

## CASO CLÍNICO

# Dengue hemorrágico en un lactante después de primoinfección

## *Dengue hemorrhagic fever in an infant after primoinfection*

Jorge Alberto García-Campos<sup>1</sup>, Francisco Javier Guzmán-de la Garza<sup>1,3</sup>,  
 Víctor Manuel Alejandro-Quiroga<sup>1</sup>, María del Carmen González-Ruiz<sup>2</sup>, Héctor Moreno-Sánchez<sup>1</sup>,  
 Carlos Rodrigo Cámara-Lemarroy<sup>3</sup>

### Resumen

**Introducción.** El dengue es una enfermedad infecciosa causada por un flavivirus y transmitida por un vector. Puede originar cuadros febriles inespecíficos, fiebre hemorrágica por dengue (FHD) o, incluso, síndrome de choque. El tratamiento se basa en el control hemodinámico y control del balance hídrico.

**Caso clínico.** Paciente femenino de 4 meses, inicia con fiebre y desarrolla síntomas y signos, primero de FHD y posteriormente síndrome de choque. Se corroboró el diagnóstico serológico de primoinfección por dengue. No existió evidencia de infección previa en la madre. Con tratamiento de soporte mejora y posteriormente se egresa asintomática.

**Conclusiones.** Según algunas teorías, la FHD en lactantes se asocia a anticuerpos no neutralizantes, transmitidos de manera pasiva por una madre previamente infectada, que ocasionan en el lactante una reacción severa ante una primoinfección. En este caso, otros factores independientes del huésped, como virulencia del virus infectante, pudieran ser los responsables.

**Palabras clave:** fiebre hemorrágica por dengue, lactantes, primoinfección, dengue.

### Abstract

**Background.** Dengue fever is an infectious disease caused by a flavivirus and transmitted by a vector. It causes dengue fever, dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS). When one of these last two appears, treatment consists of intensive fluid balance control.

**Case report.** A 4-month-old female infant presented fever. She was admitted and later showed signs and symptoms of DHF followed by DSS. Serological diagnosis was confirmed, and appropriate treatment offered. The mother does not have evidence of prior infection.

**Discussion.** One theory proposes that DHF occurs in infants when passively transferred maternal antibodies from a previous infection cause an enhanced immune response when the infant is infected by a different type of dengue virus. This theory does not explain the occurrence of DHF in our report. Factors not dependent on the host, such as virological factors, may be responsible.

**Key words:** dengue hemorrhagic fever, infants, primoinfection, dengue.

www.medigraphic.org.mx

<sup>1</sup> Departamento de Pediatría, Clínica Cuauhtémoc y Famosa; <sup>2</sup>Hospital San José, ITESM; <sup>3</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Fecha de recepción: 13-11-08

Fecha de aceptación: 28-04-09

## Introducción

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda de etiología viral, transmitida por mosquitos del género *Aedes*. El agente etiológico corresponde a un virus del género flavivirus de la familia *Flaviviridae*. La transmisión del virus del dengue (VD) requiere de un vector y un hospedero.<sup>1</sup> El mosquito hembra se infecta al picar a un humano en etapa de viremia, la cual dura de dos a siete días. En el mosquito, la replicación viral ocurre entre ocho a 12 días, después de los cuales puede infectar a otros humanos al momento de alimentarse.

El espectro de la infección por VD abarca desde un cuadro asintomático, fiebre indiferenciada, fiebre por dengue (FD), fiebre hemorrágica por dengue (FHD) o incluso, síndrome de choque por dengue (SCHD).<sup>2</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 30 millones personas se infectan por año, miles mueren y dos mil millones de personas se encuentran en riesgo de infectarse.<sup>3</sup> En México, el dengue es un importante problema de salud. En el año 2008 (hasta la semana 49), se confirmaron 31,154 casos de dengue de los cuales 6,114 correspondieron a FHD (19.62%); 24 defunciones se asociaron a FHD. En Nuevo León, durante el mismo periodo, se confirmaron 646 casos de dengue de los cuales 54 correspondieron a FHD (8.36%), aunque no se reportaron muertes. Los serotipos aislados en esta entidad fueron el DENV-1 en 52 casos y el DENV-2 en dos casos.<sup>4</sup>

La FHD se caracteriza por hemoconcentración secundaria al incremento de permeabilidad capilar y tendencia al sangrado. El SCHD suele presentarse durante el curso de un cuadro de FHD, por lo general entre el tercer y quinto día de evolución; sin embargo, puede manifestarse inmediatamente dos o tres días después de FD y, excepcionalmente, en pacientes asintomáticos o con cuadro febril inespecífico de dengue.<sup>2</sup> Según la OMS, el 90% de los casos en el mundo de FHD y SCHD ocurren en la población pediátrica.<sup>3</sup>

El VD se puede aislar de la sangre y de algunos tejidos, principalmente los del sistema inmune, durante el periodo de fiebre que va de dos a siete días después del inicio de los síntomas. En los primeros cinco días de iniciada la sintomatología existe mayor probabilidad de aislar al VD. Después del quinto día se incrementan los títulos de anticuerpos IgM.<sup>5</sup> El 80% de los pacientes tienen niveles detectables de anticuerpos IgM al quinto día de la enfermedad y hasta 90% a los 10 días. Los títulos más altos se observan a los 15 días y decaen a niveles no detectables en los dos o tres meses subsecuentes.<sup>6</sup> Los títulos de IgG se empiezan a elevar a partir de la segunda semana de iniciada la infección; en una infección secundaria, los títulos de IgG se elevan más; aún en la fase aguda, los anticuerpos IgM declinan rápidamente.<sup>7,8</sup>

El tratamiento para la infección por dengue es sintomático; no existen fármacos en contra del VD. El manejo de líquidos y electrolitos, el control hemodinámico, la identificación temprana de signos de FHD y SCHD, y el manejo hospitalario en estos dos últimos casos, han sido esenciales para la disminución de la mortalidad en esta enfermedad.<sup>9</sup>

## Caso clínico

Paciente femenino de 4 meses de edad, sin antecedentes relevantes, producto de embarazo a término y normoevolutivo. Cinco días previos a su primer consulta presenta fiebre de 39°C de difícil control, se diagnostica infección de vías respiratorias superiores, se prescribe amoxicilina y paracetamol a dosis adecuadas; persiste con fiebre y a las 24 hs de tratamiento se agrega somnolencia y rechazo a la vía oral. Se documenta una biometría hemática con: 15.6 g/dL de hemoglobina, hematocrito 45.8%, leucocitos 6,900 x mm<sup>3</sup>, linfocitos 68.8%, neutrófilos 11.2%, plaquetas 36,000 x mm<sup>3</sup>; TTP de 63 segundos (testigo de 24 seg), TP de 18.6 segundos (testigo de 15.2 seg).

Ante la imposibilidad de canalizar una vena periférica, se coloca catéter central en yugular mediante venodisección y se administran cristaloides. A las 3 horas desarrolló datos de hipoperfusión, petequias, equimosis en extremidades y sangrados activos en sitios de venopunción; en la unidad de terapia intensiva se manejó con cristaloides, concentrados plaquetarios, paquete globular y crioprecipitado. El laboratorio reporta hemoglobina: 6.8 g/dL, hematocrito: 19.7%, leucocitos: 7,600 x mm<sup>3</sup>, linfocitos: 62%, neutrófilos: 25%, plaquetas: 73,000 x mm<sup>3</sup>, anticuerpos IgM contra dengue: POSITIVO.

Evoluciona con mejoría tras 24 horas de manejo hemodinámico y se egresa a las 48 horas asintomática. Los anticuerpos maternos IgG e IgM contra dengue: NEGATIVOS.

## Discusión

Presentamos un caso de FHD/SCHD en un lactante menor.

La FHD es rara en lactantes menores de un año.<sup>10</sup> En Latinoamérica se presenta siguiendo una distribución bimodal con máximos a los 4 y 6 meses de edad, la fiebre se encuentra en el 100% de los casos, el 60% tienen datos de hemorragia externa y el 50% presentan plaquetopenia con cuentas menores a 50,000 x mm<sup>3</sup> y petequias.<sup>11</sup> En todos estos lactantes se presume la seropositividad de la madre.

En la actualidad, no se ha aclarado totalmente la inmuno-patogénesis de la FHD/SCHD en lactantes menores. Se acepta que en los niños mayores, infecciones secundarias por distintos serotipos virales pudieran explicar el desarrollo de FHD y/o SCHD.<sup>12</sup> Se han propuesto algunos otros factores de riesgo para el desarrollo de dengue hemorrágico, entre ellos la cepa viral, la genética del huésped, la edad, la pre-existencia de un anticuerpo anti-dengue o infección previa o, en los menores de un año, la presencia de anticuerpos maternos transmitidos a los lactantes vía placentaria.

En 1967, Halstead propuso la hipótesis inmunopatológica que se centra en el fenómeno de infecciones secuenciales por VD.<sup>12</sup> Durante la primera infección, se generan anticuerpos que neutralizan al VD. En el curso de una segunda infección con un serotipo diferente, los anticuerpos persistentes no son capaces de neutralizar al virus y, por el contrario, ocasionan una respuesta de hipersensibilidad que lleva a la activación del complemento y de monocitos que liberan, en forma exagerada, agentes vasoactivos y citocinas que favorecen la pérdida de líquido endovascular y, por consiguiente, conducen al choque.<sup>13,14</sup>

La hipótesis inmunopatogénica no puede explicar los casos de FHD durante la primoinfección en lactantes.<sup>15</sup> Para explicar estos casos, se presume y se ha documentado en lactantes, la existencia de anticuerpos maternos anti-dengue, transmitidos por vía placentaria durante la gestación.<sup>16-18</sup> Este efecto, sobre la severidad de una primoinfección causada por transmisión vertical de anticuerpos maternos, no se observa en otras infecciones virales en humanos, aunque existen modelos animales que confirman este mecanismo en la patogénesis de los coronavirus.<sup>16</sup>

Sin embargo, este mecanismo fisiopatológico no explica el desarrollo de FHD/SCHD en nuestro caso, dado que la madre no tiene anticuerpos contra dengue o evidencia de infección previa por VD. Estudios epidemiológicos ya han reportado casos donde infecciones secuenciales no se asocian a FHD/SCHD,<sup>19</sup> así como casos donde ocurre FHD luego de primoinfección,<sup>20</sup> aunque ninguno de ellos en lactantes. Esto sugiere que ambos factores (del huésped y virológicos) pudieran ser determinantes en el desarrollo de la enfermedad. De acuerdo con esto, se ha propuesto la existencia de variaciones genotípicas que hacen a ciertas cepas más virulentas y que se asocian con mayor severidad de la enfermedad.<sup>21,22</sup> Por ejemplo, variantes Asiáticas del serotipo DENV-2 se consideran más virulentas que su contraparte

Americano,<sup>23</sup> e inclusive, la introducción de estas variantes al hemisferio occidental se ha asociado al incremento en los casos de FHD/SCHD.<sup>24</sup> Aunque se considera que los virus DENV-2 con genotipo SEA de origen Asiático habían ya suplantado a su variante americano (genotipo AM) en el sur de México, recientes epidemias debidas a esta variante en el norte de México y sur del estado fronterizo de Texas, sugieren que también ha suplantado al genotipo AM en esta región.<sup>20,25,26</sup> Es posible que, en nuestro caso, los factores virológicos sean responsables de la gravedad observada en la enfermedad. Desafortunadamente, no fue posible aislar el virus y determinar el serotipo involucrado.

En pacientes con datos de choque es esencial la administración intravenosa inmediata de líquidos para expandir el volumen plasmático y, en caso de choque continuo o profundo, se debe administrar

plasma o sustancias que lo expandan para restituir los líquidos iniciales, hasta que se vea una mejoría en los signos vitales.<sup>27</sup> El manejo hemodinámico agresivo en nuestro caso permitió su adecuada recuperación. En conclusión, el caso que presentamos no puede explicarse con la teoría inmunológica dependiente de anticuerpos por sí sola. Es posible que otros factores dependientes del virus hayan jugado un papel importante en la severidad de la enfermedad presentada por este paciente. Las interacciones entre factores del huésped y del serotipo infectante son determinantes en la presentación clínica de los síndromes por dengue.

*Autor de correspondencia:* Dr. Carlos Rodrigo Cámara Lemmarroy  
Correo electrónico: crcamara83@hotmail.com

## Referencias

1. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J Virol* 2006;80:11418-11431.
2. Manual para la Vigilancia Diagnóstico, Prevención y Control del Dengue. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. INDRE, SSA, 2007.
3. World Health Organization. Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: comprehensive guidelines. WHO Regional Publication, SEARO, No 29, 1999.
4. Panorama Epidemiológico del Dengue y Dengue Hemorrágico. Disponible en: [www.cenave.gob.mx/dengue/Panorama/Panoramasemana492008.pdf](http://www.cenave.gob.mx/dengue/Panorama/Panoramasemana492008.pdf)
5. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmanitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000;181:2-9.
6. Díaz A, Kourí G, Guzman MG, Lobaina L, Bravo J, Ruiz A. Cuadro clínico de la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque del dengue en adulto. *Bol Oficina Sanit Panam* 1988;104:560-571.
7. Enfermedades Tropicales en México. Diagnóstico, Tratamiento y Distribución Geográfica. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. INDRE, SSA, 1994.
8. Kao CL, King CC, Chao DY, Wu HL, Chang GJ. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:5-16.
9. Singhi S, Kisson N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(suppl 2):S22-S35.
10. Choudhry SP, Gupta RK, Kishan J. Dengue shock syndrome in newborn: a case series. *Indian Pediatr* 2004;41:397-399.
11. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a three-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:1063-1070.
12. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007;370:1644-1652.
13. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:429-436.
14. Rothman AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *J Clin Invest* 2004;113:946-951.
15. Halsted SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis* 2002;8:1474-1479.
16. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 2004;80:588-601.
17. Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:411-419.

18. Mourão MP, Lacerda MV, Bastos Md Mde S, Albuquerque BC, Alecrim WD. Dengue hemorrhagic fever in infants: report of two cases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37:175-176.
19. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999;354:1431-1434.
20. Rico-Hesse R. Dengue virus evolution and virulence models. *Clin Infect Dis* 2007;44:1462-1466.
21. Rosen L. Comments on the epidemiology, pathogenesis and control of dengue. *Med Trop (Mars)* 1999;59(4 Pt 2):495-498.
22. Wearing HJ, Rohani P. Ecological and immunological determinants of dengue epidemics. *PNAS USA* 2006;103:11802-11807.
23. Messer WB, Vitarana UT, Sivananthan K, ElvtigalaJ, Pree-thimala LD, Ramesh R, et al. Epidemiology of dengue in Sri Lanka before and after the emergence of epidemic dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:765-773.
24. Cologna R, Armstrong PM, Rico-Hesse R. Selection for virulent dengue viruses occurs in humans and mosquitoes. *J Virol* 2005;79:853-859.
25. Díaz FJ, Black WC 4th, Farfán-Ale JA, Loroño-Pino MA, Olson KE, Beaty BJ. Dengue virus circulation and evolution in Mexico: a phylogenetic perspective. *Arch Med Res* 2006;37:760-773.
26. Anderson JR, Rico-Hesse R. *Aedes aegypti* vectorial capacity is determined by the infecting genotype of dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:886-892.
27. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Willis B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double blind comparison of four intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;32:204-213.