



## Caso clínico

### DENGUE HEMORRÁGICO

#### A PROPOSITO DE UN CASO IMPORTADO EN LA CIUDAD DE MENDOZA

#### IMPORTANCIA DE LOS ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

Parera Jorgelina<sup>(a)</sup>, Cichitti Cecilia<sup>(a)</sup>, Attorri Silvia<sup>(a,b)</sup>, Salomón Susana<sup>(a,b)</sup>, Carena José<sup>(a,b)</sup>.

<sup>(a)</sup> Servicio de Clínica Médica. Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza. Unidad docente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

<sup>(b)</sup> Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

Contacto: María Jorgelina Parera.

Correo electrónico: mJOR\_parera <mJOR\_parera@hotmail.com>

## **RESUMEN**

El Dengue es una enfermedad infecciosa, endemo-epidémica, hoy emergente, producida por virus ARN de la familia flaviviridae, que precisa de un vector, mosquitos del género aedes, para ser transmitida al hombre. Los casos que aparecen en nuestro medio son importados, por lo que siempre es importante investigar la epidemiología ante cuadros febriles inespecíficos en pacientes que han estado en zonas endémicas.-

Se comunica un caso de dengue hemorrágico importado en una mujer joven con compromiso hepático con el propósito de destacar la importancia de indagar acerca de los antecedentes epidemiológicos y realizar una revisión del tema.

Palabras clave: Dengue hemorrágico, Flavivirus, Aedes, Enfermedades emergentes, epidemiología.

---

## **SUMMARY**

### **DENGUE HEMORRHAGIC: AN IMPORTED CASE IN THE CITY OF MENDOZA. EPIDEMIOLOGICAL IMPORTANCE OF THE BACKGROUND**

Dengue is an infectious disease, endemic and epidemic, now emerging, produced by RNA virus of the Flaviviridae family, which requires a vector, the Aedes mosquitoes, to be transmitted to humans. The cases that appear in our city are imported, and it's always important to investigate the epidemiology in nonspecific febrile patients who have been in endemic areas.-

A case of imported hemorrhagic dengue fever is reported in a young woman with liver involvement, with the aim to point out the significance of the epidemiological risk factors.

Key words: Dengue haemorrhagic fever, Flaviviridae, Aedes, Emerging diseases, epidemiology.

## Introducción

El dengue es considerada la enfermedad viral más importante transmitida por artrópodos que afecta al hombre<sup>1,2</sup>. A nivel mundial, 2/5 de la población viven en áreas en riesgo para el dengue<sup>1</sup>. En 1997, más de 100 países reportaron epidemias y se estimaron más de 50.000.000 de casos y 25.000 muertes por dengue<sup>1</sup>.

En la Argentina los últimos brotes de dengue ocurrieron en 1920 y estuvo aparentemente libre de enfermedad hasta 1998 donde se produjo un brote en la Provincia de Salta que se extendió a otras provincias, entre ellas la Ciudad de Buenos Aires. En nuestro país, en lo que va del año 2010, se han detectado 923 casos posibles, de los cuales 744 (80.6%) tuvieron confirmación serológica.-

El dengue, hoy considerado como una infección emergente, es una enfermedad endemo-epidémica que tiene un amplio espectro de presentación clínica, que va desde los casos oligosintomáticos, leves o inaparentes (los más frecuentes) hasta las formas graves, en ocasiones fatales<sup>1,3,4</sup>. Esta enfermedad es producida por los 4 serotipos (D1, D2, D3 y D4) del virus dengue que es transmitido por mosquitos vectores del género *Aedes* (*aegypti* y *albopictus*). Hay variación genética dentro de cada serotipo y algunas variantes genéticas dentro de cada serotipo parecen ser, más virulentas o tener más potencial epidémico. La infección por un serotipo confiere inmunidad a largo plazo sólo a ese serotipo, por lo que las personas pueden infectarse 4 veces.-

Dada la inespecificidad del cuadro clínico de presentación y a que los resultados confirmatorios no están disponibles en los primeros días, es necesario ponderar la utilización de herramientas clínicas por medio de interrogatorios minuciosos y alta sospecha epidemiológica, lo que permitirá realizar diagnósticos presuntivos tempranos, útil no sólo para indicar tratamientos precoces de soporte (única medida terapéutica disponible) sino para instaurar las medidas de prevención pertinentes.

Se comunica un caso de dengue hemorrágico importado en la Ciudad de Mendoza con el propósito de destacar el compromiso hepático y la importancia de los antecedentes epidemiológicos.-

### **Caso clínico**

Mujer de 21 años, residente en Argentina, que realizó un viaje al municipio de Palos Blancos, Bolivia, donde permaneció 1 semana. Al segundo día de su estadía presenta diarrea acuosa que se autolimita en 48 hs y lesiones maculopapulares pruriginosas en miembros inferiores. Al séptimo día regresa a Mendoza y dos días posteriores presenta fiebre de 38°C, acompañada de mialgias, cefalea frontal y vómitos. A las 72 hs del inicio de la fiebre presentó hematemesis, melena, epistaxis y dolor abdominal epigástrico que motivan la hospitalización. El examen físico mostró T° axilar de 37,6°C, F.C: 90/min, F.R: 20/min, TA: 110/60 mm de Hg., múltiples petequias en paladar y conjuntivas (Figura 1), restos hemáticos en fosas nasales, prueba del lazo positiva y lesiones máculo-papulares en ambas piernas de 1,5 cm de diámetro pruriginosas (Figura 2), sin visceromegalias. Exámenes complementarios: Hematocrito: 31,6%, glóbulos blancos 7.840/mm<sup>3</sup> (Neutrófilos 18%, Linfocitos 60%, monocitos 18%), con linfocitos medianos hiperbasófilos, plaquetas 94.000/mm<sup>3</sup>, Test de Coombs negativo, Tiempo de Protrombina. 100%, TTPK 55,8 segundos que corrige con plasma, Factor V 120%, Fibrinógeno 233 mg/% (VN: >150), LDH 4.447 U/L (VN: 230-460), Bilirrubina T: 5,48 mg/l (VN: 0-10); BI 1,46 mg/l (VN 0 - 5); BD 4,02 mg/l (VN: 0 - 2), GOT 397 U/L (VN: 0 - 32), GPT 187 U/L (VN: 0 - 31), FAL 497 U/L (VN: 65-300), GGT 282 U/L (VN: 7-32), albúmina 2,65 g/l, proteínas totales 5,5 g/l. Hemocultivos (2) negativos. Serología para leptospirosis, HIV, VHC, VHA, VHB, VCA-E Bar y PP65 negativos; IgM CMV zona gris. Serología para dengue positiva (Ig M, Ag NS1). Ecografía abdominal: líquido libre en Douglas. VEDA: Gastropatía erosiva, gastropatía inflamatoria, ulcera cicatrizada de cuerpo, duodenitis eritematosa. Se

realizó tratamiento de soporte con buena evolución clínica. Es dada de alta a los 8 días asintomática.-

## **Discusión**

La OMS define al dengue hemorrágico en base a los siguientes criterios: Fiebre, o historia de fiebre reciente aguda (2-7d), manifestaciones hemorrágicas (petequias, equimosis, hemorragia de mucosas, de sitios de inyección u otros sitios, hematemesis o melena y prueba del torniquete positiva), trombocitopenia ( $<100.000/mm^3$ ) y evidencia de pérdida de plasma debida a un aumento de la permeabilidad vascular, objetivada por un aumento del hematocrito de más de 20% o disminución de 20% o más del hematocrito después del tratamiento de reposición de pérdidas en comparación con el basal, hipoalbumina derrame pleural o ascitis<sup>3</sup>.

Las manifestaciones clínicas y hematológicas de esta paciente permiten realizar el diagnóstico de dengue hemorrágico.

En Bolivia, país hacia donde viajó la paciente, durante el año 2009 se reportaron más de 84.000 casos sospechosos de dengue, 198 de los cuales (menos del 0,2%) fueron de dengue hemorrágico. Los serotipos 2 y 3 son los que tienen una mayor asociación con dengue hemorrágico<sup>1</sup> y en Bolivia, se ha reportado que circulan los serotipos 1, 2 y 3 y dentro de los municipios donde se registraron brotes se encuentra Palos Blancos, en el cual en enero y febrero de 2010 se registraron 5 casos confirmados<sup>5</sup>

En Mendoza en el año 2009 hubo solo dos casos confirmados de dengue importados en mujeres provenientes de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. Si bien en la Provincia de Mendoza hay presencia de *Aedes Aegypti*, por las condiciones climáticas es considerada una zona de moderado riesgo. No se han registrado hasta la fecha casos de dengue autóctono en la Provincia y por el antecedente epidemiológico consideramos este caso como importado.

El dengue es una enfermedad multisistémica, con manifestaciones iniciales inespecíficas que aparecen entre 4 a 7 días posteriores a la picadura del vector, aunque el período de incubación puede variar entre 3 a 14 días. Debe sospecharse infección por el virus en personas que desarrollan síntomas hasta 14 días posteriores a un viaje en zonas endémicas. La fiebre es una constante que se presenta en el 100% de los casos y el rash hasta en el 50% de los pacientes<sup>1</sup>. Este puede manifestarse como un exantema facial que coincide con la fiebre y desaparece a los dos días de iniciados los síntomas o como un rash escarlatiniforme o maculopapular que se inicia en el tronco y se expande a miembros inferiores y cara<sup>2,6,7</sup>, como presentó esta paciente.

Las manifestaciones hemorrágicas del dengue son frecuentes y de gravedad variable. Lo más común es la púrpura, gingivorragia, epistaxis, metrorragia y hemorragia gastrointestinal. La hematuria es infrecuente<sup>2</sup>. Los dolores osteomioarticulares (de allí el nombre de fiebre quebrantahuesos) y el dolor retroocular son frecuentes y severos y ocurren en el 60-94% y 70-88% respectivamente<sup>4</sup>. Similar al caso descrito, el hemograma tiene neutropenia con linfocitosis atípica y plaquetopenia<sup>2,6</sup>.

Se ha descrito que el virus Dengue puede producir disfunción hepática moderada y raras veces severa, sobre todo en el continente asiático, con elevación de transaminasas (predominio de la GOT sobre la GPT), bilirrubina y fosfatasa alcalina similares a los de una hepatitis por virus hepatotropos<sup>8</sup>. También se ha asociado con insuficiencia hepática fulminante<sup>8,9</sup>. Anatomopatológicamente se describe necrosis focal del hepatocito, cuerpos de Councilman y edema con necrosis hialina. Algunos postulan que la frecuencia de compromiso hepático es mayor en el dengue hemorrágico que en el clásico<sup>8,10</sup>.

En dos estudios los valores de transaminasas fueron significativamente mayores en aquellos con hemorragia de origen gastrointestinal<sup>9,10,11</sup>, esto relacionado con la

injuria isquémica del hígado<sup>9</sup>. La bilirrubina es normal en el 80% de los casos<sup>8</sup> y se eleva en el dengue hemorrágico y en shock<sup>9</sup>. El dolor abdominal y la hepatomegalia son poco frecuentes, como en nuestra paciente. Algunos autores destacan el compromiso hepático como signo de mal pronóstico<sup>8</sup>.

La reacción cruzada, pero no neutralizante, entre los anticuerpos de una infección previa con el nuevo serotipo infectante genera una respuesta inflamatoria ampliada mediada por citoquinas (TNF, IL 1, 6, 8) y activación del complemento que produce disfunción endotelial, consumo de plaquetas y factores de coagulación que causan un síndrome de "leak" capilar y hemorragias<sup>12</sup>.

Uno de los principales problemas en el manejo del dengue es la dificultad para distinguir tempranamente esta arbovirosis de otras causas de síndrome febril agudo, tales como influenza, enfermedad diarreica, rubéola, fiebre tifoidea, leptospirosis, fiebre hemorrágica, enfermedad por rickettsias, mononucleosis infecciosa entre otras, tal cual ocurrió en este caso<sup>6</sup>.

De allí la importancia de la metodología diagnóstica, la que depende del tiempo de evolución de la infección. Se pueden utilizar métodos virales directos (PCR, determinación de Ag o cultivos virales) útiles en la primera semana de la infección, con el objetivo de identificar el patógeno e identificar el serotipo viral circulante.

Luego se recomiendan los métodos serológicos en búsqueda de Ig M, que indica infección aguda y la IgG, que debe ser valorada por cuadruplicación de títulos en muestras pareadas separadas por 2 semanas. La determinación de Ig M puede ser por ELISA, teniendo el MAC - ELISA una sensibilidad entre el 90y 97% y una especificidad del 98%. Otras pruebas son la inhibición de la hemaglutinación (IHA) que es confirmatoria, y pruebas de neutralización (N) y de fijación de complemento (FC).

Con respecto al tratamiento, el uso de corticoides, gammaglobulina endovenosa o transfusiones de plaquetas, no han demostrado acortar la duración o severidad de la trombopenia.

En cuanto a la reposición de volumen estudios comparativos no han demostrado ventajas en la reposición con coloides versus cristaloides y si el mayor costo asociado a los primeros<sup>13</sup>.

La mortalidad global es inferior al 1%, llega al 1-5% en el dengue hemorrágico no hospitalizado y hasta el 40% en el dengue con shock<sup>13,14</sup>. La disponibilidad de una vacuna efectiva contra el dengue es aún lejana (hay vacunas tetravalentes en fase 1 y 2 a virus vivos atenuados), por lo que la única alternativa existente en la actualidad para el control del dengue es mediante el control y eventual erradicación del vector<sup>1</sup>.

El dengue representa un reto para la salud pública en el mundo y a pesar de la amenaza que representa, no se han puesto en marcha medidas sólidas para la erradicación y control de la proliferación del vector, sumado a las pobres condiciones de insalubridad, urbanización y migraciones. Podemos presumir que el número de casos aumentará tanto en su forma clásica como hemorrágica o síndrome de shock del dengue, por lo que mientras no se implementen medidas destinadas a controlar y eliminar este tipo de infecciones emergentes, es imprescindible tener en mente que una historia clínica minuciosa que jerarquice la epidemiología es una herramienta efectiva para la lucha contra este flagelo.-



**Figura 1**



**Figura 2**



**Aedes aegypti**



## Referencias bibliográficas

1. Guzmán Tirado M, Kourí Flores G, Bravo Gonzalez J. La emergencia de la fiebre hemorrágica del dengue en las Américas. Reemergencia del dengue. Rev Cubana Med Trop 1999;51 (1):5-13.
2. Gubler D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clinical Microbiology Reviews 1998; 11(3):489-496.
3. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de caso: Dengue y Leptospirosis. Boletín Epidemiológico 2000; 21: 14-50.
4. Mostorino R, Rosas A, Gutiérrez V, Anaya E, Cobos M, García M. Manifestaciones clínicas y distribución geográfica de los serotipos del dengue en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2002; 19 (4).
5. Estado Plurinacional de Bolivia Ministerio de Salud y Deportes Situación epidemiológica del dengue. Parte Epidemiológico 2010 Año 4. N°17.
6. Díaz F, Martínez R, Villar L. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006; 26:22-30.
7. Pincus L, Grossman M, Fox L. The exanthem of dengue fever: Clinical features of two US tourists traveling abroad. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 308-316.
8. Larreal Y, Valero N, Estevez J, Reyes I, Maldonado M, Espina L y col. Alteraciones Hepáticas en Pacientes con Dengue. Invest. Clín 2005; 46: 169-178.
9. Singh R, Goyala O, Kaur Chhinab D, Goyala P, Kumarb R, Puric S. Liver function tests in patients with dengue viral infection. Dengue Bulletin 2008; 32:110-117.
10. Wahid S, Sansui S, Zawawi M, Ali R. A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classical dengue fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2000; 31(2): 259-263.
11. Nguyen T, Nguyen N, Tieu N. The impact of dengue fever on liver function. Res Virol 1997; 148 (4): 273-277.

12. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in Travelers. *N Engl J Med* 2005; 353:924-32.
13. Wills B, Dung N, Loan H, Tam D, Thuy T, Minh L et al. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 877-89.
14. Jelinek T. Dengue fever in international travelers. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 144-7.