x mm³.

Cuatro pacientes (20%) con menos de 80.000 plaquetas presentaron shock, mientras que los pacientes con más de 80.000 plaquetas no lo sufrieron ($p > 0.1$).

No pudo establecerse el índice Hb/Hto ya que los valores de hemoglobina no fueron informados en la mayoría de los casos. La tabla 6 muestra los niveles

TABLA 4

HEMORRAGIAS. PACIENTES CON DH

Tipo de sangrado	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Piel		
Petequias	21	60
Equimosis	7	20
Mucosas		
Gingivorragias	5	14
Epistaxis	14	40
Genitourinario		
Hematuria	7	20
Metrorragia	1	3
Gastrointestinal		
Hematémesis	6	17
Melenas	4	11
Rectorragia	2	6

TABLA 5

DISTRIBUCION DE ALGUNAS CARACTERISTICAS SEGUN SEVERIDAD DEL DH

Características	Severidad DH		Total
	Sin choque	Con choque	
Sangrado gastrointestinal			
SI	5	4	9
NO	21	5	26
Total	26	9	35
	$p < 0.05$		
Hepatomegalia			
SI	0	3	3
NO	26	6	32
Total	26	9	35
	$p = 0.01$		
Plaquetopenia			
< 80000/mm ³	16	4	20
> 80000/mm ³	9	0	9
Total	25	4	29
	$p > 0.1$		

TABLA 6

RELACION ENTRE EL HEMATOCRITO Y SEVERIDAD DEL DH, SEGUN CLASIFICACION OMS

Hematocrito	Grados de severidad				Total
	I	II	III	IV	
< 35	—	3	1	—	4
36-40	—	3	2	—	5
41-44	—	4	1	—	5
45-49	—	3	2	—	5
> 49	2	—	2	—	4
Total	2	13	8	—	23

p > 0.1

de hematocrito en nuestros pacientes y su relación con la severidad del síndrome.

La mitad de los individuos con un hematocrito mayor de 45% presentaron shock frente a sólo la cuarta parte (25%) de quienes tenían menos de 45% de hematocrito, ($p > 0.1$).

Cuatro pacientes (11%) presentaron una reacción serológica de tipo primario y 31 (89%) de tipo secundario, de acuerdo al criterio de Scott.

El 100% de los pacientes con choque, tuvieron respuestas serológicas de tipo secundario, mientras que entre los casos sin choque, este porcentaje fue del 82% ($p > 82\%$).

DISCUSION

El porcentaje de pacientes con choque en nuestra serie (26%), no difiere significativamente del reportado por Cuba (42%) y sugiere que el síndrome se presentó con características similares de severidad en ambos países (3).

Esto puede ser debido a la similitud constitucional (características étnicas) entre las dos poblaciones, o a semejanza en la virulencia del agente.

Nuestra tasa de letalidad para DH fue del 3%, y se asemeja a la reportada por países como Thailandia, Birmania, Indonesia y Filipinas (9).

En nuestra serie de pacientes no encontramos diferencias significativas por sexo, contrario a lo reportado por otros países, en los cuales se informa una mayor frecuencia en mujeres (1, 3). Hubo aparentemente, mayor severidad del síndrome en el sexo femenino, pero esta diferencia no fue significativa.

En los menores de 5 años observamos un mayor porcentaje de pacientes con shock, este hallazgo no alcanzó significancia estadística, pero nuestra única muerte fue en una niña menor de 1 año. Los reportes internacionales señalan una mayor frecuencia de DH con choque, en menores de 5 años (1, 6, 9).

Las manifestaciones clínicas más comúnmente reportadas, fueron hemorragias (97%). Se observó que la presencia de signos clásicos de dengue, como mialgias y rash, dejaron de presentarse en un gran porcentaje de casos. Esto podría ser debido a lo observado por algunos autores, referente al hecho de que las manifestaciones de la entidad han variado con el tiempo (11).

Se encontró hepatomegalia asociada significativamente a casos más severos (shock), lo cual coincide con otros reportes (1).

La causa de la hepatomegalia no ha sido bien dilucidada, los hallazgos de autopsia no muestran correlación entre ese dato clínico y el tamaño del hígado postmortem. Probablemente, la presencia de derrame pleural y de ascitis, muchas veces hacen pensar en hepatomegalia. Lo cierto es que, en la mayoría de las autopsias de pacientes fallecidos por FHD/SSD, el hallazgo de alteraciones hepáticas es constante, tanto en extensión de la necrosis como de esteatosis (1, 9).

El dolor abdominal ocurrió sólo en 6 casos de DH (19%), y no se encontró asociado al shock, contrario a lo reportado por algunos autores, para quienes el dolor abdominal acompaña los cuadros más severos (1, 3). No está claro el origen de este síntoma y se ha atribuido a distensión de la cápsula de Glisson.

Sin embargo, los estudios clínicos no han encontrado relación entre hepatomegalia y dolor abdominal (1). Otra causa probable, podría ser el edema retroperitoneal por fuga capilar, con irritación del plexo solar (1).

Llama la atención el hallazgo de rigidez de la nuca en uno de nuestros pacientes con cuadro de shock. En una revisión de 1200 casos de DH en Cuba, las manifestaciones neurológicas encontradas fueron irritabilidad y depresión de la conciencia, en sólo 4 casos se reportaron convulsiones, y no se halló ningún paciente con signos meníngeos ni encefalitis. El origen más frecuente de las manifestaciones neurológicas parece ser el edema cerebral, aunque trastornos como hipoxemia y acidosis, contribuirían a estas manifestaciones (1).

Las hemorragias más frecuentes, las petequias, halladas en nuestros pacientes, se corresponden con hallazgos de otros autores (1, 3, 9).

La asociación encontrada entre sangrado gastrointestinal y DH con shock, es apoyada por reportes de otros países (1, 9). Una de las explicaciones para esta asociación, es que el sangrado de órganos internos sea producido por el paso de eritrocitos a través de las paredes de los vasos capilares afectados, mecanismo que produce también la fuga de líquidos y el shock.

La carencia de significancia estadística entre sangrado severo (gastrointestinal) y su asociación con menores valores de plaquetas, posiblemente obedece el hecho de que en las hemorragias de DH/DSS, intervienen otros factores además de la trombocitopenia. La disminución en la liberación de ADP, grados discretos de coagulopatía y vasculopatía de origen indefinido, contribuirían también a la presencia de hemorragias (4, 7, 11).

Pese a no ser estadísticamente significativa, el haber encontrado una relación entre DH con choque y niveles inferiores a 80.000 plaquetas x mm³, está de acuerdo con otras publicaciones. Doury citado por Martínez (1). Una de las principales causas de trombocitopenia es la destrucción aumentada de plaquetas, las cuales pueden liberar aminas vasoactivas que aumentan la permeabilidad capilar. De esta manera, las plaquetas jugarían un papel fundamental en el síndrome de fuga capilar del dengue, sobre todo en sus formas graves (1, 4, 11).

La aparente relación entre hematocrito mayor de 45% y formas severas de la enfermedad, tampoco fue

estadísticamente significativa. Sin embargo, en nuestro país, el promedio de hematocrito por debajo de los 2.000 metros sobre el nivel del mar, es 42% (10). Con base en esto, un hematocrito mayor de 45% representaría un signo de alerta en un paciente con FHD. Otros estudios han mostrado relaciones similares con el nivel de hematocrito, aunque un 40% de los pacientes con choque cursen con cifras normales o bajas (1).

Todos los pacientes con choque presentaron respuestas serológicas de tipo secundario, lo cual concuerda con observaciones de la epidemia cubana y de otras regiones (1, 2, 9).

Sólo cuatro pacientes (11%) de los 35 casos de DH, tuvieron respuestas serológicas de tipo primario, lo cual estaría de acuerdo con la teoría de Halstead, referente a la relación entre infección secuencial y Dengue Hemorrágico, asociación corroborada en Cuba y otros países (1, 4, 9).

CONCLUSION

A pesar de que Colombia ha tenido circulación de los 4 serotipos de virus Dengue, es la primera vez que logra confirmarse la presencia de DH/DSS en el país. Entre enero y junio, del año en curso, se presentaron 35 casos confirmados, de un total de 690 sospechosos.

Nuestros hallazgos no difieren mayormente de los reportados en la literatura internacional.

El INS continúa recibiendo muestras de suero procedentes de diferentes regiones y, aunque con menos frecuencia que en los 4 primeros meses de este año, se sigue confirmando diagnósticos de DH-DSS. Es necesario estar alerta, hacer vigilancia en los campos epidemiológico, clínico, entomológico y virológico, con el fin que la enfermedad no alcance caracteres de catástrofe en salud, como ha ocurrido en algunos países.

SUMMARY

35 hemorrhagic dengue cases occurred during 1990 the first semester of were reviewed. Some features like age, sex, clinical manifestations, type of serologic reaction, platelets count and hematocrit were analysed.

The most common clinical features were fever (100%), hemorrhages (97%), myalgias (63%), headache (63%), vomit (23%), ocular pain (23%), and abdominal pain (17%).

Nine patients presented shock (26%), one of them died (3%).

There were found some features associated with the most severe forms of the disease (shock): platelet count below 80.000/mm³ and hematocrit above 45%.

BIBLIOGRAFIA

1. **Martínez E, Vidal B.** "Dengue Hemorrágico en el Niño". Editorial de Ciencias Médicas. La Habana, 1984.
2. **Kouri G, Guzmán M.** "Criterios utilizados durante la epidemia de Dengue Hemorrágico para definir casos positivos y las respuestas primarias y secundarias en la prueba HI. Cuba 1981". Rev Cub Med Trop 1983; 35. p 13-19. Enero-abril.
3. **Guzmán M, Kouri G.** "Dengue Hemorrhagic Fever in Cuba Clinical Investigations". Tr Roy Soc 1984; 79 p 72-74.
4. **Halstead S.** "Antibody, Macrophages, Dengue Virus Infection, Shock, and Hemorrhage: a Pathogenetic Cascade". Rev Inf Dis 11 Suppl 4 may-june 1989.
5. **Rosen L.** "Disease Exacerbation Caused by Secuential Dengue Infections: Myth or reality". Rev Inf Dis 11. Supp. 4 may-june 1989.
6. **Bravo J, Guzmán M, et al.** "Why Dengue Hemorrhagic fever in Cuba I. Individual risk Factors for DHF/SSD". Tr Roy Soc 1987; 81: 143-146.
7. **Krishnamurti Ch, Alving B.** "Effect of Dengue Virus on Procoagulant and fibrinolytic activities of Monocytes". Rev Inf Dis 11. 1989; Supp. 4. may-june.
8. **Boshell J, Groot H, et al.** "Dengue en Colombia". Biomédica 6. 3 y 4. 1986.
9. **OMS.** "Dengue Hemorrágico. Diagnóstico tratamiento y control". Ginebra 1986.
10. **Instituto Nacional de Salud.** "Estudio Nacional de Salud" 1980.
11. **Bhamarapravati N.** "Hemostatic Defects in Dengue Hemorrhagic Fever". Rev Inf Dis 11. Suppl. 1989; 4. may-june.