

FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DEL DENGUE

Pathophysiology and diagnosis of dengue

César Augusto Durán, Tania María Lanza, Jorge Arturo Plata

Postgrado de Anatomía Patológica, Departamento de Patología, Hospital Escuela

RESUMEN. Introducción. El dengue apareció en Honduras en el año 1977. Han habido brotes epidémicos en 1978, 1987, 1988, 1989, 2002 y 2007. Hasta junio del 2010 se han reportado 8,650 casos sospechosos. **Fuente.** Se hizo revisión de aspectos fisiopatológicos y diagnósticos en la literatura internacional y local, a través de las bases Hinari, OPS, Biblioteca Virtual en Salud y el Centro de Información Sobre Desastres y Salud (CIDBIMENA) **Desarrollo.** El agente causal del dengue es un arbovirus ARN transmitido por el vector *Aedes aegypti*. La enfermedad puede manifestarse desde una infección asintomática o como fiebre inespecífica en el 50%-80% de casos, hasta una enfermedad hemorrágica y un síndrome de choque que puede causar la muerte. Los hallazgos patológicos en casos fatales muestran en cerebro edema, necrosis en hígado, edema y hemorragias pulmonares, necrosis tubular aguda en riñones, y tumefacción endotelial de capilares y arteriolas. **Conclusión.** Dado que los casos en el país van en aumento actualmente, todo médico debe estar actualizado con la presentación clínica, fisiopatología y métodos diagnósticos del dengue para identificar tempranamente los casos, dar el manejo oportuno y evitar la mortalidad. **Rev Med Hondur 2010;78(3):113-168.**

Palabras Clave: Dengue, Arbovirus, Dengue Hemorrágico, Fisiopatología

ASPECTOS HISTÓRICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Una enfermedad similar al dengue fue descrita en China en el Siglo III durante la dinastía Chin (aproximadamente 265-420 DC). En los siglos VI y X, correspondientes a la dinastía Tang (610 DC) y durante la dinastía Sung (992 DC), se hicieron reportes de casos similares. La gente de ese tiempo llamaba a la enfermedad "agua venenosa" debido a la asociación de fuentes fluviales e insectos voladores. La descripción clínica incluía fiebre, exantema, artralgias, mialgias y manifestaciones hemorrágicas.¹ Luego de casi siete siglos, aparecieron casos similares en las Guayanas Francesas y Panamá, en los años 1635 y 1699 respectivamente. Un siglo después surgieron varios casos en el Cairo, Filadelfia, Sevilla y muchas otras ciudades. Se sugirió entonces sobre la posibilidad de una pandemia, dándose el primer registro histórico de la diseminación de una enfermedad similar al dengue en 1788. Interesantemente, ésta coincidió con el auge de la navegación comercial. Una segunda pandemia se dió desde África hasta la India y de Oceanía a las Américas, desde 1823 hasta 1916.¹

Se ha estimado que ocurren 50 a 100 millones de infectados por el virus del dengue anualmente en las regiones tropicales y subtropicales, donde más de 2.5 billones de personas están en riesgo, lo que corresponde a un tercio de la población mundial.¹ En América Latina las principales regiones que reportaron casos de dengue hemorrágico en el 2008 fueron: El Cono Sur y América Central con 57.3% y 24.2% respectivamente, la región más afectada reportó 81% de las defunciones y América central el 6.7%, siendo la tercera en este aspecto.²⁻⁷

En el periodo 2001-2007, en la subregión de Centro América y México se reportaron 545.049 casos de dengue clásico (12,5% del total de dengue reportado en las Américas), 35.746 casos de dengue hemorrágicos y 209 defunciones. Honduras, México y Costa

Rica notificaron el número más alto de casos en este período, se identificaron DEN-1, 2 y 3. En el año 2008, Centroamérica y México reportaron 157.933 casos de dengue, siendo 9.347 casos de dengue hemorrágico y 39 defunciones. Los países con más altas tasas de incidencia por 100.000 habitantes fueron Honduras (288,0), Costa Rica (255,2) y México (108,5).⁸

El apareamiento del dengue en Honduras data desde 1977. A partir de entonces se ha convertido en una enfermedad endémica, con brotes epidémicos importantes como el ocurrido en la Costa Norte en 1978, el cual inició en Roatán extendiéndose por San Pedro Sula, Comayagua y Nacaome. Este brote fue causado por el serotipo número 1 y hubo un registro de 134,000 casos. En esa época se reportó cinco defunciones, las cuales no se confirmaron por serología, ni aislamiento viral.² La segunda epidemia fue en 1987 en Choluteca, hubo un registro de 8,000 casos a nivel nacional y fue causada por el serotipo 4. Posteriormente en 1988, se registró otra epidemia en Yusguare, reportándose 300 casos solo en esa localidad y producto de la infección por el serotipo 1. Posteriormente en 1989, se presentaron en Tegucigalpa 1,300 casos, identificándose los serotipos 1 y 2.

Para 1991 comenzaron a aparecer casos con manifestaciones hemorrágicas, realizándose el diagnóstico de dengue hemorrágico según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Estos casos fueron confirmados por serología y cultivos. Un paciente falleció al presentar el síndrome del choque por dengue.^{3,4,5} Los años con mayor incidencia de dengue hemorrágico han sido el 2002 con 4,033 casos sospechosos y 863 confirmados y el año 2007 con 4,180 casos sospechosos y 1,692 confirmados. Para la semana 22 de este año 2010, se reportaron 8,650 casos sospechosos por dengue, de los cuales 380 fueron por dengue hemorrágico. Se confirmaron 1,066 casos por laboratorio y hubo 6 defunciones. Los serotipos aislados fueron el 1 y el 2.⁶ En vista del incremento del número de casos de dengue en Honduras, es importante actualizar al médico sobre los aspectos relevantes de esta patología.

Recibido 25/10/2010, aceptado con modificaciones 27/10/2010 Correspondencia: Dr. César Durán, Postgrado de Anatomía Patológica, Departamento de Patología, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras. Correo-E: cesarduran2278@hotmail.com

AGENTE ETIOLÓGICO Y TRANSMISIÓN

El virus del dengue es un arbovirus ARN que posee tres genes estructurales (gen E, PrM y gen C) y son pertenecientes al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. Hay cuatro serotipos identificados, siendo nombrados del 1 al 4. La transmisión es a través de un vector, el mosquito *Aedes aegypti*, una especie hematófaga diurna que tiene predilección por el medio urbano y tiene un radio de vuelo relativamente restringido a las viviendas y espacios circundantes.⁹⁻¹¹

La trasmisión vertical del virus del dengue ha sido reportada en estudios descriptivos entre el 1.6 y 64% en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han identificado pocos casos en todo el mundo, lo cual puede indicar que la trasmisión es rara o no son reportados. Esta forma de transmisión se ha asociado al serotipo 2, lo cual puede explicarse porque dicho serotipo fue el predominante en las aéreas de dichos reportes o por poseer habilidad para cruzar la barrera placentaria.^{12,13} De forma excepcional, la infección puede ser transmitida por donantes de sangre en países donde la infección es endémica y por donantes asintomáticos al momento de la flebotomía.¹⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PATOGENIA

Fiebre del dengue o dengue clásico

La infección asintomática y la fiebre indiferenciada son las manifestaciones más comunes del virus del dengue y representa 50%-80% de los casos. La enfermedad tiene un período de incubación de dos a siete días, comienza de forma característica con fiebre de aparición brusca, escalofríos, mialgias intensas que explican la denominación popular de "fiebre quebrantahuesos". Los pacientes pueden referir también artralgias, pero sin verdadera artritis detectable. La anorexia es característica y puede haber náuseas e incluso vómitos. La cefalea es frecuente y en ocasiones intensa y va acompañada de fotofobia y dolor retroorbitario.^{7,15,16} Los signos físicos son mínimos y suelen reducirse a la inyección conjuntival y a los dolores con la palpación de los músculos o del epigastrio. La duración de los síntomas es bastante variable, pero en general es de dos a cinco días, con una evolución bifásica en algunos casos.

El espectro de la enfermedad varía desde las formas subclínicas hasta las causantes de incapacidad transitoria. Entre otros hallazgos menos constantes se encuentra un exantema maculopapuloso. Puede haber epistaxis, que no indica necesariamente una diátesis hemorrágica. Se sabe o se sospecha que algunas veces se producen en unos pocos casos una meningitis aséptica. Aunque en algunos casos pueden existir faringitis o signos radiológicos de infiltrados pulmonares, estos virus no son patógenos respiratorios importantes. El diagnóstico diferencial comprende la leptospirosis anictérica, las rickettsiosis y los primeros estadios de otros síndromes febriles en general. La enfermedad acaba con una recuperación completa, aunque se han descrito algunos casos con astenia y otros síntomas inespecíficos persistentes.^{7,15,16}

Dengue hemorrágico

Es el caso de fiebre del dengue más la tendencia hemorrágica, evidenciada por cualquiera de las siguientes: a) Prueba de torniquete positiva, b) petequias, c) equimosis, d) sangrados a nivel de las mucosas, e) hematemesis o melena, f) trombocitopenia igual o menor a 100,000 unidades por microlitro y g) evidencia de escape

de plasma secundario al aumento de la permeabilidad capilar que se pone de manifiesto por parámetros laboratoriales o estudios de imagen (derrame pleural o ascitis).¹⁷

La fiebre del dengue hemorrágico es la manifestación más severa de la infección por el flavivirus del dengue, donde las células del sistema mononuclear fagocítico y las células dendríticas son las células blanco primordiales; así como las células de Langerhans localizadas en la piel son permisivas para la infección y es probable que sean las células blanco en etapas muy tempranas luego de la picadura del mosquito infectado.

Los principales mecanismos fisiopatológicos del dengue hemorrágico son:

Formación de anticuerpos antiviricos desprovistos de un papel protector: inducida por la invasión previa de un serotipo heterólogo del virus del dengue, pero a pesar de esto, se unen a la superficie del virión y tras su interacción, el receptor Fc (glicoproteína que se encuentra en la superficie de algunas células que contribuyen a la función protectora del sistema inmunológico como los macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células naturales asesinas e inducen a la fagocitosis o citotoxicidad de los patógenos), dirigen a los virus del dengue hacia las células blanco, originando una infección potenciada.¹⁸

Daño celular: por acción directa del virus, induce apoptosis, necrosis y que puede afectar células como el hepatocito, células endoteliales y las neuronas. En el endotelio en especial, el daño si es que puede observarse, no es proporcional con la salida de líquido a un tercer espacio.^{19,20}

Acción de anticuerpos contra proteínas no estructurales del virus del dengue: da como resultado una reacción cruzada contra proteínas de la coagulación como el fibrinógeno y proteínas de las células endoteliales. Hay también activación del complemento con liberación de anafilotoxinas y aumento de la permeabilidad vascular.

Lisis celular: por la activación de linfocitos T citotóxicos.

Acción de citocinas: las citocinas como el factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleucina 1, liberadas por monocitos y linfocitos T provocan alteración en la permeabilidad vascular que desemboca en extravasación de líquido, generando hipovolemia, estado de shock y edema pulmonar no cardiogénico. De hecho se ha demostrado que los altos niveles de estos mediadores son directamente proporcionales a la severidad del cuadro clínico.²¹

Proliferación policlonal de las células B: es inducida por la infección del virus del dengue y conduce a una producción de IgM. Se ha detectado que existe una reacción cruzada entre los antígenos virales y moléculas plaquetarias, estos anticuerpos producen lisis e inhibición en la agregación de las mismas. La inducción de la lisis plaquetaria explica, al menos en parte, la trombocitopenia de la fase aguda que es principalmente causada por la activación del complemento.²²

En resumen, es probable que exista una reacción anormal de la inmunidad, lo que produce una respuesta alterada de los anticuerpos ante los elevados niveles de viremia y antígenos circulantes y con ello la exacerbación de la producción de citocinas, activación de linfocitos T y alteración en la eliminación de cuerpos apoptóticos.²¹

La inducción de la permeabilidad vascular y del choque depende de muchos factores:

a) **Aparición de anticuerpos potenciadores no neutralizantes.** En los lactantes menores de nueve meses pueden encontrarse anticuerpos maternos que atravesaron la placenta o en los individuos mayores puede haber anticuerpos que se formaron

al producirse con anterioridad; una infección heteróloga del dengue. La reacción de las células T también está íntimamente involucrada.

- b) **Edad.** La predisposición a la fiebre del dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue descendiendo en forma considerable pasados los 12 años de edad.²⁴
- c) **Sexo.** Las mujeres enferman con más frecuencia que los varones.
- d) **Raza.** Los sujetos de raza caucásica se ven afectados más a menudo que los de raza negra.
- e) **Secuencia de la infección.** Por ejemplo, el serotipo 1 seguido del serotipo 2 es más peligroso que el serotipo 4 seguido del serotipo 2.
- f) **Serotipo infectante.** El serotipo 2 parece ser más peligroso que los demás serotipos. Además, existe una variación considerable entre las cepas de un determinado serotipo, siendo las cepas del serotipo 2 del sudeste de Asia las que tienen más posibilidades de causar la fiebre del dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue.

Ya instalado, el dengue hemorrágico se caracteriza por aumento de la permeabilidad vascular y por lo tanto se producen derrames serosos y hemoconcentración. La correlación entre la severidad de la enfermedad y los marcadores moleculares de la activación inmune y otros factores como el conteo alterado de plaquetas, células dendríticas y monocitos, sugieren que la respuesta inmune al virus del dengue también contribuye al desarrollo de la fiebre hemorrágica del dengue.²⁵

Síndrome de choque por dengue

El criterio para diagnosticar esta complicación vascular se basa en la falla circulatoria caracterizada por pulso rápido y débil, alteración en la presión menor o igual a 20 mmHg e hipotensión, habitualmente se presenta dos a cinco días después del comienzo de la fiebre típica del dengue, secundario al trasudado de líquido extracelular hacia las cavidades principales del organismo (pleural, pericárdica y peritoneal) y puede acompañarse del exantema maculopapuloso que muchas veces aparece en la fiebre del dengue y dengue hemorrágico.²⁶ El período de choque dura sólo uno o dos días y la mayoría de los pacientes responde enseguida a una vigilancia estrecha con oxigenoterapia y administración de soluciones cristaloides o en casos graves, de coloides. La mortalidad asociada a dengue hemorrágico es alta con un índice de 16% y aumenta significativamente entre 50 a 80% con el estado de choque.^{27, 28}

PATOGÉNESIS EN PRINCIPALES ÓRGANOS

Las alteraciones hepáticas en el dengue son producto de la replicación del virus en la células de Kupffer (son parte del sistema mononuclear fagocítico en el hígado) produciéndose apoptosis y necrosis la cual puede ser fulminante y cuyos niveles de severidad se detallarán más adelante en esta revisión.^{29,30}

Las manifestaciones neurológicas fueron descritas por primera vez en 1976 por Sanguanserm Sri y col., tienden a ser benignas y autolimitadas con recuperación rápida, excepto la encefalitis que puede ser letal. Se presentan entre el 1 al 5% de los casos, aparecen en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y pueden ser: cefalea, trastornos de conciencia pasajeros, vértigo, alucinacio-

nes, convulsiones febriles, encefalopatías, encefalitis, meningismo, Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis óptica, encefalomielitis aguda diseminada, dolores neuríticos, ataxia post-dengue, psicosis, depresión y amnesia.

Los serotipos 2 y 3 son los que más afectan el sistema nervioso central (SNC), en especial el serotipo 3. La encefalopatía puede ser secundaria a shock, falla hepática, falla renal e hiponatremia. En estos pacientes hay edema cerebral, microhemorragias o franca hemorragia focal.³¹ En casos de encefalitis el virus del dengue infecta macrófagos y a través de ellos penetra la barrera hematoencefálica afectando directamente al SNC. El cuadro clínico se caracteriza por: fiebre, alteración de conciencia por más de 24 horas, vómito, cefalea, convulsiones, signos meníngeos, papiledema y parálisis facial. Este cuadro, si se presenta es frecuente en la fase virémica.³¹

Las manifestaciones pulmonares se caracterizan por episodios de disnea asociados a la presencia de sangrado a nivel pulmonar el cual característicamente tiende a ser bilateral, produciendo acidosis respiratoria y manifestaciones relacionadas con la hipoxia. Dicho cuadro está fuertemente asociado a la trombocitopenia (plaquetas menores a 100,000/microlitro).³²

DIAGNÓSTICO

Fiebre del dengue o dengue clásico

En el hemograma podemos encontrar leucopenia y linfocitosis relativa como alteraciones llamativas. La prueba auxiliar para el diagnóstico es la serología (ELISA) de anticuerpos IgM, IgG. La presencia de anticuerpos IgM indica infección actual o reciente, suelen detectarse en un 80% de los casos al quinto día, 99% entre el sexto y el décimo día después del inicio de los síntomas y en el periodo de convalecencia los títulos de IgG son cuatro veces mayores que los de IgM.^{33, 34,35} También puede aislarse el virus al quinto día en el suero del paciente o realizarse la reacción en cadena de polimerasa (PCR), que es un estudio de biología molecular que posibilita la amplificación de fragmentos del genoma viral para su identificación.³⁶⁻³⁸

Fiebre hemorrágica del dengue

En el hemograma ocurren los hallazgos mencionados, más trombocitopenia igual o menor a de 100,000 por mm³, datos de hemoconcentración como ser elevación del hematocrito (en más de un 20%, hemoglobina y aumento de la concentración de glóbulos rojos. En los casos graves aumentan las transaminasas, hay prolongación del tiempo de protombina y niveles bajos de la fracción de C3 del complemento.^{39, 40} Como se sabe el manejo de los pacientes durante las epidemias resulta problemático, muchos de los casos son benignos, pero otros pueden tener un resultado fatal, en ambos la sintomatología inicial es muy similar. Encontrar una prueba que tengan un valor predictivo en la evolución de la fiebre hemorrágica del dengue ayudaría en el adecuado manejo de cada caso. Países como Brasil han hecho estudios encaminados a este fin, utilizando la PCR en tiempo real para detectar la expresión de ARN específico.²⁹

Diagnóstico en pacientes con compromiso neurológico

La detección del virus en periodo febril puede hacerse mediante cultivo, PCR en sangre o PCR en líquido cefalorraquídeo (LCR). Además pueden realizarse IgM e IgG específicas en LCR, IgM específica en sangre después del sexto día de enfermedad hasta 60 días y antígenos contra el virus en LCR. Al evaluar el LCR en los

pacientes en que se sospecha una manifiesta encefalitis por dengue se debe hacer estudio citoquímico tradicional, además de la medición de C3, C4, C5, electroencefalograma y resonancia magnética.⁴¹

Diagnóstico de casos postmortem

Los pacientes que fallecen por dengue muestran una amplia gama de hallazgos macro y microscópicos producto del aumento de la permeabilidad capilar secundaria a la interacción del huésped con el virus y la depleción de volumen resultante.

Macroscópicamente hay múltiples lesiones purpúricas y petequiales que son especialmente evidentes alrededor de los sitios de venopunción. En cerebro se puede encontrar herniación de amígdalas cerebelosas, y hemorragia cerebelosa intraparenquimatosa (Fig. 1). Las cavidades corporales pueden mostrar focos hemorrágicos de tamaño variable, derrame pericardio (Fig. 2), ascitis (Fig. 3A), derrame pleural y los pulmones pueden tener aspecto hemorrágico. El hígado es blando y de color amarillento y en la mitad de las defunciones se encuentra hemorragia de la cápsula hepática (Fig. 3B). El bazo presenta aumento de tamaño por congestión y su consistencia es blanda. Todos los órganos tienen algún grado de edema e hiperemia.^{40,43} El estómago es uno de los órganos afectados con mayor frecuencia (Fig. 3C).

Microscópicamente en el **cerebro** hay cambios compatibles con meningoencefalitis, caracterizados por edema cerebral generalizado el cual se puede observar como aumento del espacio de Virchow-Robins y presencia de infiltrado mononuclear de predominio linfocítico. También se han reportado hemorragias intracraneales asociadas a dengue hemorrágico como una complicación causada por la encefalopatía.^{43,44}

El **hígado** muestra necrosis que compromete la zona central y media del lobulillo hepático (Fig. 4A). Los hepatocitos periportales se encuentran preservados y puede observarse cambio graso difuso. Este cuadro es considerado muy característico del dengue. Otro hallazgo asociado es la hepatitis con la presencia de cuerpos de Councilman y los Cuerpos de Torres que recuerdan los de la Fiebre Amarilla. Se puede observar hemorragia acompañante e infiltrado inflamatorio mononuclear que raras veces se debe a eosinófilos.^{39,40} La hepatitis fulminante tiene una incidencia variable oscilando entre el 6 y el 33% en las edades comprendidas entre 1 a 15 años.⁴⁵ Debe destacarse que los enfermos que mostraron mayor intensidad en las

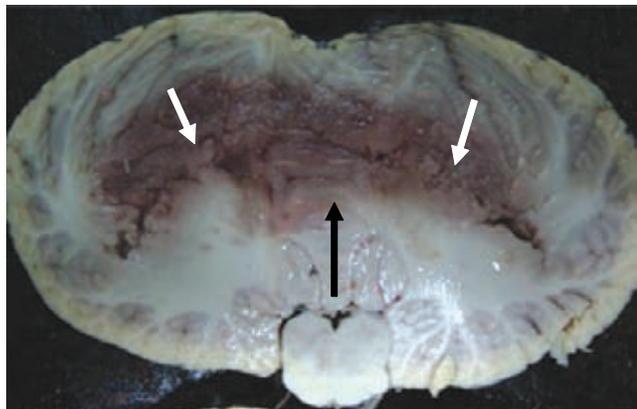


Figura 1. Corte longitudinal del cerebro de paciente fallecido por dengue hemorrágico. Se observa hemorragia extensa que afecta ambos hemisferios cerebelosos (flechas blancas) y vermis (flecha negra).

alteraciones morfológicas referidas fueron los que habían alcanzado en vida los valores más elevados en los estudios de enzimas en sangre (transaminasas), hasta más de 1,000 unidades.³⁹ La inmunohistoquímica es de utilidad en estos casos porque revela antígenos del virus en las células de Kupffer y no en los hepatocitos; técnica que en los últimos años ha dado resultados satisfactorios. Otra ayuda esencial es la PCR.³⁹

El edema y las hemorragias son significativos en las imágenes microscópicas de los **pulmones**. Se aprecian, además, membranas hialinas y algunos trombos de fibrina. También puede verse un patrón de neumonía intersticial en modelos animales.⁴⁶ El **corazón** muestra signos de miocarditis, caracterizada por la presencia de infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear el cual se pue-

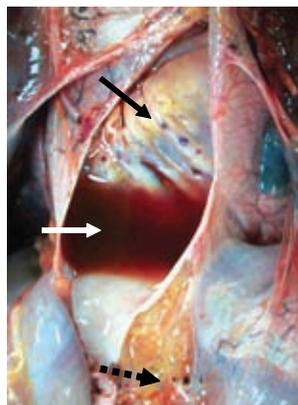


Figura 2. La imagen muestra la cavidad pericárdica conteniendo líquido sero-hemorrágico (flecha blanca) y presencia de petequias en pericardio parietal (flecha negra punteada) y visceral (flecha negra).

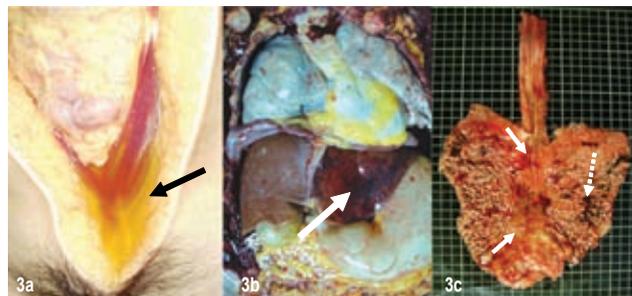


Figura 3a-3c. La imagen 3a muestra corte de la cavidad peritoneal de paciente con dengue hemorrágico fatal, conteniendo líquido seroso (flecha negra). En la cavidad toraco-coabdominal expuesta (3b) se identifica hemorragia subcapsular en el lóbulo izquierdo del hígado (flecha blanca). El estómago presenta mucosa edematosa e hiperémica (flechas blancas) y hemorragia focal (flecha blanca punteada).

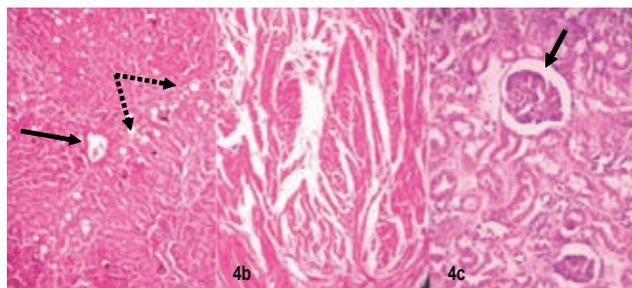


Figura 4a-4c. La microfotografía 4a muestra la vena central de un lobulillo hepático (flecha negra) con necrosis centrolobulillar y degeneración grasa (flechas negras punteadas). 4b ejemplifica una pancarditis caracterizada por infiltrado inflamatorio difuso linfocitario. 4c muestra necrosis tubular aguda, los túbulos cercanos al glomérulo (punta de flecha negra) contienen material eosinofílico (rosado), con pérdida de casi todos los núcleos de las células epiteliales.

de localizar tanto a nivel de la capa pericárdica, hasta miocardio, aunque también se han descrito casos en los que todas las capas del corazón se encuentran comprometidas (pancarditis por dengue, Fig. 4B). También se pueden ver hemorragias subendocárdicas en el ventrículo izquierdo y el septum, además se pueden ver fibras miocárdicas onduladas e hipereosinofílicas, estos últimos cambios son comunes a otras formas de shock.^{44,47} Como puede deducirse el daño a este nivel es mediado inmunológicamente y consecuencia de la hipotensión, así mismo la disfunción cardíaca puede contribuir al shock refractario.

Se ha encontrado en la literatura un hallazgo descrito en corazón, hígado y riñón compatible con síndrome de Reye en un paciente que había recibido aspirina durante la etapa febril de la enfermedad, consignándose en la historia clínica taquicardia y afectación de la conciencia durante su hospitalización.⁴⁸ Los **riñones** presentan lesiones hemorrágicas y signos de glomerulonefritis, tubulitis y necrosis tubular (Fig. 4C). Puede apreciarse apoptosis en las células epiteliales del túbulo proximal.^{40,44}

Los **capilares y arteriolas** de varios órganos muestran tumefacción endotelial, mínima inflamación perivascular y raramente células endoteliales apoptóticas. En general los cambios histopatológicos no explican la profunda insuficiencia microvascular característica de esta enfermedad.⁴⁸ Se ha descrito una presentación atípica de la fiebre del dengue que histológicamente simula una discrasia de células plasmáticas, en la cual se encontró una proliferación extrema de linfocitos B en sangre periférica. Cabe hacer notar que dicho evento fue reportado un país desarrollado, donde la infección del dengue es inusual y no se considera como primer diagnóstico.⁴⁹ En general los pacientes con dengue hemorrágico fallecen principalmente por un choque intratable, falla multiorgánica o hemorragia severa.⁵⁰

TRATAMIENTO

Considerando su fisiopatología, el tratamiento del dengue deberá enfocarse en el control de los signos y síntomas constitucionales, así como evitar el estado de choque secundario a la extravasación de líquidos. El manejo actual está basado en la clasificación según la gravedad del dengue establecido por la OMS. En el que se incluyen grupos de la A, B, C y D, donde A es la fiebre indeterminada y D el síndrome de choque. En los casos de dengue del primer grupo el tratamiento será ambulatorio, manteniendo al paciente con buen estado de hidratación, controlando la fiebre y haciendo monitoreo clínico y del hemograma.

En los casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas y de choque (hemoconcentración con hematocrito mayor del 20% de su valor basal y evidencia derrames en cavidades serosas o serositis)

así como intolerancia a líquidos por vía oral se utilizará la hidratación intravenosa con cristaloides. Los criterios de uso de coloides son sangrado activo en piel, mucosas y trombocitopenia por debajo de 100,000mm³ y choque refractario que no responda con cristaloides. El uso de concentrado plaquetario está indicado cuando hay sangrado activo y trombocitopenia.^{15,17,19}

CONCLUSIONES

El dengue es una enfermedad endémica en nuestro país que cada año da cuenta de un número creciente de fallecimientos, en la mayoría de los casos se da por la imposibilidad de las autoridades sanitarias de controlar el vector y la transmisión debido a la falta de cooperación de la población en general en tomar las medidas necesarias para limitar la proliferación del mismo, así como por el retraso en la solicitud de asistencia médica por parte de los pacientes, cuadros clínicos atípicos o inespecíficos y la circulación de los cuatro serotipos virales. Ante esta situación, el médico se enfrenta a la dificultad de hacer un diagnóstico y abordaje terapéutico oportuno, sin dejar de analizar otras posibilidades diagnósticas, ya que la confirmación serológica es posible hasta el quinto día del inicio de la fiebre.

En los casos fatales los hallazgos anatomopatológicos pueden ser sugestivos, pero no son patognomónicos de la enfermedad, ya que podrían presentarse en el choque séptico de cualquier etiología. Por lo tanto, los casos en que por cualquier motivo la serología no se realiza cuando el paciente todavía está vivo, las muestras postmortem no son las adecuadas y se pueden obtener falsos negativos. El diagnóstico se puede hacer basado en la correlación de la historia clínica, epidemiología y los hallazgos anatomopatológicos compatibles con dengue.

Hacemos énfasis en que el dengue como cualquier otra enfermedad infectocontagiosa, el diagnóstico definitivo radica en aislar o identificar el agente etiológico por cultivo o PCR, el cual no está disponible en nuestro país y sólo en casos aislados se puede realizar en el extranjero. El estudio serológico también es confiable para el diagnóstico y está disponible en el país. Por lo tanto, a todo caso fatal con enfermedad febril, que no tenga diagnóstico etiológico, se le debería practicar autopsia para tratar de definir el diagnóstico. En nuestro medio es una limitante que las salas de autopsia no cuentan con todo el equipo necesario para realizar el procedimiento con las medidas de bioseguridad requeridas. En los casos que se sospecha un cuadro infeccioso de etiología indefinida, se enfatiza la necesidad de poder proteger del contagio accidental a los médicos que realizan las autopsias. Por lo tanto, las autoridades de salud deben gestionar el equipamiento adecuado para poder realizar estos procedimientos sin riesgos.

REFERENCIAS

1. Weaver S, Vasilakis N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the premitotic arboviral disease. *Inf Gen Evol* 2009;9:523-40.
2. Figueroa M, Pereira R, Gutiérrez H, Mejía C, Padilla C. La epidemia de dengue en Honduras 1978-1980. *Rev Med Hondur* 1981;49:28-33.
3. Soto RJ. Situación epidemiológica del dengue en Honduras en el período de 1985 a 1990. *Rev Med Hondur* 1990;58:243-47.
4. Kafaty R. Dengue hemorrágico: Un problema grave de salud. *Rev Med Hondur* 1991;59:107.
5. Alvarado T, Figueroa S, Borjas H, Mejía M. Dengue hemorrágico, primeros casos confirmados en Honduras. *Rev Med Hondur* 1991; 59:131-34.
6. Biblioteca Médica Nacional [Internet]. Honduras: Centro de Información Sobre Desastres y Salud; <http://www.cidbimena.desastres.hn/staticpages/index.php?page=20050818193607651>. [actualizada en junio de 2010; consultada 22 de octubre de 2010].
7. Guzmán M, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;27:1-13.
8. Actualización sobre la situación regional del dengue, Organización Panamericana de la Salud, 2009
9. Peters C. Enfermedades transmitidas por artrópodos. In Fauci A, Braunbald

- E, Kasper D, et al, Harrison Principios de Medicina Interna, 17 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009(1):1239.
10. Murgue B, Chung E, Deparis X, Cassar O, Roche C. Dengue: an evaluation of dengue severity in French Polynesia based on an analysis of 403 laboratory-confirmed cases. *Trop Med Int Health* 1999;4(11):765-73.
 11. Angel R. Entrada del virus del dengue: Moléculas que pueden modular la patología viral. *Cinvestav* 2006;39-43.
 12. Fonseca C, Bayona M. Dengue en embarazadas y recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura. *Rev Col Obst Gin* 2010;61(1):71-77.
 13. Pouliot S, Sawyer H, Xiong X, Harville E, Paz V, Tomashek K. Maternal dengue and pregnancy outcomes: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:107-18.
 14. Tambyah P, Koay E, Poo M, Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med* 2008;239:14.
 15. Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson, Tratado de Pediatría. En Halstead S. Dengue fever, dengue hemorrhagic fever, 17ed. España: Elsevier; 2004. p. 1005-07.
 16. Chin J. El Control de Las Enfermedades Transmisibles. Dengue y Dengue Hemorrágico, 17ed. EEUU: OPS; 2001. p.101-07.
 17. Aguado G, Aguilar J, García A, Aguirre C, García C, Agusté A, et al. Farreras Rozman Medicina Interna. En Trilla A, Alonso A. Enfermedades transmitidas por artrópodos, 15ed. España: Elsevier; 2004. p. 2506-12.
 18. United States and Canadian Academy of Pathology [internet]. EU-Canada: The University of Texas Medical Branch; Aronson J. Dengue Hemorrhagic Fever: Pathology and Pathogenesis; [http:// www.uscap.org/site/-98th/pdf/companion-05handout.pdf](http://www.uscap.org/site/-98th/pdf/companion-05handout.pdf). [Actualizada 1998; consultada 22 de abril de 2010].
 19. Limonta D, Cap' o G, Torres G. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. *J Clin Virol*. 2007;40:50-54.
 20. Basu A, Chaturvedi U. Vascular endothelium: The battlefield of dengue viruses. *Fed Eur Microbiol Soc* 2008;53:287-99.
 21. Levy A, Valero N, Espina L, Añez G, Arias J, Mosquera J. Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104:16-23.
 22. Chiou L, Huan L, Ching-Chuan L, Tan-Ming Y, Shan-tan W, Xiang M et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol* 2001; 63:143-49
 23. Sierra B, Perez A, Vogt K. Secondary heterologous dengue infection risk: Disequilibrium between immune regulation and inflammation?. *Cell Immunol* 2010;262:134-40.
 24. Wang Ch, Leec I, Su M, Lin H, Huang Y, Liu S, et al. Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan, 2002. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2009;103:871-77.
 25. Calzavara C, Gómez A, Maia R. Early molecular markers predictive of dengue hemorrhagic fever. *Acad Bras Cien* 2009;81(4):671-77.
 26. WHO. Guidelines for Treatment of Dengue Fever/Dengue Hemorrhagic Fever in Small Hospitals, World Health Organization, New Deli, 1999
 27. Contreras A, G Villatoro. Perfil clínico-epidemiológico del dengue hemorrágico en niños atendidos en el Hospital Materno-Infantil. *Rev Med Postgrad Med* 1999;4:122-8.
 28. Cleaves F. El dengue en la edad pediátrica. Nuestra experiencia en el Departamento de Pediatría del Hospital Escuela. *Rev Med Post Med* 2001;6:112-15.
 29. Ling L, Wilder-Smith A, Leo Y. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2007;38:265-68.
 30. McBride W, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microb Inf* 2000;2:1041-50.
 31. Domingues R, Kuster G, Onuki-Castro F, et al. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neur Sci* 2008 (267):36-40.
 32. Chin-Chou W, Shih-Feng L, Shang-Chih L. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(1):51-58.
 33. De Oliveira C, Parada D, Queiroz M. de Borba L, Goldenberg S, Nunez C, et al. Dengue virus infections: comparison of methods for diagnosing the acute disease. *J Clin Virol* 2005;32:272-77.
 34. Filho J. Epidemiological study of dengue infections in patients attended in a Public General Hospital, in Rio de Janeiro City, Brazil, during the outbreak of 2001-2002. *Sci Med Biol* 2008;7(2):132-41.
 35. Vazquez S, Hafner G, Ruiz D, Evaluation of immunoglobulin M and G capture enzyme-linked immunosorbent assay Panbio kits for diagnostic dengue infections. *J Clin Virol* 2007;39:194-98.
 36. Guzman M, Kouri G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis* 2004;8:69-80.
 37. Moratorio G, Martínez M, Alvarez M, de Andrea L, fajardo A, Dubra D et al. Diagnóstico rápido del virus del dengue por análisis molecular, Uruguay. *Ciencia* 2007:3-6
 38. Ministerio de Salud y Deportes Bolivia, Servicio Departamental de Salud (SEDES). Normas de Diagnóstico y Manejo del Dengue, 2009.
 39. Huerre M, Trong Lan N, Marianneau P, Hue, Bac N, Drosset M. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch* 2001;438:107-15.
 40. Torres E, Polanco A, Pleites E. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? *Rev Cubana Med Trop* 2008;60:1-3
 41. Rodríguez J, Méndez A. Manifestaciones neurológicas del dengue hemorrágico en niños en el Hospital Universitario de Santander durante 1992 a 2006. Bucaramanga, Colombia. *Rev Est Univ Indust Santander* 2008;21(3):126-35
 42. Basilio de Oliveira C, Aguiar G, Baldanza M, Eyer-Silva E, Pues M. Pathologic study of a fatal case of dengue-3 virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Bras J Infect Disease* 2005;9(3):341-47.
 43. Kumar R, Prakash O, Sharma B. Intracranial hemorrhage in dengue fever: management and outcome. A series of 5 cases and review of literature. *Surg Neurol* 2009;72:429-33.
 44. Kumar V, Ababas A, Fausto N. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. En Mc Adam A, Sharpe A. Enfermedades infecciosas. 7ed, España: Elsevier; 2005. p. 369
 45. Salgado D, Panqueba C, Vega M, Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Asoc Colomb Infect* 2008;121(1):247-53.
 46. Ferreira D, Maeda C, Gonçalves H, Ribeiro R, Da Costa J, Barth O. Histopathological and ultrastructural aspects of mice lungs experimentally infected with dengue virus serotype 2. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro 2004;99:1-8.
 47. Wali J, Biswas A, Chandra S, Malhotra A, Aggarwal P, Handa R, et al. Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Int J Cardiol* 1998;64:31-36.
 48. Barraza M., Gómez R., Santacruz J. Dengue y vasculitis leucocitoclástica. *Univ Med* 2006;47(3):278-83.
 49. Gawoski J, Ooi W. Dengue fever mimicking plasma cell leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1026-27.
 50. Rajapakse S. Corticosteroids in the treatment of dengue illness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;(103):122-26.

SUMMARY. Introduction. Dengue appeared in Honduras since 1977. Epidemic outbreaks occurred in 1978, 1987, 1988, 1989, 2002 and 2007. Until June 2010, 8,650 suspected cases have been reported. **Sources.** A review on pathophysiologic and diagnostic aspects was done in international and local literature through the Hinari, PAHO, Biblioteca Virtual en Salud and Centro de Información Sobre Desastres y Salud (CIDBIMENA) libraries. **Development.** The causative agent is an RNA arbovirus transmitted by the *Aedes aegypti* vector. The disease presents as a asymptomatic infection or nonspecific fever in 50-80% of cases, as well as an hemorrhagic illness and shock syndrome that can cause death. The microscopic findings of fatal cases show brain edema, liver necrosis, lung swelling and bleeding, acute tubular necrosis in kidneys, and endothelial swelling of capillaries and arterioles. **Conclusions.** Since cases are increasing in the country, doctors should be updated about the clinical presentation, pathophysiology, and diagnostic methods to identify early cases of dengue in order to provide timely management and prevent mortality. *Rev Med Hondur* 2010;78(3):113-168.

Key Words: Dengue, Arbovirus, Hemorrhagic Fever, Pathophysiology