
Dengue Hemorragico

Primeros casos confirmados en Honduras

Dr. Tito Alvarado M., Dra. Suyaya Figueroa, Dr. Hugo Alonzo Borjas, Lic. Ma. Del C. Mejia

CASO MODERADO DE DENGUE HEMORRAGICO

Se trata de un paciente masculino de 43 años procedente de Tegucigalpa que fue ingresado vía Emergencia a la Sala de Medicina de Mujeres del Hospital Escuela el 23 de agosto a las 4:00 p.m. Dos semanas previas al ingreso había padecido; durante tres días la fiebre alta intermitente iniciada una semana después de haber regresado de un viaje a Guatemala, con fiebre diaria e ictericia, cefalea, artralgias generalizadas, desarrollando cuatro días después: dolor abdominal epigástrico, hemorragia gingival: Severa, vómitos, encefalopatía leve; equimosis generalizadas que se agravaron en la clínica privada. Desde el ingreso inmediato al Hospital Escuela. Al examen físico: PA 110/70 FR=18 por minuto, FC=100 por minuto, P=100 por minuto T. 38° C. La paciente se encontraba alerta y orientada, llamando la atención su sangrado gingival y las petequias generalizadas en tórax abdomen y miembros superiores. Sus conjuntivas estaban moderadamente enrojecidas y sus encías muy sangrantes, corazón moderadamente taquicárdico, pulmones y abdomen normales. En su piel presentaba el cuadro petequial y equimótico descrito previamente.

- 1 Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Escuela
- 2 Medico Residente I Depto. de Medicina Interna H.E.
- 3 Medico Residente II Depto. de Medicina Interna H.E.
- 4 Jefe de Laboratorio Central de Virología M.S.P.

Las pruebas laboratoriales demostraron: Hemoglobina 19 g%, Hematocrito 50%, Leucocitos 4,200 mm³ y las plaquetas 30.000 mm³, la prueba de torniquete fue positiva, tiempo de protrombina y tromboplastina prolongados moderadamente y las pruebas funcionales hepáticas normales. Se derivó al laboratorio otras entidades patológicas que pudieran simular lo presentado por esta paciente (leucemia, púrpura, aplasia medular): El diagnóstico virológico se realizó inoculando la muestra de suero de fase aguda a una muestra de células de mosquito *Toxorhynchites rambesii*, y después de incubación a 28°C se confirmó la presencia del virus en las células infectadas, por medio del método de inmunofluorescencia directa utilizando anticuerpo heterólogo capaz de reconocer los 4 serotipos del dengue. Posteriormente se identificó el serotipo del virus a través de inmunofluorescencia indirecta usando anticuerpos monoclonales específicos, cuyo resultado fue: serotipo dengue 2.

El diagnóstico serológico se realizó usando 2 métodos: a) MAC = Elisa o ensayo inmunoenzimático en fase sólida para captura de IgM cuyo resultado fue positivo, indicando una infección activa o reciente de dengue, b) Inhibición de Hemaglutinación o método de microtitulación en placa a través de la cual se determinó una respuesta serológica de infección secundaria por incremento de más de cuatro veces en el título de anticuerpos entre la primera y segunda muestra de suero del paciente, cuyos resultados revelaron una amplia respuesta de anticuerpos contra los cuatro antígenos de dengue (ver cuadro), encontrándose particularmente

muy elevada (mayor de 1:1280) al antígeno de dengue tipo 2, indicativo de una infección secundaria.

La paciente evolucionó satisfactoriamente con las medidas de soporte instauradas y las transfusiones de 5 unidades de plaquetas, egresando del hospital en buenas condiciones 8 días después de su admisión. Su diagnóstico final fue Dengue Hemorrágico Estadio II.

Antígeno	Dengue 1	Dengue 2	Dengue 3	Dengue 4
Suero Agudo	1: 80	1: 640	1:80	1: 320
Suero convalesciente	1: 640	1: 2560	1: 160	1: 1280

Posteriormente y en el lapso de 4 semanas, aproximadamente se presentaron 6 casos similares más que fueron confirmados como dengue hemorrágico, y recientemente un caso más de dengue hemorrágico fatal y dos casos adicionales de dengue no hemorrágico que por su importancia describimos a continuación

CASO FATAL DE DENGUE HEMORRÁGICO

M.B.G. es una paciente femenina mestiza de 40 años, agente vendedora, con residencia en Tegucigalpa, a quien en 1990 le practicaron mastectomía derecha por cáncer de mama que actualmente estaba en demisión. La paciente ingresó el día 18 de octubre de 1991 a las 9:00 a.m. a la Sala de Medicina de Mujeres, vía Emergencia en donde había permanecido 3 horas, del Hospital Central, Instituto Hondureño de Seguridad Social, con cinco días de evolución de la sintomatología siguiente: fiebre diaria e intensa, sudoración y escalofríos, cefalea intensa, mialgias y artralgias generalizadas. Al examen físico la paciente se notaba agudamente enferma y se quejaba mucho de dolor en la cadera (región coxofemoral izquierda) y piernas. Los signos vitales a su ingreso fueron: PA-100/70 Pulso-72X¹ FC-72X¹ FR-18X¹ T.°-35.6- En tórax y regiones costales tenía rash eritematoso confluyente y el abdomen era deprecible sin visceromegalia.

A las 8 horas aproximadamente después de su arribo hospitalario, la paciente desarrolló equimosis generalizadas con flictenas en brazo derecho, melena,

hipotensión arterial, pulso rápido y débil con manifiestos signos de agitación psicomotriz y colapso circulatorio. El hematócrito en pocas horas se elevó de 41% a 43%, Glóbulos blancos 3000 mm³ (60% Neutrófilos, 40% linfocitos), plaquetas menos de 100.000 mm³, el tiempo parcial de tromboplastina de 72 segundos (control 30) y las radiografías de tórax y cadera fueron normales.

A pesar de haberle iniciado la terapia de hidratación IV más dopamina, la paciente falleció el día siguiente a las 7:00 a.m. Cinco días después, El Laboratorio Central de Virología del Ministerio de Salud Pública reportó IgM (ELISA) para dengue fuertemente positiva, y al tercer día el cultivo fue positivo por dengue serotipo 4, confirmando el diagnóstico final de dengue hemorrágico con choque.

CASO DE DENGUE CON ENCEFALOPATÍA

LMB es una paciente femenina de 16 años originaria de Goascoran Valle, quien ingresó el 2 de septiembre de 1991 a la Sala Medicina "A" de Mujeres del Hospital Escuela procedente del Hospital Neuropsiquiátrico Mario Mendoza, en donde había permanecido 4 días con el diagnóstico de "psicosis aguda". Su sintomatología había iniciado dos semanas previas a su ingreso, cuya descripción fue la siguiente: fiebre diaria y elevada cefalea, mialgias, artralgias, astenia y adinamia. Una semana después y simultáneamente a la sintomatología anterior, la paciente presentó cambios de conducta, agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y auditivas e imposibilidad para deambular y hablar.

Al examen físico la paciente se encontraba alerta sin expresión verbal, impresionaba por su estado similar al "catatónico" con rigidez de nuca, brazos y piernas que fueron interpretados por el Neurólogo como signos extra piramidales. Los exámenes iniciales de laboratorio revelaron ligera leucocitosis, trombocitopenia, eritrosedimentación y transaminasas hepáticas ligeramente elevadas, pero los tiempos de protrombina y tromboplastina estaban normales. El líquido cefalorraquídeo era claro sin células, proteínas 24 mg%, glucosa 77.8 mg% y el Gram y cultivo fueron negativos por bacterias. La electroencefalografía mostró un bajo voltaje con predominio de las frecuencias Beta entre 15 y 25 ciclos por segundo, aduciendo que la paciente tenía signos de sufrimiento cerebral difuso de moderada intensidad. La tomografía axial computarizada cere-

bral fue normal y el test de Elisa IgM para dengue resultó fuertemente positivo, confirmando que la paciente sufría de una infección reciente por algunos de los virus de dengue, lamentablemente no se pudo identificar el serotipo.

Durante su hospitalización la paciente desarrolló infección urinaria condicionada por su cateterización vesical y un episodio neumónico probablemente por aspiración, que respondieron satisfactoriamente al tratamiento antimicrobiano instaurado.

Como su signología neurológica principal era de tipo extrapiramidal, se le inició tratamiento con levo-dopa obteniéndose una respuesta satisfactoria lenta, pero progresiva, y 6 semanas después de su ingreso fue dada de alta muy recuperada de su lenguaje y deambulación. El 1 de noviembre de 1991 fue evaluada en Consulta Externa y su estado de salud era excelente sin tomar levo-dopa.

CASO DE DENGUE CON DERRAME PLEURAL

JBA es un paciente masculino de 20 años originario de Tegucigalpa quien ingresó el 13 de septiembre de 1991 a la Sala de Medicina de Varones del Hospital Central, Instituto Hondureño de Seguridad Social con la historia siguiente: 11 días de fiebre diaria y elevada con escalofríos, cefalea, tos seca, dolor pleurítico izquierdo y muscular generalizado, astenia y adinamia. Al examen físico el paciente se encontraba febril y a la evaluación pulmonar tenía matidez basal izquierda y disminución del murmullo vesicular y déla transmisión de vibraciones vocales del mismo lado.

El hemograma mostró un hematócrito de 45%, plaquetas = 440.000 mm³ y leucocitos = 2500 mm³. La radiografía de tórax reveló un infiltrado basal izquierdo que se desplazó a niveles superiores cuando se tomó la radiografía en decubito dorsal. La toracentesis mostró un líquido pleural de aspecto turbio amarillento, con 2 células, proteínas 930 mg%, Gram y cultivo por bacteria fueron negativos, Ziehl-Neelsen negativo y lamentablemente el material de biopsia de pleura fue insuficiente.

Debido a que el diagnóstico inicial del paciente había sido neumonía bacteriana con derrame, se le inició, penicilina y al no tener respuesta satisfactoria al quinto día postratamiento, este medicamento fue omitido, planteándose la posibilidad de dengue con efusión pleural. Diagnóstico que fue confirmado al obtener el test positivo de ELISA IgM.

Posteriormente la sintomatología del paciente desapareció sin antibióticos y el derrame pleural había disminuido notablemente al momento de su alta 2 semanas después de su ingreso. El paciente estaba completamente asintomático en su evaluación en la Consulta Externa 3 semanas después de su egreso hospitalario.

DISCUSIÓN

El dengue es una enfermedad viral transmitida al hombre por el mosquito *Aedes aegypti*, cuyo apareamiento en Honduras data a partir de 1977 en donde se han producido epidemias muy significativas en 1978 en la Costa Norte del País, 1987 en la Zona Sur (Choluteca, Valle), en 1989 y 1991 en Tegucigalpa; reapareciendo pequeños brotes en forma endémica en casi todo el país (1,2,3). Existen 4 serotipos virales causantes de la infección y cada uno de ellos puede provocar la enfermedad por separado, debido a la falta de inmunidad cruzada duradera inducida por estos virus. (4)

El espectro clínico de la infección por el virus del dengue varía desde la infección completamente asintomática hasta la fiebre por dengue hemorrágico con o sin choque, siendo la forma clínica más frecuente la fiebre clásica del dengue. (4,5) Estas presentaciones clínicas dependen frecuentemente de la edad del paciente, los lactantes y niños pequeños pueden tener una enfermedad febril **indiferenciada con erupción maculo-papulosa. Los niños** mayores y adultos desarrollan el síndrome febril leve o la enfermedad clásica incapacitante de comienzo brusco con fiebre alta, intensa cefalea, dolor retro orbitario, dolores musculares y articulares con o sin erupción cutánea. No son infrecuentes las hemorragias insólitas (epistaxis leves, petequias etc.) que ocurren ocasionalmente con la presentación clásica del dengue, que es muy importante diferenciar de la forma más severa de la enfermedad: dengue hemorrágico con o sin choque, que ha sido muy frecuente en algunos países asiáticos y en las recientes epidemias de Cuba y América del Sur (6,7,8,9,10,11). El dengue hemorrágico se caracteriza por tener cuatro manifestaciones clínicas principales: fiebre alta, fenómenos hemorrágicos con trombocitopenia, hepatomegalia, y a menudo colapso circulatorio que a veces se desarrolla en forma súbita como el caso que presentamos.

La principal alteración fisiopatológica que determina la gravedad de la enfermedad en el dengue hemorrágico y que lo diferencia del dengue clásico es la extravasación de plasma, manifestada por un aumento del Índice de hematócrito y hemoconcentración, siendo el fenómeno hemorrágico más frecuente la prueba de torniquete positiva. (5) La mayor parte de los pacientes presentan hemorragias cutáneas y gingivales severas, aunque pueden sangrar de cualquier parte del organismo manifestado ya sea, por hemorragias externas e internas. Los casos más severos (síndrome de choque) presentan signos francos de insuficiencia circulatoria: piel fría, cianosis perioral, pulso rápido y débil con estrechamiento de la presión de pulso igual o menor a 20 mmHg con o sin hipotensión.

Como en Honduras están circulando tres 1-2-4 de los cuatro serotipos del dengue, y siendo la segunda infección de una persona en quien generalmente los fenómenos hemorrágicos se presentan a consecuencia de mecanismos no muy bien establecidos (12,13), era de esperarse que en cualquier momento ocurrieran los primeros casos de la enfermedad. Estos casos fueron diagnosticados de acuerdo a los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (4) como dengue hemorrágico, confirmados por serología, y cultivo si la toma de la muestra ocurrió en los primeros cinco días de la enfermedad. Uno de ellos falleció al presentar el síndrome de choque y los otros se recuperaron con las medidas de sostén instauradas.

La invasión del sistema nervioso central por el virus del dengue es un hecho que no ha sido bien documentado, pero las manifestaciones asociadas de tipo "encefálico" o estados "encefalopáticos" de carácter reversibles son bien reconocidos en aquellas regiones de Asia en donde la enfermedad es endémica (14,15,16). Los síntomas más frecuentes son: convulsiones, hiporeflexia, espasticidad generalizada, pérdida transitoria del estado de consciencia, delirios, depresión y trastornos del lenguaje. Esta sintomatología es muy similar al caso que presentamos con excepción de las convulsiones y la pérdida de la conciencia.

En realidad se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que expliquen satisfactoriamente la encefalopatía causada por los virus del dengue, ya que no se ha documentado definitivamente la replicación viral en el tejido cerebral y el aislamiento del virus en el líquido cefalorraquídeo es un hecho muy controversial!

(14) Sin embargo, los cambios patológicos encontrados en este tipo de pacientes varían desde el edema cerebral hasta la ocurrencia de hemorragias focales, que en nuestro paciente no fue evidencia ni por la tomografía axial computarizada; no obstante, sí hubo anomalía en el electroencefalograma, hallazgo que ha sido establecido en un estudio realizado en Cuba, de 25 pacientes con dengue hemorrágico 11 (44%) presentaron trazados electroencefalográficos anormales.(17)

Las manifestaciones pleuropulmonares en el curso de la fiebre del dengue particularmente el hemorrágico, es un fenómeno bien reconocido, (18) varía desde la simple efusión pleural hasta la hemorragia pulmonar severa, en cuya explicación fisiopatológica se plantean dos hechos fundamentales: aumento de la permeabilidad vascular y los trastornos de la hemostasia. El caso que presentamos no llegó a presentar fenómenos hemorrágicos, solamente evidencia de franca permeabilidad vascular con extravasación de líquidos a juzgar por el aumento de la hemoconcentración y del hallazgo de proteínas elevadas en el líquido pleural.

Es importante mencionar que: los clínicos quienes evaluaron inicialmente a este paciente pensaron con buena lógica en la posibilidad de neumonía bacteriana, y por eso fue manejado inicialmente con agentes antimicrobianos, y al no obtenerse mejoría, fue la pesquisa epidemiológica y hasta cierto punto la pesquisa clínica dirigida, la que nos hizo considerar la posibilidad de dengue cuyo diagnóstico fue confirmado por serología (IgM ELISA).

Finalmente, solo nos resta manifestar que afortunadamente este brote de dengue hemorrágico aparentemente se ha estabilizado, probablemente debido a las medidas preventivas enérgicas en contra del vector desplegadas por la División de Control de Vectores del Ministerio de Salud Pública; sin embargo, ahora con el reciente caso de dengue hemorrágico fatal, recomendamos muy encarecidamente a toda la comunidad médica de nuestro país, conocer y tratar adecuadamente la enfermedad y mantenerse en constante alerta por la aparición de estas raras presentaciones clínicas de una de las enfermedades tropicales más frecuentes del país.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) El Dengue en las Américas 1980 -1987 Boletín Epidemiológico. Organización Panamericana de la Salud, vol. 10, No.1 1989
- 2) Figueroa M., Pereira R., Gutiérrez H., Mejía C, y Padilla N. La Epidemia de Dengue en Honduras, 1978-1980 Bol. Ofic. Sanit. Pan. 93(5), 1982.
- 3) Circular Laboratorio Central de Virología 16 de Septiembre de 1991. Lic. María del Carmen Mejía. (Material inédito).
- 4) Dengue Hemorrágico: diagnóstico, tratamiento y lucha. Organización Mundial de la salud, Ginebra, 1987.
- 5) T. alvarado. Guía Práctica para el Diagnóstico y tratamiento del Dengue. Rev. Med. Hondureña Vol. 58 No.3 Pag. 181-185 1990.
- 6) Boon W.H.; Poon A; Ismael, G. Dengue Haemorrhagic Fever in Children in Singapur in the 1973 Outbreak. Sing. Ped. Jour. vol 15, No.2, October 1973.
- 7) Peenen, V; Sumarmo, S; Saro S, J; Sinto, S; Joseph P.L.; and See R. Dengue with Haemorrhagic and Shock in Jakarta, Indonesia. South Asian Jour. Trop. Med. Pub. H. vol 9, No.1, March 1978.
- 8) Chundern Padeksuk S. Early Recognition of Severe Dengue Haemorrhagic Fever. Jour. Med. Asian Thailand vol. 61 No.1 Jan. 1978.
- 9) Gusman, M; Kouri G; Bravo, J; Calunga M; Soler, M; and Venezco, C. Dengue Haemorrhagic in Cuba. I Serological Confirmation of Clinical Diagnoses. Trans. Roy. Soc Trop. Med. Hy. No.78, 235-238,1984.
- 10) Gusman, M; Kouri, G; Bravo, J; Soler M; Vasquez, S; Santos, M; Villaescusa; P, Basanta; G, Indam and M, Ballester. Dengue Haemorrhagic Fever in Cuba. II Clinical investigations. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. No.78 239-241,1984.
- 11) Gusman, M; Kour, G; Morer, L; Soler, M; y Fernandez H. Casos Mortales de Dengue Hemorrágico en Cuba, 1981. Bol. Of. Sani. Pan. 97(2)111-116,1984.
- 12) Halstead, S.B.Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology. Science, vol 239, pag. 476-480,1988.
- 13) Roses L. Disease Exacerbation Caused by Sequential Dengue Infection: Myth or Reality? Rev. of Infectious Diseases, vol 1 Suplem. 4 840-42, 1989.
- 14) Halstead S.B. Different Dengue Syndromes. The Perspective from a Pathogenetic Point of View. Asian Jour. of Infect. Disease. No. 2, 59-65 1978.
- 15) Rivera, J. D; Santana, J. L.; Ramírez, R; y Carlos H. Neurological disorders associated to dengue infection. Bol. Asoc.. Med. P.R. 80 (6): 208-11, Jun 1988.
- 16) Mendoza, H.R; Jiménez, R; Gubly, D, Feris, I y Jesús M. Infección por Dengue asociada a meningoencefalitis. Arch. Dominic Ped. 21(3): 103-105, Sept-Dic. 1985.