

Predictores de sangrado espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura.

Fredi Alexander Díaz-Quijano.

Grupo de Epidemiología Clínica, Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Palabras clave: Dengue, sangrado espontáneo, predictores, conteo de plaquetas, coagulación.

Resumen. El sangrado espontáneo es una complicación frecuente en los pacientes con dengue y está asociado a un aumento en la mortalidad por esta enfermedad. Con el objetivo de identificar predictores de sangrado espontáneo en dengue, se realizó una revisión sistemática de la literatura empleando la base de datos de PubMed. La información disponible ha sido obtenida a partir de estudios de corte transversal, casos y controles y cohorte retrospectiva. En estos estudios, la trombocitopenia y las alteraciones de la coagulación han sido las variables más frecuentemente asociadas a sangrado en dengue. Otras manifestaciones como la prueba de torniquete, cambios hemodinámicos, efusión pleural y alteraciones hepáticas, entre otras, también han sido sugeridas como variables asociadas a hemorragias espontáneas. En este artículo se discute la evidencia disponible y se propone la evaluación de estos resultados mediante estudios de cohorte prospectiva.

Predictors of spontaneous bleeding in dengue patients: a systematic review of the literature.

Invest Clin 2008; 49(1): 111 - 122

Key words: Dengue, spontaneous bleeding, predictors, platelet count, coagulation.

Abstract. Spontaneous bleeding is a frequent complication in dengue patients and it is associated with increased mortality. In order to identify predictors of spontaneous hemorrhages in dengue, a systematic revision of literature was performed using the data base of PubMed. The available data has

been obtained from cross sectional, cases and controls and retrospective cohort studies. In these studies, thrombocytopenia and alterations of coagulation mechanisms have been the variables more frequently associated to bleeding in dengue. Other manifestations like tourniquet test, changes of blood pressure, pleural effusion and hepatic alterations, among others, have also been suggested as potential predictors of spontaneous hemorrhages. In this article, available evidence is discussed and the author suggests evaluating these results in prospective cohort studies.

Recibido: 25-11-2006. Aceptado: 29-03-2007.

INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad viral más importante transmitida por artrópodos y representa un gran impacto económico y social en las áreas endémicas (1, 2). El sangrado espontáneo es una de sus principales complicaciones y genera una gran demanda de recursos asistenciales. Además de ser un hallazgo en la mayoría de los pacientes que requieren hospitalización por dengue (3), la aparición de algunas hemorragias mayores también se ha relacionado con un aumento importante de la mortalidad por dengue (4).

Se ha sugerido que algunas medidas tempranas, tales como el soporte hídrico, la hospitalización temprana y un adecuado uso de los antipiréticos, pueden disminuir la severidad de la enfermedad (5, 6). Lo anterior soporta la necesidad de buscar indicadores pronósticos que permitan identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones como las hemorragias.

En este artículo se revisa la evidencia disponible sobre los potenciales predictores de sangrado espontáneo en esta enfermedad. Se espera que esta información sea útil para la toma de decisiones en la práctica clínica, así como para los investigadores que estudian marcadores pronósticos de enfermedades febriles hemorrágicas.

CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

El dengue es la arbovirosis con la más alta incidencia en el mundo, especialmente en Asia, África, América Central y del Sur (1, 2). Se estima que anualmente ocurren entre 50 y 100 millones de infecciones por el virus del dengue, principalmente en las áreas tropicales y subtropicales infestadas por sus vectores, las especies de mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (1, 2).

Durante la última década, en Sudamérica se ha registrado el más dramático incremento de la actividad del dengue, especialmente en Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela y Brasil (2, 7-9). Actualmente, en este último país se produce aproximadamente el 70% de todos los casos en América con una incidencia anual que ha oscila entre 85,7 y 335,3 por 100.000 habitantes (7). Sin embargo, es en Colombia donde se ha registrado el mayor número de casos de dengue hemorrágico (DH) y de casos fatales en los últimos años. Desde enero del año 2004, en ese país se han notificado 10778 casos de DH y 101 decesos asociados, representando el 34% de los pacientes con DH y el 29% de los casos fatales de todo el continente (10-12).

En estos escenarios, es especialmente necesario desarrollar medidas para el diagnóstico precoz del dengue, así como la

identificación temprana de sus complicaciones y la instauración de medidas terapéuticas oportunas orientadas a disminuir la morbimortalidad de la enfermedad (13,14).

HEMORRAGIAS COMO DESENLACE DE INTERÉS

La mayoría de los individuos que adquieren la infección y enferman, finalmente evolucionan hacia una enfermedad febril que se considera autolimitada y sin complicaciones, conocida como dengue clásico (DC) (1). Sin embargo, una proporción variable de pacientes desarrolla hemorragias espontáneas, disminución del recuento de plaquetas y signos de extravasación del plasma. La conjunción de estas manifestaciones define el síndrome de DH (1, 15).

La clasificación del dengue en las categorías de DC y DH ha sido ampliamente utilizada, pero fuertemente criticada, dado que, aunque tiene un gran valor en la vigilancia epidemiológica, es poco práctica y carece de utilidad para tomar decisiones oportunas (3, 16, 17). Concretamente, el principal problema es que muchos pacientes con dengue, que no reúnen los criterios de DH, desarrollan complicaciones que requieren un manejo intrahospitalario.

Como evidencia de lo anterior hay dos estudios realizados en Colombia, uno en Ibagué (n = 20) y otro en Bucaramanga (n = 30), en los cuales la evaluación de las historias clínicas de pacientes hospitalizados por dengue reveló que ninguno de ellos reunía todos los criterios de severidad que definen al DH (3,18). Sin embargo, la aparición de otras alteraciones, principalmente trombocitopenia profunda, sangrado espontáneo e hipotensión, justificaron la hospitalización de estos pacientes.

Adicionalmente, en un estudio reciente desarrollado en Nicaragua también se evidenció que la mayoría de los pacientes que presentaba alguna complicación impor-

tante (sangrado interno, extravasación plasmática, trombocitopenia profunda o choque) no cumplía todos los criterios de DH. Concretamente, en menores de un año, niños entre 1 y 14 años y en mayores de 15 años, la sensibilidad de esta definición para clasificar los casos complicados fue de apenas 46,6%, 37,3% y 17,7%, respectivamente (17).

Con estos argumentos, en diversos escenarios, se ha sugerido que para tomar decisiones se haga más énfasis en la aparición de complicaciones específicas como hemorragias y choque, que en la suma de criterios para documentar un síndrome como el DH (3,17). En esta revisión, se considerará como desenlace de interés la aparición de hemorragias espontáneas, al representar un problema frecuente en pacientes con dengue, asociado además a estados de alta letalidad (4,19).

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Para revisar la información disponible sobre predictores potenciales de sangrado espontáneo, se realizó una búsqueda sistemática de trabajos publicados en los idiomas inglés o español en la base de datos de PubMed. Para ello se empleó la siguiente combinación de palabras:

Dengue AND (patients OR children OR adult) AND (bleeding OR hemorrhage OR hemorrhages OR metrorrhagia OR hematuria OR hematemesis OR epistaxis OR gingival OR melena OR tourniquet OR Petechiae OR purpura OR Hematochezia) AND (clinical OR manifestation OR laboratory OR test OR platelet OR coagulation OR biochemical OR prognosis OR predict OR associat* OR relation* OR risk).*

Se revisaron todos los resúmenes disponibles hasta octubre 31 de 2006 (búsqueda realizada el 2 de noviembre) y se escogieron los trabajos originales en los que se mencionaba algún análisis bivariado o mul-

tivariado, que incluyera la evaluación de variables clínicas o de laboratorio asociadas a cualquier forma de sangrado espontáneo. En total, la búsqueda reveló 184 títulos, de los que se seleccionaron 24 estudios (20-43).

El texto completo de los resúmenes seleccionados se tomó de las bases de datos DOYMA, ProQuest, OVID, ELSEVIER y PubMed Central. Los artículos fueron analizados identificando el diseño, las características de la población, la metodología, las variables evaluadas y los hallazgos. La información fue clasificada de acuerdo a las variables independientes que se evaluaron, tales como factores de riesgo, predictores clínicos o de laboratorio.

FACTORES DE RIESGO

Las principales variables evaluadas, como factores de riesgo para sangrado espontáneo, han sido la edad y el antecedente de infección previa por dengue. En relación con la primera, se identificaron siete trabajos en los que la edad fue tomada como variable independiente; en uno de ellos las hemorragias fueron más frecuentes en adultos (20) mientras que –en otro– los ancianos presentaron menos sangrado aunque presentaron más hospitalizaciones y mayor mortalidad (21).

En cuanto a la población pediátrica, en un análisis de 240 niños hospitalizados entre 4 meses y 13 años, no se encontró asociación entre la edad y diferentes grados de severidad, incluyendo entre estos la presentación de dengue con hemorragias espontáneas (22). Posteriormente, otro trabajo que incluyó 114 niños hospitalizados tampoco reveló diferencias en las edades de los pacientes con sangrado importante comparados con aquellos sin sangrado o con sangrado leve (23).

Estos resultados son consistentes con otro estudio previo en el que no se encon-

traron diferencias importantes asociadas a la edad, el sexo o el grupo étnico (24). Sin embargo, en otros dos estudios se identificó a los lactantes menores (entre 4 y 9 meses en un estudio y menores de un año en el otro) como un grupo con mayor riesgo de sangrado (25, 26), además en uno de estos trabajos estas complicaciones tuvieron otro pico de frecuencia entre los 5 y 9 años de edad (25).

De otro lado, con relación al antecedente de una infección previa por dengue, en dos estudios la frecuencia de sangrado no fue diferente entre las infecciones primarias o secundarias (24, 27). Sin embargo, en una cohorte de niños hospitalizados en instituciones de Nicaragua, se evidenció una asociación entre la infección secundaria y la incidencia de hemorragias internas (25). Los autores reportaron que la frecuencia de esta forma de sangrado fue de 4% y 10% en infecciones primarias y secundarias, respectivamente (OR = 2,99; IC95%: 1–9,8).

Adicionalmente, un estudio retrospectivo realizado en Australia reveló que el antecedente de una infección por el virus del dengue (referido por el paciente) estuvo asociado a un aumento de la probabilidad de sangrado, cuando una infección secundaria se instauró 12 años después (28). En este trabajo, la frecuencia de sangrado fue de 55% cuando existía el antecedente de infección previa, mientras que fue de sólo de 16,8% en ausencia del mismo ($p = 0,003$).

Esta diferencia podría explicarse con la teoría de la inmunopotenciación, en la que se sugiere que anticuerpos contra uno de los 4 serotipos pueden proteger contra el mismo, pero potencian la severidad de infecciones posteriores por otros serotipos (44). Es probable que la relación entre infecciones secundarias y la aparición de sangrado espontáneo explique, al menos parcialmente, la asociación entre las hemorragias y algunos grupos de edad.

A manera de hipótesis, los adultos, con mayor probabilidad de exposición a infecciones previas, podrían tener un mayor riesgo de sangrado por tener anticuerpos contra otros serotipos. En los lactantes, los anticuerpos transferidos por la madre podrían incrementar la severidad de la enfermedad (29) y de esta forma explicar la predisposición al sangrado encontrada en este grupo de edad. Estas hipótesis deben evaluarse mediante estudios prospectivos que evalúen simultáneamente la relación entre edad, infecciones previas y sangrado espontáneo.

Por otra parte, también se ha propuesto que el serotipo del virus puede influir en la aparición de complicaciones, incluyendo las hemorragias internas. En Nicaragua, la frecuencia de esta complicación fue significativamente mayor en niños que fueron hospitalizados entre los años 1999 a 2001, durante una epidemia del serotipo 2, que en aquellos hospitalizados posteriormente en el año 2003 cuando se reportó una epidemia del serotipo 1 (30). A pesar de que se reportó una fuerte asociación entre el período y las hemorragias internas (OR = 2,05; IC 95%: 1,16–3,78), éste fue un estudio ecológico por lo que no se puede establecer la exposición en cada individuo ni evaluarse el efecto de potenciales variables de confusión.

VARIABLES CLÍNICAS

Diversas manifestaciones clínicas se han evaluado con relación al sangrado espontáneo. Un estudio, basado en la revisión retrospectiva de historias clínicas de niños hospitalizados en Malasia, incluyó 22 pacientes con sangrado importante y los comparó con 92 sin sangrado o con sangrado leve. En un análisis bivariado, la hipotensión, la encefalopatía, la duración del choque y el exantema, estuvieron positivamente asociados al sangrado significativo. La evaluación de estas asociaciones en un mo-

delo de regresión logística mostró que la duración del choque estuvo asociada independientemente con esta complicación (23).

Otro estudio, realizado en la India en el que se incluyeron 132 pacientes, 60 con hemorragias espontáneas y 72 sin esta complicación, comparó diversas manifestaciones entre estos dos grupos (31). Las siguientes variables clínicas fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con sangrado espontáneo: patrón bifásico de la fiebre, dolor abdominal, presión de pulso baja, estrés respiratorio, efusión pleural, distensión abdominal y sensibilidad hepática. Estas asociaciones no se mantuvieron en un modelo multivariado; sin embargo, es posible que esto se deba en parte a un inadecuado análisis de los datos, pues los autores no reportan estrategias para evitar la multicolinealidad que pudo presentarse entre la sensibilidad hepática, el dolor y la distensión abdominal, así como, entre dos índices de efusión pleural y la dificultad respiratoria (31).

Otra variable clínica de especial importancia es la prueba de torniquete, la cual es considerada una manifestación hemorrágica y, según la OMS, tiene el mismo valor que el sangrado espontáneo en la documentación de los casos de DH (2,15). Pese a ello, en esta revisión sólo se encontró un estudio en el que se evalúa la asociación entre este hallazgo del examen físico y la presencia de sangrado espontáneo (32). En este trabajo, un grupo de 62 pacientes hospitalizados por dengue con sangrado espontáneo fue comparado con otro de 48 individuos sin esta complicación. La frecuencia de prueba de torniquete positiva fue de 48,4% y 27,1%, respectivamente.

Estos resultados muestran que la prueba de torniquete estaría positivamente asociada con sangrado espontáneo (OR = 2,52; IC95%: 1,12 – 5,66; $p = 0,02$). Además, esta prueba tendría una especificidad

relativamente buena (72,9%); sin embargo, carecería de sensibilidad para identificar a los casos de sangrado espontáneo, pues poco menos de la mitad de estos casos tendría un resultado positivo. En este estudio no se define la relación temporal entre la realización de la prueba de torniquete y la aparición del sangrado espontáneo, por lo tanto, aún queda por evaluarse prospectivamente la utilidad de esta prueba como predictor de sangrado.

RECuento DE PLAQUETAS

La trombocitopenia es un rasgo distintivo del dengue y su intensidad ha sido tomada como un parámetro para clasificar la severidad de la enfermedad (2, 15). La OMS sugiere que para considerar un caso de DH, éste debe presentar al menos un recuento de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$. Por otra parte, se recomienda como criterio de egreso hospitalario, la evolución hacia recuentos de plaquetas superiores a $50.000/\text{mm}^3$ (33).

Como resultado de la búsqueda sistemática, se encontraron ocho estudios en los que se evaluó la asociación entre la trombocitopenia y el sangrado espontáneo. En estos trabajos, la información clínica ha sido recolectada principalmente a partir de los registros clínicos y de forma retrospectiva. Además, la población estudiada se ha limitado a pacientes hospitalizados que en su mayoría han sido niños.

En tres de los ocho estudios, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el recuento de plaquetas y la aparición de sangrado espontáneo (23, 34, 35). El primero se desarrolló en India y comparó 148 niños con un recuento de plaquetas inferior a $100.000/\mu\text{L}$ contra 122 sin trombocitopenia (34). En estos grupos se presentaron hemorragias espontáneas en 29 y 15 pacientes, respectivamente ($p = 0,10$).

En el segundo estudio, realizado en Tailandia con 68 niños, se adjudicó un puntaje de sangrado de acuerdo a la presencia de hemorragias y su ubicación anatómica. Sin embargo, los recuentos de plaquetas no fueron diferentes entre los grupos formados según el puntaje mencionado (35). Finalmente, el último de estos tres estudios se realizó en Malasia, donde no se vieron diferencias entre los recuentos de plaquetas de los niños con sangrado significativo, comparados con aquellos sin sangrado o con sangrado leve ($n = 22$ y $n = 92$). Los promedios en los recuentos mínimos de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) fueron respectivamente: 17 (IC95%: 7,0-90) y 22 (IC 95%: 5,3-99,5; $p = 0,23$) (23).

En los otros cinco trabajos, las hemorragias espontáneas se asociaron con bajos recuentos de plaquetas (31, 33, 36-38). De estos, el estudio con mayor número de pacientes se realizó en Colombia (33). Éste incluyó 790 pacientes hospitalizados, 567 adultos y 223 niños (menores de 15 años). En los resultados se evidenció una fuerte asociación entre un recuento de plaquetas inferior a $50.000/\mu\text{L}$ y las hemorragias espontáneas (OR = 2,2; IC95%: 1,5-3,1 <0,0001). Esta asociación fue independiente de las variables de edad, género y tiempo de evolución de los síntomas (33).

Generalizando, la evidencia disponible sugiere una consistente asociación entre el descenso de las plaquetas y la aparición de hemorragias (31, 33, 36-38). Aunque en algunos estudios esta asociación no fue estadísticamente significativa, esto parece deberse a insuficientes tamaños de muestra (23, 34, 35). Pese a lo anterior, aún queda por evaluarse la utilidad del recuento de plaquetas en la predicción de hemorragias empleando diseños prospectivos.

PRUEBAS DE COAGULACIÓN

En cuanto a los parámetros de la coagulación, se ha documentado una asociación

ción entre alteraciones en las proteínas anticoagulantes y la aparición de hemorragias espontáneas en pacientes con dengue (39). Un estudio realizado en niños con síndrome de choque por dengue, reveló que en esta forma severa de la enfermedad se pueden presentar los siguientes cambios:

- Concentraciones plasmáticas bajas de las proteínas anticoagulantes C, S y antitrombina III.
- Aumento de la producción de la tromboomodulina, el factor tisular y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

De estas alteraciones, el incremento en los niveles de PAI-1 y la disminución de la Proteína S, estuvieron asociados a una mayor severidad del sangrado (39). Los autores de este trabajo, sugieren que las anomalías en la coagulación, en combinación con la trombocitopenia profunda y otros efectos secundarios a estados de profundo choque, como la hipoxia y la acidosis, pueden llevar a una verdadera coagulación intravascular diseminada, la cual conduciría a una coagulopatía de consumo y a la aparición de sangrados mayores.

Las pruebas de laboratorio más comúnmente empleadas y disponibles en nuestro medio para medir las alteraciones de la coagulación son el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) (45). En la literatura se encuentran tres trabajos que evalúan la asociación entre el resultado de estas pruebas y el sangrado espontáneo en dengue (23, 31, 37). Estos estudios fueron realizados en diferentes países de Asia; sin embargo, en todos sólo se incluyeron niños hospitalizados y la recolección de la información de las pruebas se realizó de forma simultánea con la evaluación del desenlace.

El primer estudio, realizado en Filipinas, evaluó las pruebas de TP y TPT en 59 pacientes. Los autores reportan que la prolongación de ambos tiempo de coagulación

fue significativamente mayor entre los pacientes que sangraron ($p < 0,001$, para ambas pruebas). Además, se indicó que la prolongación del TP tiene una sensibilidad de 56,52% y una especificidad de 61,53% para clasificar a la población con sangrado. Por otra parte, la prolongación del TPT tendría una sensibilidad de 91% y un valor predictivo positivo de 71,42% (37).

Un estudio posterior mostró que en un grupo de pacientes con sangrado significativamente importante los promedios de TP y TPT eran mayores, comparados con un grupo que no desarrolló sangrado o éste fue leve (23). De esta manera, el cociente del TP del paciente por el valor de referencia fue en promedio de 2,16 (IC95%: 1,0-4,0) entre los casos de sangrado y de 1,19 (IC95% 1,0-2,4) entre los controles. De otro lado, los promedios (en segundos) de TPT fueron de 120 (48,5-200) y 72,2 (36,8-182,8), respectivamente.

Adicionalmente, el estudio más reciente que evaluó estas pruebas encontró una asociación positiva entre el TPT y el sangrado espontáneo (31). En este último trabajo, el TP no se midió en un número de pacientes suficiente para el análisis, por lo que no se reportaron resultados sobre esta prueba. Los resultados de estas investigaciones sugieren una importante alteración en los mecanismos de la coagulación en los pacientes con dengue que sangran. Sin embargo, debido al diseño de estos trabajos, no se ha establecido la relación temporal entre el resultado de estas pruebas y la aparición del sangrado.

HEMATOCRITO

La asociación entre el valor de un hematocrito y la aparición de sangrado también se ha evaluado (23). En general, este parámetro de laboratorio se ha encontrado disminuido en los pacientes con sangrado (39,5% vs 45%; $p = 0,032$). Sin embargo, la

utilidad que pueda aportar esta prueba a la predicción del sangrado espontáneo es cuestionable dado que lo más plausible es que la disminución del hematocrito sea una consecuencia, más que un predecesor, de las hemorragias.

En esta misma línea, la “hemoconcentración” que se define como un viraje importante del hematocrito, se ha asociado positivamente con la aparición de complicaciones hemorrágicas (31). Es importante tener en cuenta que, aunque la hemoconcentración se considera un signo de extravasación plasmática, la variación del hematocrito puede deberse a cambios de volumen secundarios al sangrado, lo que genera la misma interrogante planteada para un solo valor de hematocrito.

En otras palabras, un valor aislado de hematocrito o su variación no pueden evaluarse adecuadamente como indicadores del riesgo o predictores de hemorragias, a menos que se estudien mediante una cohorte prospectiva, incluyendo pacientes en una fase temprana de la enfermedad, cuando aún no han desarrollado estas complicaciones.

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Diversos marcadores bioquímicos han sido evaluados en pacientes con dengue. Por ejemplo, la elevación de la enzima alanino amino transferasa (ALT), considerada un indicador de lesión hepática, se ha visto asociada positivamente con la presencia de sangrado espontáneo, independientemente de los niveles de plaquetas y de otras variables clínicas (OR ajustado: 2,95; IC95%: 1,31-6,67) (31). Este hallazgo es consistente con estudios previos donde se ha documentado una relación entre desórdenes hepáticos y la aparición de complicaciones en dengue, incluyendo hemorragias (40, 41).

En este punto es importante mencionar que se han empleado otras técnicas de laboratorio más complejas con el objetivo

de identificar a los individuos con una predisposición al sangrado en dengue. En estos trabajos se ha evidenciado, por ejemplo, que en los pacientes que desarrollan sangrado espontáneo el alelo TNF-308A es significativamente más frecuente (42); así mismo, se han descrito diferencias asociadas a los antígenos del sistema HLA (43). Lo anterior, además de plantear sofisticadas alternativas diagnósticas, también sugiere un papel importante de la carga genética del individuo en los mecanismos que conducen a las complicaciones del dengue.

VACÍOS EN EL CONOCIMIENTO

La información disponible sobre potenciales predictores de sangrado espontáneo se ha obtenido a partir de estudios de corte transversal, casos y controles y de cohorte retrospectivos. Por lo anterior, para la mayoría de las variables no existe una certeza de su secuencia de aparición y, por tanto, no es posible establecer con claridad la utilidad de las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio, como el recuento de plaquetas y los tiempos de coagulación, en la predicción del sangrado espontáneo.

Por otra parte, la mayoría de estos estudios se han realizado en el Sudeste de Asia y solamente han incluido pacientes pediátricos. Lo anterior plantea dificultades para extrapolar sus resultados, dado que se ha visto que el comportamiento de la enfermedad y la incidencia de las complicaciones varían ampliamente entre las regiones del mundo y que la edad es un determinante muy importante de la expresión clínica del dengue (14, 20, 45, 46).

Finalmente, el otro problema, que a juicio del autor representa un vacío en el conocimiento, es el hecho de que todos los trabajos sobre variables asociadas al sangrado espontáneo en dengue han sido realizados en pacientes hospitalizados, sin considerar aquellos manejados ambulatoriamen-

te. Esto implica que sólo se conoce una parte del espectro de la enfermedad y que, con la información disponible, no es posible determinar los valores predictivos de las variables asociadas al sangrado. De igual manera, no se puede prever cuál sería el impacto que tendría la aplicación de estos potenciales predictores de sangrado sobre el pronóstico de los pacientes con dengue en áreas endémicas.

CONCLUSIONES

Los estudios revisados sugieren que el descenso de plaquetas y los defectos en los mecanismos de la coagulación, son las principales alteraciones asociadas al sangrado espontáneo en dengue. Además, algunos síntomas y signos como disminución de la presión arterial y una prueba de torniquete positiva, podrían ser indicadores del riesgo de sangrado por esta enfermedad.

Sin embargo, los trabajos disponibles no han logrado establecer la secuencia de eventos que preceden al sangrado. Por esta razón, el valor de estas alteraciones clínicas y de laboratorio en la predicción de las complicaciones hemorrágicas no es claro. Expresado en términos de niveles de evidencia, los estudios que han abordado este problema corresponden a un nivel 2 (en escala de 1 a 3) con calidad limitada (47).

Se propone la realización de estudios de cohorte prospectiva (nivel de evidencia 1) para validar los hallazgos de los trabajos mencionados y, de esta forma, obtener herramientas que ayuden a identificar a los pacientes con mayor riesgo de sangrado espontáneo y ofrecerles intervenciones oportunas, con las que se espera disminuir las complicaciones y la mortalidad por dengue.

AGRADECIMIENTO

El autor agradece al Dr. Luis Ángel Villar Centeno, profesor titular de la Escuela

de Medicina de la Universidad Industrial de Santander, por su orientación en esta línea de investigación.

REFERENCIAS

1. **Stephenson JR.** The problem with dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99:643-646.
2. **Gubler DJ.** Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 480-496.
3. **Díaz FA, Díaz RG, Villar LA, Martínez RA.** Aplicación de los criterios de dengue hemorrágico en pacientes hospitalizados. *Biomédica* 2005; 25, suplemento 1:196.
4. **Navarrete-Espinosa J, Gomez-Dantes H, Celis-Quintal JG, Vazquez-Martinez JL.** Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico. *Salud Publica Mex* 2005; 47:193-200.
5. **Harris E, Pérez L, Phares C, Pérez M, Idiaquez W, Rocha J, Cuadra R, Hernandez E, Campos LA, Gonzales A, Amador JJ, Balmaseda A.** Fluid Intake and decreased risk for hospitalization Dengue Fever, Nicaragua. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1003-1006.
6. **Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martinez-Vega RA.** Effectiveness of early dipyrone administration on severity of dengue virus infection in a prospective cohort. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 593-597.
7. **Alam R, Siddiqui FM, Rahman S, Haque AK, Sarker CB, Siddiqui NI, Das SN, Kahhar A, Zafar SA, Khandaker AK, Ahmed T, Haque MF.** Management of dengue by the WHO guided national guidelines. *Mymensingh Med J* 2004; 13(1):43-47.
8. **Siqueira JB Jr, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL.** Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:48-53.
9. **Uzcátegui NY, Comach G, Camacho D, Salcedo M, Cabello de Quintana M, Jiménez M, Sierra G, Cuello de Uzcátegui R, James WS, Turner S, Holmes EC, Gould EA.** Molecular epidemiology of dengue virus type 3 in Venezuela. *J Gen Virol* 2003; 84(Pt 6):1569-1575.

10. **Pan American Health Organization.** 2004: Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). Disponible en: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2004.htm>
11. **Pan American Health Organization.** 2005: Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). Disponible en: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2005.htm>
12. **Pan American Health Organization.** 2006: Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion) (last update: 28 September 2006). Disponible en: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2006.htm>
13. **Díaz-Quijano FA, Martínez-Veга RA, Villar-Centeno LA.** Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 529-532.
14. **Díaz FA, Martínez RA, Villar LA.** Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica* 2006; 26:22-30.
15. **Organización Panamericana de la Salud.** Definiciones de Casos. Dengue. *Boletín Epidemiológico* 2000; 21:14-15.
16. **Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, Thuy TT, Solomon T, Stepniewska K, Wills B; Dong Nai Study Group.** 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 Feb; 70(2):172-179.
17. **Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Harris E.** Assessment of the world health organization scheme for classification of dengue severity in nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:1059-1062.
18. **Camacho T, De La Hoz F, Cárdenas V, Sánchez C, de Calderón L, Pérez L, Bermúdez A.** Incomplete surveillance of a dengue-2 epidemic in Ibaguе, Colombia, 1995-1997. *Biomedica* 2004; 24:174-182.
19. **Bouldouyre MA, Baumann F, Berlioz-Arthaud A, Chungue E, Lacassin F.** Factors of severity at admission during an epidemic of dengue 1 in New Caledonia (South Pacific) in 2003. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:675-681.
20. **Wichmann O, Hongsiwong S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S.** Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health* 2004; 9:1022-1029.
21. **Garcia-Rivera EJ, Rigau-Perez JG.** Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 13:362-368.
22. **Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, Madhulika, Singhal T, Tripathi P, Broor S, Seth P, Seth V.** Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 May-Jun; 93(3):294-298.
23. **Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK.** Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr* 2002 May; 140(5):629-631.
24. **Reed D, Maguire T, Mataika J.** Type 1 dengue with hemorrhagic disease in Fiji: epidemiologic findings. *Am J Trop Med Hyg* 1977 Jul; 26(4):784-791.
25. **Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, Videá E, Rodríguez Y, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Gonzalez A, Harris E.** Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005 Dec; 73(6):1063-1070.
26. **Dietz V, Gubler DJ, Ortiz S, Kuno G, Casta-Velez A, Sather GE, Gómez I, Vergne E.** The 1986 dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. *P R Health Sci J* 1996; 15(3):201-210.
27. **Kuberski T, Rosen L, Reed D, Mataika J.** Clinical and laboratory observations on pa-

- tients with primary and secondary dengue type 1 infections with hemorrhagic manifestations in Fiji. *Am J Trop Med Hyg* 1977 Jul; 26(4):775-783.
28. **McBride WJ, Mullner H, LaBrooy JT, Wronski I.** The 1993 dengue 2 epidemic in Charters Towers, North Queensland: clinical features and public health impact. *Epidemiol Infect* 1998; 121(1):151-156.
29. **Martinez E, Guzman MG, Valdes M, Soler M, Kouri G.** Dengue fever and hemorrhagic dengue in infants with a primary infection. *Rev Cubana Med Trop* 1993; 45(2):97-101.
30. **Balmaseda A, Hammond SN, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, Cuadra R, Rocha J, Pérez MA, Silva S, Rocha C, Harris E.** Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74(3):449-456.
31. **Shivbalan S, Anandnathan K, Balasubramanian S, Datta M, Amalraj E.** Predictors of spontaneous bleeding in Dengue. *Indian J Pediatr* 2004; 71(1):33-36.
32. **Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, Wig N, Handa R.** Validity of tourniquet test in dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India* 1999; 47(2):203-204.
33. **Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA.** Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con Dengue. *Rev Méd Chile* 2006; 134:167-173.
34. **Gomber S, Ramachandran VG, Kumar S, Agarwal KN, Gupta P, Gupta P, Dewan DK.** Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever-a reappraisal. *Indian Pediatr* 2001; 38(5):477-481.
35. **Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ, Green S, Nisalak A, Endy TP, Vaughn DW, Nimmannitya S, Innis BL.** Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(6):840-847.
36. **Wang JY, Tseng CC, Lee CS, Cheng KP.** Clinical and upper gastroendoscopic features of patients with dengue virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5(6):664-668.
37. **Chua MN, Molanida R, de Guzman M, Laberiza F.** Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24 (Suppl 1):141-143.
38. **Desruelles F, Lamaury I, Roudier M, Goursaud R, Mahe A, Castanet J, Strobel M.** Cutaneo-mucous manifestations of dengue. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124(3):237-241.
39. **Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Chambers M, Stepniewska K, Farrar JJ, Levin M.** Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35(3):277-285.
40. **Murgue B, Deparis X, Chungue E, Cassar O, Roche C.** Dengue: an evaluation of dengue severity in French Polynesia based on an analysis of 403 laboratory-confirmed cases. *Trop Med Int Health*. 1999; 4(11):765-773.
41. **Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF.** Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47(3):265-270.
42. **Fernandez-Mestre MT, Gendzekhadze K, Rivas-Vetencourt P, Layrisse Z.** TNF-alpha-308A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. *Tissue Antigens* 2004; 64(4):469-472.
43. **Paradoa-Perez ML, Trujillo Y, Basanta P.** Association of dengue hemorrhagic fever with the HLA system. *Haematologia (Budap)* 1987; 20(2):83-87.
44. **Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U.** Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *J Pediatr* 1997; 131:516-524.
45. **Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA.** Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. *An Pediatr (Bare)* 2006; 64:523-529.
46. **Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, Viramitrachai W,**

- Ratanachu-Eke S, Kiatpolpoj S, Innis BL, Rothman AI, Nisalak A, Ennis FA. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176: 313-321.
47. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Simplifying the language of evidence to improve patient care. *J Fam Pract* 2004; 53:111-120.