Indicadores tempranos de gravedad en el dengue

Fredi Alexander Díaz-Quijano[a], Ruth Aralí Martínez-Vega[a] y Luis Ángel Villar-Centeno[b]

[a]Centro de Investigaciones Epidemiológicas. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander (UIS).
[b]Profesor asociado de la Escuela de Medicina de la UIS. Bucaramanga. Colombia.

OBJETIVO. Identificar los marcadores clínicos de gravedad en el dengue, diferentes a hemorragias mayores.
DISEÑO. Estudio de corte transversal.
POBLACIÓN Y MÉTODOS. Pacientes con diagnóstico de dengue que ingresaron durante el período 1993-1998 en hospitales de Santander (Colombia). Al ingreso, o durante su estancia, se clasificaron los casos de dengue hemorrágico (DH) o dengue clásico (DC). Se registraron los hallazgos clínicos, diferentes a hemorragias mayores, encontrados en urgencias y durante la primera evaluación hospitalaria. Se evaluó la asociación entre estos hallazgos y el desenlace de DH.
RESULTADOS. Se incluyó a 891 pacientes (DC: 420, DH: 471). Hubo asociación entre DH y un registro en el ingreso de vómito (*odds ratio* [OR]: 1,89; intervalo de confianza del 95 % [IC 95%]: 1,37-2,6; p = 0,0001); hemorragia gingival (OR: 1,55; IC 95%: 1,11-2,18; p = 0,01); epistaxis (OR: 1,78; IC 95%: 1,28-2,48; p = 0,001); hepatomegalia (OR: 2,56; IC 95%: 1,61-4,07; p < 0,0001); hematuria microscópica (OR: 2,33; IC 95%: 1,36-4; p = 0,002), y exantema (OR: 1,36; IC 95%: 1,04-1,77; p = 0,02). Los valores de hematócrito tomados en urgencias y en el primer día de hospitalización fueron significativamente más elevados en el grupo con DH (p < 0,001, en ambas observaciones). En un análisis multivariado, el hematócrito de urgencias de los pacientes con DH superó al de aquellos con DC, independientemente de las otras variables estudiadas (diferencia: 3,65; IC 95%: 2,81-4,49).
CONCLUSIÓN. Se evidencia una asociación entre los hallazgos clínicos tempranos diferentes a hemorragias mayores y DH. Estos resultados deben evaluarse en un estudio de cohortes.

Palabras clave: **Dengue. Hematócrito. Gravedad. Hemorragias. Síntomas gastrointestinales.**

Early indicators of severity in dengue virus infection

OBJECTIVE. To identify clinical markers of severity in dengue, different from those of major hemorrhage.
DESIGN. Cross-sectional study.
POPULATION AND METHODS. Patients with a diagnosis of dengue infection admitted to hospitals in Santander (Colombia) during the years 1993 to 1998 were studied. On admittance or during hospitalization, patients were classified as cases of dengue hemorrhagic fever (DHF) or dengue fever (DF). Clinical findings differing from those of major hemorrhage were recorded in the emergency room and during the first assessment at hospitalization. The association between these findings and the outcome of DHF were evaluated using univariate and multivariate analyses.
RESULTS. 891 patients (DF: 420; DHF: 471) were included in the study. Associations were found between DHF and the following signs and symptoms: vomiting (OR: 1.89; 95% CI: 1.37-2.6; *p* = 0.0001); gingival hemorrhage (OR: 1.55; 95% CI: 1.11-2.18; *p* = 0.01); epistaxis (OR: 1.78; 95% CI: 1.28-2.48; *p* = 0.001); hepatomegaly (OR: 2.56; 95% CI: 1.61-4.07; *p* < 0.0001); microscopic hematuria (OR: 2.33; 95% CI: 1.36-4; *p* = 0.002); and rash (OR: 1.36; 95% CI: 1.04-1.77; *p* = 0.02). The hematocrit in the emergency room and on the first day of hospitalization was significantly higher in the group with DHF (*p* < 0.001, in both observations). On multivariate analysis, the hematocrit from DHF patients obtained in the emergency room was higher than that from DF, independently of the other relevant variables (difference: 3.65; 95% CI: 2.81-4.49).
CONCLUSION. Under the study conditions, there was an association between early clinical findings and DHF. These results must be evaluated in a cohort study.

Key words: **Dengue. Hematocrit. Severity. Hemorrhages. Gastrointestinal symptoms.**

Introducción

La infección por el virus del dengue es la arbovirosis más frecuente en el mundo, con una alta incidencia en Asia, África, América Central y del Sur. Además, también se ha descrito en países europeos como una enfermedad de los viajeros a zonas endémicas[1].

Se estima que anualmente se producen cerca de 100 millones de infecciones por el virus del dengue, principalmente en las áreas tropicales y subtropicales infestadas por sus vectores, las especies de mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Entre 1956 y 1989, más de 2,5 millones de casos de dengue hemorrágico (DH) con 42.751 muertes asociadas fueron comunicados a la Organización Mundial de la Salud (OMS)[2]. La incidencia de esta enfermedad en

Correspondencia: Dr. F.A. Díaz-Quijano.
Centro de Investigaciones Epidemiológicas. Facultad de Salud UIS.
Ctra. 32, n.º 29-31, tercer piso. Bucaramanga. Colombia.
Correo electrónico: fre_diazq@yahoo.com

Manuscrito recibido el 28-10-2004; aceptado el 22-2-2005.

Colombia ha sido fluctuante con tendencia al incremento, y sólo en el primer semestre de 2003, se han llegado a notificar 28.065 casos de dengue clásico (DC) y 2.500 de DH en todo el país[3].

Existen cuatro serotipos del virus, cada uno con la capacidad de infectar y generar una enfermedad de amplio espectro clínico. Se ha propuesto que las infecciones secundarias y las ocasionadas por cepas más virulentas podrían ser factores de riesgo para desarrollar las formas más graves del dengue[1].

La mayoría de los individuos que enferman por virus del dengue finalmente sufren DC, una condición febril autolimitada[4]. Sin embargo, una proporción variable de pacientes evolucionan hacia DH, que se caracteriza por hemorragias espontáneas, disminución del recuento de plaquetas y signos de extravasación del plasma como aumento del hematócrito debido a la hemoconcentración[5]. En su forma más grave, el DH se caracteriza por la aparición de hipotensión y shock; condición clínica asociada a una mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad[6,7].

Debido a sus características clínicas y riesgo implícito para la salud del paciente, las formas graves de esta enfermedad requieren idealmente tratamiento hospitalario. Sin embargo, la identificación de estos pacientes suele hacerse de forma tardía ya que el DH en su inicio cursa como un síndrome febril agudo inespecífico, similar al de las formas leves del dengue[8]. Aunque algunos estudios relacionan la gravedad principalmente con la aparición de hemorragias masivas, es sabido que pacientes con hemorragias menores, o incluso sin hemorragias, pueden evolucionar hacia cuadros clínicos de dengue con hipotensión y shock[7,9].

La identificación de indicadores clínicos y de laboratorio asociados con la gravedad de esta enfermedad puede ser una herramienta valiosa en la atención oportuna de las complicaciones. El propósito de este estudio es determinar los hallazgos (diferentes a hemorragias mayores), detectados en la consulta inicial o en el primer día de hospitalización, que están relacionados con la gravedad del dengue.

Métodos

Diseño

Estudio observacional analítico de corte transversal.

Población de estudio

Pacientes que consultaron a los hospitales de Santander (Colombia), notificados a la Secretaría de Salud departamental durante el período de octubre de 1993 hasta abril de 1998, con evidencia clínica y serológica de infección aguda por el virus del dengue. La información se obtuvo del registro clínico realizado en el momento de la toma de la muestra de sangre para el estudio serológico. Esta ficha incluye los síntomas, signos y pruebas de laboratorio presentes hasta el diligenciamiento de la misma.

Criterios de inclusión

1. Síndrome febril agudo compatible con diagnóstico clínico de dengue.
2. Una prueba serológica positiva (IgM específica para dengue).
3. Información clínica y de laboratorio que permita la clasificación de la gravedad de la enfermedad.

Definiciones de las categorías clínicas

Se consideraron casos de DH en aquellos pacientes con síndrome febril agudo, manifestaciones hemorrágicas (espontáneas o bien una prueba de torniquete positiva), un recuento de plaquetas inferior a 100.000/µl y evidencia de extravasación plasmática demostrada por uno de los siguientes hallazgos: evidencia de hemoconcentración (viraje del hematócrito ≥ 10%), derrame pleural, ascitis, edemas, hipotensión o presencia de un hematócrito mayor de 50%[5,10-12].

Los pacientes con infección aguda por el virus del dengue, que no reúnen criterios clínicos para ser incluidos en la categoría de DH, se clasificaron como casos de DC.

Pruebas de laboratorio

Se realizaron pruebas serológicas de inmunoanálisis enzimático para la detección de IgM específica contra el virus del dengue en muestras de suero obtenidas después del quinto día de enfermedad. Mediante la realización de cuadros hemáticos en la atención inicial de urgencias y durante los siguientes 3 días de hospitalización se determinaron los valores del hematócrito, recuento de plaquetas y leucocitos de cada día.

Almacenamiento de los datos y análisis estadístico

La información demográfica, clínica y serológica de los pacientes se almacenó en una base de datos electrónica (Microsoft Excel'97, Microsoft Corp.). Las definiciones de cada presentación clínica fueron aplicadas en esta base de forma sistemática a todos los pacientes.

El análisis de los datos se adelantó utilizando el paquete estadístico Stata versión 5.0 (Stata Corp.). Se estimó la asociación entre los hallazgos clínicos (vómito, hepatomegalia, hemorragias menores, etc.) y el diagnóstico de DH mediante la prueba de chi cuadrado. Adicionalmente, estas asociaciones se evaluaron en un modelo de regresión logística que también incluyó las variables de sexo, edad (> 15 años) y tiempo de evolución de los síntomas (> 4 días).

Para el estudio comparativo de las variables continuas (valores de hematócrito, recuento de plaquetas y leucocitos) se empleó la prueba t de Student. Posteriormente se realizó un análisis multivariado utilizando un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre el hematócrito como variable de interés y el DH como desenlace. En este modelo se incluyeron variables de sexo, edad, tiempo de evolución de los síntomas y aquellas que por su relevancia clínica y/o su asociación mostrada en el análisis bivariado podrían estar relacionadas con el desenlace.

Resultados

En total se obtuvo información de 1.119 pacientes. Las pruebas de IgM específica para dengue se realizaron en 904 pacientes, y fue positiva en 891 de ellos (420 con DC y 471 con DH). Sólo se incluyó a este último grupo (IgM positivos) en el análisis de datos.

De los 891 pacientes, 790 contaban con al menos dos hematócritos. El cumplimiento del criterio de extravasación de plasma en los demás se basó en la presencia de alguno de los otros signos descritos en la definición de DH.

De los hallazgos clínicos detectados en Urgencias, el vómito, la hemorragia gingival y la nasal, el hígado palpable por debajo de la parrilla costal, la hematuria microscópica, y el exantema estuvieron asociados con DH en el análisis bivariado. Estas asociaciones se sostienen en el análisis multivariado, con excepción de las observadas para exantema y hemorragia nasal (tabla 1).

El recuento de plaquetas tomado durante la valoración inicial fue significativamente más bajo en los pacientes con DH, quienes mostraron un valor promedio de 64.647/µl (intervalo de confianza del 95% [IC 95 %]: 59.687-69.607) frente a un promedio de 109.375/µl (IC 95%: 102.924-

TABLA 1. **Correlación entre los hallazgos clínicos detectados en urgencias y dengue hemorrágico**

Manifestación clínica	Análisis bivariado			Análisis multivariado*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Vómito	1,89	1,37-2,6	0,0001	1,88	1,27-2,77	0,002
Hemorragia gingival	1,55	1,11-2,18	0,01	1,71	1,12-2,62	0,01
Hemorragia nasal	1,78	1,28-2,48	0,001	1,42	0,94-2,16	0,10
Hepatomegalia	2,56	1,61-4,07	0,0001	2,30	1,34-3,96	0,002
Hematuria microscópica	2,33	1,36-4	0,002	2,46	1,38-4,38	0,002
Exantema	1,36	1,04-1,77	0,02	1,1	0,79-1,52	0,57

*Se incluyeron todas las variables del análisis univariado junto con sexo, edad (> 15 años) y tiempo de evolución de los síntomas (> 4 días).
OR: *odds ratio;* IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

115.826) de los casos de DC (p < 0,0001). El recuento de leucocitos tomado al ingreso no fue estadísticamente diferente entre los grupos de pacientes evaluados.

Durante la atención, el valor promedio del hematócrito más alto en los pacientes con DC fue del 45% (IC 95%: 43,3-46,7), significativamente más bajo (p = 0,0001) que el del grupo con DH, que tuvo un promedio del 48,4% (IC 95%: 47,8-49,1). El hematócrito tomado en urgencias de los pacientes clasificados como DH fue significativamente más alto que el de aquellos con DC (p < 0,0001). De forma similar, el valor del primer hematócrito tomado durante la hospitalización, también fue estadísticamente diferente (p = 0,0001) entre ambos grupos (tabla 2).

El análisis de regresión lineal múltiple reveló que las diferencias encontradas entre el hematócrito inicial de los pacientes con DC y DH fueron independientes de las otras variables clínicas evaluadas. Así, los pacientes con diagnóstico de DH exhibieron en promedio un hematócrito inicial de 3,7% (IC 95%: 2,8-4,5) mayor que el de los pacientes con DC (p < 0,001), independientemente del sexo, la edad (> 15 años), el tiempo de enfermedad (> 4 días) y la presencia de manifestaciones tempranas como vómito, hepatomegalia, exantema y hemorragias menores. Esta diferencia se mantuvo para el hematócrito tomado el primer día de hospitalización (tabla 3).

Discusión

Como resultado de la pérdida de volumen plasmático, en el DH, un hematócrito elevado suele ser una anormalidad detectable, y un viraje del mismo se considera un criterio diagnóstico de esta complicación[12,13]. No obstante, para la identificación de este cambio se requiere de la cuantificación de un hematócrito previo (o posterior) con el fin de obtener un valor como línea de base; éstos generalmente no se encuentran disponibles, lo cual dificulta la identificación del fenómeno y retarda el diagnóstico de DH[13,14]. Estudios realizados en la India con pacientes pediátricos han señalado que un hematócrito elevado aislado podría ser un criterio diagnóstico de DH; sin embargo, la dificultad que introduce la prevalencia de anemia en cada población afecta a la determinación de un punto de corte como valor absoluto[13,15].

En el presente estudio, al comparar los grupos de pacientes con DC y DH, se observan diferencias entre las cifras de hematócrito obtenido en la primera valoración de los servicios de urgencias, que permanecen independientemente del efecto de variables que influyen en el valor del hematócrito, como son la edad, el sexo y el tiempo de evolución de la enfermedad (tabla 3).

Aunque un hematócrito alto superior al 50% también se acepta como signo del criterio de extravasación plasmática y forma parte de la definición de DH[12], su valor como factor pronóstico de la enfermedad debe validarse en un es-

TABLA 2. **Correlación entre los valores iniciales de hematócrito y el diagnóstico de dengue hemorrágico**

Momento de la prueba	DC (n = 414)	DH (n = 459)	p
Urgencias:			
Promedio	42,4	46,6	< 0,0001
(IC 95%)	(41,9-42,9)	(45,9-47,3)	
Primer día de hospitalización:			
Promedio	42,5	44,3	0,0007
(IC 95%)	(42-43,1)	(43,4-45,1)	

DC: dengue clásico; DH: dengue hemorrágico; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 3. **Determinantes de un hematócrito elevado en pacientes con dengue***

Variable	Hematócrito en urgencias		Primer día de hospitalización	
	Diferencia (IC 95%)	p	Diferencia (IC 95%)	p
Sexo masculino	4,21 (3,4-5,01)	< 0,001	5,13 (4,31-5,94)	< 0,001
Edad > 15 años	4,12 (3,25-4,99)	< 0,001	3,7 (2,81-4,59)	< 0,001
Tiempo de enfermedad > 4 días	1,06 (0,23-1,89)	0,01	0,55 (–0,28 a 1,38)	0,2
DH	3,65 (2,81-4,49)	< 0,001	1,92 (1,06-2,78)	< 0,001

*Esta tabla resume el análisis de regresión lineal múltiple. Las manifestaciones clínicas descritas en la tabla 1 también fueron incluidas en este modelo, pero no se asociaron a diferencias en el hematócrito.
IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; DH: dengue hemorrágico.

tudio de cohortes a partir de pacientes que no hayan desarrollado este desenlace.

Con relación a las manifestaciones clínicas, se ha documentado que en los comienzos del DH son más pronunciados la náusea y el vómito[10]. Como su posible causa se ha descrito que se producen múltiples hemorragias petequiales en la mucosa gastrointestinal[8], las cuales generan irritación de la misma y hacen que el paciente experimente tales síntomas. En el presente estudio el vómito muestra una prevalencia significativamente mayor en los pacientes con DH, con independencia de las otras variables clínicas (tabla 1).

Así mismo, algunos autores consideran la hepatomegalia como un signo premonitorio de DH[10]. Entre los mecanismos propuestos se encuentra una hepatitis subictérica, con necrosis de hepatocitos y aparición de células de Kupffer junto con la formación de cuerpos de Councilman, similares a los observados en la fiebre amarilla[8]. En algunos casos, la percepción de un hígado aumentado de tamaño se debe a un desplazamiento del mismo, secundario a la acumulación de líquidos extravasados por el aumento en la permeabilidad capilar, lo que implica una presentación más grave del DH[9].

La presencia de hepatomegalia puede variar de una epidemia a otra, lo cual puede sugerir que la cepa y/o el serotipo del virus puede influir en ello[16]. En nuestro estudio, el hallazgo de un hígado palpable fue significativamente más habitual en aquellos casos con DH, lo cual indica la importancia de su búsqueda en las valoraciones iniciales de aquellos pacientes con sospecha de dengue.

Algunas manifestaciones hemorrágicas menores, como las hemorragias gingival y nasal, y la hematuria microscópica, estuvieron estadísticamente asociadas al cuadro de DH. Estos hallazgos reflejan, a su vez, una alteración de la hemostasia, resultado de la interacción de múltiples factores[15,17-21]. Sumado a la trombocitopenia, en la génesis del DH se liberan sustancias procoagulantes y fibrinolíticas que conducen al agotamiento de los factores de la coagulación; también se ha descrito una disfunción plaquetaria con disminución de su agregación por efecto del difosfato de adenosina[20,21]. En consecuencia, en el DH existe un deterioro de los mecanismos homeostáticos que genera hemorragias menores, las cuales se mostraron en este estudio como potenciales indicadores tempranos de gravedad.

Como conclusión, cabe decir que los resultados expuestos en este artículo indican una fuerte asociación entre un hematócrito alto tomado en la primera valoración y el desarrollo de DH, con independencia de otros factores clínicos. Esto sugiere que el primer hematócrito puede ser un parámetro importante en la toma de decisiones clínicas tempranas. Por otra parte, se observa que otros hallazgos detectados en la evaluación inicial del servicio de urgencias, tales como hepatomegalia, vómito y hemorragias menores, están asociados de forma notable a pacientes con DH, lo que parece sugerir un potencial valor de estos signos como indicadores tempranos de gravedad. Su valor pronóstico deberá ser confirmado en un estudio de cohortes.

Agradecimientos

En la obtención de la información clínica se contó con el apoyo de la Oficina de Epidemiología del Servicio Seccional de Salud del Departamento.

Bibliografía

1. Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U. Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. J Pediatr. 1997;131:516-24.
2. Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. World Health Stat Q. 1992;45:292-8.
3. SIVIGILA. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica. Número 26 (Junio 22-28) 2003. URL disponible en: www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/BOLE26_03.pdf
4. Guzmán MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vázquez S, Morier L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. Am J Trop Med Hyg. 1990;42:179-84.
5. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington: Publicación Científica; 1995;548:110.
6. Ramírez-Ronda C, García CD. Dengue in the western hemisphere. Infect Dis Clin North Am. 1994;8:107-29.
7. Guzmán MG, Kouri G, Morier L, Soler M, Fernández A. Casos mortales de dengue hemorrágico en Cuba, 1981. Bol Of Sanit Panam. 1984;97:111-7.
8. Henchal EA, Putnak R. The dengue viruses. Clin Microbiol Rev. 1990;3:376-96.
9. González G, Méndez A. Dengue, espectro clínico. Tribuna Médica. 1999;99: 203-18.
10. Díaz CFJ. Infecciones por arbovirus y rubéola. En: Vélez H, Borrero J, Restrepo J, Rojas W, editores. Enfermedades infecciosas. 5.ª ed. CIB; 1999. p. 688-94.
11. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vomdam AV. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Lancet. 1998;352:971-7.
12. Rigau-Pérez JG, Bonilla GL. An evaluation of modified case definitions for the detection of dengue hemorrhagic fever. Puerto Rico Association of Epidemiologists. P R Health Sci J. 1999;18:347-52.
13. Gomber S, Ramachandran VG, Kumar S, Agarwal KN, Gupta P, Gupta P, et al. Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever: a reappraisal. Indian Pediatr. 2001;38:477-81.
14. Aikat BK, Konar NR, Banerjee G. Hemorrhagic fever in the Calcutta area. Indian J Med Res. 1964;152:660-75.
15. Narayanan M, Aravind MA, Thilathammal N, Prema R, Rex CS, Ramamurty N. Dengue fever epidemic in Chennai: a study of clinical profile and outcome. Indian Pediatr. 2002;39:1027-33.
16. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998; 11:480-96.
17. Tripathi BK, Gupta B, Sinha RS, Prasad S, Sharma DK. Experience in adult population in dengue outbreak in Delhi. J Assoc Physicians India. 1998;46: 273-6.
18. Bethell DB, Gamble J, Loc PP, Dung NM, Chau TTH, Loan HT, et al. Non-invasive measurement of microvascular leakage in patients with dengue hemorrhagic fever. Clin Infect Dis. 2001;32:243-53.
19. Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, Wig N, Handa R. Validity of tourniquet test in dengue hemorrhagic fever. J Assoc Physicians India. 1999;47:203-4.
20. Nimmanniyanita S. Dengue hemorrhagic fever; diagnosis and management. En: Gubbler DJ, Kuno G, editores. Dengue and dengue hemorrhagic. Walliford: CAB International; 1997. p. 133-45.
21. González G, Méndez A. Dengue hemorrágico en niños. Estudio de la epidemia de 1992 en Bucaramanga. Pediatría. 1994;29:33-41.