

Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con dengue. Revisión de criterios diagnósticos

¹VIELMA, SILVANA; ¹MUÑOZ, MARITZA; ¹PÉREZ-LO PRESTI, SABERIO; TÈLLEZ, LUIS; ¹QUINTERO, BEATRIZ; ¹MOSQUEDA, NORAIDA; ²PINTO, ZAIDA; ²MORA MARÌA; ²SÁNCHEZ, MARÍA; ³DÍAZ, CAROLINA; ³HUBER, ANA.

¹Departamento de Microbiología y Parasitología Clínica. Laboratorio de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Estado Mérida, Venezuela. ²

Licenciados en Bioanálisis, Laboratorio de Salud Pública ULA-ULE.

³Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, estudiantes de la carrera de Medicina.

Recibido Mayo 2006 - Aceptado Noviembre 2006

RESUMEN

Para establecer criterios diagnósticos de Dengue es importante realizar una continua vigilancia de los hallazgos clínicos y de laboratorio. El objetivo de esta investigación fue establecer una correlación entre los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir caso Dengue y los hallazgos clínicos y de laboratorio de nuestros pacientes. Durante el año 2004, a 613 pacientes sospechosos de Dengue, provenientes del Estado Mérida, se les detectó anticuerpos del tipo IgM contra el virus del Dengue utilizando la técnica de Micro-ELISA. Las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas coinciden con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S); sin embargo, síntomas gastrointestinales y respiratorios se presentaron en alto número de casos, por lo que los mismos podrían ser de importancia para diagnosticar la enfermedad.

PALABRAS CLAVES

Dengue, síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales.

ABSTRACT

In order to establish diagnostic criteria for Dengue, it is very important to maintain a continuous surveillance over clinical and laboratory parameters. In this research, we established a correlation between the WHO's criteria and the clinical and laboratory findings of patients with diagnosis of dengue infection. During 2004, 613 patients were studied and tested for IgM antibodies against Dengue virus using a Micro-

Elisa technique. Even though our clinical and laboratory findings were similar to those established by WHO, we also found a high number of patients with gastrointestinal and respiratory symptoms. We propose that the above mentioned findings are added to the criteria for dengue diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral endemo-epidémica causada por cualquiera de los cuatro serotipos (DENV 1-4) de virus del dengue, miembro de la familia Flaviviridae, cuyo vector principal es el *Aedes aegypti* (Gubler, 1998). En la actualidad, el dengue es la enfermedad viral más importante transmitida por artrópodos, con un estimado de 100 millones de casos por año, 500.000 casos de dengue hemorrágico febril (DHF) y aproximadamente 24.000 muertes y 2,5 millones de personas en riesgo de contraer la infección (WHO,1997).

En Venezuela la tasa de infección ha aumentado en los últimos 13 años, manteniendo cifras relativamente constantes desde el año 2002, ocupando el tercer lugar en América Latina (1). Para el año 2004, el Estado Mérida ocupó el tercer lugar de endemicidad en el país con un total de 3.532 casos (MSDS,2005).

En el diagnóstico del dengue es importante contar con pautas clínicas y epidemiológicas que permitan la identificación oportuna y una conducta terapéutica adecuada (Castillo et al., 2001). Las pautas utilizadas para diagnosticar y clasificar el síndrome febril por dengue en nuestro país son las establecidas por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), basados en estudios realizados en población Tailandesa (Mairuhu et al., 2004). Esta clasificación define al dengue en cuatro entidades clínicas, ellas son: fiebre

indiferenciada, fiebre dengue (FD), dengue hemorrágico febril (DHF) y síndrome de shock dengue (SSD) (Mairuhu et al., 2004). Fiebre dengue se define como la aparición de fiebre asociada por lo menos a dos de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retrocular, mialgias, artralgias, erupción cutánea, y leucopenia. El síndrome de dengue hemorrágico febril (DHF) incluye además de la sintomatología anterior: trombocitopenia (plaquetas $<100.000\text{mm}^3$), hemoconcentración y manifestaciones hemorrágicas. Finalmente, el SSD cursa con alteraciones vasculares de tipo shock hipovolémico (Mairuhu et al., 2004).

En la epidemia actual de nuestro país, no hay estudios clínicos que definan cuáles son las manifestaciones clínicas y los parámetros de laboratorio que permitan realizar un diagnóstico presuntivo de dengue. Por lo tanto, este trabajo tuvo el objetivo de determinar la frecuencia de las manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio en pacientes con infección por el virus del dengue, además de establecer una correlación entre los parámetros establecidos por la Organización mundial de la Salud (O.M.S) para definir caso dengue, y los síntomas, signos y hallazgos de laboratorio encontrados en los pacientes infectados por el virus del dengue, definidos por la presencia de anticuerpos del tipo IgM contra el virus del dengue.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada

Se realizó una investigación de corte transversal, retrospectiva, en 613 pacientes con el diagnóstico clínico presuntivo de fiebre dengue evaluados en diversos centros asistenciales del estado Mérida entre diciembre 2003 y diciembre 2004. Sus datos personales, clínicos y de laboratorio fueron registrados en un formato *ad hoc* diseñado por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social para estos fines, el cual es utilizado rutinariamente en cada paciente sospechoso de dengue. Posterior a la obtención de los datos de cada paciente, se obtuvieron muestras de sangre venosa, que fueron recibidas en el Laboratorio de Salud Pública del Estado Mérida (ULA-ULE) y fueron incluidas como parte del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de dengue.

Detección de anticuerpos IgM contra el virus del dengue. Micro-ELISA

Cada muestra de suero fue sometida a la detección de IgM anti dengue, mediante un Ensayo de ultra micro ELISA tipo captura (UMELISA Dengue IgM plus Tecnosuma), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este método posee una sensibilidad de

97,3% y una especificidad de 97,5%. En placas previamente revestidas con Anti-IgM Humana, se colocaron 10 μl de las muestras diluidas y de los controles, evaluando las muestras por duplicados. Luego se incubaron por 30 minutos a 37 °C en cámara húmeda. A continuación, previo lavado por cuatro veces se le añadieron 10 μl del antígeno. Se incubaron las tiras 30 minutos a 37 °C en cámara húmeda, se lavaron las tiras de reacción y se adicionaron 10 μl de anticuerpos Biotinilados anti-dengue. Se incubó por 30 minutos a 37 °C y luego del lavado se añadieron 10 μl del conjugado marcado con estreptavidina e incubado por 30 minutos a 37 °C. Finalmente, 10 μl de sustrato fue aplicado en cada pozo e incubado a temperatura ambiente (en la oscuridad) por 30 minutos. Las absorbancias fueron obtenidas utilizando un espectofotómetro (Tecnosuma, Habana, Cuba) con filtro de 580 nm y los resultados se expresaron en UI/ml.

Análisis estadístico

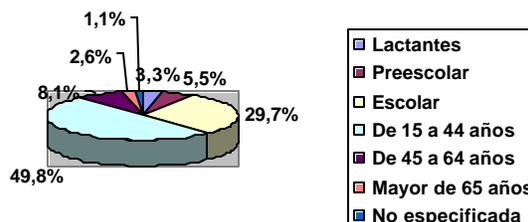
Todos los datos de los pacientes positivos a anticuerpos IgM anti-dengue fueron analizados utilizando el programa EPI - info versión 6 (disponible gratuitamente en la página www.cdc.org). Los datos clínicos fueron distribuidos en frecuencias y en datos de asociación.

RESULTADOS

De un total de 613 pacientes que asistieron a los distintos centros asistenciales con diagnóstico presuntivo de Dengue, el 45% (273/613 pacientes) fue positivo para la presencia de anticuerpos del tipo IgM contra el virus del dengue. Según el diagnóstico clínico inicial, el 71% (196/273) de los enfermos acudió con dengue clásico (DC), el 14,3% (39/273) tenía el diagnóstico de dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas y 2,2% fueron clasificados como dengue hemorrágico febril (datos no mostrados).

Entre los pacientes infectados, el 49,8% de la población se encontraba en el grupo etáreo comprendido entre 15 y 44 años (Gráfico 1) y el 50,9% de los pacientes correspondía al género sexo masculino.

Gráfico 1. Distribución por edad de pacientes con anticuerpos del tipo IgM positivos contra el virus del dengue. Venezuela, estado Mérida, 2004.



El análisis de los pacientes infectados basado en los síntomas presentados se observan en la Tabla 1. El 96% de los pacientes infectados presentaron síndrome febril (262/273) (Tabla 1). Adicionalmente, las otras manifestaciones clínicas más frecuentemente encontrados fueron cefalea (86,4%), mialgias (79,8%), artralgias (73,2%), dolor retro-ocular (71,6%) y erupción cutánea (54,8%). Mas de la mitad de los pacientes (59,2%) refirieron la ocurrencia de náuseas, vómitos y en algunos casos diarrea (23,7%). Igualmente, un tercio de los casos refirió la ocurrencia de síntomas del tracto respiratorio superior (tos, congestión nasal y odinofagia) (Tabla 1).

TABLA 1

Frecuencia de síntomas encontrados en los 273 pacientes con anticuerpos del tipo IgM positivos contra el virus del dengue. Venezuela, Estado Mérida, 2004.

Síntomas	Pacientes	Porcentaje (%)
Fiebre	262	96,0
Cefalea	236	86,4
Mialgias	217	79,8
Artralgias	199	73,2
Dolor retroocular	194	71,6
Náuseas y vómitos	161	59,2
Erupción cutánea	149	54,8
Tos	90	33,1
Congestión nasal	73	26,8
Odinofagia	70	25,9
Diarrea	64	23,7

En la tabla 2 se puede observar la distribución de frecuencia de los síntomas hemorrágicos ocurridos en los casos de dengue. Al menos la mitad de los casos (51,6%) presentaron alguna manifestación hemorrágica durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes fueron petequias (27%), gingivorragia (18,1%) y epistaxis (15,2%) (Tabla 2). Entre los individuos infectados, la prueba del torniquete fue positiva en el 26,4% (72/273 pruebas realizadas) de los casos (Tabla 2).

TABLA 2

Frecuencia de las principales manifestaciones hemorrágicas encontradas en los 273 pacientes infectados con el virus del Dengue. Venezuela, estado Mérida, 2004.

Manifestaciones hemorrágicas	Número	Porcentaje (%)
Petequias	73	27
Gingivorragia	49	18
Epistaxis	40	15
Hematuria	10	4
Melena	5	2
Hipermenorrea	2	1
Prueba del Torniquete positiva	70	26

En la Tabla 3 se observa la distribución de los resultados de laboratorio relevantes en los casos de pacientes infectados por el virus del dengue. Del total de pacientes estudiados, sólo en 241 pacientes se realizó la determinación de plaquetas (Tabla 3). El 53,1% (128/241) de los pacientes presentó valores de plaquetas inferiores a 100.000/mm³ (Tabla 3). Entre ellos, el 33,59% (43/128) tuvieron simultáneamente la prueba del torniquete positiva y el 58,5% tenían una relación Hematócrito/Hemoglobina mayor de 3, sugestivos de hemoconcentración (datos no mostrados). De los pacientes infectados a quienes se les realizaron sus pruebas de laboratorio (plaquetas, hemoglobina y hematocrito), el 58,3% (42/116) cumplieron con los cuatro criterios diagnósticos de DHF (fiebre mas dos síntomas, hemoconcentración, trombocitopenia y manifestaciones hemorrágicas) (datos no mostrados).

Solo 228/273 pacientes con serología positiva tuvieron reporte de los valores leucocitarios (Tabla 3). El 65,4% cursaron con leucopenia (cifras menores de 5000), mientras que el 4,4% (10/228) con leucocitosis (Tabla 3).

TABLA 3

Frecuencia de valores de laboratorio: leucocitos y plaquetas encontrados en pacientes infectados por el virus del Dengue. Venezuela, estado Mérida, 2004

Valores de laboratorio	Número	Porcentaje (%)
Leucocitos		
Menor a 5.000 cel/mm ³	149	65,4
Entre 5000 y 10.000 cel/mm ³	69	30,3
Más de 10.000 cel/mm ³	10	4,4
Total	228	100,0
Plaquetas		
Menor o igual a 100.000 cel/mm ³	128	53,1
Mayor o igual a 101.000 cel/mm ³	113	46,9
Total	241	100,0
Relación Hto/Hb		
Menor a 3	81	35,7
3 o Más	146	64,3
Total	227	100,0

Hto/Hb= relación Hematócrito/Hemoglobina

DISCUSIÓN.

La infección por el virus del dengue representa un problema de Salud Pública en países en vías de desarrollo. En Venezuela, esta enfermedad tiene un comportamiento endémico y en algunas regiones del país se ubica en situación de alerta epidemiológica. El diagnóstico clínico inicial es vital para establecer

medidas terapéuticas y tomar las medidas epidemiológicas necesarias para el control medioambiental y de contactos. Igualmente, el diagnóstico clínico inicial establece la necesidad de toma de muestras sanguíneas oportunas para el diagnóstico de laboratorio definitivo. Este trabajo tuvo como objetivo principal determinar el tipo de manifestaciones clínicas que ocurre en pacientes diagnosticados con la infección por el virus del Dengue y su relación con los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los resultados obtenidos demuestran que los síntomas que se presentaron en más del 70% los de pacientes fueron fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y dolor retro-ocular, estando éstos incluidos en los criterios de definición de caso dengue establecidos por OMS. Sin embargo, se puede destacar que algunos pacientes cursaron con otras manifestaciones clínicas, incluyendo náuseas-vómitos, diarrea, tos, congestión nasal y odinofagia que no se incluyen en los criterios OMS y que se presentaron en un representativo número de casos. El vómito fue la manifestación clínica gastrointestinal más frecuente (59,2%) en la población estudiada. En concordancia con otros estudios, la aparición de síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos tiene una frecuencia que varían entre 38,2% y 87% tanto en la población pediátrica como en adultos (Guzman y Kouri, 2003). Sin embargo, en otras poblaciones con características genéticas distintas, la frecuencia de aparición de náuseas y vómitos tuvo frecuencias tan bajas como 5,5% (Rodríguez et al., 2001). Otro grupo de pacientes presentaron alteraciones del tránsito intestinal resultantes en diarrea (24% de los casos), síntoma encontrado en otras poblaciones afectadas por el virus en baja frecuencia (entre 3,2% y 6%) (Rodríguez et al., 2001; Richards et al., 1997).

Otros síntomas frecuentes encontrados en nuestra población fueron los relacionados con el tracto respiratorio. Entre ellos, la tos fue un síntoma que estuvo presente en una frecuencia del 33,1% de la población estudiada. En países como Cuba e Indonesia, se ha encontrado que la tos está presente entre 11,6% a 39,1% de pacientes infectados con el virus del dengue en diversas epidemias (Richards et al., 1997; Vargas et al., 2001). Es de considerar que en estos estudios donde las cifras han sido bajas, difieren del nuestro, especialmente por el reducido número de pacientes analizados. Es interesante resaltar que otros síntomas respiratorios superiores tales como congestión nasal y odinofagia, se encontraron en un tercio de los pacientes estudiados (26,8% y un 25,9% respectivamente), síntomas muy poco reportados en otras publicaciones.

Uno de los hallazgos comunes encontrados entre

los pacientes infectados por el virus del dengue es la ocurrencia de leucopenia y trombocitopenia moderadas (Solomon y Mallewa, 2001). En la población estudiada se encontró que el 69,2% de los casos cursaron con leucopenia, mientras que más de la mitad (54,8%) de los pacientes tenían valores de plaquetas por debajo de 100.000/mm³.

Se puede concluir que en la epidemia actual causada por los serotipos virales del dengue, los pacientes cursan con cuadros clínicos que en su mayoría corresponden con los establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Interesantemente, nuestros enfermos cursan con síntomas y signos del tracto respiratorio superior y abdominales que no están incluidos en los criterios de diagnóstico presuntivo de dengue. Por ello se sugiere hacer estudios futuros para evaluar la inclusión de los mismos en los lineamientos para la definición de caso dengue en la epidemia actual de nuestro Estado y posiblemente extrapolarlos al resto del país.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en el grupo de pacientes con serología positiva para dengue fueron fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y dolor retro-ocular, los cuales coinciden con los criterios establecidos por la O.M.S. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes en el grupo de pacientes con dengue fueron trombocitopenia y leucopenia. Los síntomas gastrointestinales y respiratorios se presentaron en un número no despreciable de casos, por lo que consideramos que los mismos deben ser tomados en cuenta a los efectos de plantear esta posibilidad diagnóstica.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por los Proyectos Fonacit G-2005000821 y CDCHT-ULA (M841-0507A).

A la Corporación de Salud del Estado Mérida y al Instituto Nacional de Higiene.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Gubler DJ. 1998. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Review* 11:480-496.

World Health Organization. 1997. *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. 2nd ed. Geneva.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2005. *Boletín Epidemiológico Semanal*. Semana epidemiológica N° 52, Venezuela.

Castillo Z., Sánchez M., Castillo Y., Maure T.,

Hernández M., Cancini L. Dolor abdominal en pacientes con Dengue Hemorrágico. 2001. Revista de la Sociedad Venezolana de Infectología. 47.

Mairuhu ATA., Wagenaar J., Brandjes DPM., Van Gorp ECM. 2004. Dengue: an arthropod-borne disease of global importance. European Journal of Clinical Microbiological Infectious Diseases. 23:425-433.

Guzman MG., Kouri G. 2003. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. Journal of Clinical Virology. 27:1-13.

Rodríguez Arias O., Perez Perez A., Despaigne Bicet A., Irarragiri Dorado CA. 2001. Caracterización de pacientes con diagnóstico presuntivo de dengue en el

brote epidémico del año 1997. Revista Cubana de Medicina Tropical. 53:24-27.

Richards AL., Bagus R., Baso SM., Follows GA., Tan R, Graham RR. 1997. The first reported outbreak of Dengue Hemorrhagic fever in Irian Jaya, Indonesia. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 57:49-55.

Vargas Caballero ME., Aguirre Portuondo TM., Palacios Serrano H. 2001. Clinical features of dengue fever in children during the outbreak in Santiago de Cuba. Revista Cubana de Medicina Tropical. 53:20-23.

Solomon T., Mallewa M. 2001. Dengue and Other Emerging Flaviviruses. Journal of Infection. 42:104-115.