

MORTALIDAD POR DENGUE ASOCIADA A ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

JAIRO ALARCÓN, M.D.¹, CRISTHIAN D. MORALES-PLAZA, M.D.^{2,3},
MARIO M. BARBOSA-RENGIFO, M.D.²

RESUMEN

El dengue constituye un grave problema de salud pública. La ciudad de Cali, Colombia se considera hiperendémica de la transmisión. Sin embargo a pesar de la epidemia ocurrida en el 2013, no se han reportado condiciones asociadas a morbilidad mortalidad durante esta. En este artículo, se reportan dos casos de mortalidad por dengue asociado anemia de células falciformes, la cual tiene una prevalencia de 5 a 8% en la Costa Pacífica Colombiana. Aunque las enfermedades crónicas como la anemia de células falciformes son consideradas como un factor de riesgo para el desarrollar de dengue grave, se han reportado pocos casos. los sistemas de salud deben elaborar guías de práctica clínica y políticas públicas para el manejo adecuado de estos pacientes en regiones donde la incidencia y prevalencia de las dos entidades son elevadas.

Palabras Clave: Dengue, Dengue grave, Signos y síntomas, Epidemiología, Anemia de células falciformes, Mortalidad. (fuente: DeCS)

INTRODUCCIÓN

El dengue constituye un importante problema de salud pública que afecta los países en vías de desarrollo principalmente de zonas tropicales^{1,2}. Es una de las arbovirosis más prevalentes y graves en el mundo³. Este virus genera aproximadamente 400 millones de enfermos alrededor del mundo de los cuales unos 100 millones son clínicamente evidentes².

En Colombia se presenta una alta transmisión, ya que el 90% de la población se encuentra por debajo de los 2.200 m.s.n.m, lo que pone en riesgo una gran parte de la población del país a la enfermedad, esta presenta ciclos epidémicos cada dos o tres años⁴. En el año 2012, se

¹Médico, Intensivista-Pediatra, Clínica Universitaria Rafael Uribe Uribe, Cali-Colombia. Docente Pediatría Universidad del Valle

²Médico, Oficina de epidemiología Hospitalaria, Clínica Universitaria Rafael Uribe Uribe, Cali-Colombia

³Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira-Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2015
Aceptado para publicación: agosto 14, 2015

SUMMARY

The Dengue virus infection is a global public health problem. The city of Cali, Colombia has hyperendemic transmission. However despite the epidemic behavior in 2013, there's no published associations with the morbidity and mortality of the disease during this outbreak. In this article, we report two cases of dengue mortality associated with sickle cell anemia, which has a prevalence of 5-8% in the Colombian Pacific Coast. Although chronic diseases such as sickle cell anemia are considered as a risk factor for the development of severe dengue, few cases have been reported. The health systems should develop clinical practice guidelines and public policies for the proper management of these patients in regions where the incidence and prevalence of the two entities are high.

Key Words: Dengue, Severe dengue, Signs and symptoms, Epidemiology, Anemia, Sickle Cell, Mortality. (Source MeSH)

presentaron alrededor de 54.722 casos de los cuales 1464 se consideraron graves; El departamento del Valle del Cauca se constituye como mesoendémico de la transmisión y la ciudad de Cali hiperendémica⁵.

Por otro lado, la anemia de células falciformes se caracteriza por la presencia de hemoglobina S (Hb S), como consecuencia de una mutación puntual en el sexto codón del gen de la globina en el cromosoma 11⁶. Es una enfermedad hematológica hereditaria muy poco estudiada en Colombia y tiene elevada morbimortalidad, se sabe que en el país es mayor la incidencia en regiones costeras donde hay una mayor población de ascendencia africana⁷. La frecuencia del alelo S, varía dependiendo del territorio, entre el 5-8% en la Costa Pacífica y 10-12% en la Costa Atlántica⁷.

El dengue puede precipitar la hemólisis intra-extravascular en los pacientes con Anemia de células falciformes. Estos pacientes pueden presentarse con palidez e ictericia. La reticulocitosis respuesta normal de la médula ósea a la hemólisis puede estar ausente en los pacientes con dengue debido a la supresión de la médula ósea. Otros marcadores de hemólisis deben ser

monitorizados, la hemoglobinuria es un indicador de hemólisis intravascular severa mientras la haptoglobulina plasmática pueden estar ausente si la hemólisis ha ocurrido⁸.

En el siguiente artículo se reporta la asociación entre estas dos entidades nosológicas.

NUESTRA EXPERIENCIA

Se trata de una paciente femenina de 10 años, afrocolombiana originaria y procedente del municipio de Cali, departamento del Valle del Cauca, Colombia; Quien consulto inicialmente por presentar, fiebre de 40 grados centígrados asociado a agitación psicomotora y discurso incoherente. Dentro de los antecedentes de importancia el padre presenta anemia de células falciformes. Al examen físico se encontró una frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 24, tensión arterial de 108/79, sin otras alteraciones, la radiografía de tórax evidencio infiltrados basales derechos, el hemograma mostro 8.130 leucocitos, hemoglobina de 13 gr/dl, hematocrito 36.6% y 236.000 plaquetas. por lo anterior se inicio manejo antibiótico con ceftriaxona y claritromicina. Luego de 48 horas de manejo antibiótico la paciente persiste febril, aunque hemodinámicamente estable, por lo cual se solicita una radiografía de senos paranasales que evidenció niveles hidroaereos en antros maxilares, por lo que se consideró el diagnostico de sinusitis y adicionan clindamicina al manejo antibiótico. 24 horas después se torna afebril y presenta múltiples episodios eméticos, deposiciones diarreas semiblandas; al 4 día de hospitalización presenta dolor abdominal de predominio en hipogastrio, mesogastrio y fosa iliaca derecha, con hemograma que mostro 11.730 leucocitos, 2.463 linfocitos, 7038 neutrófilos, hemoglobina de 12 gr/dl, 14000 plaquetas y proteína C reactiva de 1.1. Se consideró septicemia de origen abdominal secundaria a apendicitis y se inicio el traslado a una institución de tercer nivel. Durante este proceso la paciente presenta taquicardia, taquipnea e hipotensión para lo cual recibe hidratación agresiva con líquidos isotónicos. Ingresa a tercer nivel de atención con frecuencia cardiaca de 124, frecuencia respiratoria de 34, tensión arterial de 84/63, petequias faciales, hepatomegalia y dolor a la palpación de hipocondrio derecho sin signos de irritación peritoneal. La radiografía de tórax con derrame pleural bilateral (figura 1). se inició manejo inotrópico con dobutamina, líquidos isotonicos, calcio, proteccion

gastrica con ranitidina, el hemograma mostro 16.620 leucocitos, 11.467 neutrófilos, 3.330 linfocitos, hemoglobina de 13 gr/dl y plaquetas de 8.000, la gasometría arterial: pH 7.43, pCO₂ 17.9, PO₂ 207, HCO₃ 11.8, EB - 12.4, SAO₂ 99%, LDH 1970 PCR 6.44; creatinina 0.54, BUN 9.3, PT 43.4, PTT 83.2, INR 4.14, la aminotransferase de aspartate(AST) 1213 U/L, aminotransferase de alanine(ALT) 793 U/L, lactato de 20. Se considero la posibilidad diagnostica de dengue, con una prueba inmunocromatografica para NS1, IgM, IgG positivas en los tres parámetros. Debido al antecedente paterno se solicito una prueba de ciclaje la cual resultado positiva, se toma control de pruebas de funcion hepatica por ictericia y deterioro progresivo y sostenido a pesar del soporte multiple de organos , presentando una AST 4159, ALT 2335, creatinina 1.95. desarrollando falla organica multiple de organos, se inicia soporte ventilatorio, terapia de reemplazo, evidenciandose masiva fuga capilar llevando a derrame pleural masivo asi como ascitis a tension con incremento de la presion intraabdominal, se toma la decision de puncion evacuante de la ascitis, pero muy rapidamente la paciente presenta paro cardiorespiratorio, hemorragia alveolar durante la intubación orotraqueal y a pesar de las maniobras de reanimación, fallece. Postmortem se recibió una prueba de electroforesis de hemoglobina que revelo hemoglobina S en el 25% y se envió muestra de tejido hepático al Instituto Nacional de Salud con sede en Bogotá para toma de PCR-RT, el cual fue positivo para dengue. No se reportó el serotipo.

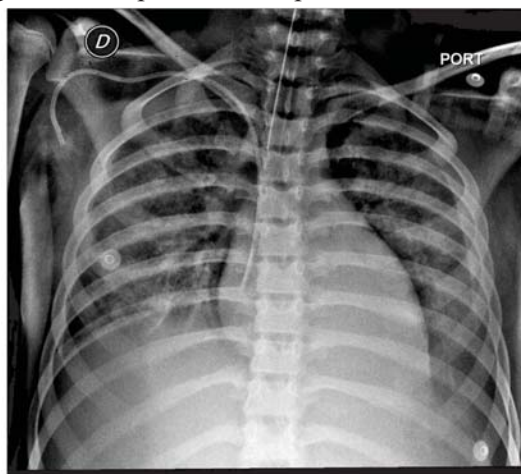


Figura 1. Radiografía de tórax en la que se observa opacidad parahiliar difusa de apariencia retículo nodular con derrame pleural subyacente.

Se trata de un paciente masculino de 5 años,

afrocolombiano con antecedente familiar de anemia de células falciformes, quien consulta por cuadro clínico de 4 días de evolución consistente en fiebre, astenia, adinamia y dolor retro ocular. Al examen físico se evidencia deshidratado y febril es atendido en un centro de baja complejidad con hidratación endovenosa. Luego de 24 horas de observación se torna afebril pero presenta deterioro hemodinámico y trombocitopenia severa por lo que deciden remitir a tercer nivel. Ingresa con tensión arterial de 88/35, frecuencia cardiaca de 160 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 49 por minuto; en mal estado general, disminución del murmullo vesicular en la base pulmonar derecha, llenado capilar mayor a 4 segundos, hepatomegalia palpable a 6 cm del reborde costal derecho, onda ascítica positiva, radiografía de tórax que evidencio derrame pleural en hemitorax derecho (figura 2). Se inicio reanimación hídrica, el paciente presenta paro cardiorespiratorio, durante la intubación presenta hemorragia alveolar, se inicia manejo inotrópico y con ventilación mecánica. El hemograma mostro 56.890 leucocitos, 39.800 neutrofilos, 10.809 linfocitos, hemoglobina 3.6 gr/dl, 41.000 plaquetas, LDH 5680, prueba inmunocromatografica para dengue NS1 negativo, IgM e IgG positivo, TPT 126.3 PT no coaguló, TGP 2.359, TGO 4.748, Creatinina 0.76, BUN 18.4, proteína C reactiva 26.79, Acido láctico 17.8, gases arteriales con pH 7.25 pCO₂ 18.5 pO₂ 182.1 HCO₃ 7.8 SAT 99%, se considero iniciar manejo antibiótico con vancomicina y meropenem, manejo de la coagulopatía con plasma fresco, transfusión de plaquetas, glóbulos rojos y vitamina k, manejo inotrópico y ventilación mecánica. Sin embargo a pesar de estas intervenciones en las siguientes 8 horas presenta deterioro clínico con falla renal y anuria, se inicia terapia de reemplazo renal sin embargo el paciente presenta un llenado capilar mayor a 6 segundos y mayor sangrado por tubo orotraqueal se inicia reanimación avanzada, no se obtiene respuesta el paciente y finalmente fallece. Postmortem se recibió una prueba de ciclaje para drepanocitos positiva, no se realizó prueba de electroforesis de hemoglobina. Se envió muestra de tejido hepático al Instituto Nacional de Salud con sede en Bogotá para toma de PCR-RT, el cual fue positivo para dengue. No se reportó el serotipo.

DISCUSIÓN

Hay pocos informes en el mundo, donde se reporta la asociación entre drepanocitosis y dengue, ya que el número de pacientes son escasos y mayoría se dan

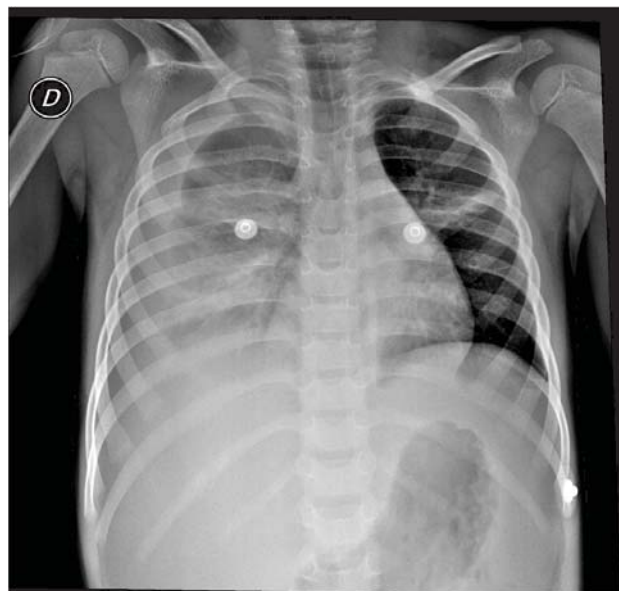


Figura 2. Radiografía de tórax donde se aprecia derrame pleural en hemitorax derecho

principalmente en la región Latinoamericana. Se han descrito diversos factores de riesgo para presentar dengue grave, como lo son la desnutrición, las infecciones secundarias, y comorbilidades que no permitan una adecuada respuesta fisiológica al choque⁹. Sin embargo se describió en cuba que el ser afrodescendiente suponía un factor de riesgo para muerte y más específicamente presentar anemia de células falciformes⁹.

Estos dos casos permiten mostrar la relación entre dengue y drepanocitosis la cual cobra importancia en regiones de alta incidencia y prevalencia respectivamente¹⁰. En el departamento del Valle del Cauca la distribución de hemoglobinopatías puede llegar al 8,3%¹¹. Asimismo, durante el 2013 se declaró epidemia de dengue por parte del Instituto Nacional de Salud incrementando la probabilidad de ocurrencia de los dos eventos de manera simultánea¹², y aunque se han sugerido opciones de manejo, no existen guías de práctica clínica sobre cómo tratar a estos pacientes¹⁰.

Por otro lado la legislación colombiana se define enfermedad huérfana aquella cuya prevalencia nacional de la enfermedad es inferior a 1 en 5000 casos,

en la cual está incluida la anemia de células falciformes¹³, sin tener en cuenta las características socio demográficas y epidemiológicas de las diferentes regiones del país. Consideramos que es prioritario reforzar las medidas de control y la optimización del manejo de estos pacientes, especialmente durante periodos de epidemia de dengue contexto en el cual ocurrieron estas muertes, adicionalmente iniciar pruebas de tamización neonatal para anemia de células falciformes en regiones de alta incidencia como lo sugiere la OMS¹⁴ y no homogenizar los sistemas de salud, las intervenciones y políticas públicas, sin tener en cuenta características étnicas que hacen algunos asentamientos humanos más vulnerables que a otros a estas enfermedades.

REFERENCIAS

1. Kulkarni RD, Patil SS, Ajantha GS, Upadhyaya AK, Kalabhavi AS, Shubhada RM, et al. Association of platelet count and serological markers of dengue infection-importance of NS1 antigen. *Indian J. Med Microbiol* 2011; 29: 359-362
2. Hermann LL, Thaisomboonsuk B, Poolpanichupatam Y, Jarman RG, Kalayanarooj S, Nisalak A, et al. Evaluation of a Dengue NS1 Antigen Detection Assay Sensitivity and Specificity for the Diagnosis of Acute Dengue Virus Infection. *PloS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):e3193
3. Datta S, Wattal C. Dengue NS1 antigen detection: a useful tool in early diagnosis of dengue virus infection. *Indian J Med Microbiol* 2010; 28: 107-10
4. Ministerio de la Protección Social Republica de Colombia. Guía de atención integral del paciente con dengue 2010. [Citado el 20 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20cl%C3%ADnica%20integral%20del%20paciente%20con%20dengue.pdf>
5. Ministerio de Salud, República de Colombia. Situación actual de dengue a semana 12 de 2013. Periodo de análisis: 2008-2013. [Citado el 10 de noviembre de 2014] Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/INFORME%20SITUACION%20DE%20DENGUE.pdf>
6. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2005;129(4):465-81
7. Fong C, Lizarralde-Iragorri MA, Rojas-Gallardo D, Barreto G. Frequency and origin of haplotypes associated with the beta-globin gene cluster in individuals with trait and sickle cell anemia in the Atlantic and Pacific coastal regions of Colombia. *Genet Mol Biol*. 2013;36(4):494-7
8. Jetsrisupard A et al., Development of severe anemia during fever episodes in patients with hemoglobin E trait and hemoglobin H disease combinations. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2006, 28(4):249-253
9. Bravo JR, Guzmán MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba. 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(5):816-20
10. Moesker FM, Muskiet FD, Koeijers JJ, Fraaij PL, Gerstenbluth I, van Gorp EC, et al. Fatal dengue in patients with sickle cell disease or sickle cell anemia in Curaçao: two case reports. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2203
11. Rosero MJ, Bermudez Aj. Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical. *Acta Med Colomb* 2012; 37(3): 117-26
12. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Boletín epidemiológico semanal. [Citado el 12 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2013%20Boletn%20epidemiologico%20Semana%206.pdf>
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 0000430 de 2013. [Citado el 12 de diciembre de 2014]. Disponible en *Bulletin of the World Health Organization*. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. [Citado el 12 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/6/06-036673/en/>