

Fiebre hemorrágica por dengue.

Autores: *Bernardo E. Fernández Chelala, José A. Bedia González, Jorge Terrero de la Cruz, Ernesto Medrano Montero, José Ocampo Trueba, Carlos Medina Merino, Delcio Miranda Lorenzo, Aracelys González Mendoza*

Con el término fiebres hemorrágicas virales se conocen un grupo de enfermedades caracterizadas por la replicación viral en las células linfoides seguido de fiebre y mialgias y que puede conducir, como manifestación común, al desarrollo de manifestaciones hemorrágicas y shock hipovolémico.

El defecto fisiológico en la mayoría de los casos es el incremento de la permeabilidad vascular aunque en algunas otras entidades como la Fiebre amarilla, el daño hepatocelular es predominante. Las tasas de mortalidad pueden llegar a ser elevadas y su patogénesis aún no es bien conocida: la coagulopatía de consumo puede ser la causa de las manifestaciones hemorrágicas aunque no siempre es así y, aunque los complejos antígeno – anticuerpo pueden llevar a la liberación de mediadores que provoquen el shock, no se ha podido excluir el efecto directo de la replicación viral sobre la permeabilidad vascular.

Generalmente, el control de estas enfermedades puede conseguirse interrumpiendo el ciclo natural de la infección: el control de los roedores domésticos (Fiebre hemorrágica boliviana) y la vacunación de los reservorios naturales (Fiebre del valle Rift). En otros casos el control se basa en la educación en métodos encaminados a disminuir el vector (Dengue) o los reservorios animales (Síndrome pulmonar por hantavirus)

Para alguno de los agentes etiológicos se dispone de vacunas o están en desarrollo. En otras entidades como la Fiebre de Lassa, existe una droga antiviral y en la infección por el virus Junin (Fiebre hemorrágica argentina), la

protección perieposición con plasma humano inmune.

DENGUE.

Benjamín Rush describió una epidemia en Filadelfia en el año 1780 caracterizada por la presencia de “fiebre quebranta huesos” y en la que los enfermos mostraban uno o todos los siguientes síntomas: fiebre, cefalea, dolor muscular y articular intenso, náuseas, vómitos, rash y cuadro hemorrágico con marcado decaimiento durante la convalecencia.

En 1801 apareció un brote epidémico similar en Madrid a la que se le denominó “dengue” para describir el estado lastimoso de los enfermos. En Manila en 1953 emergió un cuadro de fiebres hemorrágicas en niños que en 1956 se reconoció como Dengue. En un tiempo relativamente corto la enfermedad se extendió por todo el sudeste de Asia, definiéndose la presencia de casos con una excesiva permeabilidad vascular que podía llevar al shock y a la muerte.

En América Central y América del Sur existían pocos reportes de la enfermedad después de las campañas de erradicación del mosquito desarrolladas entre 1947 y 1972. Si embargo, el mosquito reapareció y su dispersión internacional se tornó más rápida provocando grandes epidemias, endemias y la co - circulación de varios serotipos virales. El primer caso de **Fiebre hemorrágica por dengue** (FHD) fue documentado en Puerto Rico en 1975 y años más tarde ocurrió una epidemia en Cuba con numerosos casos de fiebre hemorrágica y una alta mortalidad.

La FHD es actualmente endémica en la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales de América.

Definición.

De acuerdo a las Guías de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, un caso de Fiebre hemorrágica por dengue debe cumplir todos los criterios relacionados a continuación:

- Fiebre
- Alguna manifestación hemorrágica.
- Trombocitopenia $< 100 \times 10^9 / L$.
- Evidencia objetiva de un incremento de la permeabilidad vascular.

El último criterio debe estar documentado tanto por la presencia de hemoconcentración (incremento del hematocrito en un 20 % o más de los valores medios o la disminución en una proporción equivalente después de la administración de líquidos), derrame pleural o ascitis (por medios imaginológicos) o hipoalbuminemia – hipoproteinemia.

Se ha planteado que se hace necesario realizar cambios a la anterior definición con la finalidad de estandarizar la misma. En primer lugar, que debe redefinirse el umbral de la trombocitopenia, tanto en referencia al proceso fisiopatológico como a los medios de laboratorio disponibles localmente. En segundo lugar, la prueba del lazo debe ser estandarizada y su valor reevaluado y en tercer lugar se necesita un criterio adicional para incorporar la medida del tratamiento.

Clasificación:

Los pacientes con FHD se clasifican en cuatro grupos:

Grado I Manifestaciones hemorrágicas que sólo son provocadas por la prueba del lazo.

Grado II Hemorragias espontáneas aún cuando sean ligeras.

Grado III Incipiente insuficiencia circulatoria.

Grado IV Insuficiencia circulatoria franca
Los grados III y IV constituyen el *Síndrome de shock por dengue*.

Aproximadamente de 15 – 20 % de los casos con FHD se presentan con un grado I, cerca del 50 % se presentan como grado II y un 30 % como grado III. En grado IV sólo se presentan casos aislados. Sin embargo, en situaciones donde la enfermedad no es precozmente detectada, la proporción de enfermos con grado III y IV suele ser mayor.

Existe un grupo de pacientes identificados desde la emergencia del dengue denominados con “manifestaciones inusuales” y cuyo pronóstico no es bien conocido. Estas incluyen encefalopatía y menos frecuentemente encefalitis, insuficiencia hepática, miocarditis y hemorragias graves. Estas manifestaciones no han sido identificadas en la definición de la OMS y hasta este momento no están bien definidas. No son infrecuentes en la misma proporción en lugares endémicos. Por ejemplo, en Indonesia (1975 – 1977) se reportó una tasa de encefalopatía de 177 x 1000 casos y sin embargo, en dos estudios diferentes en Vietnam (1995 y 1997 – 1999) sólo se reportó en 5 x 1000. Otras manifestaciones más frecuentes y preocupantes incluyen distress respiratorio agudo y colecistitis alitiásica.

Patogenia.

Después de una picadura infectante de mosquito, el virus se replica en los nódulos linfáticos locales y 2 a 3 días después se disemina a través de la sangre a los diferentes tejidos. Circula en la sangre cerca de 5 días en los monolitos y macrófagos infectados y en menor grado, en los linfocitos T y B. También se replica en las células linfoides esplénicas y en los macrófagos.

Se puede demostrar el antígeno viral en las células de Kupffer y en el endotelio, células tubulares renales, los macrófagos alveolares y el endotelio de los capilares pulmonares. Estos hallazgos posiblemente reflejen una captación de complejos inmunes y no la presencia de una replicación viral activa.

La mayoría de los pacientes son virémicos al punto de presentarse clínicamente con fiebre y el aclaramiento del virus de la sangre ocurre en pocos días después de la defervescencia.

El malestar y los síntomas parecidos a los de la gripe que caracterizan al dengue probablemente reflejen la respuesta a las citoquinas del paciente; sin embargo la mialgia, un hallazgo cardinal en la enfermedad, puede indicar cambios patológicos en el músculo, caracterizado por un infiltrado mononuclear perivascular moderado con acumulación lipídica. El dolor músculo esquelético por el que se le denominó “fiebre quebranta huesos” pudiera reflejar la infección viral en la médula ósea y sus elementos, incluyendo los macrófagos móviles y las células dendríticas; relativamente las células reticulares adventicias no móviles. La supresión local de la hematopoyesis de refleja en las citopenias periféricas que aparecen 4 a 5 días más tarde.

El examen histopatológico de la piel en los pacientes con rash revela un grado menor de vasculitis linfocítica y variablemente, de antígeno viral.

En la mayoría de los casos con dengue se ha reportado un incremento de las enzimas hepáticas. En casos mortales, los hallazgos histopatológicos recuerdan los que ocurren precozmente en la Fiebre amarilla moderada: hipertrofia de las células de Kupffer, balonamiento y necrosis focal de los hepatocitos con formación ocasional de Cuerpos de Councilman, cambios

grasos moderados y una respuesta mononuclear periportal limitada. Se ha demostrado la presencia del antígeno viral en los hepatocitos, células de Kupffer y en el endotelio.

La inmunidad contra la reinfección homotípica es completa y quizá perdure durante toda la vida pero la protección cruzada frente a los distintos serotipos dura sólo tres meses.

Diagnóstico.

Muchas veces la infección es silenciosa. Cuando se manifiesta lo hace con tres formas clínicas distintas:

- Dengue clásico.
- Fiebre hemorrágica por dengue.
- Síndrome de shock por dengue.

La enfermedad comienza de forma repentina después de un período de incubación de 2 a 7 días. El dengue clásico cursa con un cuadro febril de leve a moderado, cefalea intensa, dolor retroorbitario, dolor lumbar, en los miembros, artralgia y dolor con los movimientos oculares; con frecuencia se acompaña de escalofríos pero estos no anuncian el inicio de la enfermedad.

El examen físico puede revelar bradicardia relativa, hiperemia conjuntival, hipersensibilidad a la presión de los globos oculares e hiperemia faríngea. Al 2º o 3er día aparece un rash eritematoso transitorio. La temperatura elevada continua de 2 a 7 días y puede aparecer hepatomegalia y esplenomegalia sobre todo en niños.

La forma hemorrágica comienza de la misma forma y el trastorno de la coagulación se pone de manifiesto por una prueba del lazo positiva, la aparición de petequias finas en la cara, paladar blando y extremidades. En ocasiones ocurren francas hemorragias en las mucosas y epístaxis.

Los casos más graves están asociados al desarrollo de shock. La caída de la tensión arterial ocurre súbitamente entre el 3er y 7º día del inicio de los síntomas. El paciente se torna decaído y puede

aparecer dolor abdominal. La presión del pulso cae a 20 mm Hg o menos y en los casos más graves no se puede encontrar la tensión arterial ni el pulso. De no corregirse el shock, puede ocurrir acidosis metabólica y hemorragias graves del tracto gastrointestinal o de otros sitios. La muerte o la recuperación ocurren usualmente entre 12 y 24 horas.

El dengue hemorrágico con síndrome de shock constituye una emergencia médica. Existen un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollarlo:

- Niños menores de 1 año.
- Pacientes obesos.
- Sangramientos masivos.
- Cambios en el estado de conciencia.
- Enfermedades de base tales como talasemia, cardiopatías o déficit de 6 – GPD.
- Pacientes que son referidos.

Para acceder al estado del enfermo en estas condiciones es necesario realizar los siguientes estudios de laboratorio:

- Hematocrito.
- Gasometría y electrolitos séricos.
- Estudio de la función hepática.
- Estudios de la coagulación.

Existen una serie de elementos que contribuyen al diagnóstico precoz del síndrome de shock por dengue:

- Comienzo agudo de fiebre alta y persistente con una duración de dos o más días.
- Hematemesis o melena.
- Hepatomegalia (se observa en más del 90 % de los casos pediátricos en Asia).
- Hipotensión con frialdad y decaimiento.
- Trombocitopenia.
- Incremento del hematocrito en más de un 20 % de los valores normales o basales..
- Evidencia de derramen pleural o ascitis.

Las características clásicas de la fiebre hemorrágica por dengue incluyen: fiebre, fenómenos hemorrágicos,

trombocitopenia y hemoconcentración. Al aparecer hipotensión constituye el síndrome de shock por dengue. La encefalopatía hepática puede aparecer como una manifestación tardía.

Para realizar el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta otras enfermedades febriles hemorrágicas con tratamiento específico (leptospirosis icterohemorrágica, meningococcemia, etc).

En el cuadro 1 se resumen características clínicas que permiten realizar el diagnóstico diferencial con otras fiebres hemorrágicas virales.

Diagnóstico de laboratorio.

El aislamiento viral es relevante para el diagnóstico definitivo de casos con sospecha de dengue porque los pacientes suelen buscar ayuda profesional cuando aún están virémicos y los títulos de infectividad viral en la sangre son suficientemente altos como para que los intentos de aislamiento sean exitosos. La identificación del serotipo viral es importante desde el punto de vista público pero también en el orden individual porque una nueva infección por un serotipo diferente incrementa notablemente el riesgo de desarrollar dengue hemorrágico.

Se pueden obtener muestras de tejido – tanto de necropsia como de biopsia – para el aislamiento viral aunque la realización de biopsias suele ser contraindicada por el riesgo incrementado de hemorragias.

El análisis de IgM sérica tiene un 95 % de sensibilidad cuando las muestras de suero son obtenidas entre el 7º y 9º días del inicio de los síntomas. Sus valores declinan en un lapso de 60 días hasta niveles indetectables.

La reacción heteróloga con otros flavivirus puede ser problemática cuando existen varios flavivirus circulantes, tal como ocurre en África.

Las pruebas inmunocromatográficas rápidas para determinar IgM e IgG en

pacientes con dengue han demostrado una alta sensibilidad (100 %) y especificidad (90 %) en pruebas de campo.

Tratamiento:

No existe un tratamiento específico.

El objetivo de la terapéutica es mantener el estado de hidratación, corregir los desequilibrios del medio interno y las anormalidades de la coagulación.

Debe determinarse frecuentemente el hematocrito con el fin de evaluar el grado de pérdida plasmática y la necesidad de líquidos intravenosos. La administración de líquidos debe iniciarse a 20 mL / kg fundamentalmente en forma de solución salina fisiológica.

En caso de shock debe administrarse volumen rápidamente y vigilar cuidadosamente la función ventricular izquierda. Debe administrarse líquido hasta lograr un hematocrito por debajo de 0,40 L / L y continuar su administración para mantener los valores del mismo en ese nivel con un gasto urinario adecuado.

El uso de heparina en el manejo de pacientes con coagulopatía de consumo no está indicado.

Los pacientes con síndrome de shock por dengue deben ser monitorizados de la siguiente manera:

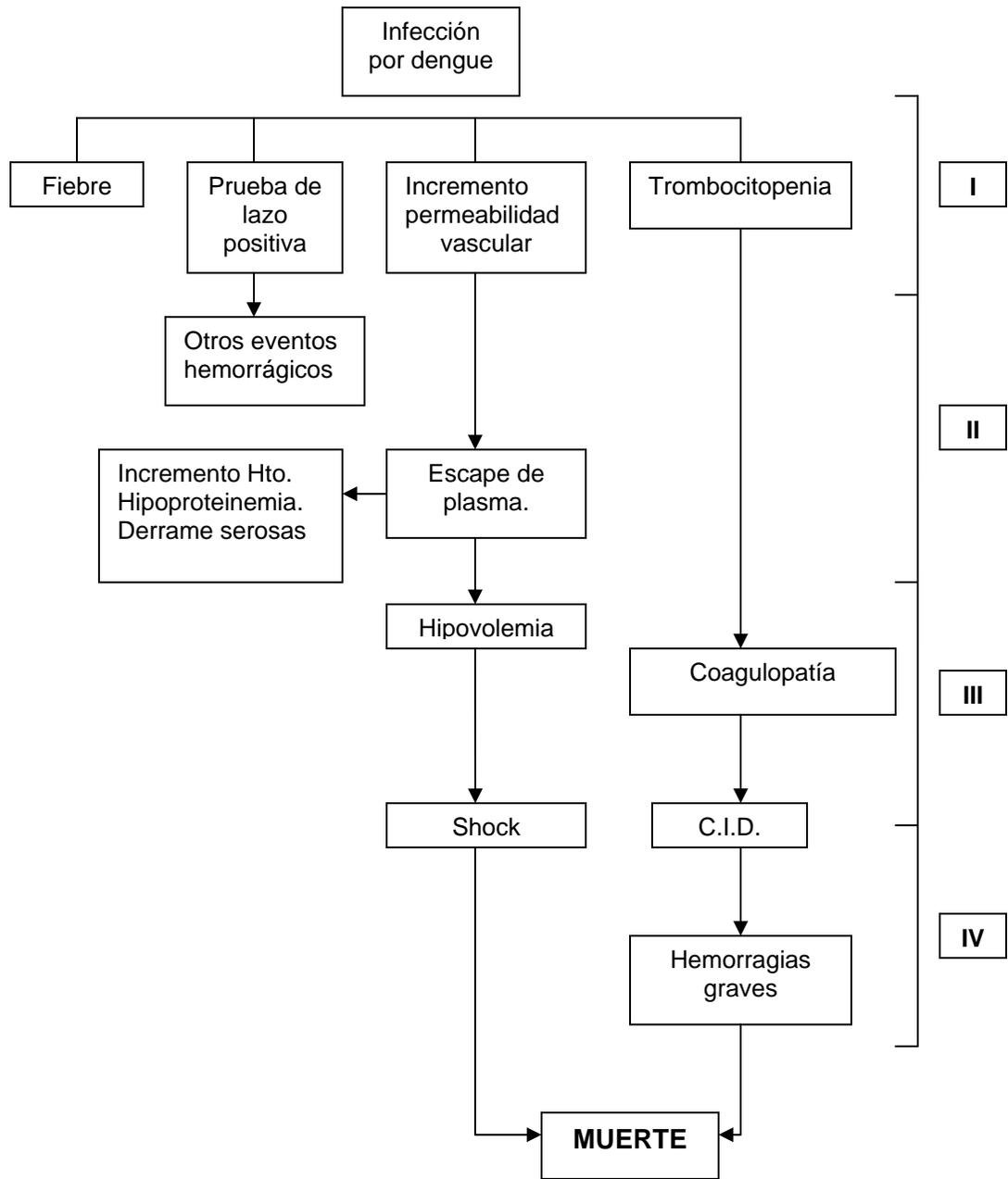
- Tensión arterial, pulso y frecuencia respiratoria cada 30 minutos hasta que se resuelva el shock.
- Hematocrito y hemoglobina cada 2 horas las seis primeras horas y luego cada 4 horas hasta que se logre una estabilidad sostenida.
- La hoja de balance hídrico debe consignar las características y cantidades de los diferentes líquidos administrados.

En el cuadro 2 se propone un esquema de manejo agresivo de los pacientes que han desarrollado el síndrome de shock por dengue.

Bibliografía recomendada.

1. Shope RE. Introduction to hemorrhagic fever viruses. En: Goldman L, Ausiello D, editors. CECIL Textbook of Medicine. Philadelphia: Saunders; 2004.
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. En: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
3. Isturiz R, Torres J, Besso J. Global distribution of Infectious Diseases Requiring Intensive Care. Crit Care Clin 2006; 22: 469 – 88.
4. Pigott DC. Hemorrhagic Fever Diseases. Crit Care Clin 2005; 21: 765 – 83.
5. Rigau – Perez JE. Severe dengue: the need for new case definitions. The Lancet 2006 [consultado 15 Oct 2006]; 6: 297 – 302. Disponible en: <http://infection.thelancet.com>.
6. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. Pediatr Crit Care Med 2005; 6 (5): 412 – 19.

Gráfico 1. Patogenia del dengue hemorrágico.



Cuadro 1.
Diagnóstico diferencial de las Fiebres Hemorrágicas Virales.

ENFERMEDAD	AGENTE VIRAL	PERIODO DE INCUBACIÓN	SÍNDROMES CLÍNICOS					MORTAL. (%)
			Hemorragia	Hepatitis	Encefalitis	Daño renal	DRA	
Fiebre amarilla	Fiebre amarilla	3 – 6 días	Graves	Grave	Ausente	Moderado	Ausente	2 – 20
Dengue hemorrágico	Dengue (1 – 4)	5 – 8 días	Moderada	Moderada	Ausente	Ausente	Raro	2 – 10
Fiebre del Valle Rift	Fiebre del Valle Rift	3 – 6 días	Grave	Grave	Moderada	Ausente	Ausente	0.2 – 10
Fiebre hemorrágica de Crimea -Congo	Fiebre hemorrágica de Crimea – Congo	2 – 9 días	Grave	Grave	Ligera	Ausente	Ausente	30 – 50
Enfermedad del bosque de Kyasanur	Enf. del bosque Kyasanur	3 – 8 días	Ligera	Ligera	Moderada	Ausente	Ausente	5 – 10
Fiebre hemorrágica de Omsk	Fiebre hemorrágica de Omsk	3 – 8 días	Ligera	Ligera	Moderada	Ausente	Ausente	0.4 – 2.5
Fiebre hemorrágica con síndrome renal	Hantaan, Puumala, Dobrava, Seoul	2 – 42 días	Moderada	Rara	Ligera	Grave	Ausente	2 – 5
Síndrome pulmonary por hantavirus	Sin Nombre	12 – 16 días	Ligera	Ligera	Ausente	Ligera	Grave	40 – 50
Fiebre hemorrágica venezolana	Guanarito	7 – 14 días	Moderada	Rara	Rara	Ligera	Ausente	33
Fiebre hemorrágica brasileña	Sabiá	8 – 12 días	Grave	Ligera	Ligera	Ligera	Ausente	33
Fiebre hemorrágica argentina	Junin	10 – 14 días	Ligera	Rara	Moderada	Ligera	Ausente	10 – 20
Fiebre hemorrágica boliviana	Machupo	7 – 14 días	Moderada	Rara	Moderada	Ligera	Ausente	15 – 30
Fiebre de Lassa	Lassa	3 – 16 días	Ligera	Grave	Ligera	Ligera	Ausente	15
Fiebre hemorrágica Africana	Marburg	3 – 9 días	Grave	Grave	Ligera	Ausente	Ausente	20 – 30
	Ebola	3 – 18 días	Grave	Grave	Ligera	Ausente	Ausente	53 – 88

DRA: Síndrome de distress respiratorio agudo

Cuadro 2.
Manejo agresivo del Síndrome de shock por dengue.

Mantener la vía aérea, garantizar la ventilación y disponer de una línea venosa segura.		
<p><u>Dengue hemorrágico grado IV</u>: Bolos de 20 mL / kg de solución salina (hasta 40 – 60 ml / kg. Valorar uso de coloides (60 minutos).</p> <p><u>Dengue hemorrágico grado III</u>: Bolos de 10 – 20 mL / kg de peso de solución salina en 60 minutos</p> <p align="center"><i>Corregir hipoglicemia, acidosis metabólica, hipocalcemia, etc.</i></p>		
<p align="center"><u>Si no hay mejoría:</u> Realizar hematocrito seriado, evaluar PVC, gasto urinario, etc.</p>		
Shock con PVC < 6 mm Hg. Hematocrito alto	Shock “compensado” PVC > 6 mm Hg Hematocrito normal	Hipotensión con PVC > 6 mm Hg. Hematocrito normal
Solución salina 5 – 10 ml / kg hasta que mejore la hemodinamia o PVC > 6 mm Hg.	Dobutamina	Dopamina o epinefrina Considerar vasodilatador si se mantiene comprometida la perfusión periférica a pesar de una buena TA.
<p align="center"><u>Si no hay mejoría:</u> Si hematocrito bajo valorar la transfusión de sangre. Buscar hemorragias ocultas. Considerar ventilación mecánica.</p>		
<p align="center"><i>Evaluar función de cavidades izquierda. Ecocardiograma</i></p>		
Disminución del llenado de las cavidades izquierdas	Disfunción diastólica	Disfunción sistólica
Administrar fluidos cuidadosamente hasta la mejoría. Si no mejora, suspender.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Control de la frecuencia cardiaca. ➤ Disminuir velocidad de infusión de fluidos. ➤ Milrinona 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Epinefrina + vasodilatador. ➤ Optimizar la precarga

Autores: Bernardo E. Fernández Chelala, José A. Bedia González, Jorge Terrero de la Cruz, Ernesto Medrano Montero, José Ocampo Trueba, Carlos Medina Merino, Delcio Miranda Lorenzo, Aracelys González Mendoza pavon@hvil.hlg.sld.cu