

DENGUE HEMORRÁGICO, DESCRIPCIÓN DE AUTOPSIAS REALIZADAS
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN GONZÁLEZ VALENCIA Y EL
INSTITUTO DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES DE
BUCARAMANGA, ENTRE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE DEL 2002.

CARLOS EDGARDO PÁRAMO LÓPEZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
BUCARAMANGA
Junio de 2004

DENGUE HEMORRÁGICO, DESCRIPCIÓN DE AUTOPSIAS REALIZADAS
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN GONZÁLEZ VALENCIA Y EL
INSTITUTO DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES DE
BUCARAMANGA, ENTRE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE DEL 2002.

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA

REALIZADO POR:
CARLOS EDGARDO PÁRAMO LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS:
Dra. OLGA ÁLVAREZ
MD PATÓLOGO

ASESOR EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA:
Dr. LUIS CARLOS OROZCO
MÉDICO EPIDEMIÓLOGO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
BUCARAMANGA
Junio de 2004

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo general.	7
2.2. Objetivos específicos.	7
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. MARCO TEÓRICO	9
4.1. Introducción	9
4.2. Historia	10
4.3. Epidemiología	13
4.4. Patogénesis	15
4.5. Manifestaciones clínicas	16
4.6. Cambios macroscópicos	19
4.7. Cambios histopatológicos	20
4.8. Diagnóstico	26
4.9. Diagnóstico diferencial	30
4.10. Tratamiento	32
4.11. Prevención y control	35
5. DISEÑO METODOLÓGICO	35
5.1. Tipo de estudio	35
5.2. Población y muestra	35
5.2.1. Población blanco	35
5.2.2. Población de estudio	35
5.2.3. Criterios de inclusión	35
5.2.4. Criterios de exclusión	35
5.3. Instrumento	35
5.4. Variables	36
5.4.1. Edad	36
5.4.2. Género	36
5.4.3. Procedencia	36
5.4.4. Datos clínicos	36
5.4.5. Institución que realizó la autopsia	36
5.4.6. Cambios macroscópicos en cada órgano	36
5.4.7. Cambios microscópicos en cada órgano	36
5.5. Procedimiento	40
5.6. Manejo estadístico.	41
5.7. Aspectos éticos	41
6. ASPECTO ADMINISTRATIVO	42
7. RESULTADOS	43
7.1. Resultados globales.	43
7.2. Edad.	44
7.3. Género.	44
7.4. Procedencia.	46
7.5. Datos clínicos.	46
7.6. Institución que realizó la autopsia.	47
7.7. Cambios macroscópicos en cada órgano.	47
7.8. Cambios microscópicos en cada órgano.	51
8. DISCUSIÓN	56
9. CONCLUSIONES	59

10. RECOMENDACIONES	61
11. BIBLIOGRAFIA	64
12. ANEXOS	66

LISTA DE GRAFICAS

GRAFICO 1	Distribución por edad, de los fallecidos por Dengue Hemorrágico	47
GRAFICO 2	Distribución por género, de los fallecidos por Dengue Hemorrágico.	47
GRAFICO 3	Hallazgos macroscópicos de autopsias realizadas a Fallecidos por Dengue Hemorrágico.	50
GRAFICO 4	Evidencia macroscópica de sangrado, observado en las autopsias de fallecidos por dengue hemorrágico entre enero de 1999 a diciembre de 2002	51

LISTA DE TABLAS

TABLA 1	Autopsias realizadas por año, en el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses entre enero 1999 a dic 2002	45
TABLA 2	Autopsias realizadas por año, en el Hospital Universitario Ramón González Valencia entre enero 1999 a dic 2002.	45
TABLA 3	Número de fallecidos por Dengue confirmado, en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, entre Enero 1999 a diciembre 2002.	46
TABLA 4	Lugar de procedencia, de los fallecidos por Dengue Hemorrágico entre enero 1999 a diciembre 2002	48
TABLA 5	Lista de órganos afectados por Dengue Hemorrágico	49
TABLA 6	Hallazgos macroscópicos de autopsia y órganos más frecuentemente afectados, por Dengue Hemorrágico.	50
TABLA 7	Lista de órganos con mayor compromiso macroscópico Por hemorragia	52
TABLA 8	Distribución por órganos evaluados microscópicamente.	54
TABLA 9	Distribución de los cambios microscópicos de hígado.	55
TABLA 10	Distribución de los cambios microscópicos más frecuentes Por cada órgano evaluado en autopsias.	57

RESUMEN

TITULO: DENGUE HEMORRÁGICO (DH), DESCRIPCIÓN DE AUTOPSIAS REALIZADAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN GONZÁLEZ VALENCIA (HURGV) Y EL INSTITUTO DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES (IMLCF) DE BUCARAMANGA, ENTRE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE DEL 2002*

AUTOR: Carlos Edgardo Páramo López**

PALABRAS CLAVE: Dengue, Hemorrágico, Fiebre, Autopsia.

DESCRIPCION: En Colombia hay registros de dengue hemorrágico desde el año 1989; la Secretaría Departamental de Salud de Santander reportó aumento en el número de casos de DH entre los años 1999 a 2002.

Porque los pacientes con pocas excepciones presentan trombocitopenia, desordenes de coagulación y vasculopatía, no es posible obtener tejido de pacientes vivos a través de una técnica invasiva; mucho de lo que conocemos de la patología del DH, está limitado a lo observado en casos fatales.

Para documentar la patología de la enfermedad, fueron revisados los protocolos clínicos, de autopsia y las secciones microscópicas de 20 autopsias de los archivos del Departamento de Patología. En todos los casos el diagnóstico fue DH, y todos los pacientes murieron entre 1999 y 2002. Los tejidos fueron fijados en formalina y coloreados rutinariamente con hematoxilina y eosina.

Observaciones clínicas: La edad de los fallecidos varió entre 24 días y 64 años; 50% fueron menores de 20 años. Doce fueron mujeres y ocho fueron hombres.

Los hallazgos patológicos en esta serie no son patognomónicos, los cambios más significativos incluyen disturbios circulatorios manifestados por congestión (90%), edema (70%), derrames en cavidades serosas (60%) y hemorragias (60%). Los cambios hepáticos incluyen infiltración de linfocitos en las áreas portales (95%), metamorfosis grasa (95%), proliferación de células de Kupffer (90%), congestión (90%).

Trabajo de grado *.

Departamento de Patología, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander; Olga Mercedes Álvarez, Médico Patólogo, director del proyecto. Carlos Edgardo Páramo López; Médico y Cirujano, Residente de Patología **

ABSTRACT

TITLE: DENGUE HEMORRHAGIC FEVER (DHF), DESCRIPTION OF AUTOPSY MADE IN THE RAMÓN GONZÁLEZ VALENCIA HOSPITAL (RGVH) AND THE INSTITUTE OF LEGAL MEDICINE AND FORENSIC SCIENCES (ILMFS) OF BUCARAMANGA, AMONG JANUARY OF 1999 TO DECEMBER OF THE 2002*

AUTHOR: Carlos Edgardo Páramo López, MD**

KEYWORDS: Dengue, Haemorrhagic, Fever, Autopsy.

DESCRIPTION:

In Colombia there are registrations of fastidiousness from the year 1989; the Departmental Secretary of Health of Santander reported increase in the number of cases of DHF among the years 1999 at 2002

Because patients, with few exceptions, present with thrombocytopenia, coagulation disorders and vasculopathy, it is not possible to obtain the tissues from living patients with an invasive technique; most of what we know about the pathology of DHF is limited to tha observed in fatal cases.

To document the pathology of the disease the Clinical and Autopsy protocols and microscopical sections of 20 autopsy cases in the files of the Department of Pathology, were reviewed. In all cases the diagnosis was of DHF and all the patients died between 1999 and 2002. The tissues were fixed in formalin solution and sections were stained routinely with haematoxylin and eosin.

Clinical observations: the ages of the patients varied from 24 days to 64 years; 50 per cent were aged less than 20 years. Twelve were female, eight were male.

The pathological finding in this series are not pathognomonic; significant changes include circulatory disturbances manifested by congestion (90%), oedema (70%), effusion in serous cavities (60%) and haemorrhage (60%) and Hepatic changes include infiltration in the portal areas by lymphoid cells (95%), fatty metamorphosis (95%), proliferation of Kupffer cell (90%), congestion (90%).

Work of Degree*

Pathology department, Ability of Health, School of Medicine, Industrial University of Santander, Colombia. Olga Mercedes Álvarez, Pathologist, director of the project, Carlos Edgardo Páramo López; MD, Pathology Resident Cparamo@unab.edu.co

1. INTRODUCCIÓN

Dengue es la enfermedad viral humana más importante transmitida por vectores artrópodos, anualmente hay un estimado de 50 a 100 millones de casos de fiebre dengue y 250.000 a 500.000 casos de dengue hemorrágico en el mundo^{1,2,8} por esto es comprensible que desde hace mucho tiempo y actualmente, siga siendo objeto de numerosos estudios de su agente etiológico, fisiopatología, métodos diagnósticos, alteraciones bioquímicas, prevención y tratamiento. Sin embargo, a pesar de los permanentes esfuerzos, la enfermedad es reportada anualmente principalmente en piases tropicales¹; entre los años 1980 a 1987 fueron reportados en la Organización Panamericana de Salud 879.632 casos de dengue en América¹ y en la epidemia de Tailandia (años 1957 –63) se reportó una mortalidad, sin tratamiento, del 50% y con tratamiento del 1%²⁰.

Según la estadística de la Secretaria Departamental de Salud de Santander (Colombia), se reportaron 278 casos de fiebre dengue el año 1999 (24 casos de dengue hemorrágico), 2990 casos de fiebre dengue en el año 2000 (293 casos de dengue hemorrágico), 8424 casos de fiebre dengue el año 2001 (772 dengue hemorrágico) y 6298 casos de fiebre dengue el año 2002 (523 dengue hemorrágico); la cifra de muertes para estos años fue 15 el año 2000, 39 en el 2001 y 12 en el 2002¹³.

Entre los años 1999 a 2002, se realizaron 318 autopsias en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS), a cadáveres procedentes del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga de estas autopsias se estableció que el dengue hemorrágico causó la muerte en 7 casos (2,2%).

En el mismo periodo de tiempo, el Instituto Nacional de Medicina Legal de Bucaramanga realizó 4881 autopsias de las cuales en 13 casos (0,26%) el dengue hemorrágico fue la causa del fallecimiento.

Dado que el paciente, con pocas excepciones, presenta trombocitopenia, desordenes de la coagulación y vasculopatía¹⁸, y considerando que los cambios morfológicos por dengue hemorrágico no pueden ser evaluados en un paciente vivo a través de técnicas invasoras, mucho de lo que se conoce acerca de la patología del dengue hemorrágico se limita a lo observado en casos fatales¹⁸.

En razón que en nuestro medio se presentan casos de dengue hemorrágico fatal a los cuales se les realiza estudio de autopsia, se propone la realización de este estudio, con el fin de describir los hallazgos morfológicos de autopsias realizadas a fallecidos en el Hospital Universitario Ramón González Valencia y el Instituto Nacional de Medicina Legal de Bucaramanga, entre enero de 1999 a diciembre de 2002, intentando ampliar el conocimiento que se tiene de esta enfermedad y como se manifiesta morfológicamente en nuestra población afectada.

Se espera ofrecer a los Médicos Patólogos un documento con los cambios morfológicos frecuentemente hallados en este estudio, que le sirva de consulta y cuando sea el caso, le sugiera el diagnóstico de Dengue Hemorrágico o le ayude a descartarlo.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Describir los cambios morfológicos macroscópicos y microscópicos por dengue hemorrágico, encontrados en las autopsias realizadas en el Hospital Universitario Ramón González Valencia y el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Bucaramanga, durante el periodo de enero de 1999 a diciembre del 2002.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Informar a la comunidad médica, a los organismos de vigilancia epidemiológica y a las autoridades de salud el número de casos de fiebre dengue que se diagnosticaron entre los años de 1999 a 2002 en Santander.

2.2.1.1. Identificar el número de casos de Dengue Hemorrágico que se diagnosticaron entre los años de 1999 a 2002 en Santander.

2.2.1.2. Establecer el número de fallecimientos por esta enfermedad y a cuantos de ellos se les realizó autopsia en el Hospital Universitario Ramón González Valencia y en el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Bucaramanga.

2.2.2. Describir los cambios morfológicos, su frecuencia y patrón morfológico encontrados en el material de autopsia analizado.

3. JUSTIFICACION

El dengue es considerado una enfermedad viral severa, con alto potencial epidémico que causa un estimado mundial anual de 500.000 pacientes hospitalizados por dengue hemorrágico, 90% de ellos menores de 15 años de edad^{1,2,8,16}.

Se conocen estudios diversos que evalúan características epidemiológicas, clínicas y de diagnóstico de la enfermedad, pero dada la presencia de trastornos de coagulación en los pacientes con dengue, no es posible obtener tejido para realizar estudios morfológicos de los órganos afectados y para este fin se requiere material de autopsia¹⁸.

Es sabido que en la epidemia de Bangkok (Tailandia) entre 1957-1963 se proceso material de autopsia en el departamento de Patología de Hospital Siriraj²⁰, en la epidemia de Manila (Filipinas) entre 1964-1965 igualmente se realizaron autopsias en el hospital San Lazaro²¹, las descripciones de estas autopsias nos permiten conocer algunos cambios morfológicos secundarios a la enfermedad^{18,20,21} que afectó la población en esas latitudes.

Aunque en Colombia hay registros de dengue hemorrágico desde el año 1989 y la primera epidemia se reportó en los primeros meses de 1990²⁹, por razones desconocidas por el autor, no hay en nuestro medio descripciones de los cambios morfológicos en órganos afectados por dengue hemorrágico. Por lo tanto, la descripción de los cambios morfológicos de dengue hemorrágico en material de autopsia, será de gran interés para aumentar el conocimiento sobre cambios de autopsias descritos en epidemias como la de Tailandia y Filipinas, para fomentar la realización de otros estudios de tipo prospectivo, para crear un documento que sirva de consulta a quienes realizan autopsias clínicas o medicolegales cuando se sospecha que el fallecimiento fue por esta enfermedad y finalmente para dar información a la Oficina de Vigilancia Epidemiológica del Hospital Ramón González Valencia, a la Dirección del Instituto de Medicina Legal, a la Secretaria de Salud, al Ministerio de Salud y a la Comunidad Médica en general.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. INTRODUCCIÓN

El dengue es normalmente una enfermedad febril aguda no específica causada por arbovirus que se trasmite a las personas a través de la picadura de mosquitos infectados, la enfermedad se resuelve con la terapia de soporte, pero el espectro clínico va de la infección asintomática hasta hemorragia severa y shock fatal súbito. El control de la enfermedad en el presente es dependiente del control del mosquito *Aedes aegypti*, vector principal^{1,29}.

El Dengue y Dengue hemorrágico (DH) son el resultado de la infección por cualquiera de cuatro serotipos de virus del dengue conocidos^{1,12}. El mosquito *Aedes aegypti* infectado es el principal vector, que también es el vector urbano principal de fiebre amarilla y la transmisión usualmente ocurre en las áreas tropicales y subtropicales^{1,7}. Puede relacionarse la patología de las formas severas de enfermedad a infecciones secuenciales con diferentes serotipos, las variaciones en la virulencia del virus, la interacción del virus con el medio ambiente y factores del huésped o a la combinación de estos factores.

La infección con uno de los serotipos resulta en inmunidad por larga vida para ese virus homólogo, pero para ningún otro; sin embargo, la reinfección con un serotipo de virus heterólogo del dengue incrementa la replicación viral, resultando en manifestaciones clínicas más severas de la fiebre dengue, con mayor probabilidad de desarrollar dengue hemorrágico (DH) y síndrome shock dengue (DSS), por un proceso conocido como **"perfeccionamiento dependiente de anticuerpo"**^{2,8,9,10}. En algunas regiones, otras especies de *Aedes* tales como *A. Albopictus* y *A. Polynesiensis* también están involucradas⁸.

El virus consiste en una sola cadena de RNA de aproximadamente 10.700 bases en longitud rodeada por una nucleocapside isocahedrica, cubierta por una envoltura de lípidos derivado de la membrana celular y contiene la envoltura y las proteínas de membrana^{2,9}. El genoma contiene una simple armadura de lectura, la cual codifica una proteína precursora y en sus extremos hay dos regiones no traductoras (5' y 3' NTR). Presenta tres proteínas estructurales: cápsula (C), membrana (M), y envoltura (E) y 7 proteínas no estructurales NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5⁹. Muchos estudios sugieren que el sitio en los genes prM, E, NS1 y NS3 o el NTRs, son de importancia para la virulencia, pero estos estudios en ratones o cultivos de células tienen valor limitado en asegurar el potencial de enfermedad humana y el determinante de severidad no es claro aun.

Los virus del Dengue son miembros de la familia Flaviviridae con los que presenta reacción serológica cruzada, estos incluyen virus de fiebre amarilla, virus neurotrópicos tales como la encefalitis Japonesa, encefalitis de St Louis, encefalitis Murray Valley^{6,7,9}.

La infección secuencial con virus de dengue 1, seguido por infección con virus 2, es probablemente la que más se asocia a enfermedad severa¹⁰, el serotipo 1 es el más extendido en esta parte del mundo porque hay solo un genotipo en esta área y el dengue 2 es también encontrado en casos de dengue hemorrágico, como una segunda infección¹.

El dengue es un grave problema emergente con la co-circulación de serotipos virales diferentes, debido al global crecimiento de la población, la urbanización y la extensión del mosquito vector, esto incrementa la frecuencia de epidemias y la introducción de dengue hemorrágico en áreas donde este no se conocía previamente; a pesar de la co-circulación de muchos serotipos de dengue en las Américas, no fue hasta la epidemia de Cuba en 1981 que ocurrió el primer caso de dengue hemorrágico / síndrome shock dengue (DSS) en América¹, aislándose como agente etiológico el virus de dengue 2, siendo así como sucede la introducción de un nuevo tipo genético de virus (serotipo-2).

El serotipo nativo americano es asociado con enfermedad leve (fiebre dengue), mientras que el introducido del sureste asiático coincide con la aparición de dengue hemorrágico en 4 diferentes países^{9,10}.

El término síndrome shock se acuñó al describir el Dengue hemorrágico con shock, que los estudios clínicos indicaron ser causado por la permeabilidad vascular aumentada y resultaron en hipovolemia intravascular¹.

Para el futuro la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificó la definición de Dengue Hemorrágico definiendo a la permeabilidad vascular aumentada, como el sello de la enfermedad¹.

Si usted tiene hemorragia severa o incluso muere por infección que no muestra la evidencia de permeabilidad capilar aumentada, actualmente no será clasificado como Dengue hemorrágico según el criterio de la Organización Mundial de la Salud¹.

El término "Fiebre Hemorrágica Viral" hace referencia a la asociación infección viral, coagulación intravascular diseminada y hemorragia, esta puede ser causada por el dengue pero también por otras entidades, tales como la infección sistémica por Herpes hominis¹².

La emergencia de dengue hemorrágico en las Américas es creída por algunos investigadores que está siguiendo al modelo similar visto en el Sudeste Asia de hace 30 años, por crecimiento de la población, urbanización no planeada ni controlada, incremento de los viajes aéreos y pérdida en la efectividad del control de los mosquitos. Con la reinfestación de muchos países en la región americana por el *A. aegypti*, las epidemias han golpeado recientemente ciudades y países en América, que habían estado libres de esta enfermedad durante muchos años. Los números actuales de dengue hemorrágico informados están influenciados por las diferencias en la vigilancia en los sistemas de reporte, también por la variación y no clara aplicación de las definiciones, haciendo difícil las valoraciones exactas de incidencia de afectación global y tendencias en la actualidad¹.

4.2 HISTORIA

La historia temprana de la enfermedad se nubla por la similitud de su cuadro clínico al de otras enfermedades febriles. Epidemias similares a fiebre dengue, fueron primero reportadas en la literatura médica en Egipto y en Java en 1779 y 1780,

pero éstos realmente pueden haberse causado por el virus del chikungunya^{1,8}. Epidemias o estados como epidemia se informaron a finales del siglo 19 y en el temprano siglo 20 en América, Europa del sur, África Norte, el Medio Este, Asia, Australia y en las varias islas del Océano Indico, América Sur Central, Pacífico y el Caribe¹.

Generalmente estas epidemias consistieron en enfermedades febriles no fatales, a menudo asociadas con el salpullido y uno de dos, dolor muscular o dolor de las articulaciones. Las muertes ocurrieron durante las epidemias en Australia en 1897 y en Grecia en 1928, cuando se informaron más de 1000 muertes.

Durante la segunda guerra mundial el sur este de Asia experimento la co-circulación de múltiples serotipos del virus de dengue y la actividad epidémica se incremento; con el subsiguiente incontrolado crecimiento de las ciudades emergieron epidemias de dengue hemorrágico como un gran problema de salud pública en Asia.

Las manifestaciones hemorrágicas, incluyendo la hemorragia gastrointestinal, se describieron durante las epidemias de Texas y Louisiana en 1922; no obstante, a través de la primera mitad del siglo 20, el trastorno generalmente se describió, enfermedad febril no fatal, auto-limitada, con manifestaciones de hemorragia ocasionales tales como petequias, epistaxis, hemorragia gingival y menorragia que sólo raramente resultaba severas o fatales^{1,12}.

En 1944 dos virus inmunologicamente distintos pero relacionados, ahora referidos como causal 1 y 2, fueron aislados por Sabin, de los pacientes con la enfermedad clínicamente diagnosticada. La primer epidemia de dengue hemorrágico (DH) fue en Manila 1953-54^{8,12,18,21}. En 1956 Hammon et al y colaboradores, aislaron dos nuevos serotipos de virus designados como 3 y 4, parecidos a los previamente designados 1 y 2, durante las epidemias de enfermedad hemorrágica severa entre los niños de Filipinas

Las erupciones de lo que llegó a ser conocido como el DH 2,4 ocurrieron a lo largo del Sudeste Asia durante los años subsiguientes.

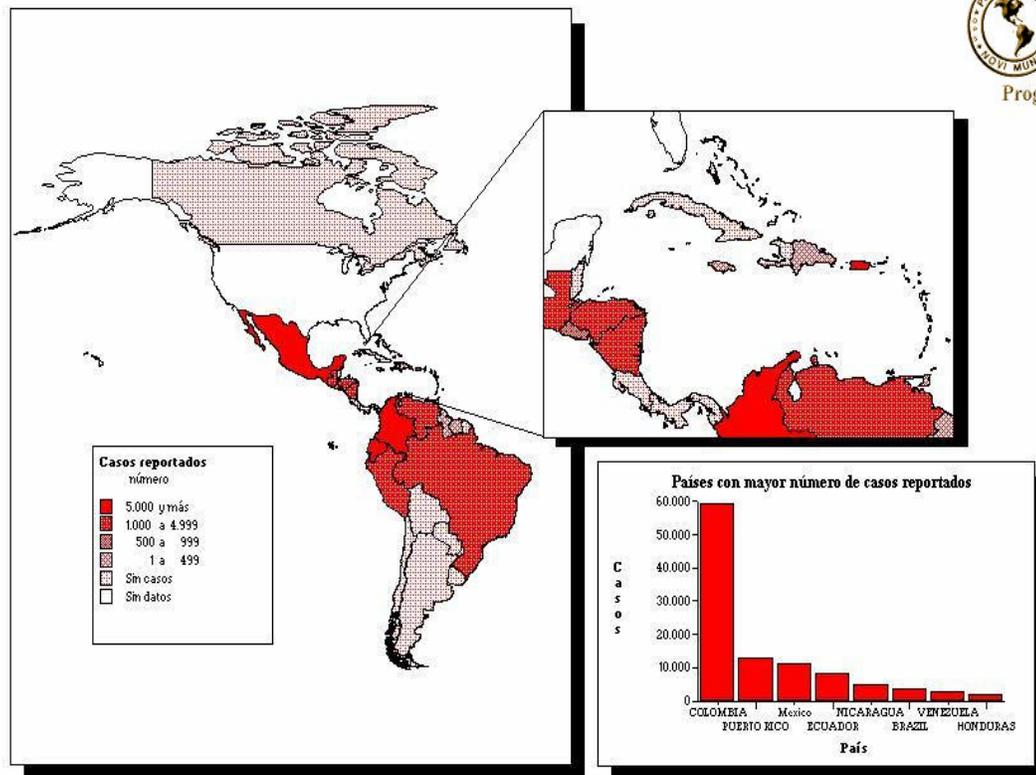
En los 1950s y 1960s gracias a los esfuerzos de la Organización Panamericana de la Salud, muchos países en América Central y América del Sur exitosamente erradicaron el *Aedes aegypti*; (aunque desgraciadamente en forma temporal), pero nunca se eliminó del sur este de los Estados Unidos dónde continúa creciendo, hoy se conoce del reciente establecimiento en los Estados Unidos de otro vector conocido, *Aedes albopictus* que probablemente se importó en los embarques llegados de Asia², y se descubrió en Texas en 1985; el programa de erradicación fue terminado en los inicios de 1970s y a finales de 1970s él *A. aegypti* reinfesto muchos lugares.

Excepto por un brote de DEN-3 en Thaiti 1965, la epidemia de dengue estuvo ausente del pacífico sur por 25 años. En los 1980s y 1990s la epidemia de dengue hemorrágico se extendió a India, Pakistán y China, con la introducción de nuevos serotipos de virus. Entre 1981 a 1986, informaron a la Organización Mundial de Salud 796.386 casos de Dengue Hemorrágico y 9.774 muertes causadas por el dengue en el sudeste de Asia¹. En 1980 la enfermedad severa fue

rara pero en 1997 el dengue hemorrágico emergió como una entidad en muchos países de las Américas⁸.

Distribución del dengue reportado en América, para el año 1992 (Mapa)

CASOS DE DENGUE REPORTADOS POR PAIS EN LA REGION DE LAS AMERICAS. 1992



En la región americana entre 1980 a 1987, se informaron 879.632 casos de dengue a la Organización Panamericana de Salud, los brotes de la forma más severa de dengue y Dengue Hemorrágico, ocurrieron en Cuba en 1981 y en Venezuela en 1989¹.

Actualmente se considera un problema emergente, se estima que más de 50 millones de casos de dengue ocurren en el mundo⁹, afecta la salud de más de 2,500 millones de personas en regiones tropicales y subtropicales, se estima que 500.000 pacientes, 90% menores de 15 años, son hospitalizados por dengue hemorrágico cada año¹⁶ principalmente en América, África, Asia y Oceanía, sitios que adicionalmente son de destino turístico^{1,2,8}.

En Colombia el número de casos de fiebre dengue va en aumento cada año y se conocen varias epidemias, en la Costa Atlántica apareció Dengue-2 en 1971; el serotipo 3 se transmitió principalmente en el interior del país en 1975; entre 1977 y 1978, el dengue-1 circuló por el Valle del Río Magdalena y en otras zonas del

interior del país; finalmente en 1981 aparece el dengue-4 por la Costa Atlántica y se extendió a todo el país. Desde entonces circula en forma endémica todos los serotipos de dengue en las áreas infestadas por el *A. aegypti*; excepto el serotipo 3 que desapareció después de haber causado la única epidemia conocida en Colombia²⁹.

El país registró un total de 17.389 casos clínicos de dengue clásico en 1990, 15.103 casos en 1991, 20.130 casos en 1992, 25.585 casos en 1993, 27.274 casos en 1994, 18.398 casos en 1995, 29.280 casos en 1996, 30.552 en 1997, 57.956 en 1998 y 20.322 en 1999²⁹.

En 1989 se diagnosticó el primer caso de Dengue Hemorrágico en el país y en los primeros meses de 1990 ocurrió la primera epidemia, asociada a circulación de dengue 1 y 2. Se notificaron 39 casos con una tasa de ataque de 2.24 por 100.000, cifra que se triplicó en 1991 con la notificación de 99 casos (tasa de ataque 6.55 por 100.000). En 1992 se notificaron 494 casos (tasa 24.5 por 100.000). En los años siguientes se informaron 302 casos (1993), 568 casos (1994), 1.028 casos (1995), 1.757 casos (1996), 3.950 casos (1997), 5.276 casos (1998)²⁹.

La Oficina de Epidemiología de la Secretaría Departamental de Salud de Santander (Colombia) reportó 278 casos de dengue el año 1999 (24 casos de dengue hemorrágico), 2990 casos de dengue en 2000 (293 dengue hemorrágico), 8424 casos de dengue en 2001 (772 dengue hemorrágico) y 6298 casos de dengue en 2002 (523 dengue hemorrágico); la cifra de muertes para estos años fue 15 el año 2000, 39 en el 2001 y 12 muertes en el año 2002¹³.

La distribución de casos de "Dengue Hemorrágico" por municipios de Santander reportadas por la oficina de vigilancia epidemiológica del Servicio Seccional de Salud, para el año 2002 fue: Bucaramanga 202 casos, Floridablanca 126, Girón 50, Barrancabermeja 28, Piedecuesta 23, Barbosa 22, Rionegro 9, San Gil 8, Sabana de Torres 7, Lebrija 6 y Socorro 5 casos; (total de casos para este año 523).

4.3 EPIDEMIOLOGÍA

MODO DE TRANSMISIÓN:

Los humanos son el reservorio vertebrado⁷. El virus es transmitido solo por ciertas especies de mosquitos. El vector en áreas tropicales y subtropicales de América es *Aedes aegypti* y en Asia el *Aedes albopictus*². Los mosquitos *A. aegypti* hembras adquieren el virus picando a un humano infectado durante la fase de viremia que normalmente dura 4 a 5 días pero puede durar más de 12 días¹. Un periodo de incubación extrínseco en el mosquito de 8 a 10 días debe pasar antes que el virus sea transmitido¹. El periodo de incubación extrínseco se alarga por las temperaturas del ambiente más frescas; después de este periodo de incubación extrínseco el mosquito puede transmitir el virus durante cada alimento subsiguiente de su vida.

PERIODO DE TRANSMISIÓN:

Los seres humanos son infecciosos a la picadura del *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, al entregar el virus al mosquito, desde el día previo al inicio de los síntomas hasta el día quinto de la enfermedad. No ocurre transmisión humano – humano.

Son endémicas Asia tropical, África Oriental y Occidental, Polinesia, Micronesia, Tahití también el Caribe, América Norte, Sur y Central⁷.

Los viajeros están siempre en riesgo cuando visitan países endémicos y cerca de uno o dos casos importados se presentan anualmente en ciudades como Ohio⁷.

FACTORES DETERMINANTES DE LA TRANSMISIÓN

En algunas áreas hay aumento en la transmisión coincidiendo con el periodo de lluvia aumentada. Las interacciones entre la temperatura y lluvia o variaciones en el microclima diario. Las temperaturas más frescas pueden afectar la supervivencia del mosquito adulto. La lluvia y temperatura pueden afectar modelos de alimentación y reproducción del mosquito. La conducta humana, tal como los cambios en los modelos de almacenamiento de agua en recipientes que sirven para criadero de mosquitos¹.

FACTORES DE RIESGO PARA DENGUE

Colombia tiene una extensión total de 1.138.000 km²; de los cuales 900.000 km² se encuentran por debajo de 1.800 mts sobre el nivel del mar. Estos últimos establecen la región de riesgo, ya que allí conviven aproximadamente 20.000.000 de habitantes con el *A. aegypti*, único transmisor confirmado del dengue en Colombia, aunque el *A. albopictus* (vector en Asia), se encuentra ya en la ciudad de Leticia desde marzo de 1998²⁹.

La transmisión del virus del dengue es intra y peridomiciliaria, pero predominantemente urbana y se relaciona con altas densidades en las poblaciones tanto de mosquitos como de seres humanos. En Colombia este fenómeno se ha intensificado en los últimos años por la agudización de los problemas de orden público en el campo²⁹. Esto obliga la migración de campesinos a las áreas urbanas en búsqueda de seguridad, fomentando la miseria y el incremento de mosquitos transmisores.

Los principales factores de multiplicación de los vectores son el almacenamiento de agua en recipientes generalmente destapados y la falta de recolección de basuras que incluyen llantas, botellas, tarros, son los principales determinantes de la multiplicación de los vectores²⁹. El mecanismo por el cual la circulación de virus se mantiene entre las epidemias no se entiende totalmente¹.

DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y GÉNERO:

El dengue y el dengue hemorrágico (DH), afectan a las personas de todas las edades, pero considerando que las proporciones de ataque son uno de dos, uniforme en todos los grupos de edad o en algunos pocos estudios se incrementa con la edad, la mayoría de DH ocurre a niños entre los 5 y 15 años de edad^{1,2,16}. Algunos estudios han encontrado las proporciones de ataque más altas entre las

mujeres que entre los hombres y trabajos recientes han sugerido que DH fue común en las niñas y en los niños¹.

Varios autores han indicado que la raza puede ser un factor de riesgo para DH, pero la interpretación de datos presentó desconcierto por la posible interacción de otros factores de riesgo y por la falta de criterio de la selección clara para los grupos de estudio usados para la comparación de las proporciones entre las razas. El riesgo genético para sufrir DH se sugirió por un hallazgo del estudio a la posible relación entre los antígenos de histocompatibilidad y DH¹.

La proporción de DH entre los individuos infectados es difícil de determinar pero se esperaría que varíe con los factores de riesgo subyacentes y con el virus infectante, los estimativos de esta proporción han ido desde 1 a 7 DH por 100 infectados. Inicialmente la tasa de mortalidad para DH cuando la enfermedad no fue tratada, era tan alta como 50%, pero con el reconocimiento apropiado y tratamiento la proporción de fatalidad en Tailandia se deja caer a menos de 1%¹.

4.4 PATOGENIA

El sitio de replicación viral durante la infección permanece incierto. Los fagocitos mononucleares son el sitio más probable, pero la infección de megacariocitos en la médula del hueso también se ha propuesto. Partículas virales o antígeno se han descubierto en los monocitos en el riñón, tejido superficial, hígado, bazo, timo y pulmón. El virus se ha aislado de los leucocitos de sangre periférica, también de tejido de autopsia como el hígado, bazo, nodo linfático, médula del hueso, timo, corazón, riñón, estómago y pulmón.

Estudios han mostrado asociación epidemiológica y clínica que ambos factores inmunológicos y virales determinan la severidad de la enfermedad⁹.

Varias hipótesis han surgido para explicar el mecanismo por qué el virus dengue causa enfermedad severa y dengue hemorrágico (DHF) en algunos individuos infectados, estas incluyen:

- (1) Cambios o diferencias en la virulencia viral entre los serotipos y/o entre las tensiones dentro de los serotipos.
- (2) Las interacciones de virus con otros agentes medioambientales o infecciosos
- (3) Las diferencias en susceptibilidad genética u otros factores
- (4) El perfeccionamiento inmunológico de infección por anticuerpo adquirido de la infección anterior con un serotipo diferente.

La hipótesis más ampliamente aceptada para la patogénesis de la fiebre hemorrágica dengue (DHF) en la infección secundaria es la teoría de "perfeccionamiento inmune", desarrollada extensivamente por Halstead^{1,8}; predice que individuos que han sido inmunológicamente sensibilizados a un serotipo de virus puede desarrollar anticuerpos no neutralizantes que realmente refuerzan la entrada de virus de diferente serotipo en el fagocito mononuclear (el sitio primario de replicación viral en el hombre), la replicación viral induce en los monocitos la activación aumentada del complemento, interferon, cininas, con la liberación de mediadores vasoactivos lo que resulta en incremento de la permeabilidad vascular y manifestaciones hemorrágicas, que caracterizan la fiebre hemorrágica dengue y el dengue shock^{1,8,9}.

Este mecanismo propuesto se ha apoyado por la investigación del laboratorio y varios estudios han mostrado eso durante las erupciones a la gran mayoría de pacientes de DHF que muestran una respuesta inmune secundaria. Sin embargo, casos de DHF se han descrito en pacientes niños y adultos, con una infección primaria^{1,8} y los denominadores para estimar proporciones de infección primaria y secundaria que producen DHF han sido difíciles de evaluar con certeza. Irónicamente los niños desnutridos muestran un menor riesgo de dengue hemorrágico que los niños con buen estado nutricional.

Un estudio en Cuba 1981 mostró dengue hemorrágico y dengue shock mas frecuentemente en blancos que negros y entre ellos con historia de asma, diabetes y anemia de células falciformes⁸.

El reconocimiento de varias formas de infección severa o fatal que difiere de como esta definido el DH por la OMS puede requerir revisiones o adiciones a las definiciones requeridas para tales estudios.

4.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

FIEBRE DENGUE

La infección con virus del dengue puede ser subclínica o causar enfermedad que va desde síndrome similar a gripa con salpullido (fiebre dengue), o una fiebre similar a Influenza¹⁸ normalmente no fatal, hasta ser severa y a veces se comporta como una enfermedad fatal caracterizada por hemorragia, fuga capilar, trombocitopenia y a veces shock hipovolémico que llevan a la muerte, lo cual se reconoció por primer vez en niños de Asia sur- oriental en 1950s^{9,10,18}.

El cuadro clínico inicia días después de la picadura de un mosquito infeccioso,^{1,2,3,7,8,10} su periodo de incubación es de 4 – 7 días, (Rango de 3-14 días)^{7,8,10,22} tiene un periodo febril que aumenta hasta 40°C y de dolor (dolor de cabeza frontal, retrocular, dolor de espalda, hueso, articulaciones, músculo) que tarda 5 a 7 días^{1,22} para luego mejorar o volver a aumentar por 1 a 2 días más (fiebre bifásica con curva, llamada en “silla de montar”)²² y puede llevar al paciente a sentirse cansado por muchos más días; también se presenta debilidad, depresión, malestar, náuseas, vómito, edema facial, conjuntivitis, anorexia, dolor abdominal y salpullido evanescente encima del tórax y áreas flexoras de articulaciones y linfadenopatía, pueden ocurrir hepatomegalia pero la esplenomegalia es poco frecuente, los pacientes pueden quejarse de dolor de garganta, tos, dolor de la ingle, hiperestesia, vértigo y postración

Entre las manifestaciones oftalmológicas se menciona dolor retrocular y fotofobia, se ha reportado una sensación de ver los objetos rodeados de un color amarillo, descrito como “Visión en Llamas”²².

Durante el curso de la enfermedad hay a menudo bradicardia paradójica ante la temperatura aumentada, pueden ocurrir convulsiones con el ataque de fiebre y la ictericia es rara^{1,22}. Los síntomas persisten por 1 a 3 días y entonces menguan con la fiebre¹. Los pacientes pueden tomar varias semanas para recuperarse completamente.

El líquido cefalorraquídeo es casi siempre claro y se ha reportado elevación de la cuenta de células sanguíneas blancas en el líquido espinal (mayor que 27 / mm)³ y la presión puede aumentarse, en otras series se vieron líquidos espinales normales¹.

El virus desaparece de la sangre pasado un promedio de 5 días, coincidiendo con la desaparición de la fiebre y los síntomas asociados y no persiste estado de portador⁸.

Alternativamente pueden presentarse recurrencia en la fiebre después 1 a 3 días, acompañado con dolor^{1,7}. El segundo salpullido, varía de forma desde escarlatiniforme y maculopapular al petequeial y de vez en cuando purpúrico y puede aparecer con los declives iniciales de la fiebre. Comezón severa sobre todo de las manos y pies, puede acompañar este salpullido que a veces se sigue por descamación.

En menores de 15 años, la enfermedad es asintomática o mínimamente sintomática, presentándose incremento en la severidad del dengue, con el incremento de la edad o con la repetición de esta¹⁰. La erupción cutánea puede ser un rubor inicial en cara, cuello y tórax en el periodo febril o un salpullido maculopapular centrífugo en el tercer a cuarto día o un salpullido petequeial confluyente tardío con áreas pálidas redondas de piel normal.

Leucopenia y ligera trombocitopenia son frecuentes, trombocitopenia significativa puede ocurrir en ambas "dengue clásico" y "DH", la caída en la cuenta de plaquetas asociado con un hematocrito creciente puede hacer pensar en el desarrollo de DH, menos frecuente pero también aceptadas son las hemorragias leves, tal como epistaxis, petequias, sangrado gingival, menorragia, sangrado gastrointestinal, hematuria microscópica e hipermenorrea¹⁰. Una prueba de torniquete positiva (mayor de 20 petequias en un cuadro de piel de 2,5 x 2,5 cm) puede ser encontrada en un tercio de los pacientes con dengue¹.

Los hallazgos clínicos solos no son muy útiles para distinguir dengue de otras enfermedades febriles tales como Sarampión, Leptospirosis, Tifoidea, Influenza, Malaria, Sepsis, Shock tóxico y cualquiera de las fiebres hemorrágicas virales incluso la Fiebre amarilla. La falta de aclarar el patrón clínico para la enfermedad hace el diagnóstico del laboratorio una parte necesaria de cualquier evaluación definitiva de la enfermedad¹.

Las manifestaciones de enfermedad severa incluyen hemorragia severa que lleva a shock través de la pérdida de sangre, permeabilidad vascular aumentada súbita que lleva a shock con o sin la hemorragia y encefalopatía severa con hepatitis¹.

El hígado puede ser palpable y doloroso, las enzimas hepáticas pueden estar ligeramente elevadas pero la ictericia es rara. Los resultados de las pruebas de coagulación pueden ser anormales; la protrombina, tromboplastina parcial y trombina frecuentemente están prolongadas. Las concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa sérica han sido nombradas en varios estudios^{1,17,19,22}. La injuria hepática inducida por el virus de dengue puede ser similar en los pacientes con hepatitis viral convencional¹⁹. El término hepatitis dengue se ha usado cuando los cambios hepáticos son tan extensos que se reconoce ictericia

clínica; en áreas endémicas o epidémicas, la infección por dengue debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de hepatitis¹⁹. El análisis del plasma en sangre tomada del corazón, revela bajos niveles de proteína, especialmente albúmina¹⁸.

Los resultados de uroanálisis usualmente son normales, pero se ha informado hematuria y rastros de albúmina, la presencia de proteinuria significativa debe siempre sugerir Fiebre amarilla, en estadio temprano de la evolución clínica⁵.

La causa de muerte es shock asociado con diátesis hemorrágica^{11,12}. En los niños la principal causa de muerte es la hemorragia de pulmón y de sistema nervioso central¹⁵.

El mayor cambio fisiopatológico que determina la severidad del Dengue Hemorrágico y lo diferencia de la Fiebre Dengue es la extravasación de plasma¹. La extravasación ocurre a través de las uniones endoteliales, sin necrosis ni inflamación del endotelio capilar y pueden llevar a dengue hemorrágico, falla renal y Síndrome de Shock².

DENGUE HEMORRÁGICO (DH).

Frecuentemente el dengue hemorrágico inicia con súbito aumento de la temperatura y otros síntomas que recuerdan la fiebre dengue (no hemorrágica); la temperatura es típicamente alta (38-40°C) y continua por 2 a 7 días¹. Es frecuente observar un segundo exantema que comienza entre el 5° y 7° día, con un patrón eritematoso intenso, maculopapular y petequeal confluyente, con islas de piel normal o pálida y es más frecuente en miembros inferiores²². Se ha reportado sangrado subcutáneo sobre los sitios de venopunción⁸. El hígado puede agrandarse y las efusiones pleurales pueden desarrollarse empezando principalmente en el lado derecho, la fiebre empieza a caer alrededor del día 3 a 5, la inestabilidad circulatoria puede desarrollarse con señales de disminución de la perfusión periférica. El shock profundo puede seguir; ha sido descrita coagulación intravascular diseminada (CID) y severa hemorragia gastrointestinal¹.

Tanto el dengue hemorrágico y el shock se desarrollan en alrededor del 3 al 7 día de enfermedad lo cual es una indicación para intensificar la observación. El desarrollo de dengue hemorrágico, la caída progresiva del número de plaquetas y un creciente hematocrito (signos de permeabilidad capilar anormal), indican incremento en la probabilidad de shock. Cuando se mide la pérdida de fluido en el periodo de 24 horas antes del fallecimiento se encuentra una significativa cantidad de pérdida de líquido al compartimento extravascular¹⁸. El trasudado es debido a excesiva permeabilidad capilar en pleura y cavidad abdominal, un estudio prospectivo mostró derrame pleural en 84% (22/26 casos)¹.

En cualquier sitio pueden ocurrir grados variables de hemorragias, principalmente petequias, púrpura, epistaxis, gingivorragia o menorragia, menos frecuente se reporta hematuria, hemorragia intracraneal (con alta tasa de mortalidad) y gastrointestinal²².

La hemorragia gastrointestinal puede ser oculta inicialmente y manifestarse por dolor abdominal, palidez, taquicardia o caída del hematocrito y en forma masiva puede asociarse a choque prolongado²².

Los defectos de la hemostasis se explican por mecanismos inmunológicos desencadenados por la amplificación viral y que ejercen acción depresiva sobre los elementos de la médula ósea, incluyendo los megacariocitos; concomitantemente se presenta secuestro y destrucción de plaquetas en hígado y bazo causando trombocitopenia, además hay disfunción plaquetaria y disminución de la agregación por defectos del Adenosin Difosfato (ADP)²². En general se sabe que la CID, no es fundamental en la patogénesis del Dengue hemorrágico²². Las hemorragias por diapedesis de eritrocitos solamente ocurren en los capilares, mientras la fuga capilar ocurre en las vénulas, por lo que este mecanismo no incide en forma importante en la hemorragias²².

4.6 CAMBIOS MACROSCÓPICOS

No hay lesiones patognomónicas reales, pero ciertos patrones han emergido cuando un gran número de autopsias han sido revisadas. Hay un número de variables que pueden afectar el desarrollo de la respuesta humana y los cambios morfológicos ante la infección por dengue, los pacientes con pocas excepciones presentan trombocitopenia, desordenes de la coagulación y vasculopatía, no siendo posible obtener tejido del paciente vivo a través de una técnica invasiva, por tanto mucho de lo que conocemos acerca de la patología de dengue hemorrágico esta limitado a lo observado en los casos fatales¹⁸.

El compromiso morfológico de autopsias revisadas y publicados en diferentes estudios, permiten afirmar que en cualquier sitio puede ocurrir grados variables de hemorragia, siendo la hemorragia petequiral el cambio más frecuentemente notado en autopsias, junto a los derrames en las cavidades serosas^{18,20,21,22}.

Los siguientes son los cambios de autopsia, descritos por órgano:

Estómago: El estómago es el sitio más frecuente de hemorragia (64 de 100 casos)^{18,20,21,22}. Cuando se incide el estómago, aparecen coágulos de sangre o material en cunchos de café y pequeñas petequias en la mucosa. El antro y el píloro son más afectados que el fondo y cardias^{18,20,21,22}.

Intestino delgado y grueso: se observó hemorragia petequiral en 35 de 100 casos; siendo más intensa en el yeyuno y el íleon. Ocasionalmente se observaron grandes áreas de hemorragia en la mucosa. Rara vez se observó hemorragia difusa y extensa en mucosa o submucosa del intestino.

Corazón: se ha descrito la presencia de hemorragia subendocárdica con forma de flama¹⁸, la cual se reconoció en 47 de 100 casos²⁰, ubicada en el ventrículo izquierdo principalmente en el tabique interventricular^{18,20,22}, pero también se pueden ver petequias, que comprometen los mismos sitios. Ocasionalmente se ha observado hemorragia subendocárdica sobre y en el músculo papilar. El miocardio se ve afectado pero no tan frecuente como el endocardio o el epicardio. Se ha reportado hemorragia del nódulo AV provocando la muerte inmediata²². El miocardio del ventrículo izquierdo aparece grueso y firme al tacto, indicando que al fallecer, el corazón ha parado en sístole, (este es un hallazgo mayor en hipovolemia donde el ventrículo izquierdo no es llenado con volumen, es posible

que un desequilibrio electrolítico o anormal conducción puedan llevar a este resultado)¹⁸. Se han visto petequias en pericardio visceral y parietal²⁰

Piel: En piel se observa hemorragia tipo petequias o púrpura. Se encontraron petequias en el tronco y las extremidades inferiores en 42 de 100 casos²⁰. Usualmente hay equimosis en la superficie externa de los brazos, especialmente alrededor de los sitios de venopunción. También se ha descrito hemorragia franca en parches, en el tejido celular subcutáneo¹⁸.

Pulmón: 27 de 100 casos presentaron petequias, con localización de predominio subpleural y en 10 casos se observó hemorragia focal del parénquima²⁰.

Adrenal: En raros casos puede verse hemorragia macroscópica en la corteza adrenal. En 21 de 100 casos se observó petequias del tejido periadrenal y en solo 2 casos se encontraron hemorragia intra-adrenal difusa²⁰.

Meninges y cerebro: Las meninges sobre el cerebro y la médula espinal pueden mostrar hemorragia petequial pero también se ha descrito hemorragia masiva. El estudio de Tailandia²⁰ reportó hemorragia subaracnoidea sobre los hemisferios cerebrales en 2 casos entre las 100 autopsias realizadas. No se ha documentado hemorragia dentro de cerebro y médula espinal²⁰.

Riñón: Se ha descrito la presencia de petequias²⁰.

Músculos de pared abdominal anterior: Se ha descrito la presencia de petequias²⁰.

Páncreas: Se ha descrito la presencia de petequias²⁰.

Pituitaria: En el tejido que rodea la glándula y en la fosa pituitaria se ha descrito la presencia de petequias²⁰.

Hígado: Se ha encontrado hígados grandes, en algunos casos con pesos mayores al 50% del normal, en 1 de 3 casos^{18,22} y en 58 de 100 casos²⁰; la superficie de corte del hígado puede revelar un color amarillo que sugiere metamorfosis grasa; metamorfosis grasa se observó en 16 de 100 casos, metamorfosis grasa con necrosis focal y hemorragia se reconoció en 8 de 100 casos y hemorragia subcapsular en 27 de 100 casos²⁰; el hígado también puede aparecer oscuro y moteado como se observa en muchos casos de shock. Hemorragias visibles en el parénquima son raras pero hemorragias subcapsulares pueden ser vistas frecuentemente¹⁸.

Vesícula biliar: se ha encontrado engrosamiento de las paredes, lo que se ha interpretado como colecistitis alitiásica²².

Bazo: Frecuentemente estaba congestivo y su peso era normal para la edad; en 15 de 100 casos se observan hemorragias subcapsulares focales²⁰. También se ha descrito esplenomegalia y ruptura esplénica²².

Cavidades: Los Derrames serosos son comunes en la cavidad pleural, abdominal y ocasionalmente pericárdica¹⁸. En 72 de 100 casos, se observó derrame seroso que comprometió el pericardio, la cavidad pleural y la cavidad peritoneal, solos o en combinación²⁰. El derrame pleural es el más común y casi siempre bilateral²⁰.

Características del derrame: Se describió como amarillo y acuoso, ocasionalmente estaba teñido con sangre. En 4 casos se cuantificó el contenido de proteínas que varía entre 3,4gr/dl hasta 5,4 gr/dl²⁰. La cantidad total de líquido en todas las cavidades varía entre 50ml, en un niño de 6 meses a 700ml en un niño de 12 años²⁰.

Membranas serosas: usualmente muestran marcado edema; en pacientes con ascitis el tejido mesentérico y retroperitoneal son edematosos, pero la congestión no es un cambio prominente²⁰.

Mucosas: Se ha descrito hemorragia en la mucosa nasal, encía y tracto gastrointestinal. La hemorragia generalmente no es excesiva, pero puede ser

notable cuando hay shock prolongado y es raro el franco sangrado a cavidades serosas.

4.7 CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS:

Aunque una biopsia de hígado tomada por una incisión limitada después del fallecimiento es suficiente para aislar el virus, han sido publicados reportes de autopsia que permiten el estudio morfológico de diversos órganos^{18,20,21,22}; el estudio histológico debe ser cuidadoso ya que generalmente es realizado antes que el test virológico demuestre que se trataba de fiebre hemorrágica por dengue y se desconoce si se trató de otra entidad de riesgo virológico¹².

Sistema vascular: Muchos órganos muestran grados variables de hemorragia. Los vasos medianos y pequeños no muestran alteraciones significativas en su pared; los capilares y vénulas de órganos afectados presentan, infiltrado linfocitario, mononuclear, hemorragia y edema perivascular. Hay edema del endotelio en capilares y arteriolas precapilares, algunos núcleos con picnosis. En los capilares de pulmón, sinusoides del hígado, glomérulos del riñón y cordones de Billroth del bazo se observa aumento de megacariocitos jóvenes^{18,20}.

Médula ósea: en 22/100 casos se observan hiper celularidad y en 10 casos normocelularidad. La razón mieloide eritroide aparece dentro del rango normal, pero hubo incremento del número de linfocitos, megacariocitos y células plasmacitoides. Se observan megacariocitos maduros e inmaduros²⁰.

Páncreas: en 60/100 casos se ven edema del intersticio, ocasional infiltración linfocitaria, eosinófilos y mononucleares²⁰.

Tejido linfocitario: marcado aumento en la actividad de linfocitos B, proliferación de células plasmáticas y células linfocitoides y presencia de centros germinales activos. Se observaron folículos secundarios en 80% de los ganglios evaluados. Hubo moderado grado de linfocitosis y fagocitosis linfocítica por histiocitos^{18,20}.

Bazo: la pulpa blanca fue pequeña en 22 de 100 casos, normal en 20/100 casos e hipertrófica en 3/100 casos. La reducción de la pulpa blanca se debe a destrucción de linfocitos así como a expansión de la pulpa roja. La pulpa roja muestra expansión de cordones de Billroth, con gran número de eritrocitos, mononucleares y linfocitos jóvenes. En los sinusoides se detectaron células hematopoyéticas mieloides y megacariocíticas, en 15 /100 casos^{18,20}.

Hígado:

La clasificación histológica del daño hepático se basa en el patrón de necrosis hepatocelular. Más de un patrón de necrosis puede ser visto, incluso en la misma biopsia hepática.

Antes de mencionar los cambios morfológicos se hará una revisión de términos¹²:

-Necrosis Spotty (Necrosis Focal): Muestra hepatocitos individuales con necrosis, las células afectadas son removidas por el flujo sanguíneo o por fagocitosis. Representa la lesión fundamental de hepatitis aguda viral.

-Necrosis confluyente: grupos de hepatocitos adyacentes, bajo necrosis lítica forman áreas de necrosis confluyente. Esta es frecuentemente perivenular.

-Necrosis en Puente (Bridging): Es una necrosis confluyente que une estructuras vasculares. Puede clasificarse así:

-Necrosis en puente "central-central": Los puentes de necrosis ubicados en la periferia del acino de Rappaport, unen venas centrolobulillares (vénula hepática terminal) unas con otras, pero no involucran la triada portal. Es conocida como necrosis de la zona 3.

Necrosis en puente "Central-portal": es la más seria e importante forma de necrosis en puente, y a veces para la cual se restringe el término "Necrosis en puente", une la vena centro lobulillar (vénula hepática terminal) a la triada portal.

-Necrosis Panacinar: cuando la necrosis afecta todo el lobulillo clásico, destruyéndolo.

-Necrosis Piecemeal: Es una característica de la hepatitis crónica activa, es la muerte de hepatocitos sobre la interfase de parénquima y tejido conectivo, acompañado por un variable grado de inflamación y fibrosis. Se ubica en el margen de la triada porta y del septo de tejido conectivo "zona 1 del acino". El corte histológico en muchas ocasiones permite verla afectando triadas porta unida lo que le da el nombre de puente porta-porta. Con fines de evitar confusión se prefiere dejar como "necrosis en puente" a la que afecta la zona 3 y no a la de "Piecemeal"¹².

Al examen con microscopio de luz, la lesión hepática es caracterizada por una necrosis de coagulación focal que varía en distribución, siendo más frecuente en la zona 3 del lobulillo clásico (zona perivenular), la cual puede coalescer hasta formar áreas como herradura. El infiltrado inflamatorio de neutrófilos y linfocitos es insignificante; los hepatocitos necróticos muestran cariólisis y hay cariorrexis de las células endoteliales sin hemorragia. Ocasionalmente cuerpos acidofílicos están presentes y en dos casos se han visto inclusiones intranucleares similares a cuerpos de Torres¹².

La red de reticulina está intacta pero en contraste con la hepatitis viral todas las células en el área afectada con necrosis incluyen el endotelio y las células de soporte. El tipo de necrosis es muy similar al visto en los grupos de herpes, aunque en el grupo de herpes es más circunscrita y bien definida y tiene una zona hemorrágica periférica¹².

Los cambios del hígado se consideran casi patognomónicos, aunque similares hallazgos se reconocen en otras fiebres hemorrágicas tales como fiebre amarilla, fiebre Lassa, fiebre Ebola y enfermedad de Marburg.

Se ha reportado necrosis de coagulación focal de hepatocitos en 65 de 100 casos^{18,20}, algunos de los cuales presentan escasas células necróticas, mientras en otras áreas una gran parte del lóbulo es afectado. Pueden ser vistos pequeños focos de necrosis de hepatocitos en las regiones paracentrolobular o mediozonal, los focos pequeños se ubican principalmente junto a la vena central, separados por unos pocos hepatocitos normales. En 37 de 100 casos se observaron células en las áreas necróticas edematosas, con su citoplasma profundamente acidófilo con vacuola grasa y sin núcleo que recuerdan los Cuerpos de Councilman de la fiebre amarilla, más que las células acidofílicas vistas en la clásica hepatitis viral, el número de estos cuerpos es pequeño, estos pueden derivar tanto desde hepatocitos o desde células de Kupffer y pueden ser vistos en los sinusoides, el núcleo muestra

picnosis, cariorexis y cariólisis. Los focos de necrosis se rodean de células mononucleares histiocíticas o de células de Kupffer alteradas.

Los hepatocitos pueden mostrar grado leve de metamorfosis grasa. Ocasionalmente se encuentra en las áreas porta y sinusoides, linfocitos, células plasmocitoides, algunos histiocitos y raros polimorfonucleares; no se reconoce proliferación ductular, el tejido conectivo portal es edematoso y solo en 3 casos se vio estasis biliar en forma de vesículas dentro del hepatocito o trombo en el canalículo. En 32 de 100 casos el foco necrótico fue pequeño y en solo unos pocos lóbulos, en 25 casos los focos fueron medianos y en 8 casos se observó necrosis extensa (en este caso la vena central está unida al tejido necrótico y muestra necrosis ocasionalmente, con formación de trombos).

En 35 de 100 casos no se observaron necrosis o hemorragia, en su lugar se vio edema perisinusoidal y congestión. En 82 de 100 casos se observa edema de células de Kupffer con acidofilia y aumento de la actividad fagocítica con necrosis hialina. En raros casos fatales, los cambios hepáticos son más severos y la ictericia es reconocida clínicamente, estos casos deben llamarse "Hepatitis Dengue". Metamorfosis grasa se observó en 77 de 100 casos, predominando en las zonas central y paracentral^{18,20}.

Pulmón: muestra engrosamiento del intersticio septal alveolar, con aumento de mononucleares, linfocitos, macrófagos alveolares y megacariocitos; dichos cambios han sido considerados por algunos como "Neumonía intersticial". En 24 de 100 casos mostraron hemorragia difusa, con eritrocitos en los alvéolos y algunos bronquiolos terminales. Varios grados de congestión son vistos. En 2 casos se observaron membranas hialinas. Solo 3 casos presentaron bronconeumonía^{18,20}.

Cerebro y médula espinal: muestra evidencia de edema perivascular y hemorragia pero no de encefalitis o meningitis. En 4 de 100 casos se observaron hemorragia subaracnoidea focal. Hay edema de la pía aracnoidea y espacios de Virchow – Robin prominentes. Las neuronas muestran algo de incremento en la acidofilia, pero no se observa necrosis neuronal, infiltrado perivascular y proliferación glial. Recientemente se conoce de un caso de leucoencefalitis reportado en Brasil^{18,20}.

Pituitaria: en 1 de 6 se ve diapédesis de eritrocitos hacia tejidos blandos fuera de la cápsula. Se ve congestión sin hemorragia ni necrosis²⁰.

Músculos: se examinó la pared anterior de abdomen, encontrándose edema intersticial, en 2 casos se reconoce vacuolas perinucleares del citoplasma. No se observa necrosis ni infiltrado celular²⁰.

Riñón: se observa hemorragia subcapsular en 9 de 100 casos; con incrementada celularidad de los capilares glomerulares y dilatación por eritrocitos y ocasionales megacariocitos; son vistos algunos cambios no específicos de anoxia tubular. Es interesante que no se observa necrosis tubular aguda o necrosis cortical bilateral en autopsia de niños con shock antes del fallecimiento, mientras que esto sí es observado en adultos que mueren en shock por cólera. Hematopoyesis extramedular fue vista en 12 de 100 casos, en vasos sanguíneos de la médula renal^{18,20}.

Adrenal: muestran depleción de lípidos en la corteza. En algunos casos se observa congestión y hemorragia focal.

Corazón: las fibras miocárdicas muestran cambios anóxicos no específicos, hemorragia perivascular focal y no hay evidencia de miocarditis. En 42 de 100 casos se observaron hemorragia epicárdica, subendocárdica o intersticial, o en

combinación. El cambio más común es edema del intersticio con separación de las fibras miocárdicas. Cuando la hemorragia es extensa se observan vacuolas hidrópicas en ocasionales células miocárdicas. En dos casos se observaron infiltración intersticial de algunos mononucleares y linfocitos. No se observó necrosis miocárdica^{18,20}.

Tracto gastrointestinal: es edematoso y muestra hemorragia en la mucosa, submucosa y serosa. Los pacientes con shock prolongado presentan marcada congestión y hemorragia¹⁸.

Timo: en 20/100 casos se observan citolisis de la corteza; ocasionales histiocitos contienen linfocitos intactos o detritus nucleares; eosinófilos fueron notables en 18 casos.

4.8 DIAGNÓSTICO

Las enfermedades con tratamientos específicos, tales como la meningitis bacteriana, sepsis, malaria y la fiebre Lassa deben excluirse.

CLASIFICACIÓN DE CASO FIEBRE DENGUE POR ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD Y ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD^{3,7,16,30}:

Descripción clínica: Se trata de una enfermedad febril aguda de 2-7 días de duración con dos o más de los siguientes: cefalea, dolor retrocular, mialgia, artralgia, rash, manifestaciones hemorrágicas, leucopenia.

SOSPECHOSO: Un caso compatible con la descripción clínica.

PROBABLE: Un caso compatible con la descripción clínica, con uno u más de los siguientes:

- Resultados serológicos a favor (un título de anticuerpo IgG recíprocos mayor que o igual a 1280 o una prueba anticuerpo IgM positiva sobre un espécimen de suero en fase aguda tardía o convaleciente para uno o más antígenos de virus de dengue.
- Ocurrencia en la misma localización y tiempo con otro caso confirmado de dengue.

CONFIRMADO: Un caso compatible con la descripción clínica, confirmado por laboratorio^{3,7,16,29}.

Criterios de laboratorio para el diagnóstico de fiebre dengue: (uno o más de los siguientes)

- Una seroconversión a IgM confirma la infección activa por dengue.
- Aislamiento de virus del dengue del suero, plasma, leucocitos o tejido de autopsia.
- Un incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos (IgG) en sueros pareados o la demostración de anticuerpos IgM a los antígenos del virus en un monosuero.
- Demostración de antígeno de virus de dengue en el tejido de autopsia por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.
- Detección de secuencias del genoma viral en tejido de autopsia o suero por PCR.

NOTA: Una sola prueba no reactiva de IgM tomada después del sexto día, descarta la infección por dengue²⁹.

La definición de Dengue Confirmado permite que en autopsia se clasifique en tres categorías¹⁸:

1. Virologicamente confirmado: cuando se aísla el virus o se detecta el antígeno viral
2. Serológicamente confirmado.
3. Dengue sospechado.

Las dos últimas categorías son las más aplicadas en los casos estudiados, mientras que pocos casos han sido virológicamente confirmados.

En nuestro medio, y como lo acepta la Oficina de Epidemiología de la Secretaría Departamental de Salud, es sabido que se llega al diagnóstico de “Dengue Confirmado”, cada vez que el médico tratante tenga la “sospecha clínica”, se tome una muestra de suero para detectar la presencia de IgM contra dengue y el reporte de esta única muestra sea “positiva”¹³.

En Bucaramanga las siguientes pruebas no se realizan de rutina para confirmar los casos de dengue hemorrágico, “aislamiento viral”, “seguimiento de los títulos en suero de la IgM o IgG”, “demostración del antígeno viral por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia” o “detección del genoma viral por PCR”.

Por esta razón y acorde a lo que se realiza en nuestro medio, para el presente estudio se tomó como diagnóstico de “Dengue serológicamente confirmado” a aquellos fallecidos con prueba de IgM positiva para dengue.

CRITERIOS PARA DENGUE HEMORRÁGICO / SÍNDROME SHOCK DENGUE SEGÚN ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS) Y ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS):

DENGUE HEMORRÁGICO: Un caso probable o confirmado de Dengue y tendencia hemorrágica evidente por uno o más de los siguientes:

- Test de torniquete positivo.
- Petequias, equimosis o púrpura.
- Sangrado: mucosas, tracto gastrointestinal, sitios de inyección y otros.
- Hematemesis o melenas
- Y trombocitopenia (100,000 células o menos por mm³)
- Y evidencia de pérdida de plasma debido a incremento de la permeabilidad capilar manifiesto por uno o más de los siguientes:
 - o Aumento en más del 20% del promedio de hematocrito para la edad y el sexo.
 - o Caída mayor al 20% en el hematocrito siguiendo al reemplazo de volumen después del tratamiento, comparado con el valor de base.
 - o Signos de pérdida de plasma (derrame pleural, ascitis, hipoproteinemia)¹⁶

En nuestro medio y como se observa en cada caso incluido en el presente estudio, se aceptó como “Dengue Hemorrágico” los casos de “Dengue Serológicamente Confirmado” con presencia de “Tendencia hemorrágica”, como se describió en los protocolos de cada autopsia.

SÍNDROME SHOCK DENGUE:

Es definido como fiebre hemorrágica dengue (con todos los criterios mencionados) y con signos de falla circulatoria, que incluye, pulso rápido, reducción de la presión de pulso ($<20\text{mm Hg}$), hipotensión para la edad o franco shock con frió, piel húmeda y alteración del estado mental^{7,8,16}.

El desarrollo de shock parece ser secundario a la pérdida de sangre en lugar del aumento de la permeabilidad capilar⁷. Los cuatro signos de peligro para el shock son: intenso dolor abdominal, vómito persistente, letargia y súbito cambio de fiebre a hipotermia con sudación y postración⁸.

Además de este modelo de DH, se han descrito muchos casos severos con hemorragia gastrointestinal precediendo el inicio del shock y sin la evidencia de permeabilidad vascular aumentada. Muchos de estas hemorragias fatales no se encuentran en la definición de la WHO para DH

OTROS SÍNDROMES SEVEROS DE DENGUE

Hay algunas inusuales pero bien descritas manifestaciones de infección por dengue donde el riesgo de muerte es alto, estas son dengue con severa hemorragia, daño hepático, cardiomiopatía y encefalopatía. Manifestaciones neurológicas como trastorno de conciencia, convulsiones, coma, dolor de cabeza, rigidez del cuello, adormecimiento, depresión del sensorio, los desórdenes conductuales, el delirio, la parálisis y parálisis de nervios craneales han sido reportado en países endémicos como sur este de Asia⁶, Desordenes post infecciosos como la epilepsia, temblores, amnesia, demencia y psicosis maniaca, también se ha reconocido⁶.

La fisiopatología del compromiso neurológico en los casos humanos de dengue se ha atribuido a los factores como el edema cerebral, el hemorragia cerebral, hiponatremia, la falla hepática fulminante con encefalopatía portosistémica, anoxia cerebral, hemorragia microcapilar y liberación de productos tóxicos⁶.

Sin embargo invasión del sistema nervioso central (encefalitis viral), es una posibilidad recientemente documentada⁸. Transmisión vertical del virus del dengue ha sido mostrada en un pequeño número de casos, causando dengue neonatal y shock⁸, el virus cruza la barrera hematoencefálica y directamente invaden el cerebro causando la encefalitis⁶.

OBSERVACIONES DE LA TÉCNICA

Los anticuerpos específicos de IgM deben ser apropiadamente tomados en suero obtenido entre 5 y 60 días después del inicio de la enfermedad. Los individuos que han tenido una o más infecciones por Flavivirus, incluyendo vacunas contra Fiebre amarilla, pueden producir anticuerpos heterólogos para un amplio rango de antígenos de Flavivirus. Un diagnóstico específico de dengue puede ser realizado, sin embargo, aislando el virus o por deducción desde una asociación epidemiológica⁷.

El espécimen requerido es suero almacenado a 2-8°C. Si el test va demorarse más de 5 días, la muestra debe congelarse a -20°C. debe evitarse el uso de suero hiperlipémico, inactivado por calor, hemolizado o contaminado².

Los métodos de Immunodiagnostico para determinar la infección incluyen descubrimiento de anticuerpos IgM e IgG por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) y detección de anticuerpos de inhibición de hemoaglutinación (IH).

El anticuerpo de inhibición de hemoaglutinación (IH), induce reacción cruzada ampliamente con otros flavivirus tales como fiebre amarilla y los virus de la encefalitis de St. Louis. La fijación del complemento y la prueba de la neutralización de anticuerpo son más específicos que inhibición de la hemoaglutinación. La mayoría de las pruebas de tamizaje serológicas para la infección son ahora una IgM por ELISA.

Con las muestras apropiadamente cronometradas, la sensibilidad y especificidad de esta prueba en el diagnóstico de la infección parece ser alto. En revisión de 131 pacientes de quienes el virus se aisló en los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), 96% de las 76 muestras marcaron positivo para IgM ELISA, entre 7 y 20 días después del ataque de enfermedad¹. Para el estudio del comportamiento de IgM ELISA en Tailandia mostraron la sensibilidad del 97% en esta prueba, en las muestras convalecientes y ninguna de las muestras fue positiva en los 2 grupos de control no infectados (98 soldados y 39 escolares)¹.

El modelo de respuesta de la IH se ha usado para clasificar la infección tanto primaria como secundaria, basado en el concepto que la infección inicial o primaria tienden a dar más bajos títulos de IH que la infección secundaria (las infecciones subsecuentes con a diferente serotipo o antigenicamente relacionado flavivirus). La proporción IgM: IgG determinada por ELISA puede ser un método alternativo de distinguir una infección primaria de la infección secundaria. Se cree que el aumento en neutralizar el anticuerpo en la infección primaria es relativamente tipo-específico y la prueba se usa para determinar el serotipo infectado. En la infección secundaria, porque la reactividad inmunológica cruzada para los diferentes flavivirus puede producir elevaciones de títulos heterólogos, el único método fiable para determinar el serotipo infectante es el aislamiento del virus.

Los resultados de laboratorio solos, no son diagnósticos y deben ser correlacionados con hallazgos clínicos de Fiebre, Manifestaciones hemorrágicas, crecimiento hepático y shock, para un diagnóstico definitivo².

En resumen el diagnóstico de la infección es mejor cumplido obteniendo una muestra de suero en la fase aguda dentro de 5 días después del inicio de enfermedad para el aislamiento del virus y prueba de anticuerpo a la muestra de suero convaleciente 14 a 21 días después del ataque de enfermedad para detectar el aumento de los títulos del anticuerpo IgG y/o la presencia de anti-dengue IgM¹; pero hay casos en que el paciente rápidamente empeora y fallece sin permitir realizar estudios de aislamiento viral, detección de anticuerpos ni seguimiento de los mismos, sin embargo el diagnóstico de dengue es basado en los datos clínicos y epidemiológicos^{1,29}.

4.9 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico diferencial incluye todas las enfermedades febriles sin evidencia clara de foco séptico^{1,29}; en caso de dengue hemorrágico aislado (que no se presenta durante una epidemia), se debe establecer el diagnóstico diferencial con Meningoencefalitis, Rickettsiosis, Leptospirosis, Sepsis, Malaria, Fiebre amarilla y discrasias sanguíneas²⁹. Se deben considerar otras causas de choque como: embarazo ectópico roto, hemorragia digestiva, meningococemia y choque séptico²⁹.

La fiebre hemorrágica viral, con compromiso hepático, cae en 4 posibles grupos etiológicos¹²:

1. Arbovirus: **Fiebre Dengue**, Fiebre Amarilla, Fiebre Crimean Congo, Fiebre Rift Valley, Enfermedad Kyasanur
2. Arenavirus: Fiebre Lassa, Fiebre hemorrágica Argentina y Boliviana.
3. Marburg: Fiebre Ebola.
4. Fiebre hemorrágica Coreana, causada por el virus Hantaan.

I-ARBOVIRUS

FIEBRE DENGUE

Es el principal representante dentro de este grupo y motivo del presente estudio.

FIEBRE AMARILLA.

Enfermedad aguda de súbito inicio, causada por arbovirus grupo B, transmitidos por mosquitos Aedes, frecuente en sur América y África tropical y caracterizado por la presencia en el paciente de la tríada patognomónica de fiebre hemorrágica con ictericia y enfermedad renal; el hígado es amarillo de consistencia blanda y microscópicamente la lesión clásica consiste en necrosis mediozonal (zona 2) y en un borde de hepatocitos sobrevivientes que usualmente pueden ser vistos sub-rodando el tracto porta y las ramas de la vena hepática. Aunque la lesión es declarada zonal, ocasionales hepatocitos de las zonas 1 y 2 pueden ser afectados y esto se considera como necrosis confluyente focal con predominio de distribución mediozonal. Numerosos hepatocitos presentan degeneración acidofila, con pérdida de su núcleo, formando cuerpos acidofilos llamados "Cuerpos de Councilman". Rara vez se observan inclusiones intranucleares eosinofílicas (Cuerpos de Torres)¹².

Es usual el cambio graso y la disminución del glucógeno en los hepatocitos. Los hepatocitos supervivientes presentan cambios por regeneración (núcleos grandes y eosinofilo, con multinucleación). Lipofuscina es observada en hepatocitos y células de Kupffer. Las células de Kupffer pueden mostrar degeneración eosinofila y pueden contener hemosiderina. Los tractos portales muestran leve infiltrado inflamatorio crónico. No ocurre proliferación de conductos biliares y la colestasis es inusual¹².

FIEBRE HEMORRÁGICA CRIMEAN CONGO.

Causada por virus Bunyavirus, transmitida por Hyalomma, responsable de la epidemia de Crimea 1944, descrita en India, Pakistán, Asia, Europa, Rusia y África. Causa un estado hemorrágico con shock. Presenta lesión hepática con necrosis extensa de la zona 3 del lobulillo (perivenular)¹².

FIEBRE RIFT VALLEY.

Afecta ovejas y ganado vacuno. El humano puede ser contagiado por mordedura de animales. Ocurrió una epidemia en África 1975. La lesión hepática consiste en necrosis hemorrágica focal en la zona 2 y 3, presencia de cuerpos apoptóticos y mínimo infiltrado inflamatorio¹².

ENFERMEDAD DE KYASANUR.

Ocurre necrosis variable, del parénquima hepático con apoptosis¹².

II- ARENAVIRUS

FIEBRE LASSA

Esta enfermedad está ampliamente extendida en África occidental y central, el reservorio natural es el roedor *Mastomys natalensis*. Los pacientes presentan fiebre, faringitis exudativa, diarrea, derrame seroso y tendencia hemorrágica. Es usual el dolor hepático pero no la ictericia. Las transaminasas en suero están elevadas¹².

La tasa de letalidad es del 30%. Es debida a varios subtipos serológicos del virus. El hígado presenta cuerpos acidofílicos (apoptosis) e hiperplasia de células de Kupffer, necrosis coagulativa focal que varía en extensión puede ser en puente. La red de reticulina mantiene intacta. Lipofuscina es abundante en los hepatocitos. Se ven pequeñas hemorragias, la lesión recuerda la fiebre amarilla pero la necrosis focal afecta todas las partes del acino hepático. No es constante el cambio de grasa y no hay cuerpos de inclusión¹².

FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA

Se ha descrito en el hígado, necrosis coagulativa focal asociada con cuerpos apoptóticos, que se reconocen en placas aisladas de hepatocitos o en sinusoides. En un caso se encontró inclusión intranuclear. Si se presenta choque o coagulación intravascular diseminada (CID) entonces puede ser observada necrosis perivenular¹².

FIEBRE HEMORRÁGICA BOLIVIANA

Los cambios reconocidos en el hígado son similares a los descritos en la Fiebre Hemorrágica Argentina pero con la salvedad que no se presentan inclusiones intranucleares del hepatocito¹².

III-VIRUS DEL GRUPO MARBURG

ENFERMEDAD VIRAL MARBURG

Es una enfermedad febril, severa, altamente infecciosa, que se reconoció primero en Marburg (Alemania occidental 1967) y en Yugoslavia, afectando el personal de laboratorio que estuvieron en contacto directo con sangre o tejido de monos africanos (*Circopithecus aethiops*), importados desde Uganda. Posteriores epidemias han ocurrido en Johannesburg y en Kenya, pero la fuente de infección en esas epidemias no fue determinada. La mortalidad en la epidemia reportada fue 25%.

Las transaminasas en suero están elevadas¹². Los cambios morfológicos descritos en el hígado son cambio graso con necrosis spotty y apoptosis, y depleción de glucógeno en los hepatocitos restantes. La necrosis progresa a focal afectando hepatocitos y células mesenquimales. Las áreas de necrosis son mal definidas y afectan cualquier parte del acino con tendencia a formar puentes. Es mínimo el infiltrado inflamatorio y hay escasos linfocitos e histiocitos en las triadas portales. Los pacientes que se recuperan muestran regeneración completa sin evidencia de fibrosis o cirrosis¹².

FIEBRE EBOLA

Esta enfermedad es causada por un virus que es morfológicamente similar al virus de Marburg, pero es antigénicamente distinto. Este fue responsable de las epidemias en Sudan y Zaire. La tasa de mortalidad fue alta (53%) en muchos casos puede ser demostrada la transmisión hombre a hombre, indicando que la mayoría fueron casos secundarios, no como la epidemia de la enfermedad por virus Marburg. Los cambios histológicos descritos en el hígado son similares a los del virus de Marburg.

IV-FIEBRE HEMORRAGICA COREANA

Esta fiebre fue primero reconocida en el grupo de Naciones Unidas en Corea, aunque las investigaciones posteriores han demostrado que el virus esta ampliamente distribuido por Siberia y la república China. El agente etiológico es el virus Hantaan y el reservorio natural es el ratón de campo *Apodemus agrarius*. Clínicamente se presenta fiebre hemorrágica, con insuficiencia renal. La lesión hepática no es evidente clínicamente, pero ha sido descrita necrosis coagulativa focal subrodeada por hemorragia¹².

OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DEL DENGUE HEMORRÁGICO:

LEPTOSPIROSIS

La Leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, involucra muchos animales salvajes y domésticos. El espectro de la enfermedad leptospiral es amplio y puede incluir fiebre, dolor de cabeza, fríos, mialgia, dolor abdominal, y sufusión conjuntival; las manifestaciones más severas incluyen falla renal, ictericia, meningitis, hipotensión, hemorragia, y/o neumonitis hemorrágica⁴. Los síntomas pulmonares severos y la hemorragia pulmonar no han sido característicos de Leptospirosis en el Hemisferio Occidental pero han sido asociado con las erupciones grandes en Corea y China.

Los rasgos Clínicos de Leptospirosis son similares a muchas otras enfermedades febriles; en los trópicos, el diagnóstico diferencial de tales enfermedades puede incluir también dengue y malaria. Leptospirosis se diagnostica por el aislamiento de leptospiras de sangre o fluido cerebroespinal durante la enfermedad aguda y de la orina, mayor que o igual a 10 días después del inicio de los síntomas o documentando aumento en los títulos en las pruebas serológicas, como la prueba de micro aglutinación; la infección humana puede ser el resultado de la exposición indirecta o directa a la orina infectada, a menudo a través de agua contaminada o tierra.

LEPTOSPIROSIS ICTERICA SEVERA

La Enfermedad de Weil puede ser clínicamente similar a la fiebre amarilla aunque las manifestaciones de hemorragia normalmente no son tan severas. Sin embargo, la hepato-necrosis no es un sello de Leptospirosis - puede haber hiperbilirubinemia dramática pero los transaminasas hepáticas son no mayores de 5 veces el nivel normal^{5,12}.

SEPSIS

Hepatomegalia e ictericia son hallazgos comunes asociados con septicemia, especialmente con el síndrome de shock séptico. Los cambios en el hígado muestran una variedad de lesiones que reflejan la etiología y el mecanismo patogénico que puede involucrar estos pacientes. Es común la ictericia con colestasis canalicular, pero otras lesiones asociadas incluyen cambios reactivos no específicos, cambios grasos y congestión venosa.. Puede estar presente necrosis isquémica y es usualmente perivenular. Puede estar presente inflamación aguda y micro abscesos, también esta descrito necrosis medio zonal y periportal¹².

4.10 TRATAMIENTO

FIEBRE DENGUE:

Los pacientes con dengue deben recibir reposo, líquidos orales o IV, para compensar las pérdidas por vómito o diarrea que producen sed y deshidratación, analgésicos y antipiréticos para la fiebre alta como acetaminofen pero no aspirina, ya que la función de las plaquetas puede ser anormal^{1,8,29}. En la fase febril existe riesgo de convulsiones en niños y esta indicados los antipiréticos. La aspirina se contraindica debido a sus efectos anticoagulantes, puede producir acidosis y el riesgo aumentado de desarrollar el síndrome de Reye^{1,29}.

Deben instruirse los pacientes o sus padres cuidadosamente de la necesidad de buscar la atención médica inmediatamente si la hemorragia empeora o continua, si hay señales de shock inminente o si ocurre cualquier cambio en el estado mental. Con la sospecha temprana de enfermedad severa se debe colocar una vía venosa para el manejo de fluidos ya que el inicio del colapso cardiovascular en pacientes que desarrollan Dengue Hemorrágico puede ser súbito^{1,8}. Sin embargo la administración de líquidos endovenosos es requerida por 1 a 2 días, porque el periodo de aumento en la permeabilidad capilar es corto⁸.

Hay gran variabilidad de paciente a paciente, por eso el médico, además de vigilar el nivel de conciencia y el conteo de plaquetas debe ajustar el tratamiento usando

hematocrito seriado (cada 2-4 horas), vigilancia de la presión sanguínea (cada 30-60 minutos) y gasto urinario, luego se hace menos frecuente según la estabilidad del paciente. El reemplazo insuficiente de volumen puede empeorarse con shock, acidosis y coagulación intravascular diseminada (CID), mientras que el exceso de líquidos puede producir derrames masivos, compromiso respiratorio y falla cardíaca congestiva⁸.

Dado que los pacientes tienen pérdida de plasma dentro de espacios serosos por aumentada permeabilidad vascular, ellos deben recibir soluciones isotónicas y expansores plasmáticos tales como acetato de Ringer o lactato de Ringer, fracciones de proteínas plasmáticas y dextran 40.

Los pacientes con hemorragia significativa o señales de permeabilidad capilar aumentada tal como hemoconcentración, efusiones, edema o albúmina sérica baja, también pacientes con cambios del estado mental o con flujo y equilibrio de electrolitos anormales o con signos que sugieran hipotensión o shock deben hospitalizarse y puede requerir la admisión a una unidad del cuidado intensivo y recibir terapia según los regímenes aceptados para el shock^{1,8}.

Colocar un catéter de presión venosa central es urgente en pacientes con tendencia hemorrágica y especialmente cuando se ha administrado más de 60 ml/Kg de líquidos endovenosos, sin mejoría del paciente. Un catéter arterial puede servir para vigilar los gases arteriales, el estado ácido base, electrolitos y ayuda a identificar tempranamente el compromiso respiratorio.

El aislamiento en ambiente libre de mosquitos no es necesario.

Cuando todos los 4 criterios para dengue hemorrágico están presentes, la terapia de fluido intravenoso es todo lo que se requiere para el tratamiento del paciente^{1,8}, adicionalmente se necesita buen cuidado de enfermería y observación porque los cambios pueden aparecer muy rápidamente y el paciente puede caer en una condición crítica⁸.

Los pacientes con deshidratación y hemoconcentración pueden requerir los líquidos intravenosos similares en volumen y composición a los regímenes de tratamiento para la deshidratación debido a la enfermedad diarreica, el paciente puede recuperarse rápidamente después del reemplazo de volumen, pero el shock puede recurrir durante el periodo de excesiva permeabilidad capilar.

El pronóstico del dengue hemorrágico y shock dependen de la prevención o el diagnóstico temprano y su tratamiento. En hospitales con larga experiencia en shock por dengue, la tasa de fatalidad en dengue hemorrágico es tan baja como 0,2%. Por otro lado la tasa de fatalidad puede ser tan alta como 12 a 50%^{1,8}.

Una vez que el paciente inicia la recuperación, los líquidos extravasados son rápidamente reabsorbidos causando un descenso en el hematocrito. Antes de la salida el paciente debe tener los siguientes requisitos: ausencia de fiebre por 24 horas (sin antipiréticos), retorno del apetito, mejoría del aspecto clínico; cuidado hospitalario como mínimo 3 días después de su recuperación del shock, no dificultad respiratoria por derrame pleural o ascitis; hematocrito estable y conteo de plaquetas mayor a 50.000/mm³⁸.

La administración de heparina puede necesitar ser considerada en pacientes que desarrollan CID¹.

Hay alguna controversia sobre el papel de esteroides en el tratamiento de enfermedad severa. Los estudios por Sumarmo et al¹ de inyección de hidrocortisona dando entre 30 mg/kg/día o 50 mg/kg no mostraron beneficios sobre la terapia de líquidos sola; los esteroides no son útiles⁸. El efecto potencial de altas dosis de metilprednisolona puede necesitar futura evaluación.

4.11 PREVENCIÓN Y CONTROL

A aegypti es un mosquito antropofílico, doméstico que vive íntimamente con los humanos. Estos mosquitos dejan sus larvas principalmente en los recipientes artificiales tales como recipientes de almacenamiento de agua, tarros viejos y jarrones de las flores alrededor de las moradas humanas^{1,8}. La eliminación de estos sitios es un método eficaz y definitivo de controlar el vector y por consiguiente de prevenir la transmisión

Los esfuerzos por lograr tal control están enfocados ahora en la educación de la comunidad y acción hacia eliminar los criaderos de este mosquito en los sitios cerca de las moradas humanas¹. El mosquito adulto usualmente descansa en sitios oscuros tales como closets y bajo las camas. La especie es activa en el día, causando picaduras temprano en la mañana o al atardecer⁸. Durante las décadas de 1950s y 1960s campañas de control extendidas dirigidas por la Organización de Salud Panamericana fue el éxito erradicando el *A. aegypti* de muchos países de América Latina, con los usos de a la combinación de DDT que tiene actividad residual larga y eliminación sistemática de hábitat larvales. Desgraciadamente la vigilancia y control cedieron durante los años setenta y la mayoría de los países tropicales de América se han vuelto a infestar ampliamente con él *A. el aegypti*⁹.

Insecticidas no residuales que se han usado tales como el malathion que matan el mosquito al contacto han sido usados en los esfuerzos por controlar las epidemias.

A los viajeros que entren en áreas endémicas se les debe prevenir el contacto con el mosquito, por el uso de ropas que reduzcan la porción de piel expuesta, uso de repelentes para mosquitos, aerosol insecticida en las habitaciones y de mosquitero sobre sus camas^{7,8}. No hay ninguna vacuna actualmente disponible para los usos de salud pública⁷, y la prevención de epidemias actualmente queda solamente con la prevención².

El desarrollo de la vacuna continúa, pero en la actualidad la única manera de evitar el contagio en una área dónde es endémico o epidémico es usar repelentes y barreras del mosquito.

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1. TIPO DE ESTUDIO: Se trata de un estudio observacional descriptivo de serie de casos.

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

- 5.2.1. Población: Todas las historias clínicas de fallecidos a quienes se les realizó autopsia medicolegal en la morgue del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses o se realizó autopsia médico científica, en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1999 y el 31 de diciembre del 2002.
 - 5.2.2. Muestra: Todos aquellos casos con diagnóstico serológico (IgM), positivo para dengue.
 - 5.2.3. Criterios de inclusión:
 - 5.2.3.1. Que la historia clínica del fallecido presente el diagnóstico de Dengue Hemorrágico, apoyado en una prueba de IgM contra dengue positiva, tomada antes del fallecimiento o durante la autopsia.
 - 5.2.3.2. Que se haya realizado autopsia en el Instituto de Medicina Legal o en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, en el periodo de tiempo establecido.
 - 5.2.3.3. Tener disponibilidad del protocolo de autopsia en cada caso.
 - 5.2.3.4. Tener disponibilidad del resultado de la IgM de cada caso.
 - 5.2.3.5. Tener disponibilidad del total de las láminas realizadas durante cada autopsia, las cuales deben estar teñidas con hematoxilina y eosina para permitir su estudio histopatológico.
 - 5.2.4. Criterios de exclusión:
 - 5.2.4.1. Que las láminas de tejido teñidas con hematoxilina y eosina, estén deterioradas y no permitan su observación al microscopio, en el caso que además no sea posible obtener una nueva lámina a partir de cada bloque de parafina guardados en el archivo de cada institución.
- 5.3. INSTRUMENTO: De manera retrospectiva y a través de un formulario, se llenaron los datos de identificación de cada fallecido, edad, género, el sitio y fecha de autopsia. En tablas, manualmente, se listaron los hallazgos morfológicos macroscópicos y cambios microscópicos, descritos en el protocolo de autopsia de cada órgano observado en cada una de las autopsias (ver anexo del numeral 12).
- 5.4. VARIABLES: Las variables principales estudiadas en el presente trabajo y basadas en los criterios de diagnóstico de dengue hemorrágico de la OMS, están numeradas en la siguiente lista.
- 5.4.1. Edad: Variable cuantitativa, continua, se registró en años y la escala numérica de razón.
 - 5.4.2. Género: Variable nominal, escala nominal dicotómica; se registró con un "0" si es femenino y con "1" si es masculino.
 - 5.4.3. Procedencia: Variable nominal, escala nominal politómica, se anotó el municipio del cual era procedente cada fallecido.
 - 5.4.4. Datos clínicos: Variable cualitativa, escala nominal dicotómica; se registró con el número "0" cuando no presenta el dato clínico en su historia y se registra con el número "1" cuando si lo presenta.
 - 5.4.4.1. Fiebre: se registró el número de días que duró la fiebre de cada paciente.

- 5.4.4.2. Cefalea
 - 5.4.4.3. Dolor retrocular
 - 5.4.4.4. Mialgia
 - 5.4.4.5. Artralgia
 - 5.4.4.6. Rash
 - 5.4.4.7. Manifestaciones hemorrágicas:
 - 5.4.4.7.1. Test de torniquete positivo.
 - 5.4.4.7.2. Petequias
 - 5.4.4.7.3. Equimosis
 - 5.4.4.7.4. Púrpura.
 - 5.4.4.7.5. Hematemesis
 - 5.4.4.7.6. Epistaxis
 - 5.4.4.7.7. Gingivorragia.
 - 5.4.4.7.8. Hematuria
 - 5.4.4.7.9. Hemoptisis
 - 5.4.4.7.10. Hematoquexia.
 - 5.4.4.7.11. Melena.
 - 5.4.4.7.12. Sangrado en sitios de venopunción.
 - 5.4.4.7.13. Plaquetas menores a $100.000/mm^3$
 - 5.4.4.8. Derrame cavidades serosas:
 - 5.4.4.8.1. Derrame pleural
 - 5.4.4.8.2. Derrame peritoneal.
 - 5.4.4.8.3. Derrame pericardico.
 - 5.4.4.9. Hipoproteinemia.
 - 5.4.4.10. Dolor abdominal.
 - 5.4.4.11. Vómito
 - 5.4.4.12. Choque (shock)
 - 5.4.4.13. Convulsión
 - 5.4.4.14. Ictericia
 - 5.4.4.15. Hepatomegalia
 - 5.4.4.16. Muerte súbita
- 5.4.5. Institución que realizó la autopsia: Variable nominal, escala nominal dicotómica; se anotó en cual de las dos instituciones se realizó la autopsia, si se hizo en el Instituto de Medicina Legal se llena con el número "0" y si fue en el HURGV de Bucaramanga se llena con "1".
- 5.4.6. Hallazgos macroscópicos de cada autopsia. Variable nominal, escala nominal dicotómica; se anotó con "0" cuando un órgano fue evaluado pero el cambio no se encontró presente y se anotó con "1" cuando el cambio estaba presente. En cada caso se aplicó la medida de porcentaje.
- 5.4.6.1. Sangrado petequial en piel de cara, extremidades superiores, extremidades inferiores, tórax, abdomen, pleura, corazón, aorta, esófago, estómago, riñón
 - 5.4.6.2. Equimosis extremidades, en áreas de las venas, pleura, músculos intercostales, diafragma.
 - 5.4.6.3. Hemorragia en boca, nariz, lóbulos cerebrales, meninges, tallo cerebral, timo, corazón, pulmón, estómago, intestino, hígado, páncreas, riñón, perirrenal, vesical, adrenal, retroperitoneal, peritoneal, músculo del abdomen.
 - 5.4.6.4. Derrame pleural, pericárdico, peritoneal.

- 5.4.6.5. Hígado con hepatomegalia.
- 5.4.6.6. Bazo con esplenomegalia.
- 5.4.6.7. Ulceras gástricas.
- 5.4.6.8. Congestión de meninges, cerebro, cerebelo, bazo, intestino, estómago, vesícula biliar, hígado, páncreas, adrenal, vejiga, útero.
- 5.4.6.9. Edema cerebral, pulmonar, anasarca.
- 5.4.6.10. Gastritis.
- 5.4.6.11. Cardiomegalia.
- 5.4.6.12. Infarto del miocardio.
- 5.4.6.13. Bronconeumonía.
- 5.4.7. Cambios microscópicos. Variable nominal, escala nominal dicotómica; se anotó con "0" cuando un órgano es evaluado pero el cambio microscópico no se encontraba presente y se anotó con "1" cuando el cambio microscópico estaba presente. En cada caso se aplica la medida porcentual.
 - 5.4.7.1. Hígado.
 - 5.4.7.1.1. Necrosis de coagulación paracentral, mediozonal, spotty (focal), confluyente, panacinar y piecemeal.
 - 5.4.7.1.2. Hepatocitos binucleados.
 - 5.4.7.1.3. Cuerpos parecidos a Councilman, con presencia de vacuola citoplasmática.
 - 5.4.7.1.4. Inclusiones nucleares.
 - 5.4.7.1.5. Pigmento intracelular.
 - 5.4.7.1.6. Metamorfosis grasa central, paracentral.
 - 5.4.7.1.7. Congestión sinusoidal.
 - 5.4.7.1.8. Infiltrado sinusoidal con linfocitos o leucocitos.0
 - 5.4.7.1.9. Trombo en la vena central.
 - 5.4.7.1.10. Hiperplasia de células de Kupffer.
 - 5.4.7.1.11. Edema de células de Kupffer.
 - 5.4.7.1.12. Triadas porta con infiltrado linfocitario, leucocitos, histiocitos o plasmocitos.
 - 5.4.7.1.13. Hematopoyesis extramedular.
 - 5.4.7.1.14. Otros hallazgos.
 - 5.4.7.2. Cambios microscópicos del pulmón.
 - 5.4.7.2.1. Edema.
 - 5.4.7.2.2. Hemorragia alveolar.
 - 5.4.7.2.3. Congestión.
 - 5.4.7.2.4. Neumonía intersticial.
 - 5.4.7.2.5. Precipitado acidófilo en los septos.
 - 5.4.7.2.6. Membrana hialina.
 - 5.4.7.2.7. Megacariocitos en los capilares.
 - 5.4.7.2.8. Infiltrado linfocitario peribronquial.
 - 5.4.7.2.9. Bronconeumonía.
 - 5.4.7.2.10. Otros.
 - 5.4.7.3. Cambios microscópicos del cerebro.
 - 5.4.7.3.1. Edema.
 - 5.4.7.3.2. Congestión.
 - 5.4.7.3.3. Hemorragia parenquimatosa.
 - 5.4.7.3.4. Congestión de meninges.
 - 5.4.7.3.5. Hemorragia subaracnoidea.

- 5.4.7.3.6. Infiltrado linfocitario perivascular.
- 5.4.7.3.7. Otros.
- 5.4.7.4. Cambios microscópicos de riñón.
 - 5.4.7.4.1. Hemorragia parenquimatosa.
 - 5.4.7.4.2. Glomérulos hipercelulares.
 - 5.4.7.4.3. Necrosis tubular aguda.
 - 5.4.7.4.4. Edema intersticial.
 - 5.4.7.4.5. Congestión.
 - 5.4.7.4.6. Acidofilia del túbulo contorneado proximal.
 - 5.4.7.4.7. Hematopoyesis extramedular.
 - 5.4.7.4.8. Presencia de megacariocitos en los capilares.
- 5.4.7.5. Cambios en la vejiga.
 - 5.4.7.5.1. Congestión.
- 5.4.7.6. Cambios en las adrenales.
 - 5.4.7.6.1. Depleción de lípidos en el área cortical.
 - 5.4.7.6.2. Congestión.
 - 5.4.7.6.3. Hemorragia difusa.
 - 5.4.7.6.4. Hemorragia focal medular.
- 5.4.7.7. Cambios en corazón.
 - 5.4.7.7.1. Edema intersticial.
 - 5.4.7.7.2. Congestión.
 - 5.4.7.7.3. Hemorragia epicárdica.
 - 5.4.7.7.4. Hemorragia intersticial.
 - 5.4.7.7.5. Vacuola hidrópica citoplasmática.
 - 5.4.7.7.6. Infiltrado inflamatorio linfocitario (miocarditis).
 - 5.4.7.7.7. Hemorragia perivascular.
- 5.4.7.8. Cambios en esófago.
 - 5.4.7.8.1. Congestión.
- 5.4.7.9. Cambios en estómago.
 - 5.4.7.9.1. Congestión.
 - 5.4.7.9.2. Edema.
 - 5.4.7.9.3. Hemorragia mucosa, submucosa, muscular o serosa.
 - 5.4.7.9.4. Hemorragia perivascular.
 - 5.4.7.9.5. Úlcera.
 - 5.4.7.9.6. Inflamación.
- 5.4.7.10. Cambios en intestino.
 - 5.4.7.10.1. Hemorragia.
 - 5.4.7.10.2. Congestión.
 - 5.4.7.10.3. Hiperplasia de las placas de Peyer.
 - 5.4.7.10.4. Hemorragia perivascular.
- 5.4.7.11. Médula ósea.
 - 5.4.7.11.1. Celularidad.
 - 5.4.7.11.2. Otros.
- 5.4.7.12. Timo.
 - 5.4.7.12.1. Infiltrado linfocitario.
- 5.4.7.13. Bazo.
 - 5.4.7.13.1. Pulpa blanca normal.
 - 5.4.7.13.2. Pulpa blanca disminuida.
 - 5.4.7.13.3. Pulpa blanca hipertrófica.
 - 5.4.7.13.4. Pulpa roja congestiva.

- 5.4.7.13.5. Presencia en los sinusoides de linfocitos, plasmocitos o megacariocitos.
- 5.4.7.14. Ganglios linfáticos.
 - 5.4.7.14.1. Hiperplasia de folículos.
 - 5.4.7.14.2. Centros germinales activos.
 - 5.4.7.14.3. Congestión.
- 5.4.7.15. Páncreas
 - 5.4.7.15.1. Congestión.
 - 5.4.7.15.2. Edema.
 - 5.4.7.15.3. Infiltrado linfocitario.
- 5.4.7.16. Útero.
 - 5.4.7.16.1. Depósitos de fibrina.
 - 5.4.7.16.2. Hemorragia.
- 5.4.7.17. Placenta.
 - 5.4.7.17.1. Hemorragia.
- 5.4.7.18. Serosas.
 - 5.4.7.18.1. Hemorragia.
- 5.4.7.19. Ovario.
 - 5.4.7.19.1. Hemorragia.
 - 5.4.7.19.2. Congestión.
- 5.4.7.20. Tiroides.
 - 5.4.7.20.1. Congestión.
 - 5.4.7.20.2. Hemorragia.
- 5.4.7.21. Testículo.
 - 5.4.7.21.1. Hemorragia.
 - 5.4.7.21.2. Congestión.
 - 5.4.7.21.3. Atrofia.
- 5.4.7.22. Próstata.
 - 5.4.7.22.1. Hemorragia.

5.5. PROCEDIMIENTOS:

- 5.5.1. Se realizó una revisión bibliográfica en textos, artículos de revistas y búsqueda en Internet, de las descripciones más detalladas de los cambios morfológicos por dengue hemorrágico en autopsias, que están publicadas hasta la fecha en la literatura mundial. Se resaltan los trabajos publicados en Tailandia y Filipinas, basados en las epidemias de 1957 y 1964 respectivamente.
- 5.5.2. Recolección de información:

Se acudió al archivo del Instituto de Medicina Legal y al archivo del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, para buscar todos los protocolos de autopsia realizadas entre el 1° de enero de 1999 y el 31 de diciembre del 2002, estos protocolos fueron contados y de ellos se separaron aquellos con diagnóstico de muerte por Dengue Hemorrágico.

La recolección de la información se hizo manualmente, en formularios y tablas (ver anexo del numeral 14), que fueron diligenciados por el autor del proyecto, contando siempre con la autorización del director de cada institución involucrada; para revisar

los protocolos de autopsia de fallecidos en el HURGV, estos se encuentran en el departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander y para revisar los protocolos de autopsias hechas en el Instituto de Medicina Legal se revisa en su oficina de archivo.

La información de cada formulario se llevó a una tabla, en la primera columna se lista ordenadamente el número de protocolo de cada autopsia y en la primera fila se listan las variables en estudio como son edad, género, etc. Así como la lista de los órganos evaluados macro y microscópicamente. En forma manual se llenó la casilla correspondiente a las diferentes variables con los números "0" o "1" como corresponde (ver detalles en variables).

- 5.5.3. Se acudió al archivo del laboratorio de cada institución en mención, para corroborar el total de casos a los que se les hizo prueba de IgM para Dengue y cuyo resultado fue positivo. Los casos en que la IgM fue negativa, no fueron tenidos en cuenta.
- 5.5.4. Se buscó en el archivo de cada institución, las láminas coloreadas con hematoxilina y eosina, de todos los tejidos evaluados en cada autopsia. Cuando una lámina no era encontrada o estaba en pésimas condiciones, se buscaba el bloque de parafina con el propósito de realizar un nuevo corte histológico por cada órgano.
- 5.5.5. El autor del proyecto procedió a llenar manualmente las casillas correspondientes a los cambios histopatológicos hallados en cada lámina, llenando con el número uno "1" si el cambio está presente y con el número cero "0" si el cambio no está presente en el tejido evaluado. En los casos que no exista lámina histológica de un órgano, se considera como no evaluado histologicamente. Así el número de autopsias hechas equivaldrá al 100% y sobre la base de este se definirá el porcentaje de órganos evaluados que presentaron lesiones por autopsia. Los cambios histopatológicos serán tabulados para lograr una mejor evaluación de su frecuencia de su presentación. Los cambios histopatológicos fueron descritos por el autor del proyecto y revisados por el Patólogo asesor.

5.6. MENEJO ESTADÍSTICO: La información obtenida se transfiere a la base de datos EPI INFO 6.04 del CDC de Atlanta, para los análisis respectivos. La variable edad se presentó en grupos, mientras que las variables nominales fueron descritas en términos de porcentaje.

5.7. ASPECTOS ÉTICOS: Esta investigación fue revisada y llevada para aprobación, ante el Comité de Ética de la Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander; quedando inscrito bajo el código 700403; este estudio preserva los principios éticos de autonomía, justicia, no-maleficencia y beneficencia. El investigador garantiza el cumplimiento de los preceptos de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, que establece las normas éticas para la investigación. De acuerdo al mismo decreto este estudio es catalogado sin riesgo.

Se mantendrá la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas, de los reportes de autopsias, de los reportes histopatológicos y de la lectura de las placas histológicas.

6. ASPECTO ADMINISTRATIVO

Durante los 6 meses que se realizó este estudio, los costos fueron:

Personal:	<u>Dedicación</u>	<u>Valor</u>
Investigador (Residente de Patología)	5 horas/semana	\$00
Director de proyecto	1hora/semana	\$168.000
Asesor epidemiológico	1hora/semana	\$168.000
Equipo:		
Microscopio óptico		\$1.500.000
Computador		\$1.500.000
Materiales e insumos:		
Papelería:		\$ 80.000
Fotocopias:		\$ 10.000
Láminas histológicas:		\$ 00.000
Total:		\$3.426.000

Fuente de financiación:

Los costos de la investigación corrieron por cuenta del Departamento de Patología y por el investigador, quien realizó el estudio voluntariamente sin demandar ningún gasto para él, para el Hospital Universitario Ramón González Valencia ni para el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Bucaramanga.

7. RESULTADOS

7.1. RESULTADOS GLOBALES

Durante el periodo comprendido entre enero de 1999 hasta diciembre del 2002 se realizaron 4881 autopsias en el Instituto Nacional de Medicina Legal; en 13 (0,26%) de ellas se considero al “Dengue Hemorrágico” como la causa de muerte (**Tabla 1**).

Tabla No. 1. Autopsias por año, realizadas en el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Bucaramanga entre enero 1999 a diciembre 2002.

Año	Autopsias/Año	Muerte por dengue (Dengue fatal)	% Autopsias con diagnóstico dengue
1999	1159	5	0.43
2000	1256	1	0.07
2001	1201	5	0.41
2002	1265	2	0.15
Total	4881	13	0.26

En el mismo periodo de tiempo, el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, realizó 318 autopsias; en 7 (2,2%) de ellas se considero al “Dengue Hemorrágico” como la causa de muerte (**Tabla 2**).

En total se incluyeron en el estudio 20 protocolos de autopsia.

Tabla No. 2 Número de autopsias por año y número de autopsias por dengue hemorrágico fatal realizadas en el Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV) entre enero 1999 a diciembre 2002.

Año	Autopsias/Año	Autopsia por dengue	% autopsia por dengue
1999	117	2	1.7
2000	97	2	2
2001	57	3	5.2
2002	47	0	0
Total	318	7	2.2

La oficina de Vigilancia Epidemiológica del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga reportó 490 casos de dengue hemorrágico confirmado de los cuales 16 (3,2%) fallecieron y 7 (43,7%) de ellos se llevaron a autopsia (**Tabla 3**).

Se considera que el porcentaje (%) de casos fatales por dengue resulta del cociente entre Dengue fatales (número de fallecidos con IgM +) y Dengue confirmados (número de casos de dengue con IgM +) multiplicado por 100.

Tabla No. 3 "Dengue Fatal", Número de fallecidos en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga entre enero 1999 y diciembre de 2002, con IgM positiva contra Dengue.

Año	Casos reportados dengue / año	Dengue confirmado (IgM +)	Fallecidos	Dengue fatal (fallecidos con IgM+)	% casos dengue fatal
1999	38	13	2	2	15.3
2000	129	71	9	6	8.4
2001	384	263	13	6	2.2
2002	234	143	9	2	1.3
Total.	785	490	33	16	3.2

7.2. EDAD:

La edad varió entre 24 días hasta 64 años, la separación por rangos de edad permite señalar que el 50% de los casos se encontraba entre los 0 a los 20 años (**Gráfica 1**).

7.3. GÉNERO:

De los 20 casos estudiados, 12 (60%) correspondieron al género femenino y 8 (40%) al género masculino (**Gráfica 2**).

Gráfico 1: Distribución por edad de los fallecidos por dengue hemorrágico entre enero de 1999 a diciembre de 2002.

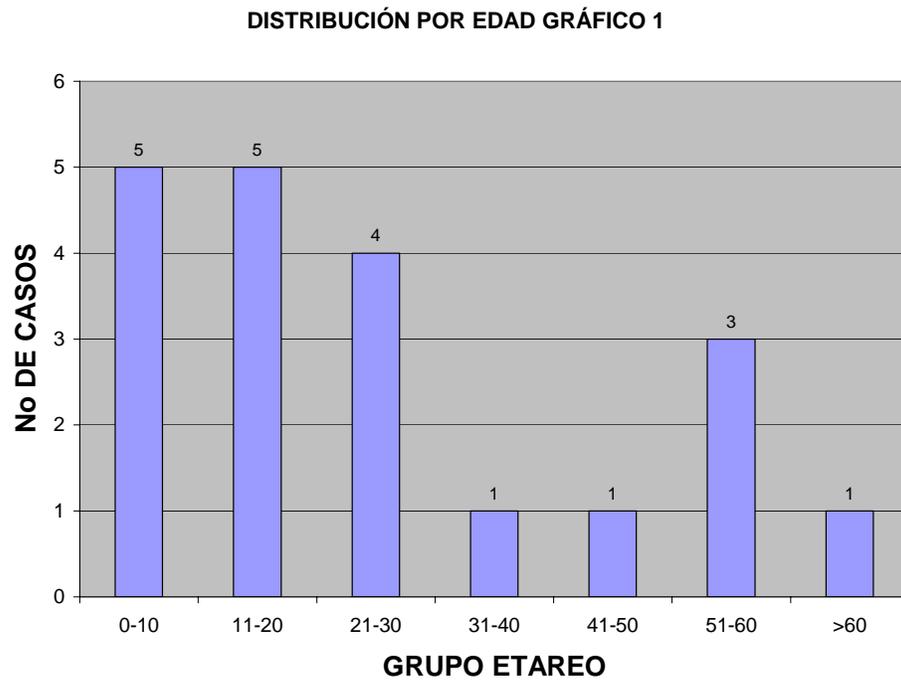
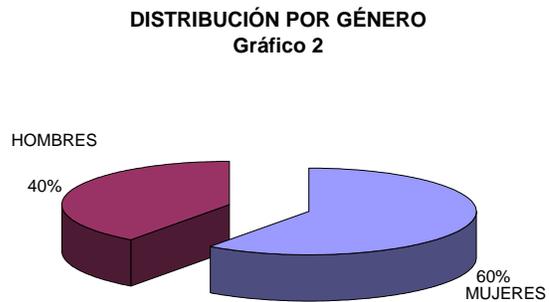


Gráfico No 2: Distribución por género, de fallecidos por dengue hemorrágico, entre enero de 1999 a diciembre de 2002



7.4. PROCEDENCIA:

La mayoría de los fallecidos 8 (40%), eran procedentes de Bucaramanga (municipio de Santander) (**Tabla 4**). Los datos obtenidos de las historias, no permiten discriminar entre la procedencia rural o urbana de cada caso.

Tabla No. 4 Lugar de procedencia de los fallecidos por dengue hemorrágico entre enero de 1999 a diciembre de 2002..

MUNICIPIO	n	%
Bucaramanga (Santander)	8	40
Floridablanca (Santander)	4	20
Barrancabermeja (Santander)	3	15
Girón (Santander)	2	10
Guepsa (Santander)	1	5
Socorro (Santander)	1	5
Cantagallo (Bolívar)	1	5
Total	20	100

7.5. DATOS CLÍNICOS

- 7.5.1. Días de hospitalización: un total de 15 (75%), de los pacientes fue hospitalizado antes de fallecer y el tiempo promedio de estancia fue 4 días, con un rango entre 1 hasta 11 días. La revisión de las historias clínicas y los protocolos de autopsia, no permitieron establecer cuantos días duraron los síntomas antes de la hospitalización en el total de los fallecidos.
- 7.5.2. Fiebre: un total de 14 (70%), de los pacientes presentaron fiebre, con una duración promedio de 4 días, variando entre 1 hasta 9 días.
- 7.5.3. Cefalea: se presentó en 3 casos (15%).
- 7.5.4. Dolor retrocular: ningún caso.
- 7.5.5. Osteomiasias 4 casos (20%)
- 7.5.6. Rash cutáneo: ningún caso.
- 7.5.7. Manifestaciones clínicas de hemorragia, fueron descritas en las historias clínicas de 8 (40%) de los pacientes antes de fallecer y fueron las siguientes:
 - 7.5.7.1. Test de torniquete: ningún caso.
 - 7.5.7.2. Petequias 2 (25%).
 - 7.5.7.3. Equimosis 3 (38%).
 - 7.5.7.4. Púrpura: ningún caso.
 - 7.5.7.5. Hematemesis 2 (25%).
 - 7.5.7.6. Epistaxis 1 (13%).
 - 7.5.7.7. Gingivorragia 2 (25%).
 - 7.5.7.8. Hematuria 2 (25%)
 - 7.5.7.9. Hemoptisis 1 (13%)
 - 7.5.7.10. Hematoquexia 1 (13%)
 - 7.5.7.11. Melena: ningún caso.
 - 7.5.7.12. Sangrado sitios de venopunción ningún caso.

- 7.5.7.13. Plaquetas fueron cuantificadas en 7 pacientes (35%) y todos presentaron recuentos inferiores a 100.000/mm³, con valores entre 5.300 a 63.000/mm³
- 7.5.8. Derrames en cavidades serosas (en ninguno de estos fue descrita sus características físicas):
- 7.5.8.1.1. Derrame pleural bilateral 2casos(10%)
 - 7.5.8.1.2. Derrame peritoneal 3casos(15%)
 - 7.5.8.1.3. Derrame pericardico: ningún caso.
- 7.5.9. Proteínas en sangre: no fueron cuantificadas.
- 7.5.10. Dolor abdominal: ningún caso.
- 7.5.11. Vómito 5 casos(25%)
- 7.5.12. Choque (shock): en la historia clínica de 2 casos (10%), describieron que “el paciente presentó shock”, con tensión arterial de 80/0mmHg y 0/0mmHg.
- 7.5.13. Convulsión tónico clónica 3casos(15%)
- 7.5.14. Ictericia 1caso(5%)
- 7.5.15. Hepatomegalia 2 casos(10%)
- 7.5.16. Muerte súbita: en 5 casos (25%), los pacientes fueron hallados muertos y esto motivó la autopsia médico legal.
- 7.5.17. Otros hallazgos reportados en las historias clínicas: escalofríos 1caso (5%), Menorragia 1 de 8 casos(13%), desmayo 1caso(5%), tos con dificultad respiratoria 1caso(5%), dolor torácico 1caso(5%), hipertensión arterial severa con Eclampsia y HELLP 2 casos (10%).
- 7.6. INSTITUCIÓN: Se encontró que el HURGV realizó 7 autopsias y Instituto Nacional de Medicina Legal (Bucaramanga), realizó 13 autopsias para un total de 20 autopsias; (mirar las tablas 1 y 2)

7.7. CAMBIOS MACROSCÓPICOS DE AUTOPSIA:

Con base en los cambios observados en órganos de 20 autopsias, la tabla 5, presenta la lista de estos órganos y la frecuencia con que ellos mostraron cambios morfológicos al ser evaluados.

Tabla No.5 Lista de órganos que mostraron cambios positivos durante la autopsia de fallecidos por dengue hemorrágico entre enero de 1999 a diciembre de 2002.

ÓRGANO	AUTOPSIAS	ÓRGANO	AUTOPSIAS
Pulmón	18 (90%)	Adrenales	5(25%)
Cerebro	17(85%)	Intestino	4(20%)
Bazo	16(80%)	Piel	3(15%)
Riñón	14(70%)	Vesícula	3(15%)
Estómago	12(60%)	Anasarca	3(15%)
Hígado	12(60%)	Aorta	1(5%)
Páncreas	9(45%)	Esófago	1(5%)
Cerebelo	6(30%)	Tallo cerebral	1(5%)
Meninges	6(30%)	Timo	1(5%)
Vejiga	6(30%)	Útero	1(5%)
Corazón	5(25%)	Diafragma	1(5%)

- 7.7.1. Congestión visceral es el cambio morfológico macroscópico más frecuentemente encontrado, se presentó en 18 autopsias (90%); el rango de órganos afectados por cadáver esta entre 1 hasta 11; los órganos mas afectados son el bazo 15 (75%), cerebro 13 (65%),

pulmón 13 (65%), riñón 13 (65%), hígado 11 (55%). Los cambios macroscópicos más frecuentemente hallados se presentan en **Gráfica No. 3**. La **Tabla 6**, se presenta la distribución de estos cambios macroscópicos en los órganos más frecuentemente afectados.

Gráfica No. 3 Hallazgos macroscópicos de autopsias realizadas por dengue hemorrágico a fallecidos entre enero 1999 a diciembre de 2002:

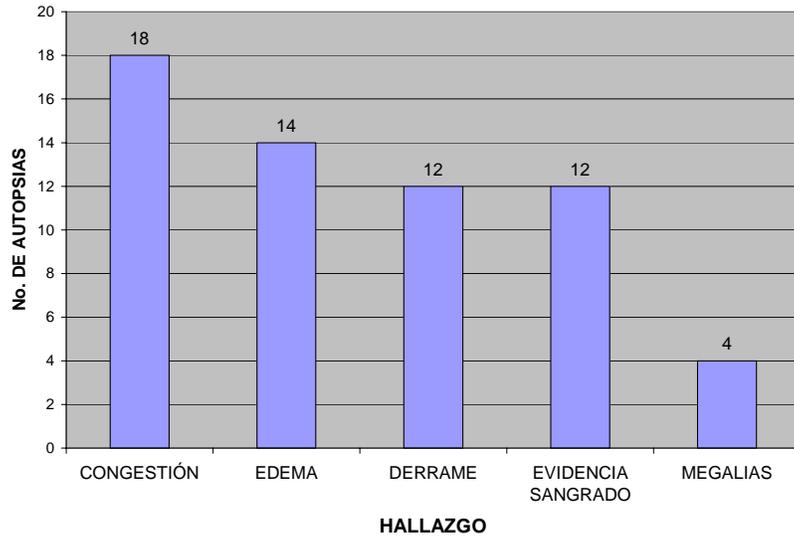


Tabla No. 6: Hallazgos macroscópicos de autopsia y órganos más frecuentemente afectados en fallecidos por dengue hemorrágico entre enero 1999 a diciembre de 2002.

CAMBIO	PULMÓN	RIÑÓN	CEREBRO	BAZO	HÍGADO	PÁNCREAS	ESTÓMAGO	SUPRA-RRENAL	Total
Congestión	13	13	13	15	11	9	8	5	18
Edema	11	0	5	0	0	0	0	0	14
Derrames									12
Petequias	6	4	0	0	0	0	1	0	12
Hemorragia	6	1	1	0	3	0	4	0	
Equimosis	1	0	0	0	0	0	0	0	
Megalias	0	0	0	2	2	0	0	0	4
Total	37	18	19	17	16	9	13	5	

7.7.2. Edema: el segundo cambio morfológico más frecuentemente encontrado fue edema en 14 autopsias (70%). Se observó edema pulmonar en 11 (55%) cadáveres, edema cerebral 5 (25%) y anasarca 3 (15%).

7.7.3. Derrames: el tercer cambio morfológico más frecuentemente encontrado fue derrame en cavidades serosas, 12 cadáveres (60%), que se discriminan así el derrame más frecuente es el peritoneal (9 casos 45%), seguido por derrame pleural (8 casos 40%) y pericárdico (2 casos 10%). Todos los derrames pleurales fueron bilaterales. El promedio de líquido total encontrado por cadáver fue 1870 c.c. variando desde 100 c.c (niño de 24 meses) hasta 5100 c.c (mujer de 17 años). Solo en 2 casos se observó compromiso simultáneo de las tres cavidades serosas (pleura, pericardio y peritoneo), sumando en uno de estos un volumen total de 5100cc. El promedio de líquido por cavidad fue pleura 1526c.c, peritoneo 1044c.c y pericardio 415c.c. Al discriminar por cavidades en cada autopsia se observó que el menor volumen de derrame (10c.c.) Se presentó en el tórax de un niño de 24 días de vida y el mayor volumen fue 3000c.c. en el tórax de un adulto. Características del derrame: El derrame fue descrito siempre como cetrino en el tórax y el pericardio, pero en el peritoneo fue cetrino en 7 casos y hemorrágico en 2 casos. Llama la atención la descripción en 3 casos(15%), de derrame peritoneal con “aspecto gelatinoso amarillo”, uno de los patólogos observadores lo describe como derrame parecido a “gelatina de naranja”. En ninguno de los casos se cuantificó el contenido de proteínas.

7.7.4. Evidencia de sangrado: se encontró evidencia de sangrado en 12 (60%), de las autopsias. Cada cadáver presenta signos de sangrado entre 1 hasta 11 lugares diferentes, siendo lo más frecuente la hemorragia tisular en (11 casos), las petequias en (9 casos) y las equimosis en (3 casos) (**Gráfica No.4**). El tejido con mayor frecuencia de hemorragia es pulmón 6 casos, seguido por estómago en (4 casos), hígado (3 casos), vejiga (3 casos) y otros sitios como corteza de lóbulo cerebral frontal, tallo cerebral, peritoneo, retroperitoneo y músculo recto abdominal (1 caso). El sitio con más frecuencia de petequias es la pleura (6 casos), seguido por riñón (4 casos) y piel (3 casos). Las equimosis afectaron igualmente la piel (en sitios de venopunción), la pleura, los músculos intercostales y el diafragma (1 caso por cada sitio mencionado) La **Tabla 7** presenta los órganos con mayor compromiso por hemorragia.

Gráfica No. 4: Evidencia macroscópica de sangrado, observado en las autopsias de fallecidos por dengue hemorrágico, entre enero de 1999 a diciembre de 2002.

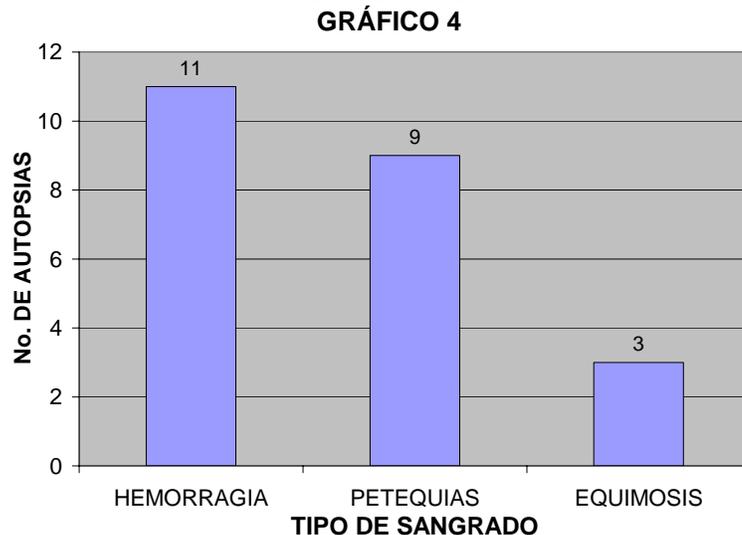


Tabla 7: Lista de órganos con mayor compromiso macroscópico por hemorragia, observados en autopsias de fallecidos por dengue hemorrágico, entre enero de 1999 a diciembre de 2002.

ÓRGANO	CASOS CON HEMORRAGIAS
Pulmón	6
Estómago	4
Hígado	3
Vejiga	3
SNC Frontal	1
Tallo	1
Peritoneo	1
Retroperitoneo	1
M. Recto abdominal	1

- 7.7.5. Megalias: Se observaron organomegalias en 4 autopsias (20%), afectando el bazo 3 casos y el hígado 2 casos. Solo un cadáver presentó simultáneamente hepatoesplenomegalia. En 1 caso se observó cardiomegalia asociada a cardiopatía hipertensiva (mujer de 52 años).
- 7.7.6. Pulmón: Se observaron petequias en la pleura visceral (6 casos, 30%), equimosis (1 caso, 5%), hemorragia difusa (6 casos, 30%), congestión (13 casos, 65%), edema (11 casos, 55%) y bronconeumonía (1 caso, 5%).
- 7.7.7. Encéfalo: Se observó hemorragia parenquimatosa de 5 x 4 x 3cm en el lóbulo cerebral frontal izquierdo (1 caso, 5%), congestión del encéfalo (13 casos, 65%) y edema cerebral difuso (5 casos, 25%)
- 7.7.8. Meninges: Se observó hemorragia (1 caso, 5%) y congestión (5 casos, 25%)
- 7.7.9. Tallo cerebral: se presentó hemorragia en 1 caso (5%)
- 7.7.10. Cerebelo. 6 cerebelos presentaron congestión (30%).
- 7.7.11. Bazo: Esplenomegalia con pesos entre 250gr a 530gr fue descrita en 3 casos (15%) y congestión vascular se evidenció en 15 casos (75%).
- 7.7.12. Riñón: En 4 (20%) de los riñones, la superficie externa presentó petequias y al corte en 1 caso (5%), el parénquima mostró hemorragia difusa. Una de las autopsias (5%), mostró hemorragia del tejido perirrenal y 13 autopsias (65%), mostraron congestión vascular.
- 7.7.13. Estómago: Se observó petequias de la serosa (1 caso, 5%), hemorragia en la mucosa (4casos, 20%), úlcera superficial aguda (1caso, 5%), congestión de la mucosa (8casos, 40%)
- 7.7.14. Hígado: En 2 autopsias (10%), se describió hepatomegalia con peso de 3000gr. Solo 3 (15%) de las autopsias presentaron hemorragia subcapsular y en 11 casos (55%), se observó congestión vascular aguda.
- 7.7.15. Páncreas: El cambio macroscópico evidenciado en páncreas fue congestión vascular en 9 casos (45%).

- 7.7.16. Vejiga: En 3 casos (15%), se observó hemorragia de la mucosa y en 4 casos (20%) congestión vascular.
- 7.7.17. Corazón: Se observó cardiomegalia en 1 caso(5%), con área isquémica del ventrículo izquierdo y de la cara diafragmática; se observó petequias en el epicardio de 3 casos(15%).
- 7.7.18. Suprarrenal: En 5 casos, (25%) se notó congestión vascular.
- 7.7.19. Intestino: en el intestino se describieron 4 casos (20%), con congestión vascular sin evidencia macroscópica de hemorragia.
- 7.7.20. Piel: En 3 casos, la piel presentó petequias (15%), estas se discriminan así: 2 casos en tórax y de a un caso en cara, extremidades superiores, extremidades inferiores y abdomen. También se observaron equimosis en las áreas de venopunción reciente (1 caso, 5%).
- 7.7.21. Vesícula biliar: Se describió congestión vascular de la serosa en 3 casos (15%).
- 7.7.22. Aorta: Se evaluó una aorta, que mostró petequias en adventicia (5%).
- 7.7.23. Esófago: solo en 1 caso (5%), se mostró múltiples petequias en la serosa.
- 7.7.24. Timo: Fue evaluado en una autopsia y presentó hemorragia (5%).
- 7.7.25. Utero: fue evaluado en 1 de las 12 mujeres fallecidas, se trató de la autopsia de una mujer de 17 años que mostró en el interior un feto masculino muerto, con peso de 230gr que corresponde a embarazo de 22-23 semanas y placenta fúndica anterior sin desprendimiento ni sangrado.
- 7.7.26. Diafragma: se observó en 1 caso equimosis (5%).
- 7.7.27. Tórax: se describieron los músculos intercostales de 1 caso con equimosis (5%).
- 7.7.28. Abdomen: los músculos recto abdominales presentaron hemorragia en 1 de las autopsias realizadas (5%).
- 7.7.29. El peritoneo y el retroperitoneo mostraron hemorragia en un caso cada uno(5%).
- 7.7.30. Nariz: en 1 caso se reconoció sangrado en la nariz(5%).
- 7.7.31. Boca: un cadáver mostró sangrado reciente en su boca(5%).

7.8. CAMBIOS MICROSCÓPICOS DE AUTOPSIA.

En el presente estudio se observó que no todos los órganos fueron evaluados microscópicamente, (**Tabla No 8**), solamente el pulmón y el hígado fueron observados en el 100% de las autopsias realizadas, igualmente se observó mayor interés en la evaluación de múltiples órganos, en las autopsias medicocientíficas realizadas en el HURGV, comparado con las autopsias medicolegales.

Tabla No 8: Distribución por órganos, que fueron evaluados microscópicamente, en las autopsias realizadas en el HURGV y el Instituto de Medicina Legal, a fallecidos por dengue hemorrágico entre enero 1999 a diciembre de 2002.

ÓRGANO	Medicocientífica	Medicolegal	Total autopsias
Pulmón	7	13	20
Hígado	7	13	20
Cerebro	7	11	18
Riñón	7	11	18
Corazón	6	11	17
Bazo	6	9	15
Adrenal	5	3	8
Estómago	5	2	7
Intestino delgado	4	2	6
Páncreas	3	2	5
Esófago	3	1	4
Ganglio	3	1	4
Colon	4	0	4
Útero	1	3	4
Tiroides	2	1	3
Ovario	1	1	2
Timo	1	0	1
Placenta	0	1	1
Vejiga	1	0	1
Testículo	1	0	1
MO	1	0	1

7.8.1. Pulmón: se estudio el pulmón de los 20 fallecidos. En 18 casos (90%), se observó congestión vascular, en 11 casos (55%), se observó edema, 8 casos (40%), presentaron hemorragia intra alveolar, se observo infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial (neumonía intersticial) en 5 casos (25%), en 4 casos (20%) se observaron membranas hialinas, en 1 caso (5%), se observo infiltrado linfocitario peribronquial y en 1 caso (5%) bronconeumonía.

7.8.2. Hígado: Fueron evaluados todos los hígados (20 casos), esta glándula se comporato como el órgano con mayor número de cambios histopatológicos evaluables, estos cambios se traducen en:

7.8.2.1. Necrosis: la necrosis fue de tipo coagulativa y se observo en 9 (45%) de los cadáveres; esta se distribuye así: necrosis coagulativa central (compromiso del área 3 del lobulillo hepático clásico) en 5 (25%) casos, necrosis mediozonal (área 2 del lobulillo hepático clásico) en 3 (15%) de los casos, necrosis panacinar 2 (10%) casos, necrosis confluyente (1 caso) y necrosis de piecemeal (1 caso).

7.8.2.2. Hepatocito binucleado: este cambio se observo en 13 (65%) de los cadáveres.

7.8.2.3. Cuerpos acidofilos: los cuerpos acidofilos, considerados como parecidos a Councilman, se descubrieron en 10 cadáveres,

- distribuidos así: dentro de los sinusoides en 2 casos (10%) y en las trabéculas derivados de los hepatocitos en 10 casos (50%).
- 7.8.2.4. Inclusiones nucleares: fueron observadas en 2 cadáveres.
- 7.8.2.5. Pigmento intracelular: El pigmento biliar retenido dentro de los hepatocitos, fue reconocido en 7 casos (35%).
- 7.8.2.6. Metamorfosis grasa: se observó metamorfosis grasa en 19 (95%) de los cadáveres, distribuida así: metamorfosis grasa microvacuolar central en 6 casos (30%), metamorfosis microvacuolar mediozonal en 18 (90%), metamorfosis macrovacuolar mediozonal 3 casos (15%) y metamorfosis microvacuolar portal en 2 casos (10%).
- 7.8.2.7. Se observó congestión sanguínea en los sinusoides hepáticos 18 casos (90%), congestión de la vena central (18 casos, 90%), presencia de linfocitos en los sinusoides (18 casos, 90%) y presencia de neutrófilos en los sinusoides (4 casos, 20%).
- 7.8.2.8. Células de Kupffer: se observó hiperplasia de células de Kupffer en 18 casos (90%).
- 7.8.2.9. Triadas portales: fue observado infiltrado inflamatorio en 19 de las triadas portales discriminados así: por linfocitos 19 casos (95%), por histiocitos 12 casos (60%) y por neutrófilos 2 casos (10%).
- 7.8.2.10. Otras alteraciones presentes son:
- 7.8.2.10.1. Marcada esteatosis con formación de mórulas (1 caso).
- 7.8.2.10.2. Fibrosis por cirrosis (1 caso).

Los cambios microscópicos más frecuentes, observados en el hígado, son presentados en la **tabla 9**.

Tabla No. 9: Distribución de los cambios microscópicos del hígado, observados en autopsias de fallecidos por dengue hemorrágico entre enero de 1999 a diciembre de 2002.

CAMBIO	n	%
Linfocitos en triada porta	19	95
Metamorfosis grasa	19	95
Hiperplasia células Kupffer	18	90
Congestión sinusoide	18	90
Congestión vena central	18	90
Linfocitos en sinusoides	18	90
Hepatocitos binucleados	13	65
Histiocitos en las triadas	12	60
Cuerpos acidofilos	10	50
Pigmento intracelular	7	35

- 7.8.3. Encéfalo: se observaron cortes de 18 cerebros, encontrándose congestión vascular (17 casos, 93.5%), edema cerebral (16 casos,

- 88%), meninges congestivas (11 casos, 60.5%), hemorragia cerebral parenquimatosa (3 casos, 16.5%), infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular (2 casos, 11%) y hemorragia subaracnoidea (1 caso, 5,5%).
- 7.8.4. Riñón: se examinaron histológicamente los riñones de 18 cadáveres; se encontró congestión vascular en todos (18 casos, 99%), necrosis tubular aguda (11 casos, 60.5%), hemorragia (4 casos, 22%), acidofilia de los túbulos contorneados proximales (3 casos, 16.5%), edema intersticial (2 casos, 11%) y glomérulos hiper celulares (1 caso, 5,5%).
- 7.8.5. Corazón: secciones del corazón fueron evaluadas en 17 autopsias (85%), el cambio más frecuente fue la congestión vascular (15 casos, 87%), seguido por edema (6 casos, 34.8%), miocarditis por infiltrado linfocitario intersticial (3 casos, 17.4%), hemorragia del epicardio (2 casos, 11.6%), hemorragia perivascular (1 caso, 5,8%) y hemorragia intersticial (1 caso, 5,8%).
- 7.8.6. Bazo: secciones del bazo fueron evaluadas en 15 casos (75%); el cambio más frecuente fue la congestión de la pulpa roja (15 casos, 100%), pulpa blanca disminuida se observó en 8 casos (52.8%), presencia de linfocitos en los sinusoides (4 casos, 26.4%), hipertrofia de la pulpa blanca (3 casos, 19.8%) y pulpa blanca normal (1 caso, 6,6%).
- 7.8.7. Suprarrenal: se evaluaron 8 glándulas adrenales (40%); la congestión fue el cambio más frecuente (8 casos, 100%), seguido por depleción de lípidos (6 casos, 75%) hemorragia medular focal (3 casos, 37.5%).
- 7.8.8. Estómago: se evaluaron 7 estómagos, el cambio microscópico más frecuente es congestión vascular de la pared (6 casos, 85.2%), seguido por edema (3 casos, 42.6%) y hemorragia en la mucosa (3 casos, 42.6%), también se reconoció úlcera mucosa sin inflamación (1 caso, 14,2%) y leve inflamación aguda de la mucosa (1 caso, 14,2%).
- 7.8.9. Intestino delgado: se evaluaron histológicamente 6 autopsias. El duodeno mostró hemorragia en 1 caso (16.6%), el intestino delgado en general presentó congestión vascular en 5 casos (83%) y se reconoció hiperplasia de las placas de Peyer en 2 casos (33.2%).
- 7.8.10. Páncreas: se evaluó el páncreas de 5 autopsias (25%) y en todos se observó congestión vascular (100%).
- 7.8.11. Esófago: el esófago fue evaluado en 4 casos y todos presentaron congestión vascular en su pared (100%).
- 7.8.12. Ganglio linfático: se examinaron muestras de ganglios de 4 cadáveres, reconociéndose congestión vascular (4 casos, 100%) y centros germinales activos en 2 casos (50%).
- 7.8.13. Colon: El colon se evaluó en 4 casos, congestión vascular estaba presente en 2 casos (50%) y hemorragia de la serosa en 1 caso (25%).
- 7.8.14. Utero: se evaluaron 4 úteros, en todos se observó hemorragia endometrial (100%).
- 7.8.15. Médula ósea: se evaluó la médula ósea de 1 cadáver, presentó celularidad del 50%, Hematopoyesis de las tres series con relación

mieloide eritroide normal (3 a 1) y megacariocitos ligeramente elevados en número.

- 7.8.16. Tiroides: 3 glándulas fueron evaluadas y todas presentaban congestión vascular(100%).
- 7.8.17. Ovario: se evaluaron 2 ovarios y ambos presentaban congestión vascular(100%).
- 7.8.18. Timo: cortes histológicos del timo se tomaron en 1 caso y se observo congestión vascular con hemorragia (100%).
- 7.8.19. Placenta: se evaluó 1 placenta en la semana 22 de embarazo, con sospecha de sepsis por pielonefritis, el cadáver presentó NTA, y necrosis de la zona III del hígado con cambio graso microvacuolar por lo que se pidió IgM contra dengue que fue positiva, la placenta presentó hemorragia de la superficie materna y depósitos de fibrina intervellosa (100%).
- 7.8.20. Vejiga: una vejiga fue evaluada histológicamente y presento congestión vascular y hemorragia(100%).
- 7.8.21. Testículo: histológicamente se observo 1 testículo que presentaba congestión vascular y cambios secundarios a atrofia (100%).
- 7.8.22. Piel: no fue evaluada microscópicamente (0%).
- 7.8.23. Vesícula biliar: no fue explorada histológicamente(0%).

Los cambios microscópicos más frecuentemente hallados, en cada órgano, son representados en la tabla No 10.

Tabla No. 10: Distribución de los cambios microscópicos por órgano, en autopsias realizadas a fallecidos por dengue hemorrágico, entre enero de 1999 a diciembre de 2002.

ÓRGANO	Congestión	Edema	Sangrado	TOTAL
PULMÓN	18	11	8	37
HÍGADO	18	0	0	18
CEREBRO	17	16	3	36
RIÑÓN	18	2	5	25
CORAZÓN	15	6	3	24
BAZO	15	0	0	15
ADRENAL	8	0	3	11
ESTÓMAGO	6	3	3	12
INTESTINO DELGADO	5	0	1	6
PÁNCREAS	5	0	0	5
ESÓFAGO	4	0	0	4
GANGLIO	4	0	0	4
COLON	2	0	1	3
ÚTERO	0	0	4	4
TIROIDES	3	0	0	3
OVARIO	2	0	0	2
PLACENTA	0	0	1	1
VEJIGA	1	0	1	2
TESTÍCULO	1	0	0	1
TIMO	1	0	0	1
Total	115	38	25	

8. DISCUSIÓN

Como describe N. Bhamarapavati ¹⁸, los casos de autopsia pueden ser clasificados en tres posibles categorías “Virologicamente Confirmado”, “Serologicamente Confirmado” “Dengue Sospechado”, para el presente estudio se puede considerar la categoría “Serologicamente Confirmado” ya que en nuestro medio el diagnóstico de “Dengue Hemorrágico Confirmado” se basa en demostrar la tendencia hemorrágica y una prueba de IgM contra dengue positiva, como se acepta en la oficina de vigilancia epidemiológica de la Secretaría Departamental de Salud de Santander.

Existen casos en los que la muerte por dengue, se presenta súbitamente, sin que permita realizar pruebas para confirmar la enfermedad, como los descritos en la epidemia de Sinaloa (Méjico)¹, en estos casos se llega al diagnóstico basados en la epidemiología y la sospecha clínica.

En las autopsias realizadas en el Instituto de Medicina Legal se ha observado que el diagnóstico de dengue hemorrágico se apoyó en la sospecha de quien realizó la autopsia, unido a una confirmación de laboratorio (IgM positiva contra dengue), que fue tomada durante el procedimiento; por tanto es de suponer que hay algún cambio morfológico o es la unión de los datos clínicos y los cambios morfológicos lo que permitieron al Patólogo llegar a la sospecha de esta entidad y por lo cual se pidió el examen de laboratorio (IgM) que la confirmó. En el periodo de tiempo evaluado, el Instituto de Medicina Legal reportó al dengue hemorrágico como la causa de muerte en 0,2% (13 de 4881) de sus autopsias.

La situación es diferente en el HURGV, allí las autopsias se realizaron a fallecidos con la sospecha clínica de dengue hemorrágico y por esto hay mayor información clínica y seguimiento de laboratorio en las historias clínicas, que permiten acercarse al diagnóstico; los casos se clasificaron como “Serologicamente Confirmado” una vez que el reporte de la IgM contra dengue fue positiva. En el periodo de tiempo evaluado, el HURGV reportó al dengue hemorrágico como la causa de muerte en el 2,2% (7 de 318) de sus autopsias.

Considerando el número de autopsias realizadas (7) respecto al número de fallecidos con diagnóstico de dengue fatal (16), el presente estudio deja evidente que no a todos los fallecidos por dengue se les realiza autopsia, por razones que no son el motivo de este estudio.

Está descrito que el dengue hemorrágico (DH), afecta a las personas de todo las edades, la proporción de ataque puede ser uno de dos, uniforme en todos los grupos de edad o se incrementa con la edad, pero también se ha reportado que la mayoría de dengue hemorrágicos afectan a niños entre los 5 y 15 años de edad^{1,2}, al observar el presente estudio se encontró que el 50% de los fallecidos se encontraba entre los 0 a 20 años de edad; en razón que los fallecidos no fueron captados al azar y que el rango de edad de los mismos es muy amplio (24 días hasta 64 años) no es posible establecer un promedio de la edad que represente adecuadamente a los fallecidos, por esto se expresaron los resultados en rangos de edad.

Como se puede ver la frecuencia de ataque fue más alta entre las mujeres(60%) que entre los hombres(40%), esto coincide con otros estudios realizados en Filipinas y Tailandia^{1,20,21}.

Dentro de las enfermedades de notificación obligatoria reportadas por la Secretaría Departamental de Salud de Santander, el número de casos de “dengue hemorrágico” del año 2002 pone a Bucaramanga en primer lugar con 202 casos, seguido por otros municipios como Floridablanca 126, Girón 50, Barrancabermeja 28, Piedecuesta 23, Barbosa 22 y Rionegro 9, este comportamiento se correlaciona con la distribución de los fallecidos según su procedencia, ya que Bucaramanga ocupó el primer lugar con 40% de los casos, seguido por Floridablanca 20%, Barrancabermeja 15% y Girón 10%.

En relación a la descripción clínica de la OMS para dengue hemorrágico, el presente estudio colocó como principal manifestación clínica la fiebre 14 casos (70%), con promedio de duración de 4 días (según la historia clínica), esto se correlaciona bien con la duración descrita para la fiebre de 5 a 7 días que es lo descrito mundialmente de para esta enfermedad^{7,8,10,20,22,29}.

Es de resaltar que algunos de los fallecidos presentaron manifestaciones clínicas consideradas por la OMS, como signos de peligro para shock, (vómito 5 casos, 25%) y manifestaciones neurológicas inusuales que conllevan un alto riesgo de muerte (convulsión 3 casos, 15%; desmayo 1 caso, 5%). Pero llama la atención que siendo el shock, el representante de peor compromiso por la enfermedad, solo se describió clínicamente en 2 casos (10%) y en ambos casos su diagnóstico se basó en las cifras de tensión arterial sin mencionar la evaluación de la presión del pulso, como lo requiere los criterios de la OMS.

Para la OMS, algunas pruebas de laboratorio que muestran la tendencia hemorrágica son “test de torniquete”, “trombocitopenia”, “alteraciones del hematocrito” y pérdida de plasma asociado con “hipoproteinemia”; a pesar de esto, en el presente estudio, la revisión de historias clínicas evidencia que estos exámenes no son realizados. De estos exámenes, se conoce que fueron cuantificadas las plaquetas en 7 casos (35%) y todos presentaron niveles inferiores a 100.000/mm³.

Se resalta que 5 de los cadáveres fueron hallados por sus familiares, sin causa aparente de la muerte, lo que motivó la autopsia médico legal.

Respecto a los cambios macroscópicos observados se puede afirmar que no son patognomónicos; en el presente estudio, la congestión vascular visceral fue lo más frecuente (90%), seguido por el edema (70%) y comparten en tercer lugar los derrames en cavidades (60%) y la evidencia de sangrado(60%); igualmente al observar el compromiso microscópico se evidenció en primer lugar congestión vascular, seguido por edema y en tercer lugar sangrado, esto no concuerda con las descripciones de autopsias en las epidemias de Tailandia y Filipinas^{18,20,21} donde la hemorragia fue la principal manifestación descrita y estaba representada por petequias y equimosis. Considerando la fisiopatogenia de la enfermedad, podemos entonces afirmar que, en nuestro medio, los fallecidos por dengue hemorrágico presentaron principalmente trastornos de la permeabilidad vascular, sin alcanzar al daño vascular severo con diapedesis de eritrocitos que expliquen

las hemorragias, razón por la cual vemos que los cambios descritos como más frecuentes son CONGESTIÓN, EDEMA Y DERRAMES.

Al discriminar por órganos se evidencia que no todos son igualmente afectados macroscópicamente, se consideran más comprometidos el pulmón, el cerebro, el riñón, el bazo, el hígado y el estómago.

Respecto a los derrames en cavidades son un importante signo de pérdida de plasma que evidencia la tendencia hemorrágica como criterio diagnóstico de la OMS para dengue hemorrágico; este se diagnosticó clínicamente en 3 pacientes (15%) y se observó en 12 autopsias (60%) planteando el interrogante de si serán pobremente examinados los pacientes o el volumen de los derrames creció a un ritmo que no permitió su diagnóstico clínico antes del fallecimiento.

Es importante anotar la importancia de medir la proteinemia de los pacientes, como otro elemento que demuestra aumento de permeabilidad y además aunque es importante, no se cuantificó el nivel de proteínas en los derrames, lo cual hubiese permitido corroborar el aumento en la permeabilidad capilar.

Tanto clínicamente como por autopsia se concluye que la cavidad peritoneal fue la más frecuentemente comprometida por derrames, contrario a lo encontrado en otros estudios que señalan a la cavidad pleural como el principal sitio con derrame¹⁸.

En el 100% de los derrames pleurales el aspecto macroscópico fue cetrino y el compromiso bilateral, se resalta que en el derrame peritoneal de 3 cadáveres su aspecto fue "Gelatinoso amarillo" siendo comparado por el patólogo con la "Gelatina de Naranja"; si se tiene en cuenta que el principal elemento que escapa de los vasos, ante el aumento de la permeabilidad capilar, es la albúmina, es de suponer que esta es la causal de aquel aspecto descrito para el derrame, pero este estudio no puede demostrar físicamente esta teoría.

Solo en 2 de los fallecidos, el derrame fue hemorrágico, comprometió el peritoneo y se extendió al diafragma y al retroperitoneo. En los dos casos el promedio de líquido hemorrágico fue 1250cc, que es inferior al promedio de líquido cetrino en la cavidad pleural (1526cc) o al promedio general de los derrames que fue 1870cc.

Los fallecidos presentaron hemorragias entre 1 hasta 11 sitios, en ningún caso se describió como severa y el sitio más frecuentemente comprometido fue el pulmón pero llamó la atención la presencia de sangrado en órganos como lóbulo frontal del cerebro, tallo cerebral y el músculo recto abdominal por ser sitios no descritos con frecuencia; no se observó sangrado macroscópico del corazón, el cual está descrito en otros estudios.

Lastimosamente los casos con hepatomegalia, llegaron todos a medicina legal y no tenían valoraciones previas de la función hepática con las cuales comparar.

Dos de los fallecimientos se presentaron en mujeres embarazadas, una con diagnóstico clínico de Eclampsia y la otra de HELLP, el estudio de autopsia corroboró la tendencia hemorrágica y la confirmación serológica llevo a concluir que se trato de Dengue Hemorrágico Fatal, estos son los casos que sugieren la

necesidad de realizar otras pruebas como el aislamiento del virus, demostración del antígeno viral en tejidos o aislamiento de genoma viral por PCR, técnicas costosas para aplicar en nuestro medio y no disponibles rutinariamente.

El estudio microscópico evidenció que no todos los órganos son evaluados en cada autopsia, pero esto se acentúa más en las autopsias medico legales que en las clínicas; únicamente el pulmón y el hígado fueron evaluados en la totalidad de las autopsias estudiadas.

Se había considerado la neumonía intersticial como el principal cambio en el pulmón, pero para nosotros esta se presenta en el 25% de los casos mientras que se observó edema en el 90%.

Los cambios en riñón reflejan alteraciones hemodinámicas, (congestión vascular), aunque esta descrito que generalmente no hay necrosis tubular aguda (NTA) y que los adultos hacen más insuficiencia renal aguda que los niños, este estudio demostró NTA en más de la mitad de los fallecidos (11 casos), discriminado así 2 en niños menores de 7 años y en 9 en mayores de 10 años. Señalamos que según los protocolos de autopsia se presentó choque en solo 2 casos y ambos presentaron NTA, quedando sin resolver si los demás fallecidos con NTA presentaron shock y este no fue descrito.

En el corazón la miocarditis se presento en 3 casos, como un infiltrado linfocitario intersticial, mientras que la hemorragia se evidencio en 3 casos, en ningún caso se observó la vacuolización hidrópica descrita en otros estudios.

En bazo se resalta que la congestión vascular va acompañada con disminución del volumen de la pulpa blanca, es de esperarse que el cambio sea secundario al efecto de compresión dado por la expansión de los senos de la pulpa roja y no es posible en este estudio definir si se trata de una pérdida en la población de linfocitos T o B.

El hígado fue estudiado en todas las autopsias, al igual que en otras series los cambios por dengue en el hígado son los más floridos, es conocido que la congestión sinusoidal, congestión de la vena central y necrosis centrolobulillar, son consecuencia de trastorno circulatorio asociado a shock pero se resalta que la presencia de metamorfosis grasa, inflamación en las triadas, congestión vascular, hiperplasia de células de Kupffer, hepatocitos binucleados, inclusiones parecidos a Cuerpos de Councilman, pigmento intracelular, inclusiones nucleares y una marcada esteatosis que da al hepatocito el aspecto de "Mórulas" son cambios que no han sido reproducidos en experimentos con animales sometidos a shock²⁰.

9. CONCLUSIONES

A nivel de Bucaramanga es muy costoso aplicar varios de los criterios de laboratorio propuestos por la OMS y el Ministerio de Salud Colombiano²⁹ para el diagnostico de Dengue hemorrágico, lo cual limita el alcance de este y otros estudios que se deseen realizar sobre el tema, no es económicamente posible practicar de rutina a cada paciente ni a cada fallecido, un aislamiento del virus en suero, plasma o tejido de autopsia, así como detectar el genoma viral RNA por

PCR o demostrar la presencia de antígeno viral circulante en sangre por ELISA o antígeno en tejidos por inmunohistoquímica^{3, 7, 16, 29}, e incluso no se logra tomar más de una muestra de Inmunoglobulina M, para demostrar seroconversión o hacer el seguimiento de los títulos de anticuerpos en el mismo paciente; por lo tanto mientras estas dificultades persistan seguiremos basando el diagnóstico del dengue hemorrágico en pacientes clínicamente sospechosos con una muestra de IgM positiva para dengue y nuestros trabajos podrán ser objeto de crítica por la comunidad científica internacional.

Es sabido que los pacientes con dengue hemorrágico presentan trastorno de la coagulación y tendencia a la hemorragia que no permiten la toma de tejido para estudio histopatológico, por lo que el conocimiento de los cambios morfológicos seguirá siendo el producto de estudiar el material de autopsia proveniente de los casos fatales.

Hasta donde conocemos el presente estudio es el primero que se hace en nuestro medio y que observa los cambios morfológicos por dengue hemorrágico fatal aportando evidencia que contribuye a definir un patrón repetitivo en fallecidos por esta entidad.

De esta manera podemos afirmar que los pacientes fallecidos por dengue hemorrágico a quienes se les realizó autopsia en el periodo de tiempo estudiado, eran principalmente mujeres, con edad entre los 24 días y 64 años, (el 50% eran menores de 20 años); procedentes principalmente de Bucaramanga, quienes presentaron criterios clínicos recomendados por la OMS, para el diagnóstico de “Caso Sospechado” de fiebre dengue, como son enfermedad febril en promedio de 4 días de evolución, osteomalgias y manifestaciones hemorrágicas, pero además fueron frecuentes otros cambios como el vómito, derrame en cavidades y menos frecuentemente escalofríos, convulsión, “desmayo”, ictericia, hepatomegalia, dolor torácico y trastornos tensionales como Eclampsia y HELLP.

Aunque los hallazgos macroscópicos y microscópicos descritos en epidemias de dengue hemorrágico en otros países y en el presente estudio, no definen un cambio patognomónico, se describen cambios repetitivos que hacen referencia en primer lugar a trastornos circulatorios como “congestión vascular” y “edema”, seguidos por “aumento de la permeabilidad capilar” (pérdida de plasma principalmente con derrame peritoneal, seguido por derrame pleural y pericárdico) derrames que son principalmente cetrinos, algunas veces con aspecto gelatinoso amarillo y menos frecuentemente hemorrágicos.

El aspecto de los derrames sumado al tipo de sangrado descrito en los órganos, que no se considera excesivo, nos indica que la alteración de la permeabilidad vascular con pérdida de plasma puede ser más importante que la hemorragia misma, como mecanismo que lleva al estado de choque.

Es de notar que en ningún caso se cuantifico el contenido de proteínas del derrame, este dato ha sido considerado como útil en otras publicaciones para determinar la dimensión del daño vascular, aun así en esta serie se describió en 3 casos un derrame con aspecto de “Gelatina de Naranja”, lo que podría ser interpretado como un líquido rico en proteínas.

El daño vascular generalizado que se expresa con diapedesis de Eritrocitos, es decir hemorragias tisulares, se observó en tercer lugar, no es severo, cuando compromete cavidades serosas afecta principalmente el peritoneo, con volúmenes inferiores al promedio de líquido sumado en derrames de todas las cavidades y se manifiesta por hemorragia tisular, petequias y equimosis que compromete principalmente al pulmón, estómago e hígado.

En 5 casos se halló el individuo muerto sin una explicación. Los casos estudiados son aceptados por la oficina de vigilancia epidemiológica del Secretaria Departamental de Salud de Santander (Colombia), como casos de "Dengue serologicamente confirmado, con IgM contra dengue positiva. En estos criterios se basó el presente estudio.

Igualmente podemos afirmar que entre las manifestaciones hemorrágicas definidas por la OMS para el diagnóstico de Fiebre Hemorrágica Dengue, se observaron con frecuencia equimosis, sangrado de mucosas, sangrado gastrointestinal y trombocitopenia. Clínicamente se presentó menorragia en 1 caso.

No fue posible establecer en los protocolos de autopsia, si se investigó la pérdida de plasma secundaria a trastorno de la permeabilidad por medio del seguimiento del Hematocrito o si se realizó la prueba de torniquete, pero como es sabido, el daño vascular generalizado es el cambio más importante en dengue hemorrágico, se puede manifestar por hemorragia pero en este estudio se hizo evidente en las autopsias por la pérdida de plasma mediante la observación de derrames en cavidades serosas. Llama la atención que las anomalías en el estado de coagulación solo se midieron por el recuento de plaquetas que se conoció en 7 de los 20 fallecidos y en todos fue menor a $100.000/\text{mm}^3$.

Respecto al diagnóstico de "Síndrome Dengue Shock", este se hizo en 2 casos basándose únicamente en la caída de la tensión arterial, no se encontró en los protocolos de autopsia si se hizo medición de la presión del pulso en estos casos.

Teniendo en cuenta que 13 de las 20 autopsias revisadas, se realizaron en el Instituto de Medicina Legal, sin un diagnóstico previo de dengue, es de suponer que estos cambios morfológicos le insinúan al patólogo la sospecha de dengue hemorrágico y lo motivan a solicitar la prueba confirmatoria disponible en nuestro medio (IgM contra dengue).

Como esta descrito en otras series, se pudo observar que el cambio morfológico hepático es el reflejo de disturbio circulatorio, que se expresa como congestión sanguínea sinusoidal, congestión de la vena central, metamorfosis grasa principalmente mediozonal (zona II) y necrosis licuefactiva principalmente centrolobulillar (zona III), pero además se resalta en este órgano la presencia de inflamación en las triadas portales, congestión vascular, hiperplasia de células de Kupffer, hepatocitos binucleados, inclusiones parecidos a Cuerpos de Councilman, pigmento intracelular, inclusiones nucleares y una marcada esteatosis que da al hepatocito el aspecto de "Mórulas", los cuales son cambios que no han sido reproducidos en experimentos con animales sin dengue, sometido a shock²⁰.

Los cambios en riñón reflejan desorden hemodinámico, dado por congestión vascular y opuesta a lo descrito en otras series, aquí sí se observó necrosis tubular aguda en más de la mitad de los fallecidos.

No se evidencio en esta serie, aumento en la actividad proliferativa del tejido linfoide en órganos como bazo, ganglio o hígado; lo cual está descrito en otras publicaciones.

En ningún caso se evidencio trombosis vascular.

No se hallaron cambios significativos en testículo, ovario, tiroides y médula ósea.

10. RECOMENDACIONES

-Se recomienda aumentar el número de autopsias en el HURGV, para captar más casos de dengue hemorrágico fatal y lograr estudios más grandes de series de casos por dengue.

-A los clínicos se les recomienda tener presente los criterios de la OMS, para que se realicen pruebas como el torniquete, evaluar el estado de coagulación, valorar las plaquetas, hematocrito, medir las proteínas del plasma y no olvidar que estos pacientes pueden presentar hepatitis, por lo que se debe evaluar adicionalmente la función hepática. Adicionalmente en las áreas endémicas, si se presenta un paciente con hepatitis, se recomienda descartar el dengue como agente causal. También se recomienda que la IgM sea tomada entre los días 5 a 60 después de iniciada la enfermedad.

-La autopsia debe ser realizada con alta precaución biológica ya que generalmente al momento de fallecer aún no se ha confirmado el diagnóstico serológico de dengue.

-Es importante cuantificar las proteínas de los derrames en cavidades que demuestre el aumento de la permeabilidad capilar y además correlacionarla con la descripción de derrame con aspecto de "gelatina de naranja"; para esto el patólogo debe contar con los recipientes apropiados y aunque es sabido que los exámenes paraclínicos postmortem son de difícil tramite administrativo, se deberá contar con la ayuda del laboratorio.

-Ésta serie evidencia que no a todos los órganos se les realizo estudio histopatológico, ya que no se evaluó piel ni vesícula biliar, se recomienda incluir más órgano para futuros estudios y aumentar la información que de allí deriva.

-Se recomienda ampliar el estudio de los órganos linfoides con el propósito de medir las poblaciones de linfocitos B y T, con la intención de demostrar si hay expansión o pérdida de estas poblaciones, que sugieran un aumento en la producción de anticuerpos con respuesta inmune secundaria, por la enfermedad. Estas mediciones en el bazo, serán útiles para explicar si la disminución de la pulpa blanca es por compresión de la pulpa roja o por pérdida de linfocitos.

-Se debe traer a nuestro alcance económico, la tecnología exigida por la OMS para confirmar el diagnóstico de laboratorio de dengue hemorrágico; esto aumentará el nivel de certeza diagnóstica y además permitirá realizar estudios en el futuro acorde a lo que se realiza en otros países.

-Teniendo en cuenta que en nuestro medio el número de casos fatales por dengue es alto, se recomienda continuar realizando estudios con material de autopsia y aplicar la tecnología exigida por la OMS, con lo cual se llenen las expectativas de la comunidad científica internacional, será un logro de gran importancia disponer en Bucaramanga del equipo y el personal entrenado para que

aísle el virus o el genoma viral, en forma rutinaria en el tejido de cada fallecido y permitir la publicación de mayor número de estudios sobre Dengue Hemorrágico.

-No olvidar hacer el reporte de cada caso a la oficina de vigilancia epidemiológica.

11. BIBLIOGRAFÍA

- 11.1. Orenstein. W. Duane J. Gubler, Sc.D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Centers for Disease Control, WWW.phppo.cdc.gov Nov. 19, 1992
- 11.2. Nancy Pitstick. Dengue Fever Virus The most prevalent vector-borne virus in the world. www.aruplab.com, May 2001
- 11.3. Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever. 1996 Case Definition. Centers for Disease Control and Prevention CDC. This page last reviewed September 6, 2002. www.cdc.gov
- 11.4. F Muñoz, MD, C Jarquin, MD. Outbreak of Acute Febrile Illness and Pulmonary Hemorrhage – Nicaragua. CDC 1995 MMWR 44(44);841-843
Atlanta, GA 30333 www.cdc.gov
- 11.5. Carlos Seas, MD. The Gorgas Course in Clinical Tropical Medicine Selected Cases Seen by 2002 Course Participants. The Gorgas Course in Clinical Tropical Medicine <http://www.gorgas.org>
- 11.6. C Ramos. Case Report Dengue virus in the brain of a fatal case of hemorrhagic dengue fever. Journal of Neuro- virology. January 1998; 4, 465 ± 468 <http://www.jneurovirol.com>
- 11.7. Anónimo. Dengue fever (breakbone fever, dandy fever) reporting information. vector-borne disease program at (614) 752-1029 or via the odh website. (www.odh.state.oh.us)
- 11.8. José G Rigau – Perez, Gary G Clark, Duane J Gubler; Dengue and dengue hemorrhagic fever; Lancet 1998; 352: 971-77.
- 11.9. Katrin C. Leitmeyer, David W. Vaughn, Dengue virus structural differences tha correlate with pathogenesis, Journal of virology, june 1999; 4738-4747.
- 11.10. Sariol CA, Pelegrino JL, Martinez A, Arteaga E, Kouri G, Guzman MG, Detection and genetic relationship of dengue virus sequences in seventeen-year-old paraffin-embedded samples from Cuba Am J Trop Med Hyg 1999 Dec; 61(6): 994-1000
- 11.11. Couvelard A, Marianneau P, Bedel C, Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis: demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis, Hum Pathol 1999 Sep;30 (9):1106-10.
- 11.12. Roderick N M. Macsween, Meter P. Anthony, Peter J. Scheuer, Pathology of the liver. Second edition, 1987: 224 – 231.
- 11.13. Álvarez A. Reporte de Dengue, base de datos de la Oficina de Epidemiología Departamental, Santander Sur, Colombia, 2002 y 2003.
- 11.14. Martínez G. Saul. Director del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses Seccional Santander, Reporte de autopsias de la base de datos del 2002
- 11.15. Robbins. Patología Estructural y Funcional. Sexta edición, 1998: 405-406
- 11.16. Case Definitions: Dengue and Leptospirosis, Pan American Health Organization, from Epidemiological Bulletin, Vol. 21 No. 2, June 2000
- 11.17. Robert B. Viral Hemorrhagic fevers of South America, Tesh, Department of Pathology and Center for Tropical Diseases, University of Texas Medical Branch. Biomédica 2002; 22: 287-95
- 11.18. Natth Bhamarapravati; Pathology of dengue infections, Chapter 6; 115-130.

- 11.19. Chung-Huang Kuo; Liver Biochemical Test and Dengue Fever; *Am J Trop Med Hyg* 47(3), 1992 265-270
- 11.20. Natth Bhamarapavati, Pathology of Thailand haemorrhagic fever, *Ann. Tropic. Med Parasit*, Vol 6, October 4 1967, pg 500- 510.
- 11.21. James W. Fresh, Vincente Reyes; Philippine hemorrhagic fever, A clinical, laboratory and necropsy study, *J Lab & Clin Med*, Dec 9 1968; pg 451-458.
- 11.22. Gerardo González, Ángela Méndez; Dengue, una enfermedad con múltiples manifestaciones, *Medicas UIS*; Abril - junio 2000;14; 61-64
- 11.23. Jairo Echeverry R. Diseño de investigación clínica, estudios observacionales. *RCC Vol. 7 N. 1 Febrero 1999.* 15-20
- 11.24. Luis C Orozco. Evaluación de tecnologías diagnósticas y tipos de muestreo. *Biomédica* 1997; 321-324
- 11.25. Raul E. Isturiz MD, FACP: Dengue and dengue hemorrhagic fever in latin América and the caribbean; *Infectious Disease Clinics of North America*, Volume 14 • Number 1 • March 2000; 121-140
- 11.26. Mohan B; Patwari AK; Anand VK: Hepatic dysfunction in childhood dengue infection: *J Trop Pediatr - 01-Feb-2000; 46(1): 40-3*
- 11.27. Wahid SF; Sanusi S; Zawawi MM; Ali RA: *J Trop Med Public Health - 01-Jun-2000; 31(2): 259-63*
- 11.28. Departamento de Vigilancia Epidemiológica, HURGV piso 11; base de datos en EPI Info 2003
- 11.29. Sarmiento C. Guía de atención del Dengue. Dirección General de Promoción y Prevención, Ministerio de Salud, Colombia 2003; 1-22
- 11.30. Guzman G. Apuntes sobre el diagnóstico de laboratorio del virus dengue. *Rev Cubana Med Trop* 2002;54(3):180-88

12. ANEXOS

Formulario número _____

DENGUE HEMORRÁGICO, DESCRIPCIÓN DE AUTOPSIAS REALIZADAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN GONZÁLEZ VALENCIA Y EL INSTITUTO DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES DE BUCARAMANGA, ENTRE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE DEL 2002.

IDENTIFICACIÓN

Año: _____
Historia #: _____
Número de protocolo de autopsia: _____
Fecha de muerte (dd,mm,aa) ____ ____ ____
Resultado de IgM para dengue: positivo: _____
Patología número (número asignado a las láminas histológicas): _____
Edad: _____
años
Género: ____ Masculino ____ Femenino
Procedencia: _____
Institución que realizó la autopsia ____ Instituto de Medicina Legal
____ HURGV

DATOS CLÍNICOS, CAMBIOS MORFOLÓGICOS MACROSCÓPICOS Y MICROSCÓPICOS: Se responde manualmente en las siguientes tablas, llenando cada casilla con "0" (cuando no se presentan cambios), o con "1" (cuando si se presentan cambios).

TABLAS DE RECOLECCIÓN MANUAL DE DATOS

DATOS CLÍNICOS.

AUTOPSI A	Lámina	edad	género	Procedencia	fecha	días	fiebre	cefalea	dolor	petequia	equi-
clínica		años			muerte	hospitalizado	días		ocular		mosis
A-14-99	A-14-99										
A-116-99	A-116-99										
A-43-00	A-43-00										
A-82-00	A-82-00										
A-18-01	A-18-01										
A-20-01	A-20-01										
A-29-01	A-29-01										
AUTOPSI A med-legal	Lámina										
Of-15-99	190-99										
A-747-99	282-99										
A-799-99	301-99										
A-935-99	382-99										
A-1022-99	434-99										
A-944-00	454-00										
A-446-01	216-01										
A-448-01	235-01										
A-596-01	273-01										
A-775-01	367-01										
A-803-01	384-01										
A-634-02	265-02										
A-207-02	385-02										
TOTAL											

AUTOPSIA	hema	epis	gingivo	hema	hemop	hemato	melena	shock	plaquetas	derrame	derrame
clinica	temesis	taxis	rragia	turia	tisis	quexia			valor	pleural	peritoneo
A-14-99m											
A-116-99m											
A-43-00m											
A-82-00m											
A-18-01m											
A-20-01m											
A-29-01m											
AUTOPSIA											
med-legal											
Of-15-99											
A-747-99											
A-799-99											
A-935-99											
A-1022-99											
A-944-00											
A-446-01											
A-448-01											
A-596-01											
A-775-01											
A-803-01											
A-634-02											
A-207-02											
TOTAL											

AUTOPSIA	osteo	escalo	vómito	convulsión	ictericia	hepato	hallado
clinica	mialgia	frios				megalia	muerto
A-14-99m							
A-116-99m							
A-43-00m							
A-82-00m							
A-18-01m							
A-20-01m							
A-29-01m							
AUTOPSIA							
med-legal							
Of-15-99							
A-747-99							
A-799-99							

A-935-99												
A-1022-99												
A-944-00												
A-446-01												
A-448-01												
A-596-01												
A-775-01												
A-803-01												
A-634-02												
A-207-02												
TOTAL												

**CAMBIOS MACROSCÓPICOS DE AUTOPSIA.
PETEQUIAS:**

AUTOPSI A	petequias											TOTAL	
	clínica	cara	MsS s	MsIs	torax	abdo	pleur a	coraz	aorta	esofa	esto m	riñon	Petequias
A-14-99													
A-116-99													
A-43-00													
A-82-00													
A-18-01													
A-20-01													
A-29-01													
AUTOPSI A med-legal													
Of-15-99													
A-747-99													
A-799-99													
A-935-99													
A-1022-99													
A-944-00													
A-446-01													
A-448-01													
A-596-01													
A-775-01													
A-803-01													
A-634-02													
A-207-02													
TOTAL													

EQUÍMOSIS

AUTOPSIA		equímosis				TOTAL	
clinica		venas	pleura	musculo intercostal	diafra gma	Equim	
A-14-99							
A-116-99							
A-43-00							
A-82-00							
A-18-01							
A-20-01							
A-29-01							
AUTOPSI							
A							
med-legal							
Of-15-99							
A-747-99							
A-799-99							
A-935-99							
A-1022-99							
A-944-00							
A-446-01							
A-448-01							
A-596-01							
A-775-01							
A-803-01							
A-634-02							
A-207-02							
TOTAL							

HEMORRAGIAS

AUTOPSIA				lóbulo		sub-						pul		estó				pán		peri	
clinica	boca	nariz	frontal	mening e	aracnoi d	tall o	tim o	cora	mó n	mag o	intestin o	hígad o	creas	riñón	renal						
A-14-99																					
A-116-99																					
A-43-00																					
A-82-00																					
A-18-01																					
A-20-01																					
A-29-01																					
AUTOPSI A																					
med-legal																					
Of-15-99																					
A-747-99																					
A-799-99																					
A-935-99																					
A-1022-99																					
A-944-00																					
A-446-01																					
A-448-01																					
A-596-01																					
A-775-01																					
A-803-01																					
A-634-02																					
A-207-02																					
TOTAL																					

DERRAMES EN CAVIDADES SEROSAS

AUTOPSIA	pleural	pericard	periton	periton	gelatina	TOTAL
clinica	cefrino (ml)	cefrino	cefrino	Hgico	naranja	derrame
A-14-99						
A-116-99						
A-43-00						
A-82-00						
A-18-01						
A-20-01						
A-29-01						
AUTOPSIA						
med-legal						
Of-15-99						
A-747-99						
A-799-99						
A-935-99						
A-1022-99						
A-944-00						
A-446-01						
A-448-01						
A-596-01						
A-775-01						
A-803-01						
A-634-02						
A-207-02						
TOTAL						

EDEMA

AUTOPSIA			anasar	TOTAL
clinica	cerebro	pulmón	ca	edema
A-14-99				
A-116-99				
A-43-00				
A-82-00				
A-18-01				
A-20-01				
A-29-01				
AUTOPSIA				
med-legal				
Of-15-99				
A-747-99				
A-799-99				
A-935-99				
A-1022-99				
A-944-00				
A-446-01				
A-448-01				
A-596-01				
A-775-01				
A-803-01				
A-634-02				
A-207-02				
TOTAL				

CAMBIOS MICROSCÓPICOS

AUTOPSIA	Pulmón								
clinica	edema	Hgia	conges	neumonia	precipitado	membrana	megacariocito	Lf peribron	B/N
		alveolar		intersticial	acidofilo	hialina	intravascular		
				Mon, Lf	septos				
A-14-99									
A-116-99									
A-43-00									
A-82-00									
A-18-01									
A-20-01									
A-29-01									
AUTOPSIA									
med-legal									
Of-15-99									
A-747-99									
A-799-99									
A-935-99									
A-1022-99									
A-944-00									
A-446-01									
A-448-01									
A-596-01									
A-775-01									
A-803-01									
A-634-02									
A-207-02									
TOTAL									