

# Dengue hemorrágico sin hemorragias: ¿otra categoría?

Joel Navarrete-Espinosa,<sup>a,\*</sup> Ninfa M. Cuervo-Hernández<sup>b</sup> y José Luis Vázquez-Martínez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>División de Epidemiología, Coordinación de Programas Integrados de Salud, México D.F., México

<sup>b</sup>Coordinación Delegacional de Salud Pública de Veracruz Norte, Veracruz, México

<sup>c</sup>División Técnica de Información en Salud, México D.F., México  
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Recibido en su versión modificada: 21 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar el comportamiento clínico del dengue clásico (DC) y dengue hemorrágico (DH).

**Material y métodos:** Estudio transversal en casos seropositivos de la Delegación Veracruz Norte del Instituto Mexicano del Seguro en 2004. Se analizaron antecedentes epidemiológicos, sintomatología, parámetros clínicos y evolución. Se obtuvieron frecuencias, proporciones y promedios. Se compararon datos clínicos y tiempos de evolución.

**Resultados:** Estudiamos 404 pacientes integrados en tres grupos: 75 con DC, 120 con DH y 212 sin datos hemorrágicos pero con plaquetopenia (DcP). Los síntomas generales fueron menos frecuentes en los casos de dengue; el dolor abdominal, hepatomegalia y esplenomegalia fueron más comunes en los que presentaron hemorragias. El escape de líquidos y hemorragias ocurrieron en 75 y 46% de este último grupo. Los antecedentes de infección previa fueron semejantes. Todos los enfermos de DH presentaron plaquetopenia y 3%, hemoconcentración. La media del hematócrito fue menor ( $p=0.02$ ) y el conteo plaquetario mayor ( $p<0.01$ ) en los de DC. La hemoglobina no mostró diferencias. El promedio entre el inicio de la enfermedad y la aparición de plaquetopenia fue similar en los casos con DH ( $4.3\pm 1.6$  días) y DcP ( $4.3\pm 1.6$ ); aunque, a diferencia de éstos, en los primeros el escape de líquidos ( $3.7\pm 1.8$ ) y hemorragias ( $3.4\pm 1.7$ ) se identificaron previamente.

**Conclusiones:** Los resultados demuestran la presencia de casos con una evolución atípica, sin datos hemorrágicos externos pero con trombocitopenia importante que puede pasar desapercibida y predisponer el agravamiento del cuadro.

## Palabras clave:

Dengue, hemorragias, plaquetopenia

## SUMMARY

**Objective:** Compare the clinical course of Dengue Fever (DF) and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF).

**Material and methods:** Cross-sectional study among seropositive cases reported by the Northern Veracruz District IMSS Office in 2004. We analyzed the epidemiology, symptomatology, clinical findings and disease progression. We calculated frequencies, proportions and averages. Clinical data and disease progression were compared.

**Results:** We studied 404 patients, divided into three groups: 75 with DC, 120 DHF and 212 cases with no hemorrhagic data although displaying Dengue with Thrombocytopenia (DwT). General symptoms were much less common among Dengue cases. Abdominal pain, hepatomegaly and splenomegaly were more frequent among patients with DHF. Fluid leakage and hemorrhaging were observed in 75% and 46%, respectively, of the latter group. The history of prior infection was proportional. All patients presenting DHF showed thrombocytopenia, though only 3% showed hemoconcentration. The mean value for hematocrit was low ( $p=0.02$ ) and the platelet count greater ( $p<0.01$ ) among Dengue cases. Hemoglobin concentration showed no difference. The average time between disease onset and appearance of thrombocytopenia was similar in DHF cases ( $4.3\pm 1.6$  days) and Dengue with Thrombocytopenia ( $4.3\pm 1.6$ ); even though, contrary to these, in the first group fluid leakage ( $3.7\pm 1.8$ ) and hemorrhaging ( $3.4\pm 1.7$ ) were previously identified.

**Conclusions:** Our results confirm the presence of cases showing atypical disease course, without external hemorrhaging data but showing significant thrombocytopenia that may go unnoticed and worsen disease progression.

## Key words:

Dengue, hemorrhages, thrombocytopenia, classification

## Introducción

El dengue es una enfermedad viral causada por cualquiera de los denguevirus conocidos (Den1-Den4) y transmitida por la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti* previamente infectado. La literatura describe diver-

sas formas en que puede presentarse la infección: desde cuadros asintomáticos, formas indiferenciadas, dengue clásico y dengue hemorrágico.<sup>1-3</sup> La gravedad de la enfermedad en este último ha sido clasificada en grados, que incluyen los casos hemorrágicos sin complicaciones y el choque por dengue, considerado la expresión más grave del padeci-

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Joel Navarrete-Espinosa. División de Epidemiología, Coordinación de Programas Integrados de Salud, Insurgentes Sur 253, segundo piso, Col. Roma Sur, Deleg. Cuauhtémoc, 06700 México D.F., México. Tel.: (55) 5514 7882. Fax: (55) 5514 7500. Correo electrónico: joel.navarrete@imss.gob.mx; jonavaes@salud.gob.mx

miento. No obstante, también se describe una variante denominada *dengue con manifestaciones hemorrágicas* (DCMH), en la que se llegan a presentar datos de fragilidad capilar o hemorragias pero sin plaquetopenia ni hemoconcentración, lo que hace la diferencia con el grupo de los casos hemorrágicos, en los que además de los datos mencionados hay alteraciones en el conteo plaquetario y evidencias de hemoconcentración, elementos que han sido tomados como base para el establecimiento de criterios diagnósticos y para el seguimiento y clasificación de los casos sospechosos.<sup>4,5</sup>

Durante las últimas décadas, las variaciones climáticas registradas a nivel mundial han determinado cambios ecológicos importantes, propiciando un riesgo para la aparición, reaparición e incremento de muchas enfermedades infecciosas.<sup>6</sup> El dengue no es ajeno a este fenómeno y durante los últimos años ha sido notable el incremento en el número de casos y países afectados en el planeta.<sup>7,8</sup> En América, la diseminación y permanencia del vector, así como la circulación de los cuatro serotipos han propiciado condiciones de hiperendemicidad y una exposición intensiva y repetida de la población, lo cual se ha reflejado en incremento de formas hemorrágicas en países como Cuba, Brasil, Colombia, El Salvador y Nicaragua.<sup>9-11</sup>

En México, esta patología se ha incrementado y dispersado a todos los estados que cuentan con las condiciones ecológicas para su transmisión,<sup>12-15</sup> e incluso en sitios anteriormente no considerados como propicios para la reproducción del vector.<sup>16</sup> El riesgo que hace una década se había anticipado por la introducción de los serotipos 2 y 3,<sup>17,18</sup> y con ello el antecedente de la circulación de los cuatro denguevirus en el país, actualmente se confirma por la ocurrencia de brotes explosivos de dengue hemorrágico en muchos estados. La gravedad del problema es más evidente al comparar la relación en el número de casos de dengue clásico contra hemorrágico, que en un inicio era de aproximadamente 100 a 1 y durante los últimos años ha disminuido considerablemente llegando a ser de 3 a 1 en algunas de las entidades más afectadas.

Más aún, la vigilancia epidemiológica realizada y el análisis de la información generada por el sistema institucional ha permitido la identificación de cambios en la forma de presentación de la enfermedad; en los casos hemorrágicos, actualmente los datos de fragilidad capilar y escape de líquidos son más frecuentes que las hemorragias, lo que llama la atención debido a que en años previos al 2000, la relación era precisamente inversa (Cuadro I).

Asimismo, también atrae nuestro interés el hecho de que en ese mismo periodo casi 20% de las notificaciones presentaba manifestaciones hemorrágicas sin plaquetopenia, por lo que de acuerdo a los criterios operacionales definidos<sup>4,5</sup> finalmente eran reclasificados como casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas y, durante los últimos años esta cifra ha descendido a menos de 3%. Por el contrario, el comportamiento clínico actual de la infección demuestra la presencia de casos con signos y síntomas propios de la forma clásica, sin evidencias externas de fragilidad capilar o hemorragias, pero con datos de hemoconcentración o pla-

quetopenia en forma importante; estos antecedentes han fundamentado la sospecha de estar ante un cambio en la expresión clínica y epidemiológica de la enfermedad en nuestro país.

La creciente notificación de pacientes con el comportamiento descrito ha representado un serio problema en el nivel operativo, no sólo para el diagnóstico y clasificación de los casos, sino también para el establecimiento de criterios y pautas de manejo que permitan garantizar una atención de calidad y con ello disminuir el riesgo de complicaciones y muerte.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) representa la mayor institución de seguridad social en México y protege aproximadamente a 40% de la población nacional; de tal forma, que la epidemia de dengue también afecta fuertemente la economía institucional. Preocupados por ofrecer una atención médica de calidad y mejorar la vigilancia epidemiológica que se realiza, el presente trabajo tiene como propósito analizar la información generada por el sistema de vigilancia epidemiológica institucional y comparar el comportamiento clínico de los casos informados y confirmados como dengue clásico o hemorrágico, tomando como base las notificaciones realizadas por una de las delegaciones más afectadas del Instituto.

## Material y métodos

Se efectuó un estudio transversal para comparar el comportamiento clínico de casos notificados por la Delegación Veracruz Norte al Sistema de Vigilancia Epidemiológica, de dengue y dengue hemorrágico durante el 2004. Sólo se incluyeron casos confirmados por serología y que contaran con estudio epidemiológico completo.

De acuerdo con la normatividad y los procedimientos rutinarios de vigilancia epidemiológica establecidos a nivel nacional, a todos los casos se realizó la prueba diagnóstica para dengue en el laboratorio estatal de Salud Pública de la Secretaría de Salud (IgM de captura, ELISA Test de PANBIO Limited, Australia; sensibilidad de 94.7% y especificidad de 97.2%).

A cada paciente se efectuó estudio epidemiológico con base en el formato de notificación oficial, donde se incluyen

**Cuadro I.** Presencia de datos de fuga de líquidos y hemorragias espontáneas en casos de dengue hemorrágico. IMSS 1995-2003

Año	1995	1997	1999	2000	2001	2002	2003
Criterios	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Escape líquidos	61	75	67	78	53	51	37
Hemorragias	91	81	81	65	44	37	37
Ambos	47	61	48	44	28	25	17
Ninguno	0	7	0	0	32	37	44

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica, IMSS.

datos generales del caso y de la unidad que brindó la atención médica, así como información epidemiológica relacionada con la presencia de casos similares en la familia y en la comunidad, el antecedente de infección previa y de viajes a otros lugares, además de información clínica referente al inicio del cuadro y evolución, signos y síntomas, presencia de sangrado, fragilidad capilar o fuga de líquidos, valores de hematócrito, hemoglobina y plaquetas. La clasificación final de los casos se realizó con base en los criterios normativos y resultados de laboratorio.

De acuerdo al diagnóstico, los casos fueron agrupados en dengue clásico, dengue hemorrágico y dengue con plaquetopenia (DcP). Se analizaron signos y síntomas, parámetros de laboratorio (hemoglobina, hematócrito y plaquetas) y el tiempo de evolución desde el inicio de la enfermedad hasta la aparición de manifestaciones hemorrágicas (datos de escape de líquidos o hemorragias) y desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del recuento plaquetario en los casos de dengue clásico o de la presentación de plaquetopenia en los casos de dengue hemorrágico y DcP.

Se obtuvieron frecuencias y proporciones de las variables categóricas; asimismo, en las variables continuas se corrieron medidas de tendencia central que posteriormente fueron comparadas entre los grupos. El análisis de la información se realizó utilizando el paquete estadístico STATA versión 8.

**Cuadro II.** Aspectos clínico-epidemiológicos en los casos de dengue. Delegación Veracruz Norte, IMSS 2004

Variable	D.C. (n=75) %	D.H. (n=120) %	DcP (n=212) %
Edad	32.3 ± 17.3	33.4 ± 15.8	37.3 ± 16.4
Sexo (femenino)	56	58	44
Casoloc	67	80	89
Casofam	24	26	30
Infprev	15	18	17
Fiebre	100	99	100
Cefalea	92	97	97
Mialgias	88	95	95
Artralgias	82	93	95
Doloretro	74	80	76
Exantema	36	48	29
Diarrea	24	39	40
Vómito	24	54	45
Náusea	58	83	75
Fotofobia	33	61	52
Dolor abdominal	35	68	51
Hepatomegalia	-	7	2
Esplenomegalia	-	11	6
Escape	-	75	-
Hemorragia	-	46	-

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica, IMSS.

## Resultados

Los resultados de virología determinaron la circulación del denguevirus 2 durante el brote de 2004 en el que la Delegación reportó 2191 casos de dengue clásico y 935 con probable dengue hemorrágico. No obstante, solamente se incluyeron 404 casos confirmados: 75 con dengue clásico, 120 con dengue hemorrágico y 212 sin manifestaciones hemorrágicas, pero con plaquetopenia (< de 100 mil). El reducido número de casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas notificados no permitió incluir a este grupo de pacientes en esta parte del análisis.

El promedio de edad fue mayor ( $p=0.03$ ) y la proporción de mujeres menor en el tercer grupo. De acuerdo a los antecedentes epidemiológicos, la ocurrencia de casos similares en la comunidad y en la familia, así como el antecedente de infección previa por dengue fueron registrados en menor porcentaje por el primer grupo (Cuadro II).

La fiebre fue informada en forma similar en los tres grupos; la cefalea, mialgias y artralgias y el dolor retroocular fueron encontrados en menor proporción en el grupo con dengue clásico; asimismo, el exantema fue registrado en menor cantidad en los casos de DcP. Por otro lado, síntomas digestivos como náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal fueron menos frecuentes en los casos de dengue clásico. La hepatomegalia y esplenomegalia solamente se encontraron en los casos hemorrágicos y, aunque en menor proporción, también se presentaron en el tercer grupo (Cuadro II).

Los antecedentes de escape de líquidos y hemorragias solamente fueron registrados en el grupo con dengue hemorrágico; en 90 casos (75%) se documentó fragilidad capilar o escape de líquidos: de éstos, 90% presentó petequias, la prueba del torniquete fue positiva en 37%, la ascitis en 6% y los hematomas, las equimosis y el derrame pleural en 2% de los casos hemorrágicos. Por otro lado, las hemorragias espontáneas se manifestaron en 55 individuos (46%): de ellos, el sangrado de encías se documentó en 49%, la epistaxis en 33%, la hematemesia en 13% y la melena en 9%.

En relación a los parámetros de laboratorio, el promedio del valor inicial del hematócrito mostró diferencia a favor del grupo con dengue clásico respecto a los otros dos ( $F=3.8$ ,  $p=0.02$ ). No se encontraron diferencias en las cifras de hemoglobina ( $F=2.1$ ,  $p=0.1$ ). Por el contrario, el promedio plaquetario fue significativamente mayor en los individuos del grupo con

**Cuadro III.** Aspectos hematológicos en los casos de dengue. Promedios en la primera muestra de sangre. Delegación Veracruz Norte, IMSS 2004

Parámetros	D.C. (n=75) Media	D.H. (n=120) Media	DcP (n=212) Media
Hematocrito <sup>a</sup>	39.2 ± 4.3	40.3 ± 6.3	41.2 ± 5.4
Hemoglobina <sup>b</sup>	13.9 ± 1.7	13.6 ± 2.1	13.9 ± 1.9
Plaquetas <sup>c</sup>	167972 ± 51296	52456 ± 26372	52621 ± 23991

<sup>a</sup> $p=0.02$ , <sup>b</sup> $p=0.1$ , <sup>c</sup> $p<0.001$

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica, IMSS.

dengue clásico ( $F=404.1$ ,  $p<0.001$ ) (Cuadro III). La comparación independiente del recuento de plaquetas entre los grupos de dengue hemorrágico y DcP no mostró diferencias ( $p=0.9$ ).

En el grupo con dengue hemorrágico el tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología hasta la aparición de datos de escape de líquidos o hemorragias fue semejante ( $3.7\pm1.8$  y  $3.4\pm1.7$  días, respectivamente). La comparación del tiempo transcurrido desde el inicio hasta la fecha de toma de la muestra de sangre para recuento plaquetario (en los casos de dengue clásico  $2.5\pm1.7$  días) o para determinar la presencia de plaquetopenia (en los casos de dengue hemorrágico  $4.3\pm1.6$  y DcP de  $4.3\pm1.6$  días) mostró una diferencia significativa para el primer grupo ( $F=35.6$ ,  $p<0.001$ ) respecto a los casos hemorrágicos y aquellos con plaquetopenia pero sin hemorragias (la mediana fue de 2, 4 y 4 días en cada grupo). Por el contrario, al comparar el periodo en que se presentó la disminución de plaquetas entre estos últimos grupos no se encontraron diferencias ( $p=0.7$ ).

## Discusión

La literatura mundial refiere algunos aspectos considerados de riesgo para la ocurrencia del dengue hemorrágico;<sup>19-21</sup> no obstante, el antecedente de haber sufrido una infección previa por cualquier serotipo ha sido considerado el factor de mayor peso para la aparición de manifestaciones hemorrágicas ante una reinfección.<sup>2,22-24</sup> Sin embargo, la evidencia epidemiológica<sup>25-27</sup> ha cuestionado la validez de esta teoría, y se menciona que la virulencia del serotipo infectante<sup>28,29</sup> es un factor que puede determinar el daño orgánico que se presenta y la expresión clínica de la enfermedad.

La información disponible hasta el momento sugiere que los cambios genéticos que han experimentado los denguevirus<sup>30,31</sup> pueden derivar en una menor o mayor agresividad,<sup>32-35</sup> y que las diferencias estructurales en los denguevirus provenientes de distintas regiones<sup>36-38</sup> podrían explicar su comportamiento epidemiológico y clínico. De ahí la importancia de su identificación y tipificación.

En este sentido, el análisis de la información generada a nivel institucional ha permitido identificar cambios en la forma y frecuencia con que se presentan las manifestaciones hemorrágicas en los casos reportados al sistema durante los últimos años; hecho que ha llamado la atención dado que, aún en revisiones clínicas recientes,<sup>39,40</sup> este perfil no ha sido considerado.

Aunque el análisis de la presente información es útil, los resultados obtenidos se encuentran sujetos a las limitaciones metodológicas inherentes al diseño utilizado y al número de casos estudiados; lo cual fue determinado por la baja proporción de enfermos en quienes pudo realizarse la prueba confirmatoria para dengue, no obstante, se prefirió menor precisión a favor de lograr mayor validez incluyendo únicamente los casos confirmados. Otro problema que enfrentamos fue la disposición de información suficiente relacionada con el seguimiento y medición de parámetros clínicos y de laboratorio, condicionado por la falta de cumplimiento de la normatividad o por el llenado incompleto del formato del

estudio epidemiológico. Este aspecto es importante y refleja un problema que deberá ser corregido para mejorar la calidad de la información que generan los sistemas de vigilancia epidemiológica institucionales.

La comparación del comportamiento clínico en los tres grupos no demuestra diferencias claras en la forma de presentación inicial; sin embargo, la hepatomegalia y la esplenomegalia siguen siendo signos que reflejan la gravedad de la infección. Adicionalmente, la persistencia de datos digestivos como diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal también hablan en este sentido. Por el contrario, resalta la menor proporción con que se documentó el exantema en el grupo de dengue sin manifestaciones hemorrágicas pero con plaquetopenia, lo que puede estar relacionado con el comportamiento atípico mencionado. Asimismo, de acuerdo con lo expresado al inicio de este documento, en los casos hemorrágicos los datos de fragilidad capilar y escape de líquidos fueron más frecuentes que las hemorragias. No obstante, consistente con la literatura<sup>29</sup> la aparición de petequias, gingivorragia y epistaxis fueron las manifestaciones hemorrágicas más comunes; aunque la presencia de sangrado de vías digestivas, ascitis o derrame pleural se documentaron en los casos más graves.

En cuanto a la evolución, el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la presencia de plaquetopenia fue similar en los grupos de dengue hemorrágico y DcP; sin embargo, la diferencia entre estos dos grupos radica en que las manifestaciones hemorrágicas en el grupo con dengue hemorrágico aparecen en un periodo más corto, lo que generalmente detona la solicitud de atención médica y la evaluación de estos parámetros. Esto es importante ya que demuestra que la trombocitopenia en el grupo de casos sin manifestaciones hemorrágicas, se presenta en un periodo similar al de los casos hemorrágicos pero sin el antecedente de escape de líquidos o hemorragias.

La falta de información de la evolución clínica durante toda la enfermedad y de estudios de laboratorio y gabinete suficientes no permite asegurar que después de la evaluación inicial estos pacientes no hayan tenido alguna manifestación hemorrágica o que los datos se presentaran en forma interna, y por lo tanto pasaran desapercibidos para el médico que realizó el estudio al primer contacto. Este hecho podría causar una subestimación de la ocurrencia real de las manifestaciones hemorrágicas y, por lo tanto, una mala clasificación de los casos. Sin embargo, la variación en el tiempo en que se realizó el recuento plaquetario permite graficar el periodo durante el cual se presenta la plaquetopenia sin hemorragias, e indirectamente representa el comportamiento de esta variable en este grupo (Figura 1). De tal forma, al menos se puede establecer una diferencia en el tiempo de inicio y la forma de presentación de las manifestaciones hemorrágicas.

Estos resultados son consistentes con los obtenidos al comparar la información contra un grupo de casos positivos informados al sistema en los últimos cinco años. Es decir, no existen diferencias significativas en el tiempo en que se presenta la plaquetopenia entre los casos de dengue hemorrágico y aquellos con DcP, aunque el primer grupo previa-

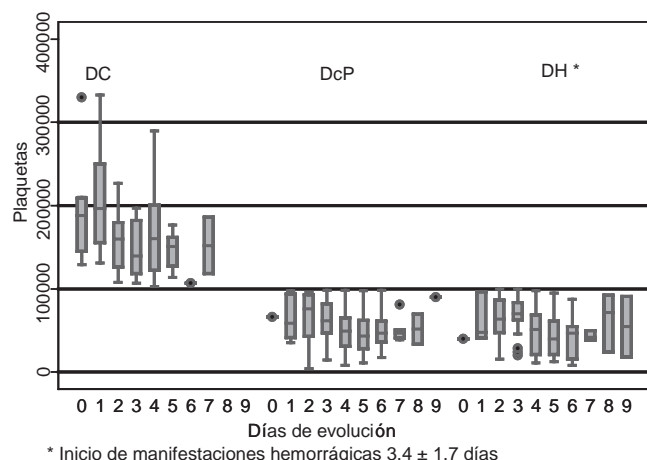


mente manifiesta escape de líquidos y hemorragias; por otro lado, cuando analizamos los casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas (sin plaquetopenia) notificados en años previos, encontramos que éstos tienen escape o hemorragias en un periodo menor al de presentación de la plaquetopenia en los casos hemorrágicos sin manifestaciones hemorrágicas (Figura 2), lo que refuerza la idea de estar ante un cambio en el comportamiento clínico.

La mayor proporción de estos casos han sido notificados por entidades donde la ocurrencia de brotes ha sido permanente y donde han circulado los cuatro denguevirus; sin embargo, este patrón se ha observado especialmente en entidades donde circulan los serotipos 2 y 3. La explicación puede estar relacionada con la introducción y mutación de estos denguevirus<sup>18,41-43</sup>, así como con aspectos epidemiológicos<sup>11,44</sup> e individuales;<sup>21,45</sup> lo cierto es que hasta el momento la información generada a nivel nacional no permite una evaluación adecuada de los factores involucrados.

La utilidad de la información presentada no se limita únicamente a la descripción del fenómeno, sino que ha servido para el establecimiento de estrategias de seguimiento para los pacientes sospechosos de dengue, en quienes independientemente de las manifestaciones hemorrágicas, invariablemente se realiza la determinación de hematócrito y hemoglobina para descartar hemoconcentración, así como recuento plaquetario de cuyos resultados depende la conducta a seguir. A partir de la identificación de este problema durante el año 2000, el IMSS ha realizado capacitación y difusión de esta información en cada una de las delegaciones institucionales afectadas; el resultado de esta conducta anticipatoria, así como de la experiencia ganada por el personal médico se ha visto reflejado en un mejor manejo y seguimiento de los casos, de forma tal que, pese al número de pacientes hospitalizados durante el brote estudiado, la letalidad institucional fue de cero.

Debido a que no existen medicamentos antivirales específicos contra este virus, la anticipación en el manejo clínico de cada caso representa la oportunidad que tiene el enfermo de no evolucionar a etapas donde las complicaciones pueden llevarle incluso a la muerte. Es cierto que la realización

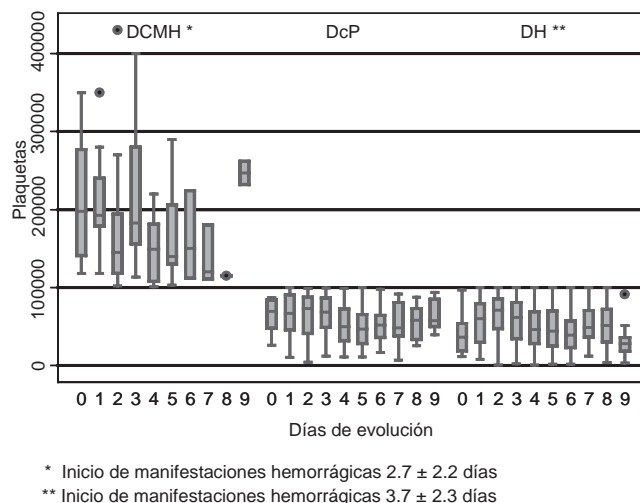


**Figura 1.** Plaquetas según día de evolución en los grupos.

de estos estudios a todos los pacientes resulta en incremento sustancial de los costos de atención; sin embargo, la estrategia realizada en Veracruz demuestra el costo-beneficio de la intervención, si consideramos las complicaciones, defunciones e incapacidades que pudieron evitarse, y con ello una disminución del costo social de la enfermedad.

La aparición o detección de manifestaciones hemorrágicas tardías en una pequeña proporción de estos casos con comportamiento atípico, así como la imposibilidad de descartarlas en el resto de los pacientes, además de la falta de un patrón de referencia adecuado ha propiciado la conducta de clasificar estos casos como dengue hemorrágico, lo que puede reflejarse en una estimación inadecuada del riesgo individual y del problema. Este hecho fundamenta la necesidad de un monitoreo permanente no sólo del perfil clínico de los casos, sino también de los distintos agentes que pueden producir enfermedades parecidas al dengue, con el propósito de conocer realmente la magnitud del problema y mejorar el proceso de atención, mediante la definición de criterios diagnósticos y definiciones operacionales<sup>46</sup> que permitan disminuir los riesgos de complicaciones y la muerte, a la vez que optimar los recursos.

Con base en lo anterior, es necesaria la revisión de los criterios y definiciones operacionales de caso para esta enfermedad, ya que si la clasificación de los casos de dengue hemorrágico en el grupo estudiado hubiera sido apegada a los criterios establecidos por la OMS/OPS (datos de fragilidad capilar, escape de líquidos o hemorragias, además de plaquetopenia o hemoconcentración) muchos de ellos (64%) hubieran sido excluidos de las listas como hemorrágicos. En este sentido, si bien es cierto que los casos con plaquetopenia y sin manifestaciones hemorrágicas no pueden ser considerados como hemorrágicos estrictamente, también es cierto que tampoco deben ser incluidos como casos de dengue clásico, toda vez que muchos pueden desarrollar complicaciones y terminar en cuadros graves que también requieren hospitalización y cuidado intensivo, por lo que no puede ser subestimada su ocurrencia. De ahí la importancia



**Figura 2.** Plaquetas según día de evolución en los grupos.

de la revisión de los criterios operacionales para poder establecer parámetros que nos acerquen a mediciones más precisas.<sup>47,48</sup> La difusión de la información generada es fundamental para ofrecer al médico del nivel primario elementos que sirvan de base para asegurar un manejo adecuado y un pronóstico favorable para los pacientes que demandan atención por este padecimiento.

Finalmente, en forma constante se ha manifestado el peligro inminente para el incremento de numerosas enfermedades, específicamente las de origen viral y transmitidas por vector,<sup>49-50</sup> fenómeno que ya es experimentado por nuestro país, donde actualmente encontramos zonas hiperendémicas de dengue con transmisión permanente de éste y otras enfermedades que comparten el nicho ecológico. Por dicho motivo, es importante la instrumentación de estrategias integrales que nos permitan identificar y controlar este grupo de enfermedades, basadas en la participación conjunta de las autoridades y la comunidad.

## Referencias

- Peters CJ. Infecciones causadas por virus, artrópodos y roedores. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Principios de medicina interna. 14ª edición. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1988; pp. 1296-1315.
- Martínez-Torres E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. Salud Publica Mex 1995;37:29-44.
- Ramos C, García H, Villasca JM. Fiebre hemorrágica y síndrome de choque por dengue. Salud Publica Mex 1993;35:39-55.
- Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control. Ginebra, Suiza: OMS Publicación Científica; 1995: 548.
- Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual simplificado para la vigilancia epidemiológica del dengue. México: SS; 1997.
- Shope R. Global climate change and infectious diseases. Environ Health Persp 1991;96:171-174.
- Jetten TH, Focks DA. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. Am J Trop Med Hyg 1997;57(3):285-297.
- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998;11:480-496.
- Clark G. Situación epidemiológica del dengue en América. Desafíos para su vigilancia y control. Salud Publica Mex 1995;37:5-11.
- Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. World Health Stat Q 1997;50:161-169.
- Guzmán MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. J Clin Virol 2003;27:1-13.
- Narro-Robles J, Gómez-Dantés H. El dengue en México: un problema prioritario de salud. Salud Publica Mex 1995;37:12-20.
- Ibáñez-Bernal S, Gómez-Dantés H. Los vectores del dengue en México: una revisión crítica. Salud Publica Mex 1995;37:53-63.
- Dirección General de Epidemiología. Boletines Epidemiológicos Anuales 1985-1999. México: SS.
- Navarrete EJ, Vázquez JL, Vázquez JA, Gómez H. Epidemiología del dengue y dengue hemorrágico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Peruana Epidemiol 2002;7:Diciembre. Disponible en Biblioteca Virtual en Salud de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. <http://www.unmsm.edu.pe>
- Herrera BE, Prevots D, Zárate ML, Silva L, Sepúlveda AJ. First report outbreak of classical dengue fever at 1 700 meters above sea-level in Guerrero State, Mexico. Am J Med Hyg 1988;46:649-653.
- Briseño GB, Gómez DH, Argott RE, Montesano R, Vázquez-Martínez AL, et al. Potential risk for dengue hemorrhagic fever: the isolation of serotype dengue-3 in Mexico. Emerg Infect Dis 1996;2:133-135.
- Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, Tovar D, Nisalak A, Ramos C, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. Virology 1997;230:244-251.
- Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. Clin Infect Dis 1993;16:295-297.
- Kouri G, Guzmán MG, Bravo J. Dengue hemorrágico en Cuba. Crónica de una epidemia. Bol Oficina Sanit Panam 1986;3:322-327.
- Stephens HA, Klaythong R, Sirikong M, Vaughn DW, Green S, Kalayana-rooj S, et al. HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thai. Tissue Antigens 2002;60:309-318.
- Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. Rev Infect Dis 1989;11:830-839.
- Kurane Y, Rothman AL, Livingston PG, Green S, Gagnon SJ, Janus J, et al. Immunopathologic mechanism of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. Arch Virol 1994;9:59-64.
- Markoff LJ, Innis BL, Houghton R, Henschel LS. Development of cross-reactive antibodies to plasminogen during the immune response to dengue virus infection. J Infect Dis 1991;164:294-301.
- Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. Lancet 1999;354:1431-1434.
- Streitfield R, Bielby G, Sinclair D. A primary dengue 2 epidemic with spontaneous haemorrhagic manifestations. Lancet 1993;342:560-561.
- Scott RM, Nimmannitya S, Bancroft WH, Mansuwan P. Shock syndrome in primary dengue infections. Am J Trop Med Hyg 1976;25:866-874.
- Rosen L. Dengue hemorrhagic fever. Bull Soc Pathol Exot 1996;89:91-94.
- Rigau PJG, Clark GG, Gubler DS, Reite P, Sinders EJ, Vorndam AU. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Lancet 1998;352:971-977.
- Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. Infect Genet Evol 2003;3:19-28.
- Rico-Hesse R. Microevolution and virulence of dengue viruses. Adv Virus Res 2003;59:315-341.
- Morens DM, Marchette NJ, Chu MC, Halstead SB. Growth of dengue type 2 virus isolates in human peripheral blood leucocytes correlates with severe and mild dengue disease. Am J Trop Med Hyg 1991;45:644-651.
- Chungue E, Deubel V, Cassar O, Laille M, Martin PM. Molecular epidemiology of dengue 3 virus and genetic relatedness among dengue 3 strains isolated from patients with mild or severe forms of dengue fever in French Polynesia. J Gen Virol 1993;74:2765-2770.
- Leitmeyer KC, Vaughn DW, Watts DM, Salas R, Villalobos I, de Chacón RC. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. J Virol 1999;73:4738-4747.
- Mangada MN, Igarashi A. Sequences of terminal non-coding regions from four dengue-2 viruses isolated from patients exhibiting different disease severities. Virus Genes 1997;14:5-12.
- Block J, Samuel S, Gibbs AJ, Vitarana UT. Variation of the nucleotide and encoded amino acid sequences of the envelope gene from eight dengue-2 viruses. Arch Virol 1989;105:39-53.
- Trent DW, Grant JA, Rosen L, Monath TP. Genetic variation among dengue 2 viruses of different geographic origin. Virology 1983;128:271-284.
- Bennett SN, Holmes EC, Chirivella M, Rodríguez DM, Beltrán M, Vorndam V, et al. Selection-driven evolution of emergent dengue virus. Mol Biol Evol 2003;20:1650-1658.
- Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. BMJ 2002;324:1563-1566.
- Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis 2002;2:33-42.
- Lorono-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.
- Messer WB, Gubler DJ, Harris E, Sivananthan K, de Silva AM. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. Emerg Infect Dis 2003;9:800-809.
- Díaz FJ, Farfán-Ale JA, Olson KE, Lorono-Pino MA, Gubler DJ, Blair CD, et al. Genetic variation within the premembrane coding region of dengue viruses from the Yucatan peninsula of Mexico. Am J Trop Med Hyg 2002;67:93-101.
- Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinoza A, Felices V, et al. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. Lancet 2002;360:310-312.
- LaFleur C, Granados J, Vargas-Alarcón G, Ruiz-Morales J, Villarreal-Garza C, Higuera L, et al. HLA-DR antigen frequencies in Mexican patients with dengue virus infection: HLA-DR4 as a possible genetic resistance factor for dengue hemorrhagic fever. Human Immunol 2002;63:1039-1044.
- 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;18:347-352.
- Deen J, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha S, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for reassessment. Lancet 2006;368:170-173.
- Rigau-Pérez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. Lancet Infect Dis 2006;6:297-302.
- Guzmán MG, Kouri G, Pelegrino JL. Enfermedades virales emergentes. Rev Cub Med Trop 2001;53:5-15.
- Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. World Health Stat Q 1992;45:292-298.