

COMUNICACIÓN

Estudios hematológicos y bioquímicos de laboratorio en el dengue

MSc. Dra. Carmen Xiomara Moré Chang¹

Dra. Lutgarda Pérez de Alejo Rodríguez²

Dra. Denia Martínez Pérez²

¹Dirección Municipal de Salud, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara

“Los virus son capaces de producir el apocalipsis de la humanidad”

RESUMEN

El dengue es una sola enfermedad con diferentes niveles de expresión clínica en cada paciente. En Cuba se mantiene el riesgo permanente de contraer la enfermedad por este virus. Determinar precozmente cuál será la futura evolución del enfermo es el llamado y el reto y es con la ayuda del Laboratorio Clínico que el objetivo se podrá cumplir. Desde los primeros momentos de la aparición de los síntomas es muy importante la realización de análisis seriados y evolutivos; la identificación de los datos de laboratorio de mayor riesgo resulta indispensable para el abordaje más eficiente de esta problemática y para definir, desde los momentos iniciales de la enfermedad, cuál será la evolución del paciente.

Palabras clave: dengue, diagnóstico, técnicas de laboratorio clínico

En Cuba se mantiene el riesgo permanente de contraer la enfermedad por el virus del dengue, por lo que la identificación de los datos de laboratorio de mayor riesgo resulta indispensable para el abordaje más eficiente de esta problemática y para definir, desde los momentos iniciales de la enfermedad, cuál será la evolución del paciente. Realizar la revisión documental de diversas fuentes científicas para obtener información acerca de los análisis de laboratorio y sumar las experiencias de trabajo en la Atención Secundaria y Primaria de Salud motivó la realización de

ABSTRACT

Dengue is a single disease with different levels of clinical expression in each patient. In Cuba, there is a permanent risk of contracting the disease caused by this virus. The early determination of the patient's future evolution is a vital task and a challenge; and it is with the help of the clinical laboratory that this objective can be met. From the early days of the onset of symptoms, it is very important to conduct serial and evolutionary analysis. The identification of laboratory data of greatest risk is essential for a more efficient approach to this problem and to define, from the initial moments of the disease, what would be the patient's evolution.

Key words: dengue, diagnosis, clinical laboratory techniques

este trabajo para puntualizar en el diagnóstico y el seguimiento de esta enfermedad nosológica en los aspectos hematológicos y bioquímicos.

Para la Salud Pública cubana la enfermedad posee gran importancia pues tiene un amplio espectro clínico que abarca desde la fiebre común o fiebre con malestar y manifestaciones generales hasta manifestaciones de dengue severo provocado, sobre todo por la extravasación del plasma, que ocasiona un choque prolongado o recurrente y, finalmente, la muerte. Se decidió comunicar el comportamiento de los parámetros hematológicos y bíoquímicos de laboratorio más importantes, independientemente del diagnóstico serológico y virológico que normalmente es llevado a cabo por el Laboratorio de Microbiología. Así, la profundización en el conocimiento evolutivo de la enfermedad y sus formas clínicas de laboratorio permitirán identificar, con mucha facilidad, el mencionado problema y actuar precozmente en consecuencia.

Una buena clasificación de pacientes debe ser sencilla, lo que dará la dinámica para permitir el adecuado tratamiento. El reconocimiento precoz de las señales de aviso que anuncian la gravedad del dengue puede evitar las temibles complicaciones, así los casos graves de dengue o los que futuramente pudieran evolucionar más tópidamente se deciden, por lo general, no en las Unidades de Cuidados Intensivos sino mucho antes, en las Unidades de la Atención Primaria, en el Departamento de Urgencias Médicas o en las salas de un hospital.¹

El dengue es una enfermedad viral transmitida por artrópodos a nivel mundial; su agente causal es el virus dengue, que posee cuatro serotipos (dengue 1, 2, 3 y 4), todos capaces de provocar la enfermedad. La infección puede ser asintomática o manifestarse con un espectro clínico muy variado; se han descrito fundamentalmente dos formas clínicas: la fiebre del dengue o dengue clásico (FD) y la fiebre hemorrágica del dengue (FHD) -en esta última se incluye el síndrome de choque por dengue debido a que puede evolucionar hacia el choque y la muerte-.¹ Las manifestaciones clínicas fueron divididas en generales, hemorrágicas y signos de alarma para el choque; según evolucione el paciente por sus diferentes momentos así comenzarán y se desarrollarán las manifestaciones y las alteraciones en los análisis de laboratorio a realizar.²

El dengue puede complicarse y evolucionar a otras formas más graves tales como la afectación particular del sistema nervioso central (encefalitis), la del corazón (miocarditis) o la del hígado (hepatitis grave).²

Sobre la enfermedad y su evolución

Se conoce que los primeros signos de alarma se presentan durante la fase inicial (aproximadamente los tres primeros días) de la enfermedad y, en el caso de la FHD, en la fase crítica (entre el cuarto y séptimo días); estos signos se manifiestan de un forma muy aguda e intensa.^{1,2} Si existe una favorable evolución clínica el organismo, que depende de una adecuada integridad inmunológica (respuesta protectora) y de otros factores adyuvantes, no debe evolucionar de forma tópida hacia complicaciones, lo que sucede preferentemente en el dengue clásico. Los días de evolución de la fiebre han sido relacionados con la aparición de las formas evolutivas graves, derivados de la permeabilidad capilar aumentada, que

determina la poliserositis, principal causante de las manifestaciones clínicas de complicaciones; de ahí su gran importancia.

Estudios hematológicos y bioquímicos de laboratorio

Desde el punto de vista hematológico

- La variable de mayor importancia resultan ser las plaquetas: la trombocitopenia (conteo de plaquetas menor de $150 \times 10^9/l$) tiene mucha importancia en esta enfermedad y altera alguna de las pruebas de la hemostasia como la prueba del lazo -que se hace positiva- y el tiempo de sangrado -que se prolonga-, etc., todo lo que genera manifestaciones hemorrágicas. La trombocitopenia es uno de los signos de alarma más importantes y, desde los primeros momentos, se comienza a ver un descenso paulatino de los valores numéricos de plaquetas; aún cuando se posean cifras normales disminuyen lentamente hasta llegar a un descenso por debajo de sus valores normales. Algunos investigadores consideran que uno de los mecanismos de la trombocitopenia en el dengue hemorrágico (DH) es la supresión directa que ejerce el virus sobre el megacariocito; para otros, es el incremento del atrapamiento de las plaquetas en los vasos viscerales distendidos y congestionados. La disminución del número de plaquetas coincidió con el choque, razón por la que algunos autores sostienen que las toxinas liberadas por la destrucción de las plaquetas pueden influir en el choque pues, cuando mejora el cuadro, se produce una rápida recuperación de las plaquetas.² La determinación de las plaquetas se realiza de forma seriada y se observa su descenso paulatino desde los primeros momentos.
- La segunda variable que desempeña un papel importante en la enfermedad son la hemoglobina y el hematocrito. Está claro que si el paciente sangra abundantemente disminuyen la hemoglobina y el hematocrito, pero en el caso del hematocrito no se comporta así pues, al analizarla, esta variable resulta de alarma al incrementarse; en los pacientes complicados se produce el cambio fisiopatológico principal que determina la gravedad de la enfermedad en el DH y, lo que lo distingue del dengue clásico, es el fenómeno de la extravasación de plasma, puesto de manifiesto por un incremento del hematocrito y una hemoconcentración ascendente. Al producirse la evidencia objetiva de permeabilidad capilar aumentada se observa la ya mencionada extravasación plasmática a serosas, la que se aprecia a nivel de laboratorio por la hemoconcentración caracterizada por un incremento del hematocrito de \geq el 20% de la media normal para la edad, el sexo y la población; este fenómeno genera los derrames serosos.

Así existen dos hechos fundamentales en la fisiopatología del DH: el aumento de la permeabilidad vascular y los trastornos de la hemostasis responsable de la poliserositis, el choque y la hemoconcentración en estos enfermos. El análisis de laboratorio que evidencia esta etapa es el hematocrito, que aumenta de forma progresiva, por ello se debe realizar de una forma seriada para observar sus posibles aumentos.

- La variable leucocitos y fórmula diferencial: los leucocitos, en su conteo global, se comportan con una disminución (leucopenia); la disminución de leucocitos totales

comienza en los tres primeros días y es ligera y, a los cinco días de la enfermedad, está presente en la mayoría de los pacientes; en las formas más graves de la dolencia la leucopenia es mucho más intensa y marcada. Lo más notable y característico en estos pacientes es el cuadro diferencial con linfocitosis, monocitosis y presencia de células atípicas. En el caso de DH esto ocurre, de una forma muy intensa, en el 100% de los pacientes.

Se han realizado estudios de la función fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en pacientes con dengue hemorrágico (DH) en los que se ha encontrado disminución en la capacidad de adherirse. El predominio linfocítico es importante y, en ocasiones, aparecen monocitos y células de aspecto linfomonocitarias. Los monocitos infectados generan factores solubles que activan las células endoteliales y, a través de la expresión de moléculas de adhesión, conducen a la liberación de moléculas vasoactivas y producen un aumento en la permeabilidad vascular. Observaciones recientes indican una activación masiva de las células T en el curso del dengue hemorrágico, fenómeno que pudiera explicar, total o parcialmente, el mecanismo de permeabilidad vascular debido a la liberación de citoquinas y mediadores químicos por la lisis de las células infectadas. La activación del complemento como resultado de inmunocomplejos (virus-anticuerpo) o por la activación inmune y la producción de citoquinas puede estar también involucrada en el mecanismo de permeabilidad vascular.

Las células diana de la infección por el virus del dengue son las células de la línea monocito/macrófago. Se describió en muy baja proporción en los pacientes enfermos la presencia de leucocitosis $\geq 10000/\text{mm}^3$, con predominio de neutrófilos.

- Otras variables:

- Para casos de dengue hemorrágico se han confirmado la disminución del fibrinógeno y, en los casos más complicados, se hallaron evidencias de coagulación intravascular diseminada (CID) en un pequeño número de pacientes; otras alteraciones encontradas fueron la disminución del plasminógeno, los factores VIII y IX y la prolongación del tiempo de protombina, de trombina y de reptilasa.

El virus dengue presenta un marcado tropismo por órganos del sistema reticuloendotelial como la médula ósea, el bazo, el hígado y los nódulos linfáticos, en los que puede realizarse la detección intracelular de antígeno viral por varios métodos inmunológicos. Las alteraciones que produce este virus en el cuadro fiebre hemorrágica de dengue (FHD)/síndrome de choque por dengue (SCD) son consecuencia de la respuesta inmunitaria amplificada, que ocurre en una infección secundaria heterotípica. Las reacciones que tienen lugar entre anticuerpos macrófagos y linfocitos producen la liberación de diversos factores como las linfoquinas, que van a actuar en el nivel del sistema de coagulación y la permeabilidad vascular y que dan origen al cuadro hemorrágico y al choque que caracterizan esta enfermedad.³

Desde el punto de vista bioquímico

El aumento de transaminasas hepáticas (alanina y aspartato-aminotransferasas)^{4,5} aparece en variada intensidad. La lesión hepática pudiera constituir un criterio de mal pronóstico y, si se incrementa, es un elemento llamativo que entorpece la evolución; este hallazgo suele suceder en el DH. El seguimiento permitió apreciar,

en muchos pacientes, una rápida recuperación clínica y de las transaminasas, pero se observaron una persistencia de hipoalbuminemia y la inversión del índice serina-globulina. En la evolución del virus del dengue hemorrágico suelen aparecer focos de necrosis en el hígado en los casos que no evolucionan correctamente y en los que se inician cambios citopáticos precoces y una extensa muerte celular por apoptosis, vinculada con la aparición de los antígenos virales en el interior de las células. Esto ha sido demostrado *in vivo* e *in vitro*, así como también se ha observado la eliminación de los cuerpos apoptósicos por las células fagocíticas, lo que provoca cambios clínicos de insospechada evolución; los mecanismos de defensa del huésped median en este desequilibrio. Las manifestaciones clínicas del daño hepático asociado con el dengue hemorrágico se superponen al cuadro clínico de esta enfermedad y puede observarse una hepatitis anictérica unida al hecho de que, evolutivamente, la enfermedad es muy variada en casos de dengue complicado, además de la elevación de las enzimas hepáticas, y pueden suceder, en estos casos muy complejos, alteraciones renales donde aumentan los niveles séricos de urea, de creatinina y, clínicamente, en los enfermos más comprometidos se ha observado síndrome de Reye y síndrome hemolítico urémico.

Otras manifestaciones no hematológicas ni bioquímicas

-En el parcial de orina de los pacientes con DH se presentaron, como hallazgo, hematuria, albuminuria y, en menor frecuencia, cilindraria; se observó en los casos muy complicados la disminución de la diuresis.

A juicio de los autores de este trabajo la afectación de órganos que más predominó en las formas severas fueron las hepáticas por la presencia de hepatitis por dengue (transaminasas superiores a los valores normales); en literaturas revisadas se encontró la presencia de las encefalitis y las miocarditis por dengue hemorrágico. En observaciones de otro autor se destacó un paciente que sufrió una neumonía nosocomial atribuible a la entubación endotraqueal y al estado de inmunodeficiencia característico por la depleción de linfocitos T, la extravasación de inmunoglobulinas y albúminas y los derrames pleural y ascítico. La hipoxia tisular y el daño de los tejidos favorecieron la aparición de sepsis bacteriana en muchos de estos enfermos y se describieron como causa de muerte.⁶

Al hablar de aspectos hematológicos y bioquímicos en el dengue⁷⁻¹⁰, al mencionarlos cronológicamente y de conjunto con el avance que fatalmente puede tomar la enfermedad y al ampliar sobre las posibles causas de estos resultados de laboratorio e interrelacionarlas entre si con los procesos morbosos y fisiopatológicos del dengue los autores presentaron al lector un breve resumen de la enfermedad y de su experiencia en los aspectos que se relacionan con su evolución, lo que puede también apoyar el criterio de que el dengue es una sola enfermedad con diferentes niveles de expresión clínica en cada paciente de una forma particular. Determinar precozmente cuál será la futura evolución del enfermo es el llamado y el reto y es con la ayuda del Laboratorio Clínico que el objetivo se podrá cumplir, pues es el laboratorio "el que desde el inicio avizora el futuro"; esta es precisamente la intención de estas líneas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Rubio D. Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3, Ciudad de La Habana, 2001-2002 . Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2008 Ene [citado 2 Abr 2013];60(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602008000100007&nrm=iso
2. Hoyos Rivera A, Pérez CA. Espectro clínico del dengue. Rev Cubana Med [Internet]. 2012 [citado 2 Abr 2013];51(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000100007&nrm=iso
3. Jaenisch T, Wills B. Results from the DENCO study. TDR/WHO expert meeting on dengue classification and case management. Implications of the DENCO study [Internet]. Geneve: WHO; 2008 [citado 2 May 2011]. Disponible en:
http://www.medicinayssociedad.org.ar/publicaciones/marzo_2010/REC 367 - Especial Acciones desarrolladas contra el Dengue en el IPEM 54 de Oncativo.pdf
4. Martínez López JA. Caracterización clínicoepidemiológica y ecográfica de pacientes con dengue confirmado. MEDISAN [Internet]. 2010 [citado 2 Abr 2013];14(5):[aprox. 13 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-3019201000500011&nrm=iso
5. Guzmán MG, García G, Kourí G. Dengue y fiebre hemorrágica de dengue, un problema de salud mundial. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2008 Ene [citado 7 Abr 2013];60(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol60_1_08/mtr01108.htm
6. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF) in the Americas by country: figures for 2009. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2010.
7. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF) in the Americas by country: figures for 2010. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
8. Valdés L, Pérez Pérez IM, Miranda Reyes SC, Denis Batista O. Acciones en el control y la eliminación de un brote de dengue en Santiago de Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2009 [citado 7 Abr 2011];61(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602009000100004
9. Miranda Reyes SC, Pérez Pérez IM, Palú Orozco A. Dirección estratégica en vigilancia y lucha antivectorial para el enfrentamiento a la reintroducción del dengue en el municipio de Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet]. 2008 [citado 25 Mar 2011];12(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_4_08/san03408.pdf
10. Pérez Pérez IM, Miranda Reyes SC, Reyes Estiú L, Macías Miranda C. Brotes de transmisión de dengue en asentamientos poblacionales de Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet]. 2012 [citado 2 Abr 2013];16(10):[aprox. 12 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012001000004&nrm=iso

Recibido: 22-3-13

Aprobado: 19-6-13

Carmen Xiomara Moré Chang. Dirección Municipal de Salud. Buen Viaje No. 69 e/ Maceo y Unión. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50100 Teléfono: (53)(42)210716 kenyata@capiro.vcl.sld.cu