

INFECTOLOGIA

EVENTOS HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS AL DENGUE

Marianela Trejos Herrera*
Olga M. González Calvo*

SUMMARY

Dengue fever is an infectious disease transmitted by mosquitoes and characterized by fever, articular and muscular pains, lymphadenopathy and rash. It is caused by a flavivirus probably can be found in all body tissues, but it has a special affinity for parenchymal tissues and for capillary endothelium. Due to the action of its toxins, it produces degenerative and hemorrhagic cellular alterations. Dengue hemorrhagic fever occurs in the people with heterologous antibodies to dengue either passively acquired or endogenously produced. Even though the initial symptoms resemble classic dengue fever, the patient's status worsens suddenly and is accompanied by

hypoproteinemia, thrombocytopenia and prolonged coagulation times.

Key words: Classic dengue, hemorrhagic dengue physiopathology, macrophage dysfunction.

INTRODUCCION

El Dengue es una enfermedad endémica, de zonas tropicales y subtropicales, en regiones que se encuentran por debajo de los 1800 metros sobre el nivel del mar. En América Central su introducción se da desde 1977, y en Costa Rica se han registrado varias epidemias de Dengue Clásico, siendo las zonas costeras las más afectadas, sobre todo el Pacífico Central. La infección por el virus del dengue puede expresarse de dos formas diferentes: la fiebre por dengue clásico, de curso

benigno, que se observa con mayor frecuencia en adolescentes y adultos y la forma grave o dengue hemorrágico, que afecta con mayor frecuencia a niños, llevando en los casos más severos a shock y/o muerte (7,8). Como en la mayoría de las situaciones en salud, las pautas para el diagnóstico y tratamiento de los casos de dengue, se fundamentan en una adecuada evaluación clínica. Como consecuencia de las limitaciones de tiempo, debe considerarse que los análisis específicos del laboratorio han de ser utilizados fundamentalmente para la confirmación del diagnóstico, para la exclusión de otras posibles etiologías y para la vigilancia epidemiológica del dengue sin detrimento del tratamiento inmediato y oportuno que los pacientes deben recibir en el caso de fundamentada sospecha clínica. Es

* Laboratorio Clínico, Hospital San Carlos

GRADOS DEL DENGUE HEMORRÁGICO

GRADO I: Fiebre, hepatomegalia, hemoconcentración, relación Hto/Hb=3,5 edemas, trombocitopenia, torniquete (+).

GRADO II: Lo anterior más hemorragias espontáneas

GRADO III: Lo anterior más signos de shock reversible: palidez, sudoración, frialdad distal, angustia o delirio, estrechamiento del pulso, taquicardia. Aumento de la frecuencia respiratoria dolor torácico, dolor abdominal, vómitos.

GRADO IV: Shock irreversible: facies de muerte, cianosis distal, hipotermia, copoalso circulatorio, signos de deshidratación, acidosis, CID, coma.

Hallazgos de laboratorio: Los más característicos son:

- Plaquetas menos de $100.000/\text{mm}^3$.
- Hematocrito aumentado en el 20% o más.
- El cómputo de células blancas es variable, puede variar de leucopenia inicial a moderada leucocitosis después del cuarto día. Es frecuente encontrar linfocitosis con linfocitos atípicos
- Sangre oculta en heces.
- Pruebas de coagulación alteradas. Niveles disminuidos de algunos factores de coagulación (II, V, VII, IX y XII). Los niveles disminuidos de fibrinógeno están relacionados con su consumo aumentado. Pueden encontrarse Productos de Degradación de la Fibrina (7-8-3-2-5-1)

Hallazgos en médula ósea:

- Depresión de carácter moderado en los primeros días de la enfermedad, a expensas de las células eritroides y granulocíticas, megacariocitos permanecen normales en número y aspecto.
- A partir del cuarto día la celularidad se ve aumentada, ya en pleno período trombocitopénico, con megaca-

riocitos aumentados en número.

c. Al 6^o y 8^o día de la enfermedad se encuentra integridad de los sistemas granulocítico y eritropoyético, así como hiperplasia megacariocítica en el 60% de los pacientes (8).

Patogénesis de la FHD/SSD

Los siguientes cambios fisiopatológicos ocurren:

- Desorden en hemostasia el cual involucra tres factores principales: cambios vasculares, trombocitopenia y coagulopatía.

- ♦ *Cambios vasculares:* Hay aumento de la permeabilidad vascular, dada por la pérdida de plasma a partir del compartimento vascular. Esto resulta en hemoconcentración hipotensión y otros signos de shock cuando la pérdida de plasma llega a ser crítica (7-8-3-5-1)

- ♦ *Trombocitopenia:* La trombocitopenia no parece deberse a disminución de la producción, sino a un aumento de la destrucción periférica. Los trastornos plaquetarios que se observan en esta enfermedad son consecuencia, además de la coagulación intravascular diseminada (CID), del daño plaquetario por el virus, in-

munocomplejos circulantes y anticuerpos antiplaquetarios. También existe una disfunción en la regulación trombopoyética, ya que no hay elevación de los niveles de trombopoyetina ante el estímulo que significa la trombocitopenia. Este fenómeno ha tenido carácter transitorio y se le considera como consecuencia del daño al tejido linfóide, ya que los macrófagos como los linfocitos son capaces de influir en la hemopoyesis (7-8). Otras alteraciones plaquetarias encontradas son: (7).

- Disminución de la agregación plaquetaria
- Trastornos de la disponibilidad del Factor 3 plaquetario
- Aumento de la Betatromboglobulina y del factor 4 plaquetario

- **Coagulopatías:** Con respecto a la coagulación se presentan las siguientes alteraciones (7):

- ♦ disminución del fibrinógeno
 - ♦ disminución de otros factores de la coagulación
 - ♦ Coagulación intravascular diseminada
 - ♦ El mecanismo fibrinolítico se ve afectado por la disminución de plasminógeno aumento de PDF y aumento de PAI -2

- Disminución de la población T₄ e incremento de la T₈, con la consiguiente alteración de la relación T₄/T₈. El Dengue disminuye selectivamente las subpoblaciones de linfocitos T responsables de las funciones cooperadora y efectora y respeta las células T supresoras (8).

- En la fisiopatología de la FHD/SSD se ha considerado al monocito como la célula en la cual se produce la in-

munoamplificación pues en su interior se multiplicaría el virus una vez que éste hubiera penetrado por el receptor Fc en forma de inmunocomplejo asociado a un anticuerpo heterotípico. También el monocito una vez activado es capaz de activar el complemento, liberar proteasas, tromboplastina y un “factor de permeabilidad vascular” capaz de inducir shock, cuya naturaleza exacta se desconoce (posibilidad de que sean leucotrienos u otros eicosanoides (6-9-4). Figuras 2 y 3

CONCLUSIONES

La infección por el virus del dengue puede expresarse de dos formas diferentes: la fiebre por dengue clásico, de curso benigno y la forma grave o hemorrágica que se caracteriza fundamentalmente por un síndrome de permeabilidad vascular agudo manifestaciones hemorrágicas y por ir acompañada del llamado Síndrome de choque por dengue. Se ha demostrado que la infección por dengue está relacionada fundamentalmente en el sistema mononuclear fagocítico. El virus se combina con el anticuerpo formando un complejo que facilita su incorporación y ulterior replicación en el fagocito mononuclear. Estas células infectadas liberan una serie de sustancias que son las responsables del desarrollo de las manifestaciones fisiopatológicas del dengue. Las anomalías hematológicas más comunes durante FHD/SCD son un aumento de más de 20% en el hematocrito (hemoconcentración), trombocitopenia y leve leucocitosis con presencia de linfocitos atípicos, tiempo de sangrado prolongado y alteración en los



Fig.2 Fisiopatología del Dengue Hemorrágico

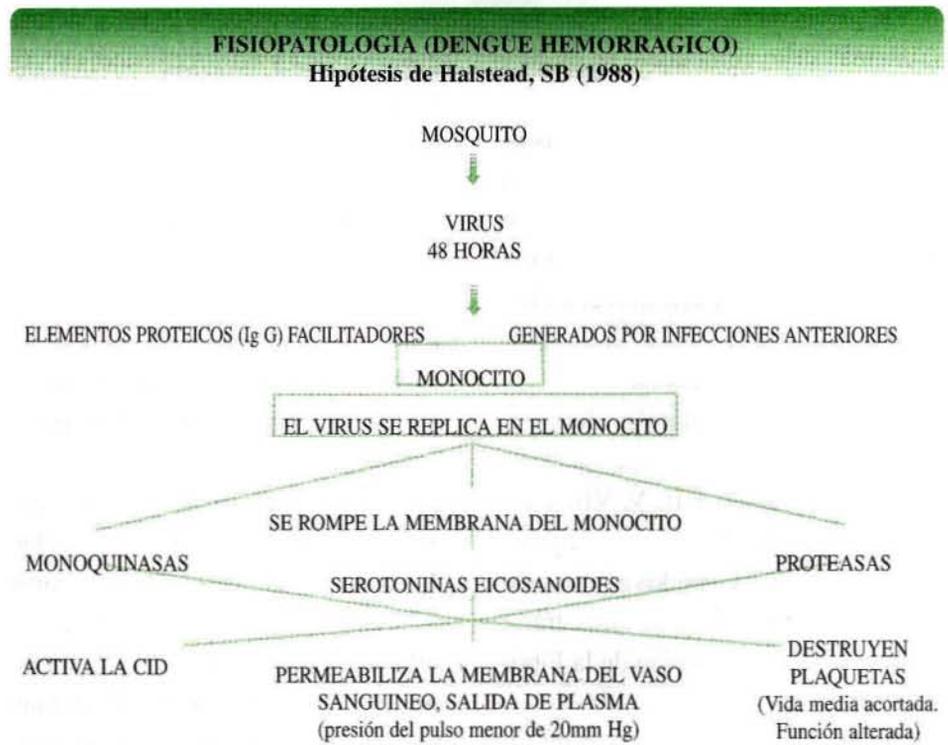


Fig. 3 Halstead SB. Science 1988; 239:476-9

tiempos de coagulación niveles de fibrinógeno anormales y productos de fibra aumentados.

RESUMEN

El dengue es una enfermedad infecciosa transmitida por mosquitos, caracterizada por fiebre, dolores musculares y articulares, linfadenopatía y exantema y es causada por un

flavivirus. El virus dengue penetra probablemente en todos los tejidos del cuerpo, pero tiene predilección especial por los tejidos parenquimatosos y por el endotelio de los vasos capilares; por la acción de sus toxinas produce alteraciones celulares degenerativas y hemorrágicas. La fiebre hemorrágica del Dengue, ocurre en algunas personas con anticuerpos heterólogos al dengue, pasivamente adquiridos o endógenamente producidos. Aunque los síntomas iniciales semejan al dengue clásico, el estado del paciente empeora súbitamente y se relaciona con hipoproteinemia, trombocitopenia y tiempos de coa-

gulación prolongados.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Angel, M. Interpretación Clínica del Laboratorio. 1990. Tercera edición. Editorial médica panamericana. Bogotá, Colombia pp 255 - 256.
- 2) Benenson, Abram S. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 1997. Decimosexta edición. Organización Panamericana de la salud. pp 68 -73.
- 3) Berkow R, Fletcher, A. J. El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica 1989. Octava edición. Barcelona España. pp 209 - 211.
- 4) Healstead S.B. "Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology", in Science 1988. 239: 476 - 481.
- 5) Kouri, G. Guzmán, M.G. Bravo, J.R. et al. "Dengue Hemorrhagic Fever / Dengue Shock

Syndrome: Lessons from the Cuba epidemic". 1981. Bull, World, Health Organ. 1989. 67: 375 - 380.

- 6) Krishnamurti, C. Wahl, L. M. Alving B, M. "Stimulation of plasminogen activator inhibitor in human monocytes infected with dengue virus". Am. J. Trop. Med. Hyg 1989. 40: 102- 107.

- 7) López Borrasca, Antonio. Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. 1992. Volumen IV. Ediciones Universidad de Salamanca. España. pp 682 - 684.

- 8) Martínez Torres, Erick. "Dengue Hemorrágico en niños". 1990. Instituto Nacional de Salud. Habana. Cuba

- 9) Moya, J. Hun, L. Piza, M. "Dengue y Dengue Hemorrágico una enfermedad causada por disfunción de macrófago. Acta Médica Costarricense. 1996. 38 (1): 26 - 30.