

Características clínicas del dengue en Yucatán. ¿Se cumplen los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud?

Daniel Cabrera Cabrera*,
Roberto Cedillo Rivera**.

Clinical profile of dengue in patients from Yucatan. The usefulness of case definition criteria of World Health Organization

Fecha de aceptación: noviembre 2009

Resumen

INTRODUCCIÓN. Estudio sobre las características clínicas del dengue en Yucatán y porcentaje de pacientes con diagnóstico de fiebre hemorrágica por dengue que cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

OBJETIVOS. Conocer las características clínicas del dengue en pacientes atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social en Yucatán de enero de 2004 a diciembre de 2006. Determinar porcentaje de pacientes con diagnóstico de fiebre hemorrágica por dengue que cumple con los criterios de la OMS.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se incluyeron los casos de dengue diagnosticados y tratados en el IMSS en el periodo mencionado. A todos los pacientes se les efectuó estudio clínico epidemiológico y se recabaron datos de resultados de laboratorio. Los pacientes se clasificaron en tres grupos: fiebre por dengue (FD), fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas (FDMH) y fiebre hemorrágica por dengue (FHD). Los casos confirmados fueron los que tuvieron IgM positiva contra el virus del dengue. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva y no paramétrica.

RESULTADOS. Se estudió a 209 pacientes, a 130 de los cuales se les clasificó como FD, a 17 como FDMH y a 54 como FHD. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y dolor retroocular. Hepatomegalia y esplenomegalia, así como la prueba de torniquete positiva; petequias y vómito, tuvieron asociación estadística con los casos de FHD. Sólo 22% de los pacientes con FHD cumplió con los criterios de la OMS.

CONCLUSIONES. Hepatomegalia, esplenomegalia, prueba de torniquete positiva, aparición de petequias y vómito son datos de alerta de las formas graves de la enfermedad. Se requiere redefinir los criterios diagnósticos de la OMS para FHD con el fin de evitar un subregistro de esta forma clínica de la enfermedad.

Palabras clave: *características clínicas, fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue, OMS*

Abstract

Clinical profile of dengue in patients from Yucatan. The usefulness of World Health Organization's (WHO) case definition criteria.

INTRODUCTION. Clinical profile of dengue varies depending on geographic regions and different outbreaks. In Yucatan there is not current information regarding the clinical presentation of this disease. There is not information regarding the percentage of patients with diagnosis of dengue hemorrhagic fever (DHF) that fulfils the case criteria of WHO.

OBJETIVES. To determine the clinical profile of dengue in patients attended in Mexican Institute of Social Security (IMSS) in Yucatan since January 2004 to December 2006, as well as the percentage of patients that fulfills the diagnostic criteria of WHO for DHF.

PATIENTS AND METHODS. Patients with dengue attended in the IMSS in Yucatan during the mentioned period were included. Epidemiological and clinical studies were performed to each patient. Laboratory data were obtained. Patients were classified as dengue fever (DF), dengue fever with hemorrhagic manifestations (DFHM) and dengue hemorrhagic fever (DHF). Confirmed cases were those with positive specific IgM. Data were analyzed with descriptive and non-parametric statistics.

RESULTS. A total of 209 patients were studied, 130 of which were classified as DF, 17 cases as DFHM and 54 cases as DHF. The most frequent clinical manifestations were fever, headache, arthralgia, myalgia, and retroocular pain. Hepatomegaly and esplenomegaly, tourniquet test positive, petechiae and vomiting had a positive statistical association with DHF. Only 22% of patients diagnosed as DHF fulfills all criteria of case definition of the WHO.

Conclusions. Hepatomegaly and esplenomegaly, tourniquet test positive, petechiae and vomiting are data of alert of severe forms of dengue. There is a need of new case definition of DHF to avoid an underregistration of this form of the disease.

Keywords: clinical profile, dengue fever, dengue hemorrhagic fever, WHO

*Unidad de Medicina Familiar 58, IMSS; **Unidad de Investigación Médica Yucatán, Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, IMSS

Correspondencia

Dr. Roberto M. Cedillo Rivera

Unidad de Investigación Médica Yucatán, Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Centro Médico "Ignacio García Téllez", IMSS. Calle 34 núm. 439 X 41, colonia Industrial, CP 97150, Mérida, Yucatán. Tel.: 999-922-56-56, ext. 61677. Correo electrónico: rcedillor@yahoo.com

Introducción

El dengue es una virosis causada por un flavivirus (el virus del dengue) y se transmite sobre todo por la hembra del mosquito *A. aegypti*. Se distinguen cuatro serotipos del virus del dengue, Den-1 a Den 4, cada uno con capacidad de generar una enfermedad de amplio espectro clínico. Se ha propuesto que las diversas presentaciones clínicas de la enfermedad en diferentes zonas endémicas y en diferentes brotes en una misma región se deben a infecciones secundarias, introducción de nuevos serotipos a la región, hiperendemicidad, presencia de cepas más virulentas —como el genotipo asia-americano— o variaciones genéticas del virus.¹

La incidencia del dengue aumentó extraordinariamente en todo el mundo en los últimos decenios. Alrededor de 2 500 millones de personas (dos quintos de la población mundial) viven en zonas de riesgo de contraer la enfermedad. La OMS calcula que cada año puede haber 50 millones de casos de dengue en todo el mundo. Sólo en 2007 se notificaron más de 900 000 casos en el continente americano, de los cuales 26 000 fueron dengue hemorrágico (FDH). Se calcula que cada año se generan 500 000 hospitalizaciones por FDH, y que una gran proporción de esos pacientes son niños. Más o menos 2.5% de los afectados muere.^{2,3}

En México, de 1998 a 2002 se reportaron 69 082 casos de dengue, de los cuales 3 222 se clasificaron como FHD. De 2003 a 2008 se reportaron 121 125 casos de dengue, de los cuales 28 592 fueron FHD. En este mismo periodo, en Yucatán se reportaron 2 666 casos de dengue, de los cuales 657 fueron FHD. Un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social reportó un total de 2 743 casos de fiebre hemorrágica por dengue de enero de 1995 a junio de 2003.^{3,4}

La infección por cualquiera de los serotipos origina desde un cuadro subclínico hasta síndromes graves con una elevada letalidad, la cual se determina principalmente por la fuga plasmática debida al aumento de la permeabilidad vascular resultante de alteraciones en la homeostasis.¹

La OMS propuso una definición de caso probable según la cual un síndrome febril agudo debe considerarse como dengue cuando el paciente presenta fiebre asociada a dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas o leucopenia.¹

Se consideraba que la afectación a los órganos vitales sólo era consecuencia del choque o las hemorragias, pero cada vez son más frecuentes los reportes de casos de dengue con manifestaciones inusuales de la enfermedad que aumentan la morbilidad y mortalidad, como encefalopatía hemorrágica, infarto isquémico, hepatitis fulminante, pancreatitis, insuficiencia renal aguda, derrame pericárdico, edema pulmonar, síndrome hematófagocítico o incluso cuadros de abdomen agudo.⁵⁻⁹

En Yucatán no se conocen reportes de este tipo de manifestaciones, pero la introducción del serotipo 2 y sobre todo el genotipo asia-americano en el estado advierten la posibilidad de presentaciones más graves de la enfermedad, como ocurrió ya en brotes epidémicos anteriores.¹⁰

Algunos estudios reportan la utilidad de manifestaciones tempranas para diferenciar al dengue de otras causas de síndrome febril, como el exantema y la prueba

de torniquete positiva, así como los recuentos bajos de plaquetas y leucocitos.^{7,11}

Para propósitos de vigilancia epidemiológica se adaptaron, a partir de los criterios de la OMS, definiciones operacionales de los síndromes más frecuentes:

Fiebre por dengue (FD). Cuadro febril de inicio brusco, cefalea frontal, dolor retro-orbital, mialgias, artralgias, náusea, vómito y exantema, que dura de cinco a siete días. Entre 10 y 20% de los casos presenta manifestaciones de fragilidad capilar en piel o mucosas (petequias, equimosis o hematomas) e incluso hemorragias menores (epistaxis o gingivorragia), y plaquetopenia no menor a 100 000 plaquetas por mililitro. Los casos de fiebre por dengue que cursen con cualquiera de estos signos y síntomas, incluso manifestaciones hemorrágicas, fragilidad capilar o trombocitopenia, se clasifican como casos de fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas (FDMH), y para concepto de registro en la morbilidad oficial, como fiebre por dengue.^{1,3}

Fiebre hemorrágica por dengue (FHD). Se caracteriza por fuga de plasma al espacio extravascular a causa del aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que determina la gravedad del cuadro clínico y lo diferencia de la FD. La OMS propone que para diagnosticar fiebre hemorrágica por dengue se deben cumplir todos los siguientes criterios clínicos y de laboratorio:

1. Fiebre en ocasiones bifásica o antecedente de cuadro febril agudo en los dos a siete días anteriores
2. Tendencia a manifestaciones hemorrágicas: prueba de torniquete positiva; petequias, púrpura o equimosis; sangrado en mucosas, tracto gastrointestinal, sitios de venopunción u otra localización
3. Trombocitopenia menor o igual a 100 000 cel/ml³
4. Evidencia de escape plasmático, manifestado por al menos uno de los siguientes signos:
 - a. Incremento en el hematocrito mayor o igual a 20%, o disminución de 20% en la fase convaleciente respecto de la aguda
 - b. Fuga plasmática: derrame pleural, ascitis o hipo-proteinemia¹

La OMS clasificó a su vez a la fiebre hemorrágica por dengue en cuatro grados según su gravedad; los grados III y IV corresponden a las formas más graves: síndrome de choque por dengue. El choque por dengue se define como falla circulatoria (reducción de la presión del pulso 20 mmHg), hipotensión o choque franco, que se presenta entre el tercero y séptimo día de la enfermedad, que puede ir precedido de dolor abdominal intenso, sostenido y con datos de irritación peritoneal, vómito persistente, descenso brusco de la fiebre hasta hipotermia, sudoración, adinamia, lipotimias, inquietud, somnolencia o incluso encefalopatía, entre otros signos.^{5,6,12-15}

Las pruebas de laboratorio que se utilizan con más frecuencia para confirmar el diagnóstico son la determinación de IgM por ELISA, que permite demostrar la infección

reciente; para esta técnica las muestras deben obtenerse entre siete y treinta días después del inicio de los síntomas. Asimismo, con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-RCP) se identifican el virus y serotipo presentes en una muestra de suero tomada entre el primero y el quinto días de iniciada la fiebre. Otras técnicas son inhibición de hemaglutinación, aislamiento del virus del dengue y pruebas rápidas de inmunocromatografía (de campo).^{3,15-19}

La infección por el virus del dengue se considera una emergencia epidemiológica, por lo que, en el ámbito institucional, se enfrenta este problema mediante campañas encaminadas a la erradicación del vector y vigilancia epidemiológica, la cual abarca, desde el punto de vista operativo, recopilar, procesar y analizar daños y riesgos de salud a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica: detección, notificación, estudio, seguimiento y clasificación de casos y defunciones.²⁰⁻²²

México, y en particular el estado de Yucatán, se consideran zonas endémicas de dengue. La incidencia reportada es un indicador de que, en todos los centros de salud del estado, el personal médico se enfrenta al reto que implica valorar, diagnosticar e iniciar el tratamiento, el cual, según el cuadro clínico, puede ser ambulatorio o intrahospitalario. Sin embargo, en muchas ocasiones, suele identificarse a los pacientes con formas graves de la enfermedad porque, incluso en los casos de fiebre hemorrágica por dengue, el cuadro inicial no es más que un síndrome febril agudo inespecífico y similar al de las formas leves.^{3,12}

Por otra parte, existe la posibilidad de que en cada brote epidémico se observen cambios en la presentación clínica del dengue; no existe hoy en día un cuadro clínico específico relacionado con cada serotipo del virus del dengue, por lo que se considera que estas variaciones clínicas y las formas graves de la enfermedad son consecuencia de la introducción y circulación de un nuevo serotipo del virus, como en Yucatán, donde la identificación del genotipo asiático del DN2 en 2001 se asoció al aumento de casos graves de fiebre hemorrágica por dengue.^{5,6,10,13,23,24}

Otro problema son las definiciones de caso según los criterios de la OMS, pues son estrictos y pueden favorecer un subregistro de la FHD.^{1,3,4}

Por lo anterior y porque en el ámbito local no se cuenta con información actualizada del comportamiento clínico de la enfermedad, este estudio tuvo la finalidad de hacer una revisión de los casos presentados en el estado de Yucatán atendidos y notificados en el Instituto Mexicano del Seguro Social de enero de 2004 a diciembre de 2006. El objetivo general fue conocer las características clínicas de los pacientes, y los objetivos específicos, identificar y conocer las características clínicas de los pacientes con FD y FHD, así como determinar el porcentaje de pacientes con FHD que cumplió con todos los criterios clínicos y de laboratorio acordes con la clasificación de la OMS.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y con temporalidad retrospectiva. Se incluyó a todos los pacientes

con diagnóstico confirmado de infección por el virus del dengue atendidos y notificados en el IMSS. Los pacientes fueron de ambos sexos y todas las edades, pero sólo originarios y/o residentes de Yucatán: se excluyó a quienes tenían información clínica y epidemiológica incompleta.

Los criterios diagnósticos fueron fiebre por dengue (todo paciente con fiebre, mialgias, artralgias, dolor retroocular, con infección reciente confirmada del virus del dengue mediante IgM, RT-PCR o cultivo viral), fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas (variante de la FD que presenta datos de fragilidad capilar e incluso hemorragias espontáneas ligeras con trombocitopenia o sin ella menor o igual a 100 000 plaquetas/mm³ confirmada por IgM, RT-PCR o cultivo viral), fiebre hemorrágica por dengue (fiebre persistente, así como datos de extravasación de líquidos, fragilidad capilar, hemorragias en cualquier nivel, trombocitopenia \leq 100 000 plaquetas/mm³, hemoconcentración y confirmada por IgM, RT-PCR o cultivo viral) y síndrome de choque por dengue (datos de insuficiencia circulatoria, como pulso rápido y débil, extremidades frías, alteraciones en estado de conciencia o confusión mental, tensión arterial disminuida o reducción en la TA diferencial sistólica-diafólica menor a 20 mmHg, o estado de choque profundo, confirmados por IgM, RT-PCR o cultivo viral).

Metodología: Se revisaron los formatos de vigilancia epidemiológica y del expediente clínico de los pacientes estudiados. Mediante el formato de recolección de datos diseñado *ex profeso* para este estudio, se recabaron antecedentes epidemiológicos, signos y síntomas del paciente, así como los valores obtenidos en pruebas de laboratorio, incluso la confirmación serológica de infección por virus del dengue.

Análisis de la información: Se creó una base de datos en Excel, Windows XP. Con estadística descriptiva se obtuvieron valores porcentuales de las variables. Se calcularon frecuencias simples y porcentajes. Los datos se revisaron, clasificaron (en escalas cualitativa y cuantitativa) y, en los casos convenientes, se analizaron con el programa SPSS 11.0 mediante pruebas no paramétricas, como ji cuadrada (χ^2).

Resultados

De enero de 2004 a diciembre de 2006 se notificaron en la Delegación Yucatán del IMSS 220 pacientes con diagnóstico confirmado de dengue. El mayor número de casos se presentó en 2006 (147), y el menor, en 2004 (11).

Del total, se eliminaron 11 porque su formato de vigilancia epidemiológica presentaba información incompleta. En este estudio, y con el propósito de conocer la presentación clínica de los síndromes en que se clasifica la enfermedad, se dividió en tres grupos a los 209 pacientes que cumplieron los criterios de selección, de acuerdo con el diagnóstico del personal médico del IMSS. Se clasificó a un total de 138 pacientes (66%) con fiebre por dengue (FD), a 17 (8%) con fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas (FDMH) y a 54 pacientes (26%) con fiebre hemorrágica por dengue (FHD).

Del total de pacientes, 116 fueron del sexo femenino (55%) y 93 del masculino (44.5%). Las edades en las

que se presentó el mayor número de casos fueron de 11 a 20 años. El promedio general de edad fue 22 años.

Un total de 200 pacientes (96%) provenía del medio local y nueve se reportaron foráneos (4%). En el ámbito local, los municipios que presentaron un mayor número de casos fueron Mérida, con 126 pacientes, seguido de Tizimín, con 31, y Progreso con 14. De los pacientes foráneos, ocho provenían del estado de Quintana Roo y uno de Campeche.

En cuanto al antecedente de migración, 13% manifes-

tó haber viajado a otros lugares en las dos semanas previas al inicio de los síntomas, y 43%, que había personas con sintomatología similar en la localidad donde habitan (cuadro 1).

En relación con los signos y síntomas observados, en los pacientes con diagnóstico de FD, la fiebre (99.3%), cefalea (91.3%), mialgias (82.6%), artralgias (81.9%) y dolor retroocular (62.3%) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, seguidas de escalofríos (61.6%) y náuseas (45.7%), entre otras (cuadro 2).

Cuadro 1

Antecedentes epidemiológicos de los casos de dengue notificados en la Delegación Yucatán del IMSS, 2004-2006

Antecedente	FD ¹		FDMH ²		FHD ³	
	# Casos	%	# Casos	%	# Casos	%
Masculino	60	43	9	53	24	44
Femenino	78	57	8	47	30	56
Edad promedio (años)	23.1		20		19.2	
Local	136	99	17	100	50	93
Foráneo	2	1	0	0	4	7
Viajes	18	13	1	6	9	17
Presencia de casos similares en la comunidad	54	39	10	59	26	48

1. FD: fiebre por dengue; 2. FDMH: fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas; 3. FHD: fiebre hemorrágica por dengue.

Cuadro 2

Frecuencia de signos y síntomas asociados a casos confirmados de dengue en la Delegación Yucatán del IMSS, 2004-2006

Signo/síntoma	FD ¹		FDMH ²		FHD ³	
	# Casos	%	# Casos	%	# Casos	%
Fiebre	137	99.3	17	100	53	98.1
Cefalea	126	91.3	16	94.1	47	87
Mialgias	114	82.6	17	100	48	88.9
Dolor retro-ocular	86	62.3	10	58.8	34	63
Artralgias	113	81.9	15	88.2	47	87
Náuseas	63	45.7	11	64.7	31	57.4
Fotofobia	45	32.6	3	17.6	17	31.5
Prurito	40	29	8	47.1	18	33.3
Exantema	52	37.7	10	58.8	25	46.3
Faringitis	36	26.1	5	29.4	11	20.4
Escalofríos	85	61.6	9	52.9	26	48.1
Dolor abdominal	44	31.9	5	29.4	22	40.7
Conjuntivitis	28	20.3	3	17.6	5	9.3
Vómito	40	29	8	47.1	24	44.4
Alteraciones del gusto	44	31.9	2	11.8	21	38.9
Hepatomegalia	1	0.7	1	5.9	11	20.4
Esplenomegalia	0	0	0	0	6	11.1
Diarrea	13	9.4	2	11.8	7	13
Tos	13	9.4	2	11.8	3	5.6
Congestión nasal	12	8.7	1	5.9	7	13

1. FD: fiebre por dengue, 2. FDMH: fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas, 3. FHD: fiebre hemorrágica por dengue.

En los pacientes con diagnóstico de FDMH se observó que la fiebre (100% de los casos), mialgias (100%), cefalea (94.1%), artralgias (88.2%) y náuseas (64.7%) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, seguidas por dolor retro-ocular (58.8 %), exantema (58.8%) y escalofríos (52.9%), entre otros síntomas.

Para el grupo con diagnóstico de FHD, los datos clínicos más frecuentes fueron fiebre (98.1%), mialgias (88.9 %), artralgias (87 %), cefalea (87%), dolor retro-ocular (63%) y náuseas (57.4 %), así como escalofríos (48.1%), exantema (46.3%) y vómito (44.4 %).

En cuanto a alteraciones neurológicas, en el grupo de pacientes con diagnóstico de FD se presentó estupor en un caso (0.7%), y alteraciones hepáticas, hepatomegalia e ictericia, ambas en un caso cada una (0.7%).

En pacientes diagnosticados con FHD se observaron algunas manifestaciones neurológicas, como estupor presente, en dos casos (4%), y desorientación, en tres (6%). En cuanto a las manifestaciones hepáticas, se manifestó ictericia en dos pacientes (4%), y hepatomegalia en 11 (20.4%). Asimismo, se presentaron seis casos de esplenomegalia (11.1%). La disnea se observó en cinco pacientes, tres (2%) clasificados como FD y dos como FHD (4%).

En cuanto a signos de escape plasmático, extravasación capilar y fragilidad capilar, del total de pacientes

con diagnóstico de FD, siete presentaron al menos una de estas manifestaciones; el tiempo promedio entre el inicio de síntomas y la aparición de los signos fue de tres días, con una variación de entre uno y cuatro días. En estos pacientes, los signos más frecuentes fueron prueba de torniquete positiva en cinco pacientes (3.6%) y petequias en dos casos (1.4%).

Por otra parte, la prueba de torniquete positiva en ocho casos y petequias en siete (47.1% y 41.2%, respectivamente), así como hematomas en un caso (5.9%), fueron los signos de fragilidad capilar del grupo de pacientes clasificado como FDMH. El tiempo promedio de aparición de estos signos fue de 4.3 días respecto del inicio de los síntomas, con una variación de uno a 17 días.

Del total de pacientes clasificados como FHD, 32 presentaron al menos un signo de escape plasmático y fragilidad capilar, de los cuales los más frecuentes fueron petequias, en 27 pacientes (50% de los casos y valor de $\chi^2 = 51.80$, $p = 0.0001$) y prueba de torniquete positiva, en 22 (40.7% y valor de $\chi^2 = 46.82$, $p = 0.0001$). También se documentó en este grupo ascitis en cuatro casos (7.4%), equimosis en tres (5.6%), derrame pleural en tres (5.5%) y hematomas en uno (1.9%). El tiempo promedio de presentación de estos signos desde el inicio de los síntomas fue de 3.2 días, con una variación de uno hasta 11 (cuadro 3).

Cuadro 3

Frecuencia de signos de escape plasmático y fragilidad capilar asociados a casos confirmados de dengue en la Delegación Yucatán del IMSS, 2004-2006

Signo	FD ¹		FDMH ²		FHD ³	
	# Casos	%	# Casos	%	# Casos	%
Petequias	2	1.4	7	41.2	27	50
Equimosis	0	0	0	0	3	5.6
Hematomas	0	0	1	5.9	1	1.9
Ascitis	0	0	0	0	4	7.4
Derrame pleural	0	0	0	0	3	5.5
Torniquete positivo	5	3.6	8	47.1	22	40.7

1. FD: fiebre por dengue, 2. FDMH: fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas, 3. FHD: fiebre hemorrágica por dengue.

En relación con manifestaciones hemorrágicas, en los pacientes clasificados como FD, sólo un paciente presentó datos hemorrágicos, en este caso, hematuria macroscópica.

Por otra parte, de los pacientes con diagnóstico de FDMH, cinco presentaron algún dato de sangrado espontáneo, con aparición promedio de seis días después del inicio de los síntomas y una variación de dos a 17 días; los más frecuentes fueron hematuria macroscópica, tres casos (17.6 %), y gingivorragia, hematemesis y sangrado transvaginal, un caso cada uno, 5.9% del total.

Asimismo, de los pacientes con diagnóstico de FHD, 22 presentaron al menos un dato de hemorragia, y el promedio de la aparición fue de tres días después del inicio de los síntomas, con una variación de uno a siete días. La gingivorragia fue la manifestación hemorrágica más frecuente, presente en 11 pacientes (20.4%), seguida de epistaxis, en nueve (16.7%), melena en cuatro (7.4 %) y hematemesis en tres (5.6%), así como hematuria macroscópica y sangrado transvaginal en un

caso cada uno (1.9%) (cuadro 4).

Por otro lado, de acuerdo con la norma vigente en el IMSS, los casos con impresión diagnóstica de FD, sin evidencia de manifestaciones hemorrágicas o de gravedad, no son candidatos a supervisión de parámetros de laboratorio, por lo que, del total de casos de FD notificados, sólo 18 contaron con resultados de pruebas de laboratorio (hemoglobina, hematocrito y plaquetas), en los que se observó que nueve pacientes (50%) presentaron plaquetopenia, y cuatro (22%), hemoconcentración. De estos pacientes, en siete (39%) se detectó plaquetopenia durante la fase aguda de la enfermedad, y durante la fase convaleciente de la infección, en dos (11%).

Se detectó hemoconcentración durante la fase aguda en tres pacientes (17%), y durante la fase convaleciente, en un caso (6%) (cuadro 5).

En los 17 casos de FDMH que se confirmaron durante el periodo estudiado se observó que 10 pacientes (59%)

presentaron plaquetopenia, la cual se detectó inicialmente durante la fase aguda en ocho pacientes (47%), y durante la fase convaleciente, en dos (12%). El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la aparición de plaquetopenia en este grupo fue de seis días, con una variación de dos a 18. La menor cifra de conteo plaquetario en este grupo fue de 20 000 cel/mm³. La hemoconcentración estuvo presente en dos pacientes (12% de los casos clasificados como FDMH), y se detectó inicialmente durante la fase aguda de la enfermedad, con un tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la demostración de 3.5 días. En ningún paciente se detectó hemoconcentración durante la fase convaleciente de la enfermedad.

En el caso de los pacientes con FHD, en 48 casos (89%) se presentó plaquetopenia, la cual se detectó en 44 pacientes (81.5%) durante la fase aguda de la enfermedad, y en cuatro (7%), hasta la fase convaleciente. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la primera detección

de plaquetopenia fue de 5.4 días, con una variación de dos hasta 16. En este grupo de pacientes, la menor cifra de recuento plaquetario que se presentó fue de 10 000 cel/mm³.

Se demostró hemoconcentración en cinco pacientes (9.2% de los casos clasificados como FHD), detectada durante la fase aguda en cuatro pacientes (7.4%), y durante la fase convaleciente, en un caso (2%). El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la demostración de hemoconcentración fue de 7.4 días, con una variación de cuatro a 15 días.

Se observó coexistencia de ambas alteraciones hematológicas, hemoconcentración y plaquetopenia, en dos pacientes (14%) con FDMH y en ocho (15%) con FHD. De los 209 casos analizados, 201 (96%) se confirmaron mediante la técnica de determinación de anticuerpos ELISA-IgM, y ocho (4%), por PCR. En cinco pacientes se logró identificar el serotipo del virus del dengue, el cual fue en todos los casos DN2. Se diagnosticó a tres de estos pacientes con FDMH y a dos con FHD.

Cuadro 4
Frecuencia de manifestaciones hemorrágicas asociadas a casos confirmados de dengue en la Delegación Yucatán del IMSS, 2004-2006

Signo	FD ¹		FDMH ²		FHD ³	
	# Casos	%	# Casos	%	# Casos	%
Gingivorragia	0	0	1	5.9	11	20.4
Epistaxis	0	0	0	0	9	16.7
Hematemesis	0	0	1	5.9	3	5.6
Melena	0	0	0	0	4	7.4
Hematuria macroscópica	1	1	3	17.6	1	1.9
Sangrado transvaginal	0	0	1	5.9	1	1.9

1. FD: fiebre por dengue, 2. FDMH: fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas, 3. FHD: fiebre hemorrágica por dengue.

Cuadro 5
Frecuencia de pacientes con alteraciones hematológicas, por clasificación y fase de la enfermedad

Parámetro de laboratorio	*FD ¹ (n = 18)		FDMH ² (n = 17)		FHD ³ (n = 54)	
	Fase aguda	Fase convaleciente	Fase aguda	Fase convaleciente	Fase aguda	Fase convaleciente
Plaquetopenia	7 (39%)	2 (11%)	8 (47%)	2 (12%)	44 (81.5%)	4 (7%)
Hemoconcentración	3 (17%)	1 (6%)	2 (12%)	0	4 (7.4%)	1 (2%)

*Del total de casos clasificados como dengue clásico, sólo a 18 se les realizaron pruebas de laboratorio.

1. FD: fiebre por dengue, 2. FDMH: fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas, 3. FHD: fiebre hemorrágica por dengue.

Del total de casos que se presentaron de 2004 a 2006, 68 ameritaron ingreso y atención intrahospitalaria: con fiebre por dengue, 13 pacientes (9.4%); con fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas, 9 (53%); y con fiebre hemorrágica por dengue, 46 (85%). Ningún paciente evolucionó al síndrome de choque por dengue. Durante el periodo analizado no se presentaron defunciones por causa de la enfermedad.

Al analizar las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio de los 54 pacientes clasificados por el personal médico del IMSS con FHD, se observó que sólo en

12 (22%) se cumplió la totalidad de los criterios establecidos por la OMS, con fiebre como criterio diagnóstico más constante, en 53 pacientes (98%), seguido por trombocitopenia, en 48 (89%), y manifestaciones hemorrágicas, en 43 (80%). En 28 pacientes (52%) fue posible identificar al menos tres de los cuatro criterios diagnósticos establecidos por la OMS; en 12 pacientes (22%) se identificaron dos criterios; y en dos pacientes (4%), sólo uno de ellos. En el cuadro 6 se resume la coexistencia de criterios en la población estudiada.

Cuadro 6
Coexistencia de criterios diagnósticos de la OMS en
pacientes con fiebre hemorrágica por dengue notificados
en la Delegación Yucatán del IMSS, 2004-2006

Criterios diagnósticos presentes	Núm. de casos	Porcentaje
Fiebre y manifestaciones hemorrágicas	42	78
Fiebre y trombocitopenia	47	87
Fiebre y escape plasmático	14	26
Manifestaciones hemorrágicas y trombocitopenia	39	72
Manifestaciones hemorrágicas y escape plasmático	12	22
Trombocitopenia y escape plasmático	14	26

Discusión

Los 209 casos de dengue reportados por el Instituto Mexicano del Seguro Social incluidos en este estudio representaron 25% de casos notificados por los sistemas de salud de todo el estado de Yucatán de enero de 2004 a diciembre de 2006.

Desde el punto de vista epidemiológico se observó en este estudio que el mayor número de casos se presentó de septiembre a noviembre, a diferencia de lo reportado a nivel nacional, donde la mayor proporción de enfermos se presentó durante el verano, aunque se reportaron casos desde las primeras semanas del año.^{2,4}

El perfil irregular del comportamiento del dengue en Yucatán, con incrementos y disminuciones en las tasas anuales de morbilidad, así como la presencia de grandes brotes con intervalos de dos a cuatro años, estuvo presente durante el periodo estudiado, con una tendencia al incremento en el número de casos notificados en el IMSS, lo cual se corroboró al observar lo reportado en el ámbito estatal por todas las instituciones de salud (2004, 57 casos; 2005, 162; y 2006, 618).

Durante el periodo estudiado se observa que la proporción de FD a FHD fue de 2.9:1. El repunte en la incidencia de fiebre por dengue y sobre todo el incremento en los casos de fiebre hemorrágica por dengue se relacionan con un control vectorial insuficiente del patrón inmunológico de la población yucateca, derivado de que la mayor parte de ésta entró en contacto con algún serotipo del virus, de hipervirulencia y de genotipos de mayor virulencia.¹⁰

En relación con la afectación por grupos etarios, el mayor número de pacientes se presentó en el rango de edad de 11 a 20 años, con un aumento de casos en menores de 14, lo que apunta a lo que en el nivel nacional y en otras áreas endémicas, sobre todo en países asiáticos, se

reporta como tendencia de traslado a la edad pediátrica. Cabe mencionar que durante las primeras epidemias de dengue en México no se encontró preferencia marcada por algún grupo etario.²⁵

En este estudio no se observó diferencia entre pacientes pediátricos y adultos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la cual se caracterizó por fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y dolor retroocular, entre otras. Esta sintomatología estuvo presente en todos los pacientes con dengue, independientemente de la clasificación y evolución de la enfermedad, lo cual advierte que no existió diferencia respecto de lo reportado en la bibliografía tanto en un nivel nacional como en otras zonas consideradas endémicas de dengue, como el Caribe y algunos países de Asia.^{4,14}

Entre los síntomas observados en los pacientes estudiados, llamó la atención la frecuencia de las manifestaciones gastrointestinales, como náusea y vómito, reportadas con alta prevalencia en países como Tailandia y Cuba; la posible causa que se aventura es que se producen múltiples hemorragias petequiales en la mucosa gastrointestinal, las cuales generan irritación y hacen que el paciente experimente estos síntomas. En este estudio, sólo el vómito tuvo una asociación estadística significativa (χ^2 ($\alpha = 0.05$, g.l.=1) >3.84, $p < 0.05$) con los casos clasificados como fiebre hemorrágica por dengue.^{26,27}

En cuanto a las complicaciones hepáticas, se observó ictericia y hepatomegalia, las cuales sólo se identificaron en pacientes con fiebre hemorrágica por dengue. La hepatomegalia se considera signo premonitorio de FHD; entre los mecanismos propuestos se encuentra una hepatitis subictérica con necrosis de hepatocitos y aparición de células de Kuppfer, junto con la formación de células de Councilman, similares a las observadas en la fiebre amarilla. En algunos casos, la percepción de un hígado aumentado de tamaño se debe a un desplazamiento secundario a la acumulación de líquidos extravasados por el aumento de permeabilidad capilar. En contraste con lo reportado en otras zonas endémicas de dengue, en la población incluida en este estudio no se observaron casos de hepatitis o insuficiencia hepática.⁶⁻⁸

La esplenomegalia también estuvo presente, demostrable únicamente en pacientes con diagnóstico de fiebre hemorrágica por dengue, lo que indica que ante la presencia de hepatomegalia o esplenomegalia, o incluso ambos padecimientos, el personal médico debe extremar las medidas de vigilancia de la evolución del paciente por la alta probabilidad de que se agrave más adelante la enfermedad.

En los pacientes estudiados se presentaron alteraciones neurológicas, como estupor o desorientación, más frecuentes en los casos de fiebre hemorrágica por dengue. A diferencia de otras zonas endémicas, en la población analizada no se reportaron complicaciones como encefalitis o infarto isquémico.^{5, 6,13}

Sobre la prueba de torniquete positiva, pese a que fue menos frecuente que lo reportado en otras zonas endémicas de dengue (principalmente países asiáticos), en este estudio se encontró asociación estadística con los casos de FHD (χ^2 ($\alpha=0.05$, g.l.=1) >3.84, $p = < 0.05$). La presencia de petequias también se asoció en forma estadísticamente significativa con los casos de FHD (χ^2 ($\alpha = 0.05$, g.l.=1) >3.84, $p < 0.05$). Los dos datos previos fueron los signos de escape de líquidos que pudieron considerarse factores

de alerta, ante la posibilidad de que el paciente presentara otras complicaciones hemorrágicas.

Se han documentado derrame pleural y ascitis con alta prevalencia en casos de FHD en epidemias de países como India y, en menor medida, Cuba. En este estudio, tales manifestaciones estuvieron presentes en menor frecuencia, pero en todos los casos se trató de pacientes clasificados con FHD, lo que indica que estos signos pueden alertar sobre los casos más graves de la enfermedad que pudieran derivar en el desarrollo de complicaciones potencialmente mortales.^{27,28}

Los pacientes con FHD cursan con un deterioro de los mecanismos hemostáticos que generan hemorragias menores, por lo que aumenta la prevalencia de sangrado originado en encías o nariz. En los pacientes estudiados, la gingivorragia y la epistaxis fueron más frecuentes que el sangrado originado en el tubo digestivo, que se manifiesta como hematemesis o melena. Las manifestaciones hemorrágicas se presentaron en este estudio como potenciales indicadores tempranos de los cuadros más graves de la enfermedad.

Plaquetopenia y hemoconcentración fueron más frecuentes en los casos de FHD, lo cual concuerda con la bibliografía; sin embargo, a pesar de que hoy en día los pacientes con diagnóstico de FD no son candidatos a supervisión de parámetros de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, plaquetas), en 18 casos (13%) se realizaron pruebas y se observó el desarrollo de alteraciones hematológicas: en 50% de ellos se presentó plaquetopenia, y en 22%, hemoconcentración. Por lo anterior, se intuye que la disposición vigente en los sistemas de salud del estado condicionaría un subregistro en los casos de FHD por no contar con la información necesaria para completar su clasificación, y con ello, una subestimación del riesgo de estos pacientes a presentar complicaciones y agravamiento.⁴

Por otra parte, al revisar el expediente clínico de los

pacientes hospitalizados se observó que, si bien se les realiza una biometría hemática completa, se omite la solicitud de exámenes de laboratorio que permitan identificar otras complicaciones de tipo hepático, renal o de coagulación. Tal es el caso de la albúmina sérica, cuya solicitud se omite del protocolo de estudio, por lo que la hipoproteinemia fue el parámetro menos demostrable para determinar escape plasmático, y este es el criterio de clasificación propuesto por la OMS para FHD que en menor frecuencia se pudo demostrar.

En cuanto a la identificación del serotipo del virus infectante, en este estudio únicamente cinco pacientes contaron con esta información, y en todos los casos se trató de DN2. El genotipo asia-americano de este serotipo es el que se asocia a un mayor número de casos de FHD; en Yucatán se identificó desde 2001, cuando se notificó en el registro oficial la única defunción por dengue durante la última década en el estado.^{10,29}

Por otra parte, de acuerdo con la definición establecida por la OMS, para clasificar un caso de fiebre hemorrágica por dengue se debe cumplir con la totalidad de los criterios clínicos y de laboratorio. En este estudio se encontró que sólo 22% de los pacientes diagnosticados con fiebre hemorrágica por dengue cumplía todos los criterios, por lo que, si la notificación de pacientes se basara en esta clasificación, se presentaría en el estado un subregistro de casos, lo que subestimaría el riesgo y la magnitud del problema. Con base en lo anterior, como sucede en otras regiones del mundo consideradas endémicas de dengue, es necesario revalorar la vigencia y aplicabilidad de esta clasificación en Yucatán.^{30,31}

Agradecimientos: Este trabajo forma parte del proyecto financiado por FOMIX Yucatán "Estudio de casos de dengue hemorrágico en Yucatán aplicando los criterios de gravedad de la Organización Mundial de la Salud. Yuc-2005-04-21337".

Bibliografía

1. World Health Organization. *Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention, and control*, 2ª ed., Ginebra, 1997.
2. Organización Mundial de la Salud. "Situación del dengue en las Américas", 2008, www.who.int/topics/dengue/es.
3. Secretaría de Salud. "Manual para la vigilancia, diagnóstico, prevención y control del dengue", México, 2009.
4. Navarrete-Espinosa J, Gómez-Dantes H, Celis-Quintal JG, Vázquez-Martínez JL. "Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in México". *Salud Pública Méx* 2005; 47: 193-200.
5. De Souza LJ, de Oliveira-Martins AL, Leitao-Paravidini PC, Ribeiro-Nogueira RM, Gicovate-Neto C, Assed-Bastos D *et al*. "Hemorrhagic encephalopathy in dengue shock syndrome: A case report". *BJID* 2005; 9: 257-261.
6. Méndez A, González G. "Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños". *Biomédica* 2006; 26: 61-70.
7. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. "Indicadores tempranos de gravedad en el dengue". *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 529-532.
8. Lum LC, Lam SK, George R, Devi S. "Fulminant hepatitis in dengue infection. Southeast Asian". *J Trop Med Public Health* 1993; 24: 467-471.
9. Maguiña-Vargas C, Osoreo-Plenge F, Suárez-Ogno L, Soto-Arquiñigo L, Pardo-Ruiz K. "Dengue clásico y hemorrágico. Una enfermedad reemergente y emergente en el Perú". *Rev Med Hered* 2005; 16: 120-140.
10. Loroño-Pino MA, Farfán-Ale JA, Zapata-Peraza AL, Rosado-Paredes EP, Flores-Flores LF, García-Rejón JE *et al*. "Introduction of the american-asian genotype of dengue 2 virus into the Yucatan State of Mexico". *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 485-492.
11. Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. "Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad". *Biomédica* 2006; 26: 22-30.
12. Rosso F, Restrepo-de Meza MT, Alzate A, Muñoz J, Moreno CH. "Dengue hemorrágico en el Hospital

- Universitario del Valle, 1990-1992". *Colombia Médica* 1994; 25: 10-14.
13. Solomon T, Minh-Dung N, Vaughn DW, Kneen R, Thu-Thao LT, Raengsakulrach B *et al.* "Neurological manifestations of dengue infection". *The Lancet* 2000; 355: 1-11.
 14. Gubler DJ. "Dengue and dengue hemorrhagic fever". *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11: 480-496.
 15. Domingo-Carrasco C, Gascón-Bustrenga J. "Dengue y otras fiebres hemorrágicas virales". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(10): 615-626.
 16. Secretaría de Salud. "Programa de enfermedades transmitidas por vectores. Dengue y dengue hemorrágico". En *Gula práctica para su diagnóstico, manejo y tratamiento*, México, 2001.
 17. Chuan-Liang K, Chwan-Chuen K, Day-Yu C, Hui-Lin W, Gwong-Jen JC. "Laboratory diagnosis of dengue virus infection: Current and future perspectives in clinical diagnosis and public health". *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 5-16.
 18. Oliveira-de Paula S, Lopes-da Fonseca BA. "Dengue: A review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a current diagnosis". *BJID* 2004; 8: 390-398.
 19. Halstead SB, Heinz FX, Barrett AD, Roehring JT. "Dengue virus: Molecular basis of cell entry and pathogenesis". *Vaccine* 2005; 23: 849-856.
 20. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002, para la vigilancia, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.
 21. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, para la vigilancia epidemiológica.
 22. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, SSA. "Enfermedades tropicales en México. Diagnóstico, tratamiento y distribución geográfica". 1994.
 23. Díaz FJ, Black WC, Farfán-Ale JA, Loroño-Pino MA, Olson KE, Beaty BJ. "Dengue virus circulation and evolution in Mexico: A phylogenetic perspective". *Archives of Medical Research* 2006; 37: 760-773.
 24. Holmes E, Burch S. "The causes and consequences of genetic variation in dengue virus". *Trends in Microbiology* 2000; 8: 74-77.
 25. Navarrete J, Vázquez JL, Vázquez JA, Gómez H. "Epidemiología del dengue hemorrágico en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)". *Rev Peruana Epidemiol* 2002; 10(7). Biblioteca Virtual de Salud de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos: www.unmsm.edu.pe, consultado el 30 de marzo de 2007.
 26. Halstead SB. "Dengue and hemorrhagic fevers of Southeast Asia". *Yale J Biol Med* 1965; 37: 434-454.
 27. Valdés L, Guzmán MG, Kouri GP, Delgado J, Carbonell I, Cabrera MV *et al.* "La epidemiología del dengue hemorrágico en Santiago de Cuba, 1997". *Rev Panam Salud* 1999; 6: 16-24.
 28. Kabra SK, Verma IC, Arora NK, Jain Y, Kaira V. "Dengue hemorrhagic fever in children in Delhi". *Bull World Health Organ* 1992; 70: 105-108.
 29. Leitmeyer K, Vaughn D, Watts D, Salas R, Villalobos-de Chacón I, Ramos C *et al.* "Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis". *J Virol* 1999; 73: 4738-4747.
 30. Rigao-Perez JG, Bonilla GL. "An evaluation of modified case definitions for the detection of dengue hemorrhagic fever". *P R Health Sci J* 1999; 18: 347-352.
 31. Cao-Xuan TP, Ngo-Thi N, Rachel K, Pam-Thi TT, Chu-Van T, Nguyen-Thi TN *et al.* "Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in vietnamese children: Is the World Health Organization classification system helpful?" *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 172-179.