
Frecuencia de signos y síntomas gastrointestinales del dengue. Análisis de una cohorte de 1484 pacientes.

Anyelo Durán^{1,2}, Edixon Ochoa², Sirley Alcocer², María Gómez³, María Millano³, Olga Martínez³, Mery Maldonado², Nereida Valero².

¹Cátedra de Bioquímica General, Escuela de Bioanálisis

²Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

³Laboratorio Regional de Salud Pública, MPPS. Maracaibo-Venezuela.

Palabras clave: dengue, vómitos, diarrea, hepatomegalia, hematemesis, dolor abdominal.

Resumen. El dengue se caracteriza por fiebre, cefalea, artralgia y mialgia. La presencia de signos y síntomas gastrointestinales (SSGI), se considera señal de alarma en dengue; sin embargo, existe poca información respecto a la ocurrencia de estas manifestaciones. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de signos y síntomas gastrointestinales en una cohorte de pacientes con dengue. Se revisaron 1484 fichas clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de dengue, clasificados como: dengue con signos de alarma (DCSA) (n=700); sin signos de alarma (DSSA) (n=700) y dengue grave (DG) (n=84). El 65,71% de los pacientes con DSSA, el 92,59% DCSA y el 100% de los pacientes con DG presentaron SSGI. En los pacientes con DSSA, las náuseas/vómitos fue el síntoma más frecuente 319/700 (45,57%), seguido de dolor abdominal 142/700 (20,29%) y diarrea 125/700 (17,86%). No se registraron casos con melena, hepatomegalia y/o hematemesis. Mientras que en DCSA las náuseas/vómitos estuvieron en 529/700 (75,57%), dolor abdominal 439/700 (62,71%) y diarrea 198/700 (28,28%), fueron los más frecuentes ($p < 0,0001$). Melena, hematemesis y hepatomegalia variaron de 0,57% a 1,86%. En DG, las náuseas/vómitos se registraron en el 100%, dolor abdominal 82/84 (97,62%), diarrea 65/84 (77,38%), melena 32/84 (38,10%), hepatomegalia 28/84 (33,33%) y hematemesis 26/84 (30,95%). Se evidencia alta frecuencia de SSGI en los casos de DCSA y DG a diferencia de DSSA, en los cuales fue significativamente menor. Se sugiere relación de los SSGI con la severidad del dengue y su presencia debe considerarse en la toma de decisiones del equipo de salud para el manejo adecuado del paciente.

Frequency of gastrointestinal signs and symptoms of dengue. Analysis of a cohort of 1484 patients.

Invest Clin 2013; 54(3): 257 - 269

Keywords: dengue, vomiting, diarrhea, hepatomegaly, hematemesis, abdominal pain.

Abstract. Dengue is characterized by fever, headache, arthralgia and myalgia. The presence of gastrointestinal signs and symptoms (GISS) is considered a sign of alarm in dengue; however, little information exists regarding the occurrence of these events. The aim of this study was to determine the frequency of gastrointestinal signs and symptoms in a cohort of patients with dengue. A total of 1484 medical records of patients with confirmed dengue were reviewed and classified as: dengue without warning signs (DNWS) (n = 700), dengue with warning signs (DWWS) (n = 700) and severe dengue (SD) (n = 84). Of the studied records, 65.71% of patients with DNWS, 92.59% with DWWS and 100% of patients with SD had GISS. In patients with DNWS, nausea / vomiting were the most common symptoms in 319/700 cases (45.57%), followed by abdominal pain in 142/700 (20.29%) and diarrhea in 125/700 (17.86%). There were no cases with melena, hepatomegaly or hematemesis. While in DWWS nausea/vomiting were present in 529/700 (75.57%), abdominal pain in 439/700 (62.71%) and diarrhea in 198/700 (28.28%), (p <0.0001). Melena, hematemesis and hepatomegaly ranged from 0.57% to 1.86% of cases. In SD, nausea/vomiting were registered in 100% of the cases, abdominal pain in 82/84 (97.62%), diarrhea in 65/84 (77.38%), melena in 32/84 (38.10%), hepatomegaly in 28/84 (33.33%) and hematemesis in 26/84 (30.95%). It was evident the high frequency of GISS in cases of DWWS and SD, in contrast to DNWS, in which the frequency of GISS was significantly lower. This suggests a relationship of GISS with the severity of dengue, and their presence should be considered by the decision-making health team for appropriate patient management.

Recibido: 13-11-2012. Aceptado: 25-07-2013

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa transmitida por la picadura de mosquitos vectores *Aedes aegypti* hembra y causada por un virus de ARN perteneciente al género de los Flavivirus. Es una de las infecciones arbovirales más comunes alrededor del mundo, la cual genera un impacto significativo y creciente sobre la salud pública de muchos países incluyendo Venezuela. Ac-

tualmente se estima que entre 50 y 100 millones de casos de dengue ocurren cada año (1, 2).

En la actualidad la enfermedad es endémica en 112 países de África, América, el Mediterráneo oriental, sudeste de Asia y el Pacífico occidental. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que el 40% de la población mundial, aproximadamente 2.500 millones de personas que viven en áreas tropicales y subtropicales están en

riesgo a padecer la enfermedad (1-4). Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, otras resultan en Fiebre Dengue (FD), un número cada vez mayor de pacientes presentan manifestaciones clínicas más graves, siendo en muchos casos potencialmente mortales como la Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD) y el Síndrome de Choque por Dengue (SCD) (5).

Por varios años, la OMS reconoció y recomendó la clasificación anteriormente mencionada; sin embargo, en los últimos años se han publicado artículos que cuestionan su utilidad. Por esta razón, en el año 2009, la OMS auspició un estudio internacional, cuyo objetivo principal fue encontrar una nueva forma de clasificar la enfermedad e identificar los signos de alarma útiles. De esta manera se propuso la clasificación de la enfermedad en: dengue severo o dengue grave (DG) y dengue no severo, el cual se subdivide en dos grupos: dengue sin signos de alarma (DSSA) y dengue con signos de alarma (DCSA) (6).

La infección por virus dengue produce un amplio espectro clínico, que va desde el paciente asintomático hasta aquel que presenta las formas graves (6-8). A pesar de esta amplia variedad clínica, la fase aguda de la enfermedad (de 4 a 7 días de duración) se inicia con un episodio febril similar para todas las fases, e inclusive indistinguible en la etapa inicial de otras enfermedades infecciosas febriles agudas (2, 3, 9).

Existen algunos reportes de enfermos graves y casos mortales que presentan síntomas, hallazgos de laboratorio e histopatológicos, considerados infrecuentes y muchas veces sorprendidos, que afectan predominantemente el hígado, pulmones, corazón y sistema nervioso central (SNC) (10-15). En los últimos años se ha observado, tanto en las regiones del sudeste asiático como en América, cuadros atípicos de dengue con compromiso de órganos específicos como el SNC, hígado y miocardio, aso-

ciados a mortalidad, lo que plantea la necesidad de considerar el dengue como una enfermedad aguda grave con manifestaciones multisistémicas. En áreas donde circula el virus con más de un serotipo, o en las que tienen lugar infecciones secundarias causadas por virus de diferentes serotipos, puede tener lugar la aparición de las formas más severas de infección caracterizada por DCSA y DG (16).

Por otra parte, aunque la aparición de signos y síntomas gastrointestinales (SSGI), ha sido considerada como señal de alarma en dengue (17), pocos estudios han determinado el grado de asociación entre éstos y los diversos cursos clínicos de la enfermedad. De allí la importancia de establecer su posible relación, la cual podría dotar al clínico de una herramienta sencilla para presumir que un paciente febril en quien se sospecha padece dengue, evolucionará hacia una mayor gravedad y por lo tanto requiere una temprana intervención a fin de evitar mayores complicaciones.

En la actualidad, el estado Zulia (Venezuela) es considerado una zona endémica para dengue y anualmente se siguen registrando y atendiendo a un número considerable de pacientes con infección por este virus (18). Por ello, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de signos y síntomas gastrointestinales en una cohorte de pacientes con dengue.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo en 1484 pacientes con diagnóstico clínico y serológico de infección por virus dengue, que asistieron a diversos centros asistenciales del estado Zulia-Venezuela durante el año 2010. Los pacientes fueron clasificados en DSSA (n=700); DCSA (n=700) y DG (n=84). Sus datos personales, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio fueron registrados en una ficha clínica diseñada por el

Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) para estos fines, la cual es utilizada rutinariamente en la vigilancia activa para el dengue en el país. De igual forma se solicitó el consentimiento escrito de los padres, representante o responsable para el caso de los niños, así como en los adultos mayores de edad para la toma de las muestras y su inclusión en el estudio, cumpliendo con las normas de Helsinki para el estudio en humanos (19).

Posterior a la obtención de los datos, se obtuvieron muestras de sangre venosa, que fueron recibidas en el Laboratorio Regional de Salud Pública del Estado Zulia y enviadas a la Sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Las edades oscilaron entre los 6 meses y 84 años abarcando 775 pacientes del género femenino y 709 del masculino. Los niños fueron clasificados de acuerdo a Quintero (20) discriminando en recién nacidos, aquellos que tuvieran de 1 a 29 días; lactantes, a los niños de 1 a 23 meses; preescolares, a los de 2 a 6 años; escolares, de 7 a 14 años; adolescentes, de 15 a 19 años; y los adultos según Cuminsky y col. (21) distribuidos en adultos jóvenes, de 20 a 40 años; adultos medios, de 41 a 64 años y tercera edad, de 65 años y más.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico serológico positivo. El diagnóstico clínico se basó en la presencia de signos y síntomas establecidos por la OMS (6), para su clasificación en DSSA para lo cual se tomó en cuenta si los pacientes vivían o viajaron a áreas endémicas de dengue, más fiebre y 2 de los siguientes criterios: Náuseas, vómito, erupción, mialgias y artralgias, test del torniquete (+), leucopenia y un signo de alarma. Los pacientes clasificados como DCSA, debían presentar uno o más de los signos de alarma que se mencionan a continuación: Dolor espontáneo o durante la palpación de abdomen, vómitos

persistentes, acumulación de fluidos, sangrado de mucosas, letargia, irritabilidad, hepatomegalia $>2\text{cm}$ y en el laboratorio: aumento del hematocrito asociado a rápida caída de las plaquetas; mientras que los DG mostraron uno o más de los siguientes hallazgos: Escape severo de plasma que lleva al shock (SSD), acumulación de fluidos, insuficiencia respiratoria; hemorragia severa según evaluación del clínico; daño severo de órgano/s: Hígado (Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) ≥ 1000 UI); SNC: Alteración del sensorio; corazón u otros órganos.

A todos los pacientes se les realizó estudio de laboratorio que incluyó: hematología completa, pruebas de funcionalismo hepático (ALT, AST), tiempo de trombina y de protrombina (estos tres últimos parámetros sólo se evaluaron en un grupo de los pacientes estudiados). Dentro de los SSGI a analizar se incluyeron náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, melena, hematemesis y hepatomegalia. El diagnóstico serológico se realizó mediante la determinación de anticuerpos IgM en el suero de los pacientes con más de 6 días de evolución, a través de "Ultramicroelisa System" (Umelisa dengue IgM plus), esta técnica utiliza antígenos de los cuatro serotipos del virus dengue. Los criterios de positividad fueron determinados por el protocolo de la casa comercial (22).

Se excluyeron del estudio aquellos que en el momento del ingreso presentaron evidencia clínica de otro proceso infeccioso que explicara o contribuyera al cuadro clínico como infección gastrointestinal o resfriado común y aquellos en los que se demostraran otros agentes causales como: Virus Epstein Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), parvovirus B19 (PvB19), así como los pacientes que resultaron seronegativos a dengue. De igual manera se eliminaron los pacientes cuyo protocolo de estudio se encontraba incompleto.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron ordenados y analizados estadísticamente mediante el programa GRAPH PAD PRISM 5.0. Se aplicó estadística descriptiva (porcentajes y media), utilizando la prueba del Ji cuadrado y pos-test de Fisher con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El 65,71% de los pacientes con DSSA, el 92,59% en DCSA y el 100% de los pacientes con DG presentaron SSGI. La frecuencia de éstos en la cohorte analizada arrojó que las náuseas/vómitos ocuparon el primer lugar, registrándose en 932 (62,80%) de los pacientes estudiados, seguido por dolor abdominal con 663 (44,68%) y diarrea 388 (26,15%), todos éstos con un incremento significativo ($p < 0,0001$) con respecto a los demás signos y síntomas analizados como melena en 45 casos (3,05%), mientras que hematemesis y hepatomegalia se registraron en 32 (2,16%) pacientes, respectivamente (Fig. 1).

El análisis de la frecuencia de SSGI en relación al género resultó en general en

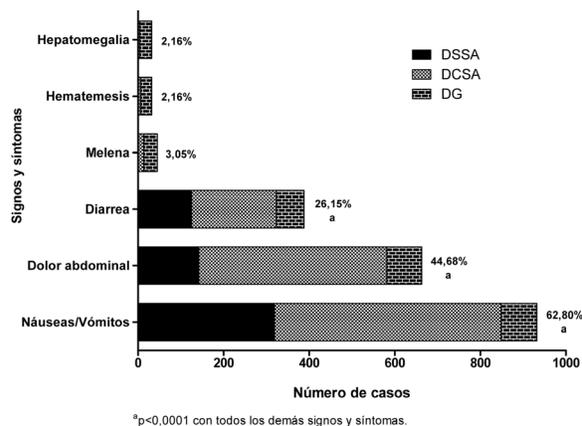


Fig. 1. Frecuencia de signos y síntomas gastrointestinales en pacientes con dengue del estado Zulia, Venezuela.

52,22% en la población femenina y 47,78% en la masculina, no encontrándose diferencias en relación a esta variable en las diferentes formas clínicas del dengue (datos no mostrados).

En la Tabla I se muestra la distribución de SSGI por grupos de edad en los 700 pacientes clasificados como DSSA. Los grupos más afectados por los SSGI y específicamente con náuseas/vómitos fueron los lactantes, escolares y adolescentes ($p < 0,05$) al compararlos con los adultos medios. La fre-

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES POR GRUPO ETARIO EN PACIENTES CON DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA

Grupo etario	Total		Náuseas/Vómitos n/%	Dolor abdominal n/%	Diarrea n/%
	n	%			
Lactantes	31	4,43	14/70,0 ^a	1/5,0	5/25,0
Preescolares	89	12,71	30/46,15	18/27,69	17/26,15
Escolares	243	34,71	119/58,33 ^a	47/23,04	38/18,63
Adolescentes	121	17,29	68/60,18 ^a	25/22,12	20/17,69
Adultos Jóvenes	152	21,71	61/50,83	31/25,83	28/23,33
Adultos Medios	54	7,71	23/40,35	18/31,58	16/28,07 ^c
Tercera Edad	10	1,43	4/57,14	2/28,57	1/14,29
Total	700	100	319/45,57^b	142/20,29	125/17,86

^a $p < 0,05$ comparado con adultos medios; ^b $p < 0,0001$ en relación a dolor abdominal y diarrea; ^c $p < 0,05$ con respecto a todos excepto lactantes, preescolares y adultos jóvenes.

cuencia de este SSGI estuvo incrementada ($p < 0,0001$) con respecto a dolor abdominal y diarrea. Esta última resultó mayor ($p < 0,05$) en el grupo de adultos medios.

Los SSGI en los pacientes clasificados por edad y con DCSA resultaron con una frecuencia incrementada ($p < 0,05$) para la presencia de náuseas/vómitos en los lactantes en relación al resto de los grupos etarios. En cuanto a la distribución de SSGI, las náuseas/vómitos, dolor abdominal y diarrea fueron significativamente más frecuentes ($p < 0,0001$) al resto de los signos y síntomas evaluados, mientras que melena obtuvo un menor registro ($p < 0,05$) al compararse con todos los signos y síntomas excepto hematemesis (Tabla II).

La distribución de los SSGI en los pacientes con DG no arrojó diferencias al comparar los grupos etarios. Sin embargo, el mayor registro de casos con SSGI fue para los adultos jóvenes, seguido de los escolares y adolescentes. Las náuseas/vómitos estuvieron presentes en el 100% de los casos severos, al igual que el dolor abdominal (97,62%) ($p < 0,0001$) al compararlos con los demás signos y síntomas (Tabla III).

En el grupo de pacientes que registró melena como SSGI, se realizó una valoración del recuento plaquetario. En 9/45 (20,0%) de los pacientes con DCSA y DG presentaron valores superiores a $150.000/\text{mm}^3$, mientras que en 36/45 (80,0%) de los mismos tuvieron valores de plaquetas inferiores a $150.000/\text{mm}^3$. A su vez estos estuvieron distribuidos en 11/45 (24,44%) con cifras de 150.000 a $100.000/\text{mm}^3$; 17/45 (37,78%) registraron valores de 100.000 a $50.000/\text{mm}^3$ y 8/45 (17,78%) mostraron contajes inferiores a $50.000/\text{mm}^3$ (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo demuestran una alta frecuencia

de SSGI que osciló entre el 65% y el 100% de los pacientes clasificados como DSSA, DCSA y DG según los nuevos criterios de la OMS, hecho que concuerda con los hallazgos obtenidos por Ramos y col. (23) donde se observó un porcentaje similar (70%) de manifestaciones gastrointestinales en los pacientes hospitalizados para el año 2006 en la zona conurbada Veracruz-Boca del Río en México.

A la luz de los hallazgos encontrados, las náuseas/vómitos resultaron ser los SSGI más comunes en este estudio con 62,8%. Vielma y col. (24) en su trabajo de hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con dengue reportaron las náuseas/vómitos como la manifestación clínica gastrointestinal más frecuente (59,2%) en la población estudiada. Murillo y col. (25) en el 2006, en un estudio sobre caracterización clínica y epidemiológica del dengue, encontraron que los pacientes clasificados como FHD presentaron una frecuencia significativamente alta de 90,9% a vómitos, en relación a los casos de FD. Así mismo en el 2011, Fiestas y col. (26) reportaron un 70,7% para las náuseas y un 61% a vómitos. Las investigaciones apuntan que una de las causas más frecuentes de los vómitos son las múltiples hemorragias petequiales que ocurren a nivel de la mucosa gastrointestinal, las cuales desencadenan una irritación de la misma, llevando al paciente a experimentar este síntoma (27).

Otra de las manifestaciones gastrointestinales frecuentes fue el dolor abdominal, el cual estuvo presente en el 44,68% del total de los pacientes estudiados y representó el segundo SSGI con mayor frecuencia en relación al resto de los signos y síntomas. Observándose una alta asociación a los casos más severos de la enfermedad como DCSA (62,71%) y DG (97,62%). Estos hallazgos fueron similares a los encontrados por otros autores (26) quienes reportaron un 75,6% para dolor abdominal; sin embar-

TABLA II
DISTRIBUCIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES POR GRUPO ETARIO EN PACIENTES CON DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA

Grupo Etario	Total n	%	Náuseas/Vómitos n/%	Dolor abdominal n/%	Diarrea n/%	Melena n/%	Hematemesis n/%	Hepatomegalia n/%
Lactantes	13	1,86	11/64,71 ^a	0/0,0	5/29,41	1/5,88	0/0,0	0/0,0
Preescolares	75	10,71	60/46,88	50/39,06	18/14,06	0/0,0	0/0,0	0/0,0
Escolares	275	39,29	203/43,47	193/41,33	62/13,28	4/0,86	3/0,64	2/0,43
Adolescentes	118	16,86	94/47,24	68/34,17	33/16,58	3/1,51	1/0,50	0/0,0
Adultos Jóvenes	164	23,43	122/42,80	98/34,38	60/21,05	2/0,70	2/0,70	1/0,35
Adultos Medios	43	6,14	32/43,84	21/28,77	17/23,29	2/2,74	0/0,0	1/1,37
Tercera Edad	12	1,71	7/35,0	9/45,0	3/15,0	1/5,0	0/0,0	0/0,0
Total	700	100	529/75,57 ^b	439/62,71 ^b	198/28,28 ^b	13/1,86 ^c	6/0,86	4/0,57

^a p<0,05 con respecto a todos los grupos etarios; ^b p<0,0001 con todos los signos y síntomas; ^c p<0,05 comparado con el resto de los SSGI excepto hematemesis.

TABLA III
DISTRIBUCIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES POR GRUPO ETARIO EN PACIENTES CON DENGUE GRAVE

Grupo Etario	Total n	%	Náuseas/Vómitos n/%	Dolor abdominal n/%	Diarrea n/%	Melena n/%	Hematemesis n/%	Hepatomegalia n/%
Lactantes	2	2,38	2/50,0	0/0,0	2/50,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0
Preescolares	8	9,52	8/27,59	8/27,59	6/20,69	1/3,45	2/6,90	4/13,79
Escolares	25	29,76	25/26,60	25/26,60	17/18,09	10/10,64	12/12,77	5/5,31
Adolescentes	14	16,67	14/25,93	14/25,93	9/16,67	11/20,37	3/5,55	3/5,55
Adultos Jóvenes	30	35,71	30/25,64	30/25,64	26/22,22	10/8,55	9/7,69	12/10,26
Adultos Medios	4	4,76	4/25,0	4/25,0	4/25,0	0/0,0	0/0,0	4/25,0
Tercera Edad	1	1,19	1/33,33	1/33,33	1/33,33	0/0,0	0/0,0	0/0,0
Total	84	100	84/100 ^a	82/97,62 ^a	65/77,38	32/38,09	26/30,95	28/33,33

^ap<0,0001 con respecto a todos los signos y síntomas.

go, difieren a los reportados por Convers y col. (28) que describen 13% para el grupo de pacientes con FD y 16% en aquellos con FHD. Igualmente difieren de Ramos y col. (23) que obtuvieron un 36% en los pacientes con dengue. Al igual que Giménez y col. (29) con un 6,4% de frecuencia a este síntoma. Khanna y col. (30) sugieren que entre las causas reportadas de dolor abdominal en pacientes infectados con dengue se incluyen las hepatitis, pancreatitis, colecistitis alitiásica y la enfermedad ácido péptica. Diversas hipótesis se han planteado para tratar de dar explicación al dolor abdominal, entre ellas la distensión de la cápsula hepática, estimulación de los plexos nerviosos por la distensión del espacio retroperitoneal a causa del edema (31) o por perfusión mesentérica disminuida (32). Así como también el compromiso pancreático o de la vía biliar (33, 34). También se menciona la ascitis provocada por la fuga plasmática que en ocasiones se manifiesta como un cuadro de abdomen agudo, con el que usualmente se confunde (27, 35). Igualmente se ha propuesto que las pequeñas hemorragias, esta vez en la cavidad peritoneal, sean la causa del dolor (27).

La diarrea ha sido reseñada como la segunda manifestación gastrointestinal más común durante la infección por virus dengue (36). Pudiendo ser ésta una manifestación inespecífica que puede estar presente en múltiples enfermedades febriles. En este estudio ocupó el tercer lugar de frecuencia y se encontró en el 26,15% del total de los pacientes, datos que concuerdan con otros estudios donde la frecuencia de diarrea encontrada varió de 24% a 32% (23, 24). En este mismo orden de ideas, en el 2002 Endy y col. (37) en Tailandia reportaron un 4-28%. Por el contrario, Seet y col. (38) en el 2005, reportaron una prevalencia de manifestaciones gastrointestinales como diarrea en el 40% de los pacientes estudiados.

Un hallazgo de este trabajo fue la presencia registrada de melena, hematemesis y hepatomegalia únicamente en los pacientes clasificados como DCSA y DG, resultados estos que pudieran ser tomados en cuenta para presumir que un paciente febril evolucionará hacia las formas más severas de la enfermedad, y de esta manera se podrían tomar acciones oportunas. La melena en este estudio ocupó el cuarto lugar con una frecuencia general de 3,03% y se encontró en el 1,86% en DCSA y 38,09% en DG. Hallazgos similares se reportaron en pacientes tanto del Estado Mérida-Venezuela (24) como de Iquitos-Perú (26), donde encontraron un 2% y 4,9% respectivamente. En el presente trabajo se evidenció que el 80% de los pacientes que reflejaron melena durante el curso de la enfermedad, manejaron cifras plaquetarias inferiores a $150.000/\text{mm}^3$ y de éste el 17,78% menores a $50.000/\text{mm}^3$, por lo que se explicaría en gran medida la hemorragia a nivel del tracto gastrointestinal. Sin embargo, llama la atención que el otro 20% de los pacientes con melena presentaron valores de plaquetas en un rango normal. Una posible explicación a este hallazgo pudiera sugerir efecto citopático directo del virus a nivel de los enterocitos que conlleva a un aumento en la muerte celular tal como ha sido reflejado en otros modelos celulares (39-43). Además se ha documentado una serie de disturbios metabólicos que contribuyen a la destrucción tisular debido a la injuria local o imbalance homeostático transitorio pudiendo disipar eventos deletéreos posteriores como han sido señalados por otros autores (39, 40). Una de las limitaciones de este estudio fue que en las fichas clínico-epidemiológicas de los pacientes podría haber un subregistro o fallas en la notificación de algunos parámetros clínicos de interés para el mismo o en la detección de cuantificaciones de laboratorio; también es de hacer notar que la mencionada ficha diseñada por el MPPS, que es utili-

zada por la unidad sanitaria del estado, aún no se encuentra actualizada en cuanto a algunos de los criterios clínicos y de laboratorio emanados por la OMS. Probablemente otra de las limitaciones que justifique el bajo porcentaje de melena registrado en este estudio puede obedecer al hecho que no a todos los pacientes estudiados se les realizaron determinaciones de sangre oculta que demostrará así, la presencia de la misma, además es manifiesta la necesidad de realizar estudios virológicos que confirmen la etiología.

Para hematemesis y hepatomegalia se registró una frecuencia general de 2,16% para ambos. Datos similares a los reportados en otros estudios (25, 26, 28, 44). En relación a la hepatomegalia se han propuestos diferentes mecanismos que pueden dar explicación a la aparición de este signo en los pacientes con dengue tales como: Necrosis de los hepatocitos y de las células de Kupffer y la formación de cuerpos de Councilman (35, 45-47). En algunos casos el examen físico detecta desplazamiento del hígado debido a la acumulación de líquidos extravasados por el aumento en la permeabilidad capilar, lo que determina la presentación más severa del DG (35). Por otro lado, diversos estudios clínicos han reportado afectación hepática con alteraciones importantes en los niveles enzimáticos de ALT y AST séricas (12, 48). En algunos países, la presencia de hepatomegalia varía de una epidemia a otra, sugiriendo que la cepa y/o el serotipo del virus pueden influir en el compromiso hepático (3). Se considera que los pacientes con mayor gravedad presentan hemorragias gastrointestinales masivas, debido a la posibilidad de agravar un estado de choque, complicando aún más la enfermedad (3, 35). Se han descrito hallazgos anatomopatológicos en la mucosa gastrointestinal, como hemorragia, dilatación y congestión de los vasos arteriales (27). Del mismo modo, en Brasil, Carvalho y col. (49)

demonstraron la presencia del virus en los hepatocitos y en las células de Kupffer en más del 90% de los casos, con escasa reacción inflamatoria, necrosis hepática masiva, hepatitis aguda paucicelular y baja producción de TNF- α e IL-2. Hecho último este que difiere a lo reportado por Levy y col. (41) donde encontraron valores incrementados de TNF- α en monocitos de pacientes con FD y FHD. Así como también en las concentraciones de IL-6, óxido nítrico (NO) y proteína C reactiva (PCR) todos ellos involucradas en la infección por dengue, pudiendo ser estas células una fuente importante en la producción de citocinas y de NO que desempeñarían un papel crucial en la fisiopatología de la forma severa de la enfermedad.

En relación con el grupo etario se encontraron diferencias significativas relacionadas con los SSGI. En los pacientes con DSSA los escolares y adolescentes resultaron más afectados por las náuseas/vómitos mientras que los adultos medios y tercera edad fueron más afectados por dolor abdominal. En tanto que en los pacientes con DCSA los lactantes resultaron más susceptibles a las náuseas/vómitos. Para los casos de DG no se encontraron diferencias al comparar los grupos etarios; sin embargo, los resultados reflejan un mayor registro de casos con SSGI en los adultos jóvenes y escolares. Estos datos son similares a los reportados en otros trabajos (50-53).

En el presente estudio se evidencia alta frecuencia de SSGI en los pacientes con DCSA y DG a diferencia de DSSA, en los cuales fue significativamente menor. Se sugiere relación de los SSGI con la severidad del dengue o sus diferentes estadios clínicos. Esto permite considerar la utilidad de estos signos y síntomas en la toma de decisiones del equipo de salud para el manejo adecuado del paciente y de esta manera evitar un eventual deterioro del estado de salud en el mismo. Sin embargo, son necesari-

rios estudios adicionales que permitan confirmar estos resultados en diferentes poblaciones, tomando en cuenta las limitaciones antes mencionadas, y donde además se identifiquen otros posibles marcadores de severidad y poder establecer puntos de corte o valor pronóstico de los mismos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a todo el personal que labora en los diferentes centros asistenciales que sirvieron como unidades pilotos para la recolección de las muestras, así como también queremos agradecer a los pacientes que nos brindaron su disposición para formar parte del estudio, sin cuya participación no hubiese sido posible lograr nuestro objetivo. Es de destacar que el presente trabajo se realizó gracias al financiamiento otorgado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad del Zulia (CONDES CC-0393-12; CC-0291-13) y por la Misión Ciencia del Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias (MPPCII N°. 2008000911-1).

REFERENCIAS

1. **Organización Mundial de la Salud.** Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2ª Ed. Geneva: WHO; 1999, p 4-6.
2. **Periago M, Guzmán M.** Dengue y dengue hemorrágico en las Américas. *Rev Panam Salud Pública* 2007; 21:187-191.
3. **Gubler D.** Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3):480-496.
4. **Gibbons R, Vaughn D.** Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324:1563-1566.
5. **Halstead S.** Is there an inapparent dengue explosion? *Lancet* 1999; 353:1100-1101.
6. **Organización Mundial de la Salud.** [Fecha de consulta: 19/03/2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf
7. **Organización Mundial de la Salud.** Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control. Geneva: WHO. 1986; 12-14.
8. **Organización Panamericana de la Salud.** Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control. OPS Washington, D.C. Publicación Científica 548.1995; 110.
9. **Kalayanaroj S, Vaughn D, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, Viramitrachai W, Ratanachu-ek S, Kiatpolpoj S, Innis B, Rothman A, Nisalak A, Ennis F.** Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176(2):313-321.
10. **Souza L, Oliveira-Martins A, Leitao-Paravidini P, Ribeiro-Nogueira R, Gicovate-Neto C, Assad-Bastos D, Silva-Siqueira E, Costa-Carneiro R.** Hemorrhagic encephalopathy in dengue shock syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(3): 257-261.
11. **Montenegro D, Ramos-Lacerda H, Maciel-Lira T, Correia-Oliveira D, Antunes Fonseca A, Bezerra-Guimaraes M, Gusmão de Vasconcelos P.** Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, em 2002. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39 (1):9-13.
12. **Moreira P, Da-Cunha R, Pereira R, De-Oliveira P.** Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágico: manifestação rara? *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39(6):544-547.
13. **Martínez-Torres E, Polanco-Anaya A, Pleites-Sandoval E.** ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? *Rev Cubana Med Trop* 2008; 60:40-47.
14. **Salgado D, Panqueba C, Vega M, Garzón M, Castro D, Rodríguez J.** Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Asociación Colombiana de Infectología* 2008; 12(1):247-253.
15. **Marchiori E, Ferreira J, Bittencourt C, De-Araújo C, Zanetti G, Mano C, Santos A, Vianna A.** Pulmonary hemorrhage syndrome associated with dengue fever, high-resolution computed tomography findings: a case report. *Orphanet J Rare Disease* 2009; 4(8):1750-1754.

16. Guzmán M, García G, Kourí G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue, un problema de salud mundial. *Rev Cubana Med Trop* 2008; 60:5-16.
17. Cobra C, Rigau-Pérez J, Kuno G, Vorndam V. Symptoms of dengue fever in relation to host immunologic response and virus serotype, Puerto Rico, 1990-1991. *Am J Epidemiol* 1995; 142(11):1204-1211.
18. Durán A, Bermúdez J, Maldonado M, Ochoa E, Alcocer S, Levy A, Márquez A, Bermúdez I, Gómez M, Gotera J, Valero N. Incidencia y circulación del virus dengue en el Estado Zulia, Venezuela (2009-2010). *Revista Ciencia* 2012; 20(1):22-32.
19. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: www.wma.net/es. Revisado 01/11/2012.
20. Quintero R. Puericultura. Atención primaria en la salud infanto-juvenil. Maracaibo EDILUZ; 2001, p 394.
21. Cuminsky M, Lejarraaga H, Mercer R, Marrrell M, Fescina R. Manual de Crecimiento y Desarrollo del Niño. Organización Panamericana de la Salud. 2ª Ed. Buenos Aires: Senel Pal Tex; 1994, p 48.
22. Kuno G, Gomez Y, Gubler D. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infection. *J Virol Methods* 1991; 33:101-113.
23. Ramos A, Remes-Troche J, González-Medina M, Anitúa-Valdovinos M, Cerón T, Zamudio C, Díaz-Veга A. Síntomas abdominales y gastrointestinales del dengue. Análisis de una cohorte de 8.559 pacientes. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34(4): 243-247.
24. Vielma S, Muñoz M, Pérez-Lopresti S, Téllez L, Quintero B, Mosqueda N, Zaida P, Mora M, Sánchez M, Díaz C, Huber A. Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con dengue. Revisión de criterios diagnósticos. *Revista de la Facultad de Farmacia* 2006; 48(1): 9-13.
25. Murillo-Llanes J, Soto-Valenzuela H, Flores-Flores P, Peraza-Garay F. Caracterización clínica y epidemiológica del dengue. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45(5): 485-491.
26. Fiestas V, Sihuíncha M, Donaires F, Durand S, García M, Mamani E, De la Torre J. Características clínicas de pacientes internados en el hospital de apoyo de Iquitos "César Garayar García" durante la epidemia de dengue, enero-febrero de 2011. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2011; 28(1): 78-82.
27. Henchal E, Putnak R. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3(4): 376-396.
28. Convers S, Villar L, Harker A, Martínez R, Méndez C, Gómez J, Rojas E. Clínica gastrointestinal y su asociación con la severidad en dengue. *Infectio* 2001; 5(1): 21-30.
29. Giménez V, Picagua E, Carpinelli M, Rovira C, Ferreira L. Hallazgos laboratoriales y referencia sintomatológica en población pediátrica durante la epidemia de dengue del año 2007. *Pediatr* 2011; 38(1):12-16.
30. Khanna S, Vij J, Kumar A, Singal D, Tandon R. Etiology of abdominal pain in dengue fever. *Dengue Bull* 2005; 29: 85-89.
31. Martínez E. Dengue hemorrágico en niños. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1990; 29-120.
32. Santiago A, Fernández A. Dengue in children: critical points in management. *PR Health Sci. J* 2001; 20(4): 343-346.
33. Setiawan M, Samsi T, Wulur H, Sugianto D, Pool T. Epigastric pain and sonographic assessment of the pancreas in dengue hemorrhagic fever. *J Clin Ultrasound* 1998; 26(5): 257-259.
34. Jusuf H, Sudjana P, Djumhana A, Abdurachman S. DHF with complication of acute pancreatitis relates hyperglycemia: a case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998; 29(2):367-369.
35. González G, Méndez A. Dengue, espectro clínico. *Tribuna Médica* 1999; 99(5):203-218.
36. Ooi E, Ganesanathan S, Anil R, Kwok F, Sinniah M. Gastrointestinal manifestations of dengue infection in adults. *Med J Malaysia* 2008; 63(5):401-405.
37. Endy T, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Libraty D, Green S, Rothman A, Vaughn D, Ennis F. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school

- children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol* 2002; 156(1):40-51.
38. **Seet R, Eong E, Bee H, Paton N.** An outbreak of primary dengue infection among migrant Chinese workers in Singapore characterized by prominent gastrointestinal symptoms and a high proportion of symptomatic cases. *J Clin Virol* 2005; 33(4):336-340.
 39. **Isturiz R, Gubler D, Brea J.** Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:121-140.
 40. **Marianneau P, Flamand M, Deubel V, Despres P.** Apoptotic cell death in response to dengue virus infection: the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever revisited. *Clin Diagn Virol* 1998; 10: 113-119.
 41. **Levy A, Valero N, Espina LM, Añez G, Arias J, Mosquera J.** Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104(1):16-23.
 42. **Martina B, Koraka P, Osterhaus A.** Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(4):564-581.
 43. **Mosquera J, Hernández J, Valero N, Espina L, Añez G.** Ultrastructural studies on dengue virus type 2 infection of cultured human monocytes. *Virol J* 2005; 26(2):1-14.
 44. **Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Jiwariyavej V, Chokejindachai W, Pengsaa K, Suvannadabba S, Dulyachai W, Letson W, Sabchareon A.** Dengue Infection in Children in Ratchaburi, Thailand: A Cohort Study. II. Clinical Manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(2): e1520. [doi:10.1371/journal.pntd.0001520]. Available from: URL: <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001520>.
 45. **Barreto D, Takiya C, Paes M, Farias-Filho J, Pinhao A, Alves A, Costa S, Barth O.** Histopathological aspects of Dengue-2 virus infected mice tissues and complementary virus isolation. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 2004;36(2):121-130.
 46. **Barth O, Ferreira D, Viana M, Maeda C, Teixeira A, Gonçalves H.** Morphological studies in a model for dengue-2 virus infection in mice. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(8):905-915.
 47. **Oliveira C, Aguiar G, Baldanza M, Barth O, Silva W, Paes M.** Pathologic study of a fatal case of dengue-3 virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(3):341-347.
 48. **Larreal Y, Valero N, Estevez J, Reyes I, Maldonado M, Espina L, Arias J, Meleán E, Añez G, Ricardo A.** Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Invest Clin* 2005; 46:169-178.
 49. **Carvalho M, Nicol A, Cooper L, Yearsley M, Rodríguez A, Nuovo G.** Histologic, viral, and molecular correlates of dengue fever infection of the liver using highly sensitive immunohistochemistry. *Diagn Mol Pathol* 2006; 15(4):223-228.
 50. **Méndez A, González G.** Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. *Biomédica* 2003; 23(2):180-193.
 51. **Vargas M, Aguirre T, Palacios H.** Características clínicas de la fiebre de dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 2001; 53(1):20-23.
 52. **Kouri G, Valdés M, Arguello L, Guzmán M, Valdés L, Soler M, Bravo J.** Epidemia de dengue en Nicaragua, 1985. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33(5):365-371.
 53. **Rodríguez O, Pérez A, Despaigne A, Irrragirri C.** Caracterización de pacientes con diagnóstico presuntivo de dengue en el brote epidémico del año 1997. *Rev Cubana Med Trop* 2001; 53(1):24-27.