

Aspectos inmunológicos del dengue hemorrágico

Por los Dres.:

JOSE E. FERNANDEZ MIRABAL, MIGUEL MATARAMA PEÑATE e IRMA VIDAL VIDAL

y los colaboradores:

SUSANA UÑA y Dra. ELDA PALOMO

Fernández Mirabal, J. E. y otros. *Aspectos Inmunológicos del dengue hemorrágico*. Rev Cub Med 22: 6, 1983.

Se estudia un total de 80 pacientes que presentaban dengue hemorrágico. Se reafirma la patogenia de tipo inmune para explicar las manifestaciones clínicas de la enfermedad, después de practicar una correlación clinicohumoral que incluyó el estudio inmunológico. Se sugiere racionalizar el tratamiento en cada caso particular para lograr una terapéutica adecuada.

INTRODUCCION

El dengue es una enfermedad viral, generalmente benigna, transmitido por mosquitos del género *Aedes*, principalmente el *Aedes aegypti*, vector que se encuentra ampliamente diseminado en los países tropicales; esta afección se presenta tanto en forma endémica como en epidemias. El virus del dengue es un arbovirus de los que han sido aislados por métodos serológicos, cuatro tipos denominados I, II, III y IV.¹ La enfermedad se presenta en forma brusca, acompañada de fiebre elevada, síntomas generales, dolores articulares, mialgia, cefaleas, linfadenopatías y exantemas, pero en ocasiones pueden presentarse formas asociadas con trastornos hemorrágicos y *shock*, y estos casos llegan a tener una mortalidad entre 10 y 15%.

El virus puede afectar diversos órganos y sistemas (hígado, miocardio y sistema nervioso central, entre otros).

En Cuba se tienen noticias oficiales de una epidemia de dengue en el pueblo de Remedios durante el año 1782," y en el año 1945 Pittaluga* informó un brote en la Ciudad de La Habana; en 1977 nos afectó un gran brote epidémico en las provincias orientales de Cuba identificándose serológicamente el virus como del tipo I, que se comportó de una forma benigna. En 1981, en cambio, una nueva epidemia nos azotó y esta vez se aisló el virus del tipo II, la cual se acompañó de manifestaciones más severas con intensas hemorragias no solamente en piel, sino viscerales, presentando cuadros de *shock* y una mortalidad relativamente elevada.

Un gran número de pacientes fue atendido en nuestro centro, quedando hospitalizados aquellos enfermos que presentaban los cuadros más graves; llamó la atención la marcada trombocitopenia y las manifestaciones hemorrágicas. Esto último nos condujo al inicio de un serio estudio humoral sobre todo en el aspecto inmunológico ya que según se ha informado por otros autores este factor es de importancia en la génesis de aquellos trastornos.

MATERIAL Y METODOS

Fueron recolectadas muestras de sangre de 80 pacientes hospitalizados en distintas salas de nuestro hospital, a los cuales se les practicaron los siguientes estudios:

- Conteo de plaquetas (método de Bretcher) tiempo de coagulación (Lee White), protrombina residual, tiempo parcial de tromboplastina (caolín), tiempo de protrombina (método de Quick) y determinación del fibrinógeno por el método semicuantitativo. El medulograma se practicó en algunos casos. Se estudió, además, el hemograma, la electroforesis de proteínas y la inmunoelectroforesis; en esta última empleamos inmunosuero de caballo antihumano total, cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) por el método de inmunodifusión radial de Mancini, utilizando el Partigen. Solamente pudo hacerse el estudio inmunológico de 40 pacientes dadas las condiciones de presión de trabajo en el momento de la epidemia. Se demostró la presencia del virus tipo II.

Para su mejor análisis se agruparon los pacientes en 4 tipos:

- Tipo I: Presencia de fiebre pero sin hemorragias.
- Tipo II: Presencia de fiebre, petequias y equimosis.
- Tipo III: Diátesis hemorrágicas más severas.
- Tipo IV: Diátesis hemorrágicas más *shock*.

Para la recolección de los datos, se confeccionó una plantilla en la que se anadia, además de los aspectos anteriormente señalados, los síntomas invocados como típicos del dengue.

RESULTADO

Un análisis del cuadro I nos permite apreciar que del total de 80 pacientes seleccionados, 53 estaban comprendidos en el grupo III (66,25%) y 20 al grupo II (25%).

Cuarenta y seis de los 80 pacientes pertenecían al sexo femenino (57,35%), el cual predominó en los grupos II y III.

Los cuadros II y III ponen de manifiesto igual incidencia en ambos sexos cuando se analizan los pacientes agrupados entre las edades de 15 a 29 años (19 pacientes para ambos sexos).

En el grupo de 30 a 39, sin embargo, del total de 23 pacientes existe un pequeño predominio del sexo masculino. Un predominio significativo del sexo femenino se observó en el grupo de 40 a 49 años.

Al hacer un análisis del cuadro IV, el cual establece un estado comparativo entre las cifras de plaquetas y los tipos clínicos, se destaca que de 40 pacientes a los cuales les fue practicado estudio inmunológico, 32 presentaron trombocitopenia y solamente 8 mostraron normales las cifras de plaquetas.

En el grupo III solamente 6 de 28 pacientes no tenían trombocitopenia.

Tipo	No. de pacientes	%	Sexo			
			Femenino	%	Masculino	%
I						
Fiebre sin hemorragia	5	6,25	—	—	5	6,40
II						
Fiebre, petequias	20	25	13	16,25	7	8,75
III						
Diátesis hemorrágica	53	66,25	31	38,60	22	27,50
IV						
Diátesis más shock	2	2,50	2	2,50	—	—
Total	80	100	46	57,35	34	42,65

Fuente: Historias clínicas de pacientes ingresados en el hospital "Calixto García".

CUADRO II

DISTRIBUCION POR EDADES Y SEXOS

Grupo de edades	Sexo				Total	%
	Femenino	%	Masculino	%		
15 - 29	19	23,75	19	23,75	38	47,5
30 - 39	11	13,75	12	15,00	23	28,75
40 - 49	9	11,25	4	5,00	13	16,25
50 - 59	3	3,75	1	1,25	4	5,00
60 o más	2	2,5	0	—	2	2,5
Total	44	55	36	45	80	100

Fuente: Historias clínicas de pacientes ingresados en el hospital "Calixto García".

CUADRO III

PACIENTES A LOS CUALES SE LES PRACTICO EL ESTUDIO INMUNOLOGICO

Grupo según edades	Sexo				Total
	Femenino	%	Masculino	%	
15 - 29	11	27,5	8	20	19
30 - 39	4	10	7	17,5	11
40 - 49	3	7,5	2	5,0	5
50 - 59	3	7,5	1	2,5	4
> - 60	1	2,5	0	—	1
Total	22	55	18	45	40 100%

Fuente: Historias clínicas de pacientes ingresados en el hospital "Calixto García".

CUADRO IV
RESULTADOS DEL CONTEO DE PLAQUETAS SEGUN EL TIPO DE DENGUE
 (× 1 000 mm³)

Tipo	No. de casos	%	10-29	20-49	50-79	80-99	100-119	120-150	> 150
I	2	5	1		1				
II	8	20	1	1	3	1			2
III	28	70	1	2	5	3	1	10	6
IV	2	5		2					
Total	40	100	3	5	9	4	1	10	8

Fuente: Historias clínicas de pacientes ingresados en el hospital "Calixto García".

El cuadro V demuestra que del total de 40 pacientes, 37 cursaron con el resto del coagulograma normal y solamente en 3 se observaron ligeras alteraciones de algunas pruebas.

Resultó significativo el estudio inmunológico, donde se observó un elevado porcentaje de pacientes con aumento de la IgG; solamente en 9 de ellos las cifras fueron normales.

La IgM estuvo elevada en 27 pacientes y normal en 13. La totalidad de los pacientes mostró cifras normales de IgA.

DISCUSION

Fue significativa la incidencia de manifestaciones hemorrágicas severas (66,25%) en los 80 pacientes estudiados (cuadro 1).

El predominio del sexo femenino se hizo evidente cuando se analizó este aspecto de una forma global, y sobre todo en aquellos pacientes comprendidos entre las edades de 40 a 49 años. Esto ha sido informado por otros autores y lo atribuyen al hecho de que la mujer permanece mayor tiempo dentro del hogar que el hombre (1), y es picada más frecuentemente por el mosquito casero.

Del grupo de 40 pacientes estudiados de una forma más integral llam la atención la alta incidencia de una trombocitopenia, observándose variaciones en cuanto a las cifras de ésta en sangre. En el grupo III, donde se hizo más evidente el predominio de las manifestaciones hemorragicas severas, solamente 6 de ellos mostraron recuento de plaquetas normales Este aspecto nos permite señalar que uno de los mecanismos para expli-

CUADRO V

CORRELACION ENTRE LA TROMBOCITOPENIA, EL COAGULOGRAMA Y LAS INMUNOGLOBULINAS

Tipo	Cifras de plaquetas		Inmunoglobulinas												
	Normal	Baja	Coagulograma		IgG			IgM			IgA			Total	
			Alterado	Normal	N.	Elev.	Baja	N.	Elev.	Baja	N.	Elev.	Baja		
I		2		5			1	1		1			2		2
II	2	6		6	1		7		2		6		8		8
III	6	22	2	25	8		20		10		18		28		28
IV		2	1	1			2				2		2		2
Total	8	32	3	37	9		30	1	13		27		40		40

Fuente: Historias clínicas de pacientes ingresados en el hospital "Calixto García".

car las manifestaciones hemorrágicas se establece a través de la trombocitopenia marcada de las alteraciones vasculares, y no por trastornos de los mecanismos plasmáticos de la coagulación, como quedó bien definido por la normalidad del resto del coagulograma

El medulograma practicado a muchos casos nos permitió corroborar que la trombocitopenia producía una púrpura de tipo megacariocítica.

Los síndromes de coagulación intravascular diseminada (CID) y de púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) pueden haber complicado la evolución de los casos graves, sin embargo, esto último no pudo demostrarse por el laboratorio, ya que no se realizó el estudio de los productos de degradación del fibrinógeno, de anticuerpos antiplaquetarios ni pruebas más sensibles a todos los casos, pero sabemos que la clínica es más importante para establecer esos diagnósticos. *Me Kay* y *colaboradores*,⁴ refiriéndose a un estudio realizado en las enfermedades virales, proponen el uso de la heparinoterapia en estos casos, haciendo intervenir una CID en la producción de los fenómenos hemorrágicos graves, que según el autor fue eficaz en el 80% de sus casos.

B. J. Wilp (esquema modificado) propone que los complejos inmunes entre los anticuerpos de la infección anterior y los del virus de la infección actual, serían los responsables de la trombocitopenia y del aumento de la permeabilidad capilar, que tendrían gran significación en la fisiopatología de los trastornos hemorrágicos y hemodinámicos.

El análisis de los resultados del estudio inmunológico pone de manifiesto el incremento de la IgG y, en menor proporción, de la IgM; el aumento de la IgG parece estar relacionado con la infección primariamente padecida por los pacientes en la epidemia anterior y con la epidemia actual.

Philip K. Russell ha señalado en esas áreas de alta endemicidad del sudeste asiático diversos serotipos que producen las siguientes enfermedades;

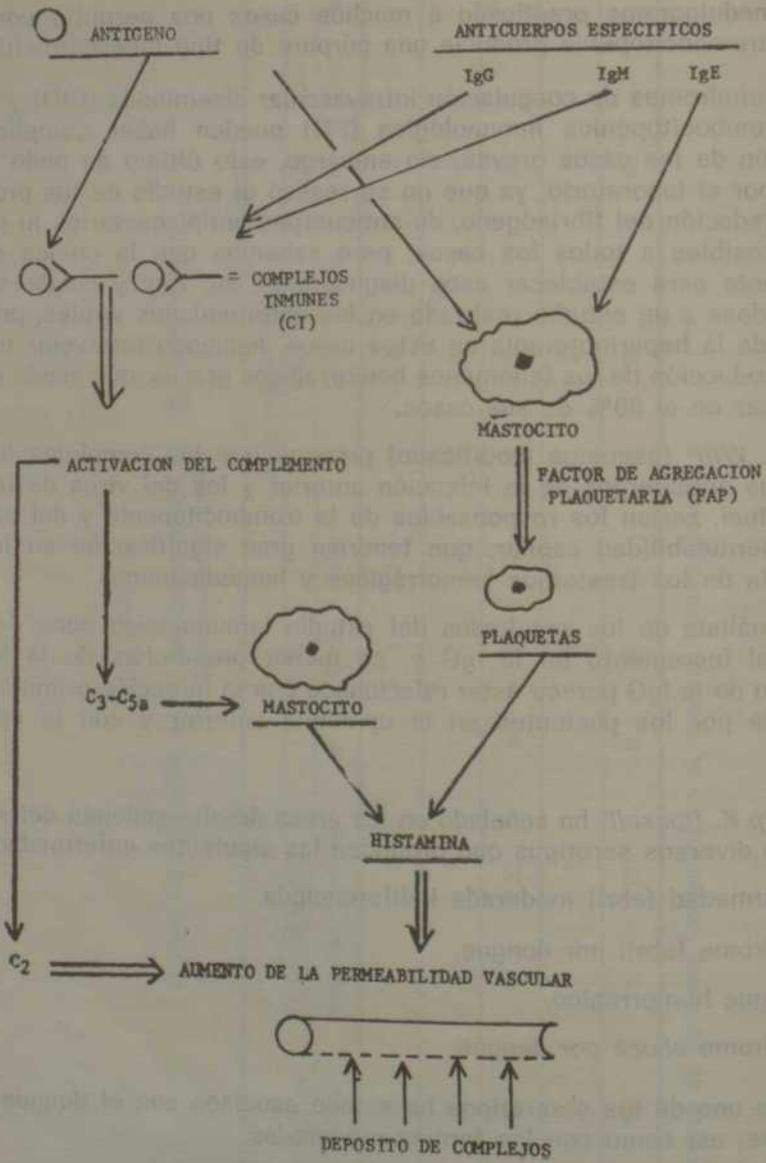
1. Enfermedad febril moderada indiferenciada,
2. Síndrome febril por dengue.
3. Dengue hemorrágico.
4. Síndrome *shock* por dengue.

Cada uno de los 4 serotipos ha estado asociado con el dengue *shock* síndrome, así como con las formas moderadas.

Este autor señaló que las inmunoglobulinas en el suero de 12 niños con el síndrome de *shock*, estudiados por métodos inmunoquímicos y serológicos el anticuerpo IgG mostró actividad de inhibir la hemaglutinación, de fijar el complemento y neutralizar el virus del dengue. No encontró esta actividad en el IgA ni en el IgM y sí una disminución del complemento en todas las muestras.

Esquema

MECANISMOS PRESENTES EN LA FORMACION DE LOS DEPOSITOS DE COMPLEJOS INMUNES



Estudios realizados en Bangkok, Tailandia⁷⁻⁹ sugieren que el dengue *shock* síndrome ocurre en niños que han presentado una segunda infección e invocan una patogenia inmunológica para explicar este cuadro. Este dengue producido de esta forma lleva aparejado manifestaciones clínicas comprendidas dentro del tipo IV de nuestra clasificación (hemorragia y *shock*). Señalaron igualmente que los anticuerpos del tipo IgG, inhibidores de la hemaglutinación y de la actividad neutralizante del virus, mostraba tempranamente altos títulos en esta segunda infección. La respuesta inmune de esta segunda infección parece corresponder a una respuesta anamnésica al nuevo antígeno del virus.

*Bokisch*¹⁰ hace un estudio de 49 de 127 pacientes con fiebre hemorrágica por dengue acompañado de *shock*. Dicho autor demostró una reducción de los niveles de la fracción Clq, C3 y C5 del complemento. Hace un estudio del fibrinógeno, y sus productos de degradación, así como del conteo de plaquetas, comprobando que en la patogenia del *shock* estaba presente una CID. Señala que la activación del complemento constituye un factor de importancia en el desencadenamiento del *shock*.

Por otra parte *Sommate* y *colaboradores*¹¹ realizaron un estudio por inmunofluorescencia de la piel afectada por el rash y pusieron de manifiesto la presencia de IgM, antígeno de dengue y fibrinógeno en los siguientes lugares:

- Antígeno de dengue: en células mononucleares, en estrecha relación con los vasos de la dermis.
- Fibrinógeno: dentro y alrededor de los vasos de la dermis.
- IgM y complemento: en las paredes de los vasos de la dermis.

Estos hallazgos hacen suponer un mecanismo inmunopatológico en la patogenia del dengue hemorrágico.

Estableciendo una correlación entre los hallazgos encontrados en relación con la IgG y la de otros autores, llegamos a la conclusión de que ambos son coincidentes. Esto es válido con el incremento en menor proporción de la IgM y la normalidad de la IgA para proponer que en la patogenia de los trastornos del dengue hemorrágico están presentes los fenómenos inmunopatológicos. La elevación de las cifras de las Igs G y M, contribuye a la causa principal de los trastornos hemorrágicos y hemodinámicos.

CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio nos permite reafirmar la patogenia de tipo inmunológico en muchas de las manifestaciones clínicas del dengue hemorrágico informada por algunos autores.
2. Es necesario racionalizar el tratamiento de cada caso en particular, ya que no todos los pacientes presentarían iguales alteraciones fisiopatológicas; en algunos casos pudo estar presente una CID, en otros

un síndrome parecido al PTI, mientras que en casi todos estaría presente el aumento en la permeabilidad vascular.

3. Nuestra investigación hace depender a la acción de los inmunocomplejos la tormenta inmunológica que lleva a las más graves complicaciones plaquetarias y vasculares, y resta valor a otras alteraciones dependientes de trastornos en el fenómeno de la coagulación de la sangre del tipo de las diátesis plasmáticas, presencia anticoagulantes, o alteraciones fibrinolíticas.
4. Recomendamos practicar el estudio inmunológico a todos los pacientes con dengue hemorrágico, así como un coagulograma completo que permita precisar la presencia de una CID, una PTI u otro trastorno hemorrágico.

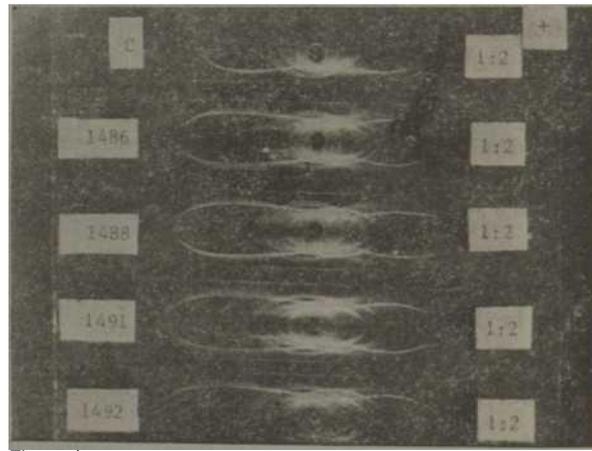


Figura 1
Inmunolectroforesis. Orificio superior: suero control normal. Obsérvese el incremento marcado de la IgG e IgM en los pacientes (1486-1491). Los restantes sólo muestran incremento de la IgG.



Figura 2
Cuantificación por inmunodifusión radial de la IgG. Orificio 1: control con déficit de la IgG; 6: control normal y 2-3-4-5: suero de pacientes con incremento de la IgG.

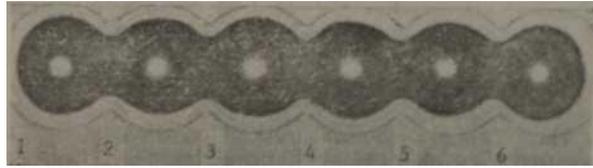


Figura 3
Cuantificación de la IgM. Orificios 1-2-3: controles y 4-5-6: suero de pacientes con incremento de la IgM

SUMMARY

Fernández Mirabal, J. E. et al. *Immunologic aspects of hemorrhagic dengue* Rev Cub Med 22: 6, 1983.

A total of 80 patients presenting hemorrhagic dengue is studied. Immune pathogeny is reassured in order to explain clinical manifestations of disease, after performing a clinicohumoral correlation which included immunologic study. In each case rationalization of treatment is suggested in order to achieve an adequate therapy.

RÉSUMÉ

Fernández Mirabal, J. E. et al. *Aspects immunologiques de la dengue hémorragique* Rev Cub Med 22: 6, 1983.

Un total de 80 patients présentant dengue hémorragique sont étudiés. Il est réaffirmé la pathogenèse type immun pour expliquer les manifestations cliniques de la maladie, après avoir pratiqué une corrélation clinico-humorale qui a induit l'étude immunologique. Les auteurs suggèrent la rationalisation du traitement dans chaque cas particulier en vue de parvenir à une thérapeutique adéquate.

BIBLIOGRAFIA

1. *Riverón, V. M.*: Dengue: complicaciones neurológicas. Trabajo de tests para optar por el título de especialista de I grado en medicina interna 1981.
2. *Pitaluga, G.*: Sobre un brote de dengue en La Habana Rev Med Trop y Parasit Vol. XI. Nos. 1 y 2, enero-abril. 1945
3. *Cantelar De Francisco, Nereyda y Col.*: Circulación de Dengue en Cuba 1V Rev Cub Med Trop 33: 72-78. 1981.
4. *Mc Kay, D. G.; W. Margaretten.* Disseminated intravascular coagulation in virus disease. Arch Intern Med 120: 129-152. 1967.
5. *Weill, B. J.*: Les Complexes immuns en Pathologie Rhumatismale La Revue de medecine 36: 37, 22-29 oct.. 1979.
6. *Russell, P.K.*: Anon Intav'rtat. J Immunol 102: 412. 196S
7. *Halstead, S. B.; S. Nimmannita; C. Yamarat P. K Rot tell* Jap V Wted Soi bi(J21) 96. 1967.
8. *Winter, P. E.; T. M. Yuill et al.* Am J Trop Med Hyg 17: 590.1968
9. *Russell, P. K.; T. M. Yuill et à.*: Am J Trop Med Hyg 17: 600 1968 " CM

10. *Bokisch. J. A.*: The potential pathogenic role of complement in Dengue haemorrhagic shock Syndrome. N Engl J Med 289: 996, 8 Nov., 1973.
- 11 *Sommate Boonpucknavig, M. P. et al.*: Immunofluorescence study of skin. Rash in patients with Dengue hemorrhagic fever. Arch of Pathology and Laboratory Medicine. August, 1979.

Recibido: 21 de mayo de 1982.

Aprobado: 24 de mayo de 1982.

Dr. *José E. Fernández Mirabal* Calle 3ra.

No. 112 entre D y E Vedado.

Ciudad de La Habana.

HOSPITAL CLINICO-QUIRURGICO DOCENTE DE SANCTI SPIRITUS

Tromboembolismo e infarto pulmonar.

Estudio de los casos fallecidos desde enero

de 1976 a diciembre de 1980,

ambos inclusive

Por los Dres.:

EMILIO BUSTILLO SOLANO, IVAN BUSTILLO SOLANO y JORGE BUSTILLO SOLANO

Bustillo Solano, E. y otros. *Tromboembolismo e infarto pulmonar. Estudio de los casos fallecidos desde enero de 1976 a diciembre de 1980, ambos inclusive.* Rev Cub Med 22: 6, 1S83.

Se analizaron los protocolos de autopsia de los pacientes que fallecieron en el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente. Se extrajeron 50 casos donde se constató el tromboembolismo e infarto pulmonar como afección directa y/o coadyuvante principal de muerte, en el período comprendido desde enero de 1976 a diciembre de 1980, ambos inclusive. La