

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ITAPÚA
FACULTAD DE MEDICINA



CURSO DE POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA

Alteraciones renales en el dengue
Monografía

Dra. Daiana María Correa Recalde

2014

Dedicatoria

A mi familia

Agradecimientos

A Dios por darme la vida, la libertad, mis capacidades y debilidades.

Mis padres, por ser el apoyo diario, permitirme llegar a este nivel de profesional y el amor impagable que siempre me brindaron.

Al Dr. Real, tutor de esta monografía, con quien, a pesar de ser el Jefe del Departamento de Medicina Interna, tuve la oportunidad de llevar a cabo la atención e investigación de los pacientes afectados por el virus del dengue durante la epidemia y a quien admiro como persona y profesional.

Al Dr. Luis Ramírez, mi primer jefe en la especialidad, quien tuvo la paciencia de iniciarme en esta difícil tarea y estimularme a mantenerme y culminar a pesar de los momentos difíciles. "Más que residencia es resistencia".

El Dr. Crescencio Fabio, un gran hombre como gran médico, un maestro.

La Dra. Patricia Sobarzo, a quien conocí en el Servicio de Cuidados Intensivos como jefa, una gran persona con quien compartí muy lindos momentos.

Los demás jefes del Dpto. de Medicina Interna, quienes todos los días nos brindan sus conocimientos y sus experiencias, piezas fundamentales en nuestra labor de médico internistas.

Mis compañeros, que son como hermanos, ya que pasamos las mismas dificultades así como ratos felices generando lazos inolvidables.

A los pacientes que sin saberlo son los más valiosos en la vida de un residente, de quienes aprendemos, con quienes convivimos y algunas veces a quienes lloramos.

INDICE

Introducción	1
Objetivos	52
Material y métodos	52
Resultados	53
Discusión	57
Conclusiones	61
Referencias bibliográficas	62

INTRODUCCION

El dengue es una enfermedad viral febril aguda, infecciosa, sistémica, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, con diferentes presentaciones clínicas y con evolución clínica impredecible ⁽¹⁾. Se la describe como la principal enfermedad viral transmitida por artrópodos ⁽²⁾ en áreas tropicales y subtropicales. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, por lo que es considerada hoy en día como una enfermedad infecciosa emergente ⁽³⁾ se ha convertido en uno de los problemas más serios de salud pública acompañado con el incremento de la morbilidad ⁽⁴⁾.

Es extensamente aceptado como una enfermedad inmunopatogénica. Desde esta perspectiva, la patogénesis del dengue puede explicarse por varias hipótesis implicadas en los factores inmunitarios, incluyendo: 1- aumento de la infección viral mediante anticuerpos de reacción cruzada, 2- activación de la memoria de células T de reacción cruzada, 3- acción de citocinas y 4- activación del complemento ⁽⁵⁾.

Se considera que la población mundial en riesgo de contraer dengue supera los 2 000 millones de personas y es la décima causa de muerte debida a enfermedades infecciosas ⁽⁶⁾.

En el 2005, el dengue fue la enfermedad vírica atribuida a un mosquito que más afectó a los seres humanos; su distribución global es comparable con la distribución del paludismo. Se calcula que 2,5 mil millones de personas viven en áreas expuestas al riesgo de transmisión epidémica. Todos los años se registran decenas de millones de casos de dengue y, dependiendo del año, hasta cientos de miles de casos de dengue hemorrágico. La tasa de mortalidad del dengue hemorrágico en la mayoría de los países es 5%, pero este porcentaje puede reducirse a menos del 1% con el tratamiento adecuado. La mayoría de los casos mortales se dan entre niños y adultos jóvenes ⁽⁷⁾.

El aumento de casos de dengue con manifestaciones atípicas, como miocarditis, encefalitis, hepatitis o afectación renal, sugiere cambios en el perfil de la enfermedad que podrían deberse a cambios del tropismo del virus; esto último muestra la necesidad de conocer más sobre el virus y los posibles

mecanismos que está utilizando para infectar diferentes tipos celulares o diferentes tejidos ⁽²⁾.

Historia

Es una afectación antigua, el primer registro de una enfermedad clínicamente compatible está descrito en una enciclopedia médica china en 992. Con la expansión industrial y transporte en los siglos 18 y 19 además de las migraciones y la mayor urbanización crearon las condiciones ideales para el vector, expandiendo la infección a nuevas áreas, como la dispersión de un nuevo serotipo en una población susceptible se realizaba a través de viajes en barcos había gran intervalo entre las epidemias (10 – 40 años). Las primeras epidemias de dengue reportadas datan de 1779-1780 en Asia, África y América del Norte. La ocurrencia casi simultánea de los brotes en tres continentes indica que estos virus y el mosquito vector que los transporta han estado ampliamente distribuidos en las áreas tropicales durante más de 200 años. Durante gran parte de este tiempo, se pensaba que el dengue era una enfermedad leve y no mortal, que afectaba a las personas que visitaban las áreas tropicales ^{(3) (7)}.

Como consecuencia de la II Guerra Mundial, una rápida urbanización en el sureste de Asia condujo a un incremento en la transmisión e hiperendemicidad generando la primera gran epidemia, de la forma severa y fatal, el dengue hemorrágico, la cual se dio en los años 1950, pero para 1975 se había convertido en una causa frecuente de hospitalización y muerte entre los niños de muchos países de la región. En los últimos 25 años del siglo XX ocurrió una expansión de la epidemia del dengue facilitado por una improvisada urbanización en los países en vías de desarrollo tropicales, medios de transporte modernos, falta de control efectivo del mosquito transmisor, y la globalización ⁽³⁾.

Dengue en América

La aparición del dengue y del dengue hemorrágico ha representado un problema importante de salud pública de proporciones alarmantes en el continente americano ⁽⁷⁾.

Para prevenir la fiebre amarilla, también transmitida por el *A. aegypti*, la Organización Panamericana de la Salud emprendió una campaña que erradicó, en los años 1950 y 1960, a este vector en la mayoría de los países de Centroamérica y Suramérica presentándose el dengue solamente de manera esporádica en algunas islas del Caribe durante ese período. Este programa fue discontinuado oficialmente en Estados Unidos en 1970 y se debilitó gradualmente en otras partes, por lo cual el mosquito comenzó a infectar nuevamente a países en los cuales había sido erradicado. En consecuencia, la distribución geográfica del *A. aegypti* en el 2002 fue mucho más amplia que en los años anteriores al programa de erradicación, ⁽⁷⁾

En 1970, solo el virus DENV-2 estaba presente en América, aun cuando es probable que el DENV-3 haya tenido una distribución puntual en Colombia y Puerto Rico. En 1977 se introdujo a la región el DENV-1, el cual causó grandes epidemias por un período de 16 años. El DENV-4 se introdujo en 1981 y causó epidemias generalizadas de características similares. Asimismo, en 1981, una nueva cepa del DENV-2 proveniente del Sureste Asiático, causó una epidemia de dengue hemorrágico de proporciones considerables en Cuba, propagándose rápidamente por la región y ha causado brotes de dengue hemorrágico en Venezuela, Colombia, Brasil, Guyana Francesa, Surinam y Puerto Rico. Para el año 2003, 24 países de la región americana habían reportado casos de dengue hemorrágico confirmados; en la actualidad, el dengue hemorrágico es endémico en muchos de estos países. ⁽⁷⁾

El virus DENV-3 reapareció en el continente americano tras una ausencia de 16 años. Este serotipo se detectó por primera vez en asociación con una epidemia de dengue y dengue hemorrágico en Nicaragua, en 1994. De manera casi simultánea se confirmó la presencia del DENV-3 en Panamá y, a principios de 1995, en Costa Rica. ⁽⁷⁾

Los datos sobre la secuencia genética de la envoltura del virus de las cepas DENV-3 aisladas en Panamá y Nicaragua han mostrado que esta nueva cepa americana del virus DENV-3 probablemente vino de Asia pues es genéticamente distinta de la cepa DENV-3 que se había detectado previamente en el continente americano, pero es idéntica al serotipo de virus DENV-3 que

causó epidemias de dengue hemorrágico de grandes proporciones en Sri Lanka y la India, en los años 1980. Según parece indicar el descubrimiento de una nueva cepa de DENV-3 y la susceptibilidad de la población en las regiones tropicales americanas a esta cepa, el DENV-3 se propagó rápidamente en toda la región y causó grandes epidemias de dengue y dengue hemorrágico en América Central en 1995. ⁽³⁾

Durante las últimas décadas, en Las América se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue, especialmente en Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela y Paraguay. ⁽³⁾

La situación epidemiológica del dengue sigue siendo de alta complejidad en la región y en el mundo, lo que obliga a redoblar los esfuerzos para la implementación de una estrategia de gestión integrada y dar respuesta adecuada. ⁽³⁾

En el período del 2001 al 2006 se notificaron 3.419.919 casos de dengue, incluidos 79.664 casos de dengue hemorrágico y 982 defunciones en las Américas, con una tasa de letalidad de 1,2 % y la circulación de los 4 serotipos, lo que aumenta el riesgo de aparición de las formas más graves de la enfermedad. ⁽³⁾

Los países con tasas de incidencia por 100.000 habitantes, más elevadas hasta septiembre del 2007 en Centroamérica y el Caribe son: Guyana Francesa 1.731,76; Guadalupe 898,84; Costa Rica 585,17 y Honduras 360,61. ⁽³⁾

En el Caribe se reportaron del 2001 al 2006, 137.164 casos de dengue, incluyendo 1.674 casos de dengue hemorrágico y 220 muertos. En el 2007, el Caribe informa 17.918 casos de dengue, lo que representa 2,84 % de todos los casos en la región. Para el dengue hemorrágico hay 143 casos registrados y 26 muertes, de los cuales el 96% ocurrieron en República Dominicana. Esta última continúa siendo uno de los países más afectados por la mortalidad por dengue con 25 fallecidos hasta septiembre del 2007, sin embargo, hubo una reducción con respecto a años anteriores puesto que en el 2006 República Dominicana

reportó 53 defunciones. La tasa de letalidad por dengue es alta en el Caribe alcanzando el 18,8%.⁽³⁾

Dengue en Paraguay

La primera y extensa epidemia de Dengue registrada en Paraguay ocurrió entre 1988 y 1989, con circulación de DENV-1 y un total de 41.990 casos en todo el territorio. Desde 1989 hasta noviembre de 1998, oficialmente no se reportaron casos⁽⁸⁾

La creciente endemicidad de dengue con la circulación de varios serotipos en toda la región de las Américas se reflejó en nuestro país en 1999 con 1.164 casos en el primer semestre.⁽⁸⁾

En el 2000, se registraron 24.282 casos, inicialmente en Asunción y sus alrededores, extendiéndose a varios departamentos del país, sobre todo municipios fronterizos como Ciudad del Este, Horqueta, Pedro Juan Caballero y Encarnación. Se identificó DENV-1 como el serotipo circulante.⁽⁸⁾

En el 2001, se registraron 38 casos donde el 78% (30 casos) se concentró en Asunción. Por primera vez se detectó la circulación de DENV-2 durante este brote, que se extendió hasta finales del mes de junio del mismo año.⁽⁸⁾

En 2002, se registraron 132 casos. Se determinó la circulación de los serotipos DENV-1 y DENV-3.⁽⁸⁾

En 2003, se presentaron 137 casos confirmados concentrándose en el Departamento Central, 48% (66 casos). También se registraron casos en varios departamentos: Amambay con 33 casos (24%); Paraguarí con 22 casos (16%). Se registraron casos importados en Alto Paraná (6 casos), Asunción (6 casos), San Pedro y Cordillera (un caso). El serotipo circulante fue DENV-3, excepto en Canendiyú, DENV-1.⁽⁸⁾

Para el 2004, se notificaron 757 casos de los cuales el 15% (12 casos) fueron positivos a DEN-3. Se registró una tasa de incidencia de 13,3 casos por 100.000 habitantes, afectando a la población menor de 24 años (47%) y entre 25 y 50 años (38%).⁽⁸⁾

En el año 2005 se diagnosticaron un total de 155 casos sospechosos, provenientes en su mayoría de las zonas fronterizas de los departamentos Amambay 26 casos (16%) y Alto Paraná 56 casos (36%) y en los Departamentos Central 29 casos (18,7%) y Asunción 24 casos (15%), siendo responsable el DENV-2. Hay que destacar que el brote se inició a finales del período de verano, diferente al patrón registrado en años anteriores. ⁽⁸⁾

La epidemia 2008 – 2009 se inició en el mes de diciembre de 2008. Setenta y tres distritos fueron afectados por la transmisión de virus dengue, lo que representa el 32% de distritos del país ⁽⁸⁾.

Incremento de casos se dio a finales del 2012, situación que no se observaba en años anteriores con mayor número de hospitalizaciones, en el grupo de 25 a 39 años (2013) y mayor incidencia en el grupo de 15 a 19 años (2013). ⁽¹⁾

Tanto en los años 2010, 2011 y 2012, la mayor cantidad de casos se sitúa desde el 1 de enero hasta el 30 de junio, es decir, en el primer semestre del año. ⁽⁸⁾ El incremento de los casos se ve ya desde la semana 40/41 del año 2012, situación que no se observaba en años anteriores. ⁽⁸⁾

Por departamentos, el número de casos se fue incrementando: 110 casos en el 2008, con una tasa de 1,8 por 100 mil habitantes. En el 2009, 6.000 casos, con una incidencia del 96,1 por 100 mil habitantes. En el año 2010, 20.000 casos, con una incidencia global de 310 por 100 mil habitantes. En el 2011, una incidencia de 728 por 100 mil habitantes, con 47 mil casos reportados. En el 2012, 528 por 100 mil habitantes. En el 2013, una incidencia de 2.142 hasta junio (Asunción, Departamento Central y Alto Paraná). Según el número de casos reportados hasta la semana 1, se maneja un total de 148.742 casos notificados, 125.586 confirmados, 12.000 diagnosticados por laboratorio, 1.800 casos sospechosos y 4.800 casos descartados, con circulación de los serotipos 1, 2 y 4⁽²⁾.

La mayor incidencia estaba concentrada en la capital y el Departamento Central al inicio de la última epidemia, así como el Departamento de Presidente Hayes. ⁽⁸⁾

Por otra parte, el mayor número de hospitalizaciones se vio con el grupo etario de 25 a 39 años, seguido por el grupo de más de 60 años. Pero la mayor incidencia de la enfermedad se dio en el grupo etario de 15 a 19 años: ⁽¹⁾

En cuanto a las cifras de pacientes con dengue grave por año, en el 2010 se hospitalizaron 1.237 pacientes, de los cuales, 29 pacientes fueron graves. En el 2011, los pacientes hospitalizados fueron 5.466, 100 graves. En el 2012, de 6.000 hospitalizados, 119 fueron casos graves. En el 2013 se registraron 20.441 casos, con 1.870 casos graves. En cuanto a la mortalidad registrada, en el 2013 se confirmaron 72 casos y existen 31 casos que están siendo estudiados. ⁽⁹⁾

En abril de 2014 La Organización Mundial de la Salud reconoció al Paraguay por lograr el corte epidémico del dengue. ⁽¹⁰⁾

El virus

El virus del dengue es un arbovirus ("arbo" acrónimo del inglés arthropod-borne, transportado por artrópodos) y pertenece al género de Flavivirus familia Flaviviridae, un grupo de más de 68 agentes virales agrupados por su relación serológica y por la determinación de secuencias genómicas, al menos 30 de estos virus causan enfermedad en los humanos. ⁽⁶⁾

La familia Flaviviridae agrupa virus ARN de cadena simple en sentido positivo que se multiplican en células de vertebrados y de insectos vectores. Esta familia está representada por tres géneros: Flavivirus (lt flavus, amarillo), Pestivirus (lt pestis, peste, plaga) y virus hepatitis C (gr hepato, hígado; también conocidos como hepatacivirus). ⁽⁶⁾

El grupo virus dengue está clásicamente representado por 4 serotipos (o subespecies): Virus Dengue 1, Virus Dengue 2, Virus Dengue 3 y Virus Dengue 4; los cuales exhiben características antigénicas y serología diferentes, y además pueden presentar variantes genéticas (genotipos y topotipos) dentro de un mismo serotipo relacionadas con la virulencia y la procedencia geográfica de la cepa. ⁽⁶⁾

A finales de octubre de 2013 sale a luz la identificación del 5^{to} subtipo descubierto por investigadores, luego de 50 años de mantenerse como 4 los serotipos productores de la enfermedad. Este hallazgo se produjo durante unos exámenes de muestras de virus que fueron colectados durante un brote en Malasia en el 2007. El descubrimiento fue presentado por Nikos Vasilakis, PhD, principal autor del estudio y virólogo de la University of Texas Medical Branch en Gavelston. El análisis sugiere que este virus fue diferente de los 4 serotipos vigentes y que en los estudios de secuenciación el mismo es filogenéticamente distinto. Pruebas en monos hallaron que este virus provoca anticuerpos diferentes que los producidos por los otros serotipos. Hasta ahora el nuevo subtipo ha sido implicado en un solo brote en humanos ocurrido en el estado de Sarawak de Malaysia, donde pudo haber estado circulando en macacos que viven en el bosque. ⁽¹¹⁾

Las propiedades inmunológicas y antigénicas están dadas por los antígenos estructurales (P,M,E) y no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). ⁽¹²⁾

Se ha descrito una homología de secuencia de aproximadamente 70% entre los diferentes serotipos de dengue, siendo dicha homología mayor entre los serotipos 1, 2, y 3. Tanto la presentación clínica de dengue clásico como el dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue son causados por todos los serotipos ⁽³⁾.

También se ha demostrado la presencia de varias poblaciones virales en un mismo huésped y puede darse recombinación entre cepas, probablemente en razón a la circulación simultánea de genotipos diferentes de un serotipo en un mismo huésped. ⁽³⁾

Pudiera pensarse que la diversidad genética de este virus del dengue puede inducir a la aparición de cepas que se replican más rápidamente o son más patógenas. ⁽³⁾

Es un virus icosaédrico de 50 nm aproximadamente, conformado por una membrana lipídica (obtenida de las células del huésped) sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. El interior del virus contiene

el complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral que consiste en una única hebra de ARN de sentido positivo que codifica para un polipéptido único que contiene tanto las proteínas estructurales que harán parte de la partícula viral, como las no estructurales que intervienen durante los procesos de ensamblaje y replicación del ARN genómico, entre otras. ⁽²⁾

El genoma RNA es una poliproteína consistente en tres proteínas estructurales (proteína C core, proteína M membrana y proteína capsular E) y siete proteínas no estructurales. (NS1 a NS5) ⁽¹³⁾.

Proteínas estructurales: Proteína C. Proteína de la cápside, core o cubierta, pesa 11 kDa. Su estructura secundaria consiste en cuatro hélices alfa que cumplen diferentes funciones: las hélices 3 y 4 son hidrofóbicas y anclan la proteína a la membrana del retículo endoplasmático. La hélice 1 posee aminoácidos de carácter básico que se asocian y se unen fuertemente al ARN recién sintetizado, de esta forma se forma el complejo riboproteico o nucleocápside que protege al ARN viral de la degradación y promueve la organización del ARN en el interior de la partícula viral en formación. La nucleocápside se estabiliza por la interacción de varios homodímeros antiparalelos de la proteína C, que rodean con gran afinidad y especificidad a la hebra de ARN viral. ⁽²⁾. La hélice 2 es muy hidrofóbica e interviene durante el ensamblaje de la ribonucleoproteína y de la partícula viral. En el primer caso, actúa como una bisagra que favorece el acercamiento del ARN viral al resto de la proteína C anclada en la membrana del retículo endoplasmático. Por otro lado, recluta pequeñas gotas lipídicas que promueven la formación de la partícula viral. Además, la proteína de la cápside anclada en el retículo endoplasmático interactúa con las proteínas precursoras de membrana y de envoltura, para favorecer y completar el ensamblaje de las partículas virales. ⁽²⁾

Proteína precursora de membrana (prM) y proteína de membrana (M): la proteína precursora de membrana (prM) tiene un peso de 26 kDa y está presente en los viriones inmaduros y junto con la proteína M, participa fundamentalmente en el proceso de maduración de la partícula viral. La prM es procesada después de la transducción por la proteasa celular furina, que la

divide en dos y genera, por un lado el péptido pr y por otro, la proteína M, que queda con un peso molecular de 8 kDa. ⁽²⁾

La proteína tiene dos dominios transmembrana y un ectodominio de 40 aminoácidos. Este último, según lo descrito por Catteau et al., puede inducir apoptosis en diferentes líneas celulares tumorales. Con el fin de precisar la región del ectodominio que induce apoptosis, estos investigadores identificaron un péptido de nueve aminoácidos que corresponde a los residuos 32 al 40 del dominio externo, que fue llamado ApoptoM, como el responsable de inducir la muerte de las células. La señal pro-apoptótica de ApoptoM se induce solamente cuando este dominio es transportado por la ruta secretoria de la célula y se puede inhibir cuando el ectodominio se ancla al retículo endoplásmico o cuando se le adiciona el péptido señal KDEL, que marca a las proteínas para ser devueltas al retículo endoplásmico. Estos resultados sugieren que el péptido ApoptoM de la proteína M podría estar involucrado en la muerte celular y el daño tisular sufrido durante la infección. ⁽²⁾

Proteína de envoltura E: Tiene un peso molecular de 50 kDa, posee tres dominios denominados I, II y III, y se distribuye sobre la superficie del virus, formando complejos homodiméricos de tipo cabeza-cola. Los dominios II y III son determinantes para las interacciones entre el virus y los receptores de las células vulnerables. Por otra parte la glucoproteína E es el principal inmunógeno del virus, por lo tanto estimula la respuesta inmune del individuo e induce la producción de anticuerpos neutralizadores. La importancia funcional de la proteína E radica en que es la única proteína viral que interactúa con las moléculas receptoras de la membrana plasmática de las células vulnerables que favorecen la endocitosis del virus. Por lo tanto las mutaciones y modificaciones posteriores a la transducción que sufre esta proteína en cada ciclo de replicación pueden afectar directamente la eficiencia de la replicación, la virulencia y el tropismo del virus del DENV, al igual que puede regular el establecimiento y el control de la infección por parte del sistema inmunitario. ⁽²⁾

Proteínas no estructurales: La función o funciones de las proteínas no estructurales se han definido parcialmente. ⁽²⁾ no forma parte del virión pero que se libera de las células infectadas por el dengue. ⁽¹³⁾

La proteína NS1 es una glicoproteína de 46 Kda (353 o 354 aminoácidos) que forma dímeros o hexámeros asociados a balsas lipídicas de la membrana plasmática, también se puede hallar soluble en el citoplasma y en el espacio extracelular, por esta razón, puede estimular el sistema inmunitario. ⁽²⁾ Los anticuerpos contra NS1 podrían causar disfunción endotelial por reacción cruzada a las proteínas del huésped y al endotelio. Así mismo puede ser un modulador en la vía del complemento y proteger al virus de la acción neutralizadora del mismo. ⁽¹³⁾

La NS2A (22 kDa) in vitro promueve el ensamblaje y la replicación viral. Al parecer, la NS2A coordina de un modo aún no muy bien definido, si el ARN genómico producido en cada ciclo de replicación se utiliza como nueva plantilla para generar las formas replicativas y los intermediarios replicativos o si se asocia dentro de la nucleocápside durante el ensamblaje viral. ⁽²⁾

La proteína NS2B: (14 kDa) posee una región hidrofóbica que ancla a la membrana del retículo endoplásmico el complejo NS2B/NS3 y luego por un procesamiento proteolítico, un pequeño dominio hidrofílico de NS2B recién liberado interactúa con el dominio proteasa de la proteína NS3 para actuar como cofactor de ésta. ⁽²⁾

La proteína NS3 (70kDa) es una proteína bipartita que posee en el extremo N terminal un dominio proteasa similar a la tripsina (NS3pro) y en el extremo C terminal un dominio con diferentes actividades enzimáticas que actúa como trifosfatasa de nucleótidos estimulada por ARN (NTPase) y como helicasa del ARN (NS3Hel) ambas funciones son indispensables en la replicación viral. El dominio NS3Pro actúa hidrolizando los complejos NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A y NS4B/NS5 del polipéptido. Como se comentó la función del dominio NS3Pro, depende de su asociación con la proteína NS2B, que le confiere estabilidad durante su actividad proteolítica, mientras que la función helicasa permanece inhibida. ⁽²⁾

Más recientemente, se encontró que la proteína NS3, es la encargada de generar el ambiente lipídico apropiado alrededor del retículo endoplasmático al reclutar enzimas celulares de la vía de síntesis de lípidos (Fatty Acid Synthase), lo cual garantiza el inicio del ensamblaje. ⁽²⁾

Además se ha sugerido que la proteína NS3 puede participar durante los procesos de ensamblaje y de transporte intracelular de los flavivirus. La otra función es la de actuar como helicasa (NS3Hel), desenrollando las estructuras secundarias que se forman en el extremo 3' del ARN viral, para favorecer la unión de la polimerasa NS5 sobre el ARN y dar inicio a la replicación. ⁽²⁾

Proteína NS5 es la más conservada entre todos los flavivirus. Es multifuncional, el extremo N terminal posee actividad enzimática de metiltransferasa y guanidiltransferasa, responsable del *capping* y la metilación del extremo 5' del ARN genómico, mientras que, en el extremo C-terminal, se ubica el dominio de ARN polimerasa dependiente de ARN. Por lo tanto, actúa como la única polimerasa durante la replicación y transcripción virales. Aunque estos procesos suceden exclusivamente en el citoplasma de la célula infectada, se ha identificado una señal de localización nuclear en la proteína NS5 que facilita su importación al núcleo; sin embargo, la razón y la función de la NS5 en el núcleo no se conocen. ⁽²⁾

Ciclo viral intracelular

Entrada, fusión y desnudación de la partícula

La entrada del virus en células mamíferas y en las de mosquito se inicia con el acercamiento del DENV a la superficie de la célula; luego, la proteína E interactúa con proteínas o proteoglicanos de la membrana celular que median la unión y la posterior endocitosis del virus. ⁽²⁾

Experimentalmente, se ha demostrado que el dominio III de la proteína E interactúa con el receptor para laminina LAMR1, la proteína de adhesión celular ICAM-3 o DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Non-integrin, CD209) y con proteoglicanos como el heparán sulfato, entre otras moléculas. ⁽²⁾

La participación de la proteína DC-SIGN en la adsorción de DENV fue demostrada por Tassaneeritthep et al. tras transfectar una población de células dendríticas resistentes a la infección, las cuales, cuando expresaron

establemente el receptor, se volvieron vulnerables a la infección con los cuatro serotipos de DENV. Tio et al. (2005) demostraron que el receptor para laminina LAMR1 interactúa específicamente con la proteína E de los serotipos 1, 2 y 3 de DENV, lo cual sugiere que esta proteína es un posible receptor viral. Estos hallazgos indicarían que, dependiendo del tipo celular, los diferentes serotipos virales pueden utilizar diferentes moléculas receptoras. ⁽²⁾

Por otro lado, se ha demostrado que, para favorecer la entrada del virus a las células, participan los glucosaminoglucanos o proteoglucanos presentes en la matriz extracelular o que están asociados a las proteínas de superficie de las células. Estos por su alta carga negativa, pueden actuar como un receptor primario para favorecer el acercamiento de las partículas virales a la superficie celular y, una vez establecido este acercamiento, facilitarían la interacción de la proteína E con proteínas de la superficie para favorecer la endocitosis del virus. ⁽²⁾

La participación de un correceptor para la infección por DENV, podría explicar por qué este virus puede infectar diferentes tipos celulares, pues este mecanismo le permitiría al virus interactuar inicialmente con el heparán sulfato presente en casi todos los tipos celulares y luego asociarse con un receptor, que promueva la endocitosis. Este último evento depende de las clatrin. ⁽²⁾

Luego, la vesícula endocítica se transforma en un endosoma temprano y posteriormente en un endosoma tardío, el cual se fusiona con un lisosoma que acidifica el pH de la vesícula. El cambio de pH induce los cambios de conformación del dominio II de la proteína E, que favorecen la exposición y el anclaje inmediato del péptido de fusión a la membrana de la vesícula, lo que conlleva finalmente a la liberación de la nucleocápside al citoplasma. ⁽²⁾

Replicación del ARN viral

Cuando la nucleocápside libere en el citoplasma, se inician la traducción y replicación del ARN. El ARN genómico viral del DENV es monocatenario de sentido positivo, con un único marco de lectura que traduce un polipéptido completo, el cual es procesado en el retículo endoplásmico por proteasas celulares y la actividad NS3pro, que libera de forma ordenada a las tres

proteínas estructurales y las siete proteínas no estructurales encargadas de la replicación del genoma y el ensamblaje viral ⁽²⁾

La replicación del ARN viral no está totalmente entendido; sin embargo, in vitro se han detectado tres especies de ARN, denominadas ARN de 20S, 20/28S y 40S, según el valor del coeficiente de sedimentación. Los ARN de 20S conocidos como formas de replicación, no son degradados por las ARNasas y están constituidos por dos cadenas de ARN cada una con polaridad contraria (negativa y positiva). La existencia de las formas de replicación sugiere que estas formas incluyen los intermediarios negativos que actúan como plantilla para la generación de los ARN de sentido positivo. El otro tipo de ARN, los ARN heterogéneos de 20 a 28S, son denominados intermediarios de replicación y corresponden a hebras de ARN de sentido positivo en proceso de elongación. ⁽²⁾

Por último, los ARN de 40S pueden ser degradados por ARNasas y, al parecer, es el ARN genómico encontrado en los virus ensamblados; por lo tanto, estos ARN pueden ser utilizados para la traducción proteica o para conformar, junto con proteína C la ribonucleoproteína, los nuevos viriones ⁽²⁾.

Durante la traducción, el polipéptido recién sintetizado es acompañado por las proteínas chaperonas BiP, calnexina y calreticulina; luego, cada una de las proteínas virales se organiza en la membrana del retículo endoplásmico y es procesada por proteasas como la furina, la signalasa o la NS3Pro, para finalmente ser modificadas después de la transducción (plegamiento y glucosilación). ⁽²⁾

Ensamblaje, maduración y liberación del DENV

Por microscopía electrónica y criomicroscopía, se ha sugerido que el proceso de ensamblaje de las partículas del DENV sucede en distensiones del retículo endoplásmico denominadas membranas “convolutas” (convolute), donde ocurre de forma simultánea la traducción de la proteína y el ensamblaje del virus. ⁽²⁾

El ensamblaje comienza con la formación de la nucleocápside gracias a la interacción del ARN genómico y la proteína C en presencia de pequeñas

gotas de lípidos; luego se asocian las proteínas prM/M y E, que deben estar inmersas en la membrana del retículo endoplásmico. Posteriormente, suceden dos etapas de maduración de la partícula viral. Primero se organizan de forma heterodimérica las proteínas prM/M y E, en donde la primera recubre a la segunda; este recubrimiento le confiere un aspecto rugoso a la superficie del virus cuando se observa por microscopía electrónica. ⁽²⁾

En el segundo paso, esta partícula inmadura transita desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi, donde se inicia la segunda etapa de maduración. En esta última etapa, los cambios de conformación y de rotación de la proteína E generan homotrimeros antiparalelos de la misma, lo que le da una apariencia lisa a la superficie del virus. Por último, un nuevo procesamiento proteolítico sobre la proteína prM/M por la proteasa furina, independiza el péptido pr y la proteína M. Esta nueva modificación estabiliza los homotrimeros de E y mantiene unido al péptido pr. Finalmente, cuando el virus es liberado, el pH neutro del espacio extracitoplásmico induce el desprendimiento del péptido pr y la proteína E adquiere la conformación final que puede ser reconocida por las moléculas receptoras de la célula sensible e iniciar un nuevo ciclo de infección en otra célula ⁽²⁾

El vector

Los vectores transmisores del virus del dengue son los mosquitos hembras del género *Aedes*, subespecies *Aegypti* y *albopictus*, pertenecientes a la familia *Culicidae*. ⁽¹²⁾ caracterizados actualmente en el subgénero *Stegomyia*. En otras zonas del planeta hay otras especies vectoras. ⁽³⁾

Es originario de África de la región etiópica donde es una especie silvestre, con distribución cosmopolita dentro de los límites de las latitudes 45 N y 35 S ⁽³⁾.

Se caracterizan por preferir lugares con climas cálidos (de 15 a 40 grados C) y con niveles de precipitación pluvial moderados y altos, en los que se generan condiciones ambientales favorables para su reproducción. ⁽¹²⁾

Es un efectivo vector de diversas arbovirosis, pero su mayor importancia epidemiológica está ligada a su papel como transmisor de fiebre amarilla y, con mayor actualidad, de chikungunya, y dengue motiva con esta última enfermedad una de las grandes problemáticas de salud pública mundial, con alta morbilidad capaz de bloquear las actividades de ciudades y países en picos epidémicos de esta enfermedad viral. ⁽¹²⁾

Aedes aegypti es un ejemplo de adaptación de una especie de mosquito al ámbito humano, con criaderos, hábitat, fuente de alimentación, desplazamientos activos y pasivos ligados al ámbito domiciliario. Un desafío para el control y la vigilancia epidemiológica del siglo XXI. ⁽¹⁴⁾

Entre 1948 y 1972 el *A. aegypti* fue erradicado en 21 países del continente. En 1997, prácticamente todos los países de América se encontraban reinfestados, incluido el Sur de los Estados Unidos de Norteamérica; y han ocurrido numerosas epidemias de dengue y de dengue hemorrágico en la región. ⁽¹⁵⁾

Los mosquitos hembras son hematófagos y requieren consumir la sangre de vertebrados para llevar a cabo la ovogénesis y la producción de huevos viables. Viven dentro o alrededor de las áreas habitacionales y suele picar en las primeras horas de la mañana y por la tarde. Por lo general depositan sus huevecillos en agua estancada. ⁽¹²⁾

Ciclo biológico: La mayor parte de cada postura (hasta 500 huevos por hembra) es de eclosión rápida. Un porcentaje reducido constituye los llamados huevos resistentes, inactivos o residuales, capaces de largas sobrevidas (estado de diapausa). Inicialmente son de color blanco, luego negros con el desarrollo del embrión, que evoluciona en óptimas condiciones de temperatura y humedad en un lapso de 2 a 3 días. Los huevos son capaces de resistir desecación y temperaturas extremas con sobrevidas de siete meses a un año o más y eclosionan tras unos 4 días de humedad. ⁽³⁾

Las larvas que emergen inician un ciclo de cuatro estados larvarios (tres mudas), de un largo de 1 mm a los 6 o 7 mm finales. Su desarrollo se completa en condiciones favorables de nutrición y con temperaturas de 25 a 29°C, en 5 a 7 días. Están dotadas de movimientos verticales, entre fondo y superficie, se

disponen en forma de ese (S) durante los mismos. Son incapaces de resistir temperaturas extremas, impidiéndose a menos de 13°C su pasaje a estadio pupal. Se alimentan del zoo y fitoplancton de los recipientes que habitan. ⁽³⁾

Pupa: presenta coloración oscura, aspecto de coma, con 2 segmentos: cefalotórax y abdomen. Es móvil, no se alimenta. Entre 28° y 32°C completa su desarrollo hasta la emergencia del adulto en 1 a 3 días. Las variaciones extremas de temperatura pueden dilatar este período. ⁽³⁾

Adulto: El adulto emergente es de color negro. Diseños blanco-plateados formados por escamas claras que se disponen simulando la forma de una "lira", en el dorso del tórax. Anillado blanco y negro característico a nivel de tarsos, tibia y fémures de las patas. ⁽³⁾. El ciclo de huevo a adulto se completa en óptimas condiciones de temperatura y alimentación, en 10 días. Es infectante para dengue 8 a 20 días luego de la alimentación contaminante. ⁽³⁾

Los adultos pueden permanecer vivos en el laboratorio durante meses y en la naturaleza pocas semanas, tres aproximadamente. Con una mortalidad diaria de 10 %, la mitad de los mosquitos morirán durante la primera semana y 95 % en el primer mes. ⁽³⁾

La estrecha relación de estos mosquitos con las personas permite la transmisión y la dispersión de la enfermedad. ⁽¹²⁾ El tiempo intrínseco de transmisibilidad corresponde al de la viremia de la persona infectada. Comienza un día antes del inicio de la fiebre y se extiende hasta el 6^{to.} u 8^{vo.} día de la enfermedad. ⁽³⁾

El virus se multiplica en el epitelio intestinal del mosquito hembra infectado, ganglios nerviosos, cuerpo graso y glándulas salivales. El mosquito permanece infectado y asintomático toda su vida, que puede ser de semanas o meses en condiciones de hibernación. Luego de 7 a 14 días "tiempo de incubación extrínseco" puede infectar al hombre por nueva picadura. ⁽³⁾

Transmisión

La circulación del DENV entre humanos y mosquitos se presenta cuando el mosquito se alimenta de la sangre de una persona virémica, favoreciendo la

infección de las células epiteliales de su intestino; luego, las partículas virales producidas en estas células, son liberadas al hemocele y hacia algunos órganos del mosquito, como las glándulas salivares, las cuales se convierten en órganos reservorios para el virus. ⁽²⁾ La infección en el humano se presenta cuando este mosquito pica nuevamente para alimentarse, liberando saliva y virus. ⁽²⁾ Ingresa a la célula por endocitosis y se replica en el citoplasma de la célula infectada. ⁽²⁾ Las causas que contribuyen a la propagación del dengue y dengue hemorrágico son el crecimiento demográfico, la urbanización y las deficiencias del saneamiento ambiental. ⁽²⁾

Fisiopatología

Una vez establecida la infección en el huésped, las células expresan como primera línea de defensa el interferón (IFN) de tipo I (α y β), que busca inhibir la replicación viral. Por otro lado, se inicia el proceso de presentación de antígenos mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de tipo I y II, lo que conlleva a que células como las NK (natural killer) ataquen a las células infectadas y liberen, junto a los linfocitos T, el IFN de tipo II (γ). Esta actividad es el fenómeno responsable del control de la infección, ya que se establece un estado antiviral mediado por IFN que evita la replicación del virus en las células infectadas o la infección de nuevas células. ⁽¹⁶⁾

Por otro lado, los linfocitos T desempeñan un papel preponderante en el establecimiento y control de la respuesta inmunitaria frente al virus. Tanto los linfocitos CD4+ como los CD8+ estimulados por diferentes citocinas, como el IFN (tipo I y II) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), se activan y secretan citocinas que pueden tener un carácter proinflamatorio o antiinflamatorio. ⁽¹⁶⁾

Entonces la infección viral induce apoptosis de linfocitos T en los primeros días de la infección que, de acuerdo a su intensidad, puede influir favorablemente en la desaparición del virus o puede provocar la lisis de grandes cantidades de esas células y disminuir transitoriamente la competencia inmunológica del paciente, así como provocar daños en otras células y tejidos del huésped, tales como los endotelios, hepatocitos, miocardiocitos, neuronas, células tubulares renales, y otras, lo cual podría explicar la afectación de muchos órganos durante esta infección ⁽¹⁶⁾.

La trombocitopenia se produce por destrucción de plaquetas en sangre periférica por un mecanismo inmuno-mediado. Los sangrados durante el dengue no están en relación directa con la intensidad de la trombocitopenia pues se producen por un conjunto de factores. Las causas de los sangrados en el dengue son múltiples, incluidos los vasculares y algunas alteraciones de la coagulación por acción cruzada de algunos anticuerpos antivirales contra el plasminógeno y otras proteínas, así como un desbalance entre los mecanismos de la coagulación y los de la fibrinólisis. ⁽¹⁶⁾

En resumen, esta respuesta inmunitaria es la que normalmente se presenta en los pacientes infectados por primera vez que logran resolver la infección; sin embargo, en los pacientes que sufren una nueva infección con un serotipo diferente al que causó la primera (frecuente en zonas endémicas donde circula más de un serotipo de DENV), ocurre un fenómeno que estimula y exacerba la respuesta inmunitaria del paciente, lo que aumenta las probabilidades de que desarrolle dengue grave, con manifestaciones hemorrágicas o sin ellas. ⁽¹⁶⁾

Síntomas

Se reconoce un espectro de manifestaciones de la enfermedad que va desde procesos asintomáticos hasta cuadros severos; es así como se definen diversas formas clínicas: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma, y el dengue grave donde se encuentran incluidos el síndrome de choque dengue y otras complicaciones del dengue como miocarditis, encefalitis, hepatitis las cuales se asocian con mayor mortalidad. ⁽¹⁷⁾

Durante la infección, el individuo puede presentar fiebre indiferenciada o, en otros casos, puede presentar un proceso generalizado de activación de la respuesta inmunitaria innata y adquirida, lo cual provoca la liberación de factores inflamatorios solubles que alteran la fisiología de los tejidos, principalmente el endotelio, conllevando al desarrollo de manifestaciones clínicas graves. ⁽²⁾

La primo infección puede presentar diversas manifestaciones o síndromes clínicos. En un extremo están los pacientes sanos y asintomáticos, seguidos

por aquellos que refieren un cuadro benigno de fiebre, inespecífico y limitado asociado a malestar general el cual puede o no presentar manifestaciones hemorrágicas menores, para culminar en el otro extremo del espectro clínico con las manifestaciones severas del dengue hemorrágico (DH) y de síndrome de choque por dengue (SCD).⁽³⁾

El período de incubación del virus del dengue dura comúnmente entre 4 a 7 días con un rango de variación de 3 a 14 días. Las formas asintomáticas, así como los cuadros de fiebre indiferenciada, usualmente se producen luego de una infección primaria, pero también pueden ocurrir durante una infección secundaria. Clínicamente estos últimos cuadros son indistinguibles de otras infecciones virales.⁽³⁾

Clásicamente es una enfermedad aguda febril asociada a cefalea severa, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, astenia, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y erupción cutánea de manera variable. Los síntomas respiratorios (tos, rinitis, faringitis) también pueden estar presentes.⁽³⁾

Se puede presentar un exantema generalizado o un moteado eritematoso coincidentemente con el período febril inicial. En algunos casos se describe un patrón eritematoso con áreas blanquecinas pálidas de piel normal que se ha denominado como "lagunas blancas en un mar rojizo". También se puede observar erupción cutánea de tipo máculopapular en el tronco, la cual se extiende hacia todo el cuerpo, puede ser pruriginosa y generalmente termina descamándose, aparece al comienzo de la fiebre o coincide con un segundo pico febril a los 3-5 días. Puede darse una erupción cutánea petequeal tardía, dispersa o confluyente, generalmente al final de la fase febril o después de esta y también ocurrir la combinación de estos tipos de erupción.⁽³⁾

Las manifestaciones hemorrágicas, aunque menos frecuentes, no son poco comunes y pueden variar de leves a severas. Algunos de los aspectos clínicos dependen fundamentalmente de la edad del paciente.⁽³⁾

Si bien el dengue clásico es usualmente benigno y autolimitado, se asocia con gran debilidad física y algunas veces con una convalecencia prolongada.⁽³⁾

La leucopenia a predominio de neutrófilos y una leve trombocitopenia son hallazgos usuales de laboratorio.⁽³⁾

A nivel de tejidos se observan lesiones de engrosamiento endotelial, edema e infiltración mononuclear en torno a los pequeños vasos.⁽³⁾

Dengue con signos de alarma

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad, o presentar deterioro clínico y manifestar signos de alarma. Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar⁽¹⁾.

Dolor abdominal intenso y continuo: debido a la gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal⁽¹⁾.

La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, lo cual provoca dolor abdominal de cualquier localización. Este dolor puede ser tan intenso como para simular cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico o infarto intestinal).⁽¹⁾

Vómitos persistentes: tres o más episodios en una hora, o cinco o más en seis horas. Impiden una adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente constituye un signo clínico de gravedad.⁽¹⁾

Acumulación de líquidos: puede manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta clínicamente, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como dengue grave.⁽¹⁾

Sangrado de mucosas: puede presentarse en encías, nariz, vagina, aparato digestivo (hematemesis, melena) o riñón (hematuria), vómitos con sangre, menstruación excesiva o sangrado vaginal.⁽¹⁾

Alteración del estado de conciencia: puede presentarse irritabilidad, inquietud, somnolencia o letargia, con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15. ⁽¹⁾

Hepatomegalia: el borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal. ⁽¹⁾

El aumento progresivo del hematocrito es concomitante con la disminución progresiva de las plaquetas menor a 100.000, al menos, en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente. ⁽¹⁾

El dengue hemorrágico se caracteriza por presentar un síndrome febril agudo continuo con fiebres altas de 38 a 40 °C que duran de 2 a 7 días, manifestaciones hemorrágicas de magnitud variables que incluyen petequias, equimosis, lesiones purpúricas, generalmente asociadas a los sitios de venopunción, gingivorragia, prueba del lazo o torniquete positiva, epistaxis, sangrado digestivo alto y bajo, menorragia, metrorragia, hematuria, y otros, generalmente ocurre alrededor del tercer a séptimo día de la enfermedad. ⁽³⁾

Laboratorialmente plaquetopenia $< 100.000 \text{ mm}^3$ y hemoconcentración marcada por una elevación del hematocrito $> 20\%$ o un decremento $< 20\%$ luego de la rehidratación tomando en cuenta el valor basal para la edad del paciente, así como otros signos de fuga plasmática como por ejemplo: ascitis, efusión pleural, disminución en la concentración de albúmina y otras proteínas séricas, entre otros. ⁽³⁾

El examen de orina es anormal, con leucocituria y hematuria, hay elevación de la creatinina y de la creatinfosfoquinasa (CPK), leucogramas normales con predominio de linfocitos en la fórmula diferencial, leucocitosis moderada o leucopenia con linfocitosis y linfocitos atípicos también son hallazgos descritos. ⁽³⁾

El SCD o "dengue shock" es la complicación más temida, el riesgo es significativamente más elevado durante una infección secundaria. Más del 95 % tienen como antecedente tener anticuerpos antidengue secundarios. ⁽³⁾

Dicho síndrome es definido como la existencia de un cuadro de dengue confirmado con manifestaciones agregadas de falla circulatoria tales como presión diferencial disminuida (20 mm de Hg o menos), hipotensión en relación con la edad, pulso rápido y débil, llenado capilar anómalo, cianosis, entre otros. Por lo general, casi inmediatamente al período de defervescencia de la fiebre o durante el mismo, el estado del enfermo se deteriora repentinamente con signos de debilidad profunda, inquietud o letargia intensa, palidez de la cara y a menudo diaforesis asociada a piel fría y húmeda, alteración del estado mental hasta llegar finalmente al shock franco.⁽³⁾

El shock suele instaurarse entre el tercer a octavo día de evolución de la enfermedad, por lo general al quinto día. La duración del shock es usualmente corta y el paciente puede morir dentro de las 8 a 24 h. La recuperación generalmente es rápida si se practica una terapia de sostén antishock adecuada antes de que el estado de shock se haya instaurado plenamente.⁽³⁾

Secuencia de los signos clínicos en el diagnóstico de las formas clínicas del dengue

Identificar la secuencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio es muy importante para diferenciar el dengue de otra enfermedad que pudiera tener semejantes alteraciones (leptospirosis, meningococemia, influenza, sepsis, abdomen agudo y otras) y, además, constituye la única posibilidad de detectar precozmente cual es el paciente de dengue que puede evolucionar o está evolucionando hacia la forma clínica grave de dengue hemorrágico y choque por dengue.⁽¹⁾

En los primeros días aparece exantema en un porcentaje variable de los pacientes; no se ha demostrado que el exantema sea un factor de pronóstico. Las cuales predominan al menos durante las primeras 48 horas de enfermedad pudiendo extenderse durante algunos días más en la que pudiéramos considerar como la etapa febril de la enfermedad, durante la cual no es posible conocer si el paciente va a permanecer con síntomas y signos de dengue clásico todo el tiempo y va a evolucionar a la curación espontánea o si es apenas el comienzo de un dengue grave, con choque y grandes sangrados.⁽¹⁾

Entre el 4º y 6º día (como período más frecuente pero no exclusivo de los enfermos que evolucionan al dengue grave, la fiebre desciende, el dolor abdominal se hace intenso y mantenido, se constata derrame pleural o ascítico, los vómitos aumentan en frecuencia y comienza la etapa crítica, el momento de mayor frecuencia de instalación del choque. También en esta etapa se hace evidente la hepatomegalia. La presencia de signos de alarma es muy característico del tránsito a esta etapa y anuncian complicaciones tales como el choque ⁽¹⁾.

El hematocrito comienza siendo normal y va ascendiendo y los estudios radiológicos de tórax o la ecografía abdominal muestran ascitis o derrame pleural derecho o bilateral. La máxima elevación del hematocrito coincide con el choque. El recuento plaquetario presenta descenso progresivo hasta llegar a las cifras más bajas durante el día del choque para después ascender rápidamente y normalizarse en pocos días. El choque se presenta con una frecuencia 4 ó 5 veces mayor en el momento de la caída de la fiebre o en las primeras 24 horas de la desaparición de ésta ⁽¹⁾.

Los signos de alarma que anuncian la inminencia del choque son la caída brusca de la temperatura a veces asociada a lipotimia. Estos signos identifican precozmente la existencia de una pérdida de líquidos hacia el espacio extravascular que, por tener un volumen exagerado y producirse de manera súbita, el paciente difícilmente podrá compensar o no podrá compensar por sí solo. Por tanto, indican el momento en el cual el paciente puede ser salvado si recibe tratamiento con soluciones hidroelectrolíticas en cantidades suficientes para reponer las pérdidas producidas por la extravasación de plasma, a veces agravada por pérdidas al exterior (sudoración, vómitos, diarreas). ⁽¹⁾

No tienen que estar presentes, de inicio, todos los signos clínicos de choque. Basta constatar el estrechamiento de la tensión arterial diferencial o presión del pulso (diferencia de 20 mm Hg o menos entre la presión sistólica y la diastólica), generalmente precedido por signos de inestabilidad hemodinámica (taquicardia, frialdad, llenado capilar enlentecido, entre otros). Por tanto, no es necesario esperar la hipotensión para diagnosticar choque ⁽¹⁾.

La mayoría de las veces estos signos tienen duración de algunas horas. Cuando el choque se hace prolongado o recurrente, o sea, se prolonga más de 12 ó 24 horas y excepcionalmente más de 48 horas, se aprecian en el pulmón imágenes radiológicas de edema intersticial a veces semejando lesiones neumónicas. Más adelante puede instalarse un síndrome de dificultad respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico, con ensombrecimiento del pronóstico ⁽¹⁾.

Después de la etapa crítica, el enfermo pasa un tiempo variable en la etapa de recuperación que también requiere de la atención médica pues durante este período es que el paciente debe eliminar fisiológicamente el exceso de líquidos que se había extravasado hasta normalizar todas sus funciones vitales; en el adulto sano esta diuresis aumentada es bien tolerada, pero hay que vigilar especialmente a cardiópatas, nefrópatas o personas ancianas. ⁽¹⁾

Debe vigilarse también una posible coinfección bacteriana, casi siempre pulmonar, así como la aparición del llamado exantema tardío (10 días y después). Algunos pacientes adultos se mantienen muchos días con astenia y algunos refieren bradipsiquia durante semanas. ⁽¹⁾

Diagnóstico

El dramático incremento del dengue a nivel global ha promovido un interés social en perfeccionar el diagnóstico de dengue. ⁽⁴⁾ El diagnóstico clínico tiene baja sensibilidad y especificidad, por lo que el diagnóstico confirmatorio es laboratorial. ⁽¹³⁾

Los métodos más comunes para confirmar dengue en el laboratorio son actualmente serología, aislamiento viral, PCR y el NS1 soluble detectado en el suero o plasma de un paciente recientemente infectado con el DENV. ⁽⁴⁾

El cultivo y aislamiento del virus dengue a partir de la sangre de los pacientes durante la etapa febril sigue siendo la regla de oro pero resulta costoso y trabajoso, por lo cual no es aplicable a la mayoría de los pacientes. Tampoco abundan los laboratorios de virología con capacidad de cultivo y aislamiento. Más factible resulta la aplicación de técnicas de biología molecular

para la detección del genoma viral, en este caso utilizando PCR en tiempo real en suero, muestras de líquido cefalorraquídeo o tejidos de autopsias. Hasta aquí los métodos de mayor confiabilidad, aunque no son los más utilizados.⁽⁴⁾

La detección de NS1 por ELISA o test rápidos tiene una sensibilidad entre 87 y 99% y especificidad entre 82 y 84% facilitando el diagnóstico precoz del dengue. Los falsos negativos pueden deberse al aclaramiento de estas partículas por inmunoglobulinas presentes en caso de infecciones secundarias. Los falsos positivos pueden deberse a reacciones cruzadas con anticuerpos dirigidos contra otros flavivirus (fiebre amarilla, encefalitis japonesa) o inmunocomplejos. Otros estudios encontraron que los resultados de NS1 variaron de acuerdo al serotipo del virus del dengue, del estado inmunológico del paciente y de la severidad de la infección.⁽¹³⁾ Pasados los 5 días, la seroconversión de anticuerpos IgM e IgG por hemaglutinación o ELISA permite confirmar el diagnóstico. El aumento de IgM denota una infección reciente y la IgG una infección reciente o antigua. La vacunación reciente contra la fiebre amarilla puede dar resultados positivos. Este estudio contribuye al diagnóstico del caso clínico y a la vigilancia epidemiológica⁽⁴⁾.

Además la demostración del antígeno del virus del dengue en tejidos de autopsias mediante pruebas de inmunoquímica o inmunofluorescencia⁽⁴⁾.

Afectación de órganos.

El dengue es un virus que puede presentar afectación multisistémica⁽¹³⁾.

Una nueva clasificación de severidad fue recientemente propuesto por un panel de expertos y adoptado por las guías de dengue de Organización Mundial de la Salud. Esta clasificación sugiere que se puede distinguir un dengue de un dengue severo por la presencia de disfunción severa de órganos.⁽¹⁸⁾ Por tal razón, el TDR/OMS (Programa de adiestramiento e investigación en Enfermedades Transmisibles de la Organización Mundial de la Salud) auspició un estudio internacional, llamado DENCO (Dengue Control), uno de cuyos componentes era de clínica ya que la clasificación era considerada rígida, demasiado dependiente de estudios de laboratorio y no inclusiva de enfermos

con otras formas de gravedad, tales como la afección del sistema nervioso central (encefalitis), del corazón (miocarditis) o del hígado (hepatitis grave), tampoco era útil para el manejo clínico de los enfermos. Su objetivo principal era obtener información de un número elevado de enfermos con dengue confirmado y encontrar una mejor forma de clasificarlos, así como identificar cuáles serían los signos de alarma útiles para mejorar el protocolo de manejo de casos de dengue. ⁽¹⁹⁾

Se obtuvo información de casi 2000 enfermos con dengue confirmado, procedente de siete países de dos continentes. El estudio concluyó que de 18 a 40% de los casos no podían ser clasificados mediante la actual clasificación de la OMS, y más de 15 % de casos con choque tampoco podían ser clasificados como casos graves de dengue, porque no cumplían con alguno de los criterios para ser considerado caso de FHD/SCD. El estudio también tuvo otro resultado consistente en la propuesta de una clasificación: dengue y dengue severo ⁽¹⁹⁾.

Los criterios de dengue severo fueron los siguientes: a) extravasación severa de plasma, expresada por choque hipovolémico, y/o por dificultad respiratoria debida al exceso de líquidos acumulado en el pulmón. b) hemorragias severas, según criterio del médico tratante, y c) la afectación de órganos: hepatitis severa por dengue (transaminasas superiores a 1000 unidades), encefalitis por dengue o la afectación grave de otros órganos, como la miocarditis por dengue. Estos criterios de severidad tuvieron 95% de sensibilidad y 97% de especificidad. ⁽¹⁹⁾

Las principales células diana de la infección por DENV son los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos CD4+ y CD8+. In vitro se ha reportado que se infectan células del endotelio, varias líneas celulares hepáticas, fibroblásticas y neuronales. ⁽²⁾

Pero, los datos extraídos a través de estudios de necropsias en grupos de pacientes fallecidos por el dengue concuerdan en la presencia de un severo edema intersticial en todos los órganos, principalmente en vesícula biliar, pulmones, cerebro, hígado, riñón, bazo, epiplón; derrames serosos como ascitis, efusión pleural y pericárdica; daño vascular generalizado caracterizado fundamentalmente por una dilatación de la vasculatura de mediano y pequeño

calibre con severa congestión de hematíes, daño miocárdico con edema intersticial, congestión vascular y pequeñas hemorragias perivasculares, presencia de lesiones hemorrágicas inflamatorias focales a nivel gastrointestinal, intrahepática e intraalveolar. En algunas necropsias se ha descrito la presencia de hemorragia intensa a nivel de los músculos psoas y hemoperitoneo.⁽³⁾

La elevada frecuencia de complicaciones viscerales (hepatitis, encefalitis, miocarditis) en casi un tercio en pacientes hospitalizados y observada en la epidemia 2007 en nuestro país, demuestra claramente la asociación de complicaciones viscerales con el serotipo DENV3, el cual fue el serotipo circulante en dicho periodo. Esta observación coincide con el reporte de Malavige et. al. en Sri Lanka quienes también informaron la relación entre el DENV3 y las complicaciones viscerales encontrando que más del 50% de los mismos desarrollaron hepatitis y el 5,6 % encefalopatía.⁽¹⁹⁾

En cuanto a la afectación por órganos se puede mencionar:

Hígado: es bien conocido el marcado tropismo del virus por órganos del sistema monocítico y macrofágico, como son la médula ósea, bazo, nódulos linfáticos e hígado. El dengue es hepatotropo, dado que han detectado antígenos del virus dengue en hepatocitos y partículas virales en muestras de biopsia de hígado. Otros mecanismos incluyen al daño por la gran circulación de citoquinas inflamatorias y a la isquemia hepática.⁽¹³⁾

El daño hepático se manifiesta con incremento significativo de la alanina aminotransferasa (GPT o ALT) y la aspartato aminotransferasa (GOT o AST). En el examen físico se constata dolor abdominal, ictericia y hepatomegalia, similar a lo encontrado en otras hepatitis causadas por virus hepatotropos clásicos. En la hepatitis por virus del dengue los niveles de GOT son superiores que los de GPT, mientras que otros tipos de hepatitis virales elevan más la GPT que GOT.⁽¹³⁾

El aumento de las enzimas hepáticas se observa en 60% y no siempre se relaciona con manifestaciones clínicas de disfunción hepática. Se considera hepatitis cuando el aumento de las enzimas hepáticas sobrepasa 10 veces el

valor normal. La transaminitis se presenta entre 17 y 44 % y las hepatitis en 3,8 %. Las enzimas aumentan hasta el 9° día de enfermedad y retornan a los valores normales en las próximas tres semanas. Es infrecuente la persistencia de los síntomas y alteraciones analíticas pasados los dos meses. La persistencia de hepatitis se relaciona con mecanismos inmunológicos⁽¹³⁾.

Las lesiones histopatológicas observadas fueron la necrosis centrolobulillar y de la zona media (zona 2), esteatosis, hiperplasia de las células de Kupfer, infiltración portal de monocitos y cuerpos acidófilos, además de partículas virales intracelulares. Necropsias hepáticas de ratones infectados han mostrado además eritrofagocitosis y hemorragias⁽¹³⁾.

Pulmón: Estudios de dengue produjeron resultados controversiales con respecto a la afectación pulmonar debido a que este es un síntoma inusual en esta patología⁽¹⁸⁾.

El virus aparece infectando potencialmente macrófagos y células tanto epiteliales como endoteliales del pulmón⁽¹⁸⁾. Esto demuestra que el antígeno viral es posiblemente secuestrado por pinocitosis por numerosas células parenquimatosas, que no pertenecen al sistema reticuloendotelial⁽¹³⁾.

Antígenos virales han sido demostrados en el tejido pulmonar en infecciones experimentales y en especímenes de autopsias⁽¹⁸⁾.

Entre los síntomas respiratorios, el más frecuentemente es la disnea y los hallazgos encontrados en tomografía de tórax simple son derrame pleural y signos de edema pulmonar, los cuales se asocia con probable aumento de la permeabilidad vascular⁽¹⁸⁾.

Afortunadamente es rara la hemorragia pulmonar masiva asociada a plaquetopenia y choque. La hemoptisis se describe en 1,4 de los pacientes con dengue⁽¹³⁾.

Post-mortem, en las piezas se describen en el estudio histopatológico edema intersticial, congestión alveolar difusa, y hemorragia pulmonar⁽¹⁸⁾.

Corazón: el daño cardiaco es más frecuentemente observado en sujetos con dengue grave. Su patogenia no está bien aclarada pero se supone que

interviene el daño celular por la replicación viral en el miocito o por el efecto de las citoquinas liberadas durante la infección. En los casos reportados, los serotipos 2 y 3 son los más citados⁽¹³⁾.

Las manifestaciones cardiacas varían desde arritmias autolimitadas, desórdenes en la conducción aurículo-ventricular⁽¹³⁾ hasta severo daño miocárdico con edema agudo de pulmón o shock cardiogénico debido a daño celular miocárdico con falla del ventrículo izquierdo. Es común que la miocarditis se confunda con infarto agudo de miocardio o que enmascare a éste⁽²⁰⁾.

La frecuencia de afectación cardíaca varía ampliamente en diferentes estudios. Así se han descrito 62% de alteraciones electrocardiográficas y 40% de alteraciones miocárdicas detectadas por escintigrafía. En otra revisión prospectiva, la disfunción ventricular con fracción de eyección menor a 50% se halló por centellografía en 16% de niños con dengue. Seguido en el tiempo, esta anomalía se resolvió espontáneamente en el lapso de tres semanas⁽¹³⁾. Por ecocardiografía puede detectarse disfunción ventricular, hipoquinesia ventricular izquierda, regurgitación mitral y derrame pericárdico. Estas elevadas frecuencias indican que la afectación cardíaca no es rara y que la mayoría de los casos pasan desapercibidos porque son oligosintomáticas y autolimitadas⁽¹³⁾.

Entre las alteraciones electrocardiográficas pueden verse bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, bloqueo completo y de ramas de His, cambios en el segmento ST, fibrilación auricular, taquicardia sinusal y arritmias ventriculares, estas alteraciones parecen estar relacionadas al nivel de citoquinas circulantes. Afortunadamente, son en su mayoría benignas, transitorias y autolimitadas. Son debidas a miocarditis subclínica que se resuelven en 90% de los casos. En caso de persistencia de un bloqueo AV completo con repercusión hemodinámica, debe colocarse un marcapasos. Se debe recordar que la bradicardia es característica del dengue y de otras infecciones: fiebre tifoidea, malaria, enfermedad de los legionarios, psitacosis, tifus, leptospirosis y babesiosis⁽¹³⁾.

El diagnóstico diferencial incluye infarto agudo de miocardio y miocarditis aguda, el primero es caracterizado por una obstrucción de las arterias coronarias mientras el último tiene arterias coronarias permeables⁽²⁰⁾.

La tendencia al sangrado en estos pacientes supone un alto riesgo para un procedimiento invasivo como lo es la angiografía para diagnóstico diferencial y para angioplastia en el caso de que se trate de un infarto agudo de miocardio⁽²⁰⁾.

No obstante, una rápida mejoría clínica luego del desarrollo de hipotensión y edema agudo de pulmón inequívocamente indica que esto fue un caso de miocarditis. La miocarditis no es un hallazgo inusual en infecciones virales a parte del dengue.⁽²⁰⁾

En nuestro medio se ha documentado por la clínica y el laboratorio un caso de miocarditis por dengue en un sujeto adulto, con recuperación total en semanas con medidas de sostén. El estándar de oro del diagnóstico de una miocarditis es una biopsia endomiocárdica aunque la sospecha clínica y la resonancia nuclear magnética son de gran utilidad⁽¹³⁾.

El rápido reconocimiento del compromiso miocárdico en del dengue, una pronta restauración de la inestabilidad hemodinámica mientras se evita la sobrecarga de fluidos y esperar los procedimientos invasivos innecesarios son importantes en el tratamiento de los pacientes afectados con miocarditis severa por dengue⁽²⁰⁾.

Sistema nervioso central: la prevalencia de afectación neurológica varía entre 0,5-6%⁽¹³⁾. El virus del dengue es capaz de producir lesiones en el cerebro, médula espinal, raíces nerviosas, nervios periféricos y músculos. Las manifestaciones neurológicas del dengue comprenden las mono neuropatías, polineuropatías, encefalitis, el síndrome de Guillain Barre y la rabdomiólisis. Aunque la miositis producidas por otros virus como la influenza A, B, coxackie y citomegalovirus han sido bien definidas, no existen muchos reportes de miositis por dengue⁽¹⁸⁾.

La neuropatogénesis incluye diversos mecanismos: a) Por alteración metabólica, produciendo encefalopatía, intervendrían el edema cerebral, el

choque hipovolémico, la hemorragia cerebral, la anoxia, los trastornos electrolíticos y la encefalopatía hepática. b) Por invasión viral, manifestándose como encefalitis, meningitis, mielitis. Para el diagnóstico de encefalitis se requiere la presencia de cuadro clínico compatible con dengue, la presencia de partículas virales (NS1) o anticuerpos IgM en líquido cefalorraquídeo y la exclusión de otras etiologías. c) por reacción autoinmune, originando Síndrome de Guillain Barré, neuritis óptica, neuromielitis óptica o mielitis aguda, síndrome opsoclono-mioclono ⁽¹³⁾. Estados hemorrágicos a nivel cerebral también han sido reseñados y asociados con coma ⁽³⁾.

Han sido descritas alteraciones englobadas dentro de un síndrome neurooftalmológico general con disminución transitoria o permanente de la visión asociado a edema del disco óptico, neuritis óptica, manchas de Roth, edema y oclusión vascular retinal, vasculítis, así como hemorragias maculares ⁽³⁾.

Síndromes neurológicos por la infección del virus del dengue, también han sido clasificados tanto en una fase precoz como en una fase tardía ⁽³⁾.

Entre los síndromes precoces está la encefalitis aguda inespecífica caracterizada por cefalea, vértigo y somnolencia y la encefalitis aguda específica causada por el propio virus del dengue la cual suele presentarse con estados confusionales, alteración del nivel de conciencia, letárgica, crisis convulsivas y meningismo ⁽³⁾.

Entre los síndromes tardíos se incluyen encefalitis o encéfalomielitis aguda postinfecciosa, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, mielitis transversa, mononeuropatía, polineuropatía, hiperexitabilidad, y cuadros depresivos ⁽³⁾.

Existen cuadros post-dengue: amnesia, temblores, psicosis maníaca, demencia, epilepsia, síndrome de Reye ⁽¹³⁾.

Categorizando las manifestaciones neurológicas es posible citar dos grupos: las encefalopatías, y las cuadriparesias motoras ⁽²¹⁾. Este último grupo clínicamente se presenta con paresias o cuadriparesias que en los estudios neuroelectromiográficos muestra una velocidad de conducción nerviosa normal y signos de miopatía, con concentración plasmática elevada de creatin

fosfoquinasa (CPK), configurando el cuadro de miositis. El pronóstico en estos dos grupos es diferente. Por un lado las encefalopatías tienen en general un pronóstico pobre y las miositis en general, tienen evolución benigna⁽⁵⁾.

La reemergencia del dengue debe alertar a los profesionales de la salud ante cualquier cuadro neurológico, aún en ausencia de fiebre, o cuadro clásico del mismo. Así, un estudio de 209 cuadros de meningitis y encefalomiелitis realizado en Brasil, halló al dengue como responsable de estos casos en 3,8%.
(13)

Afectación del músculo esquelético: las mialgias son muy frecuentes en el dengue. La afectación muscular en el dengue ha sido estudiada por investigadores sobre todo en India y Brasil, donde la enfermedad es endémica. Actualmente se sabe que el virus del dengue afecta las fibras musculares, produciendo un cuadro inflamatorio, detectable por histopatología, demostrada por biopsia muscular en pacientes con cuadro clínico de miositis por dengue, caracterizada por infiltración mononuclear y acumulación de lípidos en las fibras musculares. En cuanto a la fisiopatología de la miositis en el dengue, hay consenso sobre el papel que juegan las citotoxinas liberadas en las fibras musculares. Entre las miotoxinas involucradas el factor de necrosis tumoral tendría un papel muy importante⁽¹³⁾.

Un estudio que evaluó a 39 pacientes de una epidemia en 2010 encontró media de CPK de 837 U/L, electromiografía con potenciales motores de corta duración en algunos casos y la biopsia muscular en tres de ellos mostró hemorragia intersticial con necrosis y miofagocitosis, sin evidencia de vasculitis. Toda esta serie mejoró espontáneamente en 15 días⁽¹³⁾.

La elevación de las enzimas musculares es un predictor de dengue, aún sin fiebre ni mialgias. Esta afectación se debe a la replicación viral en las fibras musculares y al efecto miotóxico del factor de necrosis tumoral que se libera en gran cantidad durante esta infección. En ocasiones la mioglobinuria por rhabdomiólisis ocasiona falla renal aguda. La asociación entre miositis y miocarditis por dengue severo ya fue descrita en muchas epidemias. La rhabdomiólisis debe sospecharse ante la presencia de gran debilidad muscular y orina oscura⁽¹³⁾.

La afectación muscular tiene diferentes grados de severidad, según el tipo de fibra muscular y el grupo de músculos comprometidos. Así la inflamación del músculo cardíaco se asocia a cuadros de miocarditis que puede llevar a falla cardíaca y muerte ^{(22), (2)}. Las miositis de los músculos del tronco y miembros tienen un amplio espectro de gravedad que va desde un cuadro de miositis benigna, autolimitada, hasta a cuadros graves de rabdomiólisis con insuficiencia renal ⁽⁴⁾. Otras veces la afectación preferencial de los grupos musculares respiratorios o auxiliares de la respiración puede conducir a cuadros severos de insuficiencia respiratoria ^{(12)- (23)}.

Sin embargo en general la miositis observada en el curso del dengue tiene una evolución benigna, no requiere de tratamiento y tienen corta duración. Así lo demostró un grupo de investigadores egipcios, en un estudio desarrollado a partir de la observación frecuente de dolores musculares a veces severos con elevación de la CPK en pacientes con dengue ⁽²³⁾.

En un estudio prospectivo en donde los pacientes con el diagnóstico de dengue fueron sometidos a estudios electrofisiológicos y dosaje de CPK, encontraron que el 27,7 % tenía miositis sub clínica (sólo CPK elevado), el 63,4% tenía mialgias y el 2,9% tenían mialgias y debilidad muscular. Este estudio además mostró que el dosaje de CPK en la etapa aguda de pacientes febriles con sospecha de dengue tiene una alta especificidad y buena sensibilidad (valor predictivo positivo de 84% y un valor predictivo negativo de 98%) Aunque este estudio tuvo lugar en un grupo de pacientes adultos, también fueron incluidos algunos niños/as ⁽²⁴⁾.

Muchas veces la causa de la debilidad muscular es la hipokalemia. Las causas de este trastorno incluyen a la pérdida por vía digestiva, la afectación tubular renal con pérdida aumentada por orina y el aumento de las catecolaminas que induce el ingreso del potasio a las células ⁽¹³⁾.

Afectación renal:

La poco conocida afección renal en el dengue está demostrada en varios trabajos de investigación, la forma de presentación está dada por la proteinuria, cuya fisiopatología aún no está clara ⁽²⁹⁾.

Con respecto a la proteinuria está definida por la presencia de proteínas en la orina. Se ha utilizado como un marcador de lesión renal, constituyéndose en uno de los datos más importantes para el nefrólogo. Sin embargo, patologías tan comunes como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y enfermedades febriles frecuentemente manifiestan sus afecciones renales con la presencia de proteinuria, convirtiéndose ahora en un marcador de enfermedades sistémicas y no solo renales⁽²⁵⁾.

No todas las proteinurias son iguales. Existen proteinurias “aisladas”, las cuales no se asocian con disfunción renal patológica, como lo es la proteinuria ortostática, que solo requieren más que un seguimiento periódico. Pero también existen proteinurias “asociadas”, producto de alguna disfunción renal o sistémica, como lo es un síndrome nefrótico, que requieren la participación activa del médico para evitar el progreso a una falla renal severa⁽²⁵⁾.

Normalmente, un individuo filtra 5000 mg de proteínas cada día, de los cuales 4950 mg son reabsorbidos en el túbulo proximal del riñón, de manera que la cantidad excretada es poca⁽²⁵⁾. La cantidad de proteínas presentes en la orina de personas sanas suele ser de unos 100 mg/día: el límite normal de esta proteinuria es 150 mg/día en adultos⁽²⁶⁾. La mitad corresponde a proteínas plasmáticas como la albúmina (hasta 30 mg/día) y la otra mitad a proteínas tubulares o del tracto urinario como la proteína de Tamm-Horsfall, también conocida como uromodulina⁽²⁶⁾ (hasta 60 mg/día), que es la proteína urinaria más común en condiciones fisiológicas, dentro de sus funciones se han descrito: 1- formar agregados linfocitarios e interferir con la función linfocitaria: puede modular la función de citocinas a nivel tubular; 2- competir con la uroplakina para la adhesión de fimbrias de *Escherichia coli* tipo 1, proveyendo protección contra las infecciones, lo que logra al unirse a la adhesina FimH; 3- inhibir la agregación de cristales de oxalato de calcio en el lumen tubular⁽²⁵⁾ y otras moléculas como transferrina, antitrombina y glucosaminoglicanos⁽¹³⁾.

La albúmina es la principal proteína plasmática, tiene una concentración de 4,0 g/dL en suero (representa cerca del el 50-60% de las proteínas plasmáticas). Tiene un peso de 66kD, está compuesta por 585 aminoácidos y es de forma elíptica. Se producen de 9 a 12 g cada día y es muy soluble. Es

predominantemente extravascular, con un total de 160 g en el intersticio y 140 g en el volumen circulatorio. Alrededor del 5% se filtra por los capilares cada hora, y se recicla cada 18 horas, por medio del sistema linfático. Aporta el 70% de la presión oncótica intravascular. Dentro de sus funciones más importantes están: ser una molécula de transporte (carga negativa débil), comportarse como una molécula antioxidante (grupo tiol), modular la filtración capilar (presión oncótica), modular la coagulación como antitrombótico (prolonga la vida media del óxido nítrico) y como búffer ⁽²⁵⁾.

La pared capilar glomerular limita el filtrado de proteínas plasmáticas por su tamaño y su carga eléctrica. Las proteínas de gran tamaño no aparecen en el filtrado glomerular, o lo hacen en mínima cantidad. La filtración de albúmina está muy limitada por su tamaño y su carga aniónica, aunque debido a su alta concentración plasmática y al volumen total de filtrado, cantidades importantes pasan al espacio urinario ⁽²⁶⁾.

En ciertas situaciones (ejercicio, gestación, fiebre, infecciones, convulsiones o insuficiencia cardiaca) puede aparecer proteinuria sin lesión glomerular o tubular, mediada por la angiotensina II y la noradrenalina ⁽²⁶⁾.

Entre los métodos utilizados para el diagnóstico de la proteinuria se encuentran el “dipstick” un método rápido y barato, sin embargo, ofrece muchos falsos positivos. Se basa en un método colorimétrico y da los resultados en rangos: negativo (0-10 mg/dL), trazas (10-20 mg/dL), + (30 mg/dL), ++ (100 mg/ dL), +++ (300 mg/dL) y ++++ (1000 mg/dL). Es bastante sensible para la albúmina, pero no detecta proteínas pequeñas como las macro y micro globulinas ni las proteínas Bence Jones ⁽²⁵⁾.

Existe otro método, que cada vez se usa menos, y se basa en el ácido sulfosalicílico (SSA). Es una prueba cualitativa basada en la turbidez comparada, es más sensible para proteínas de bajo peso y logra detectar niveles desde 4 mg/dl ⁽²⁵⁾.

En los últimos 5 -7 años se ha comenzado a utilizar más la relación proteinuria/creatinuria, con el fin de cuantificar la cantidad de proteinuria en una muestra aislada. Se ha observado una buena correlación con la orina de 24

hrs. y es fácil de interpretar: por ej. una relación de 0.2 = 0.2 grs proteínas / 24hrs; relación 3.5 = 3.5 grs / 24hrs. No se debe utilizar la primera muestra matutina para esta relación proteinuria/creatinuria, dado que los cambios en la tasa de filtración renal, por estar acostado mucho tiempo, podría dar un resultado mayor de lo real ⁽²⁵⁾.

La orina de 24 hs sigue siendo la prueba de oro para el estudio de la proteinuria. Se descarta la primera orina del día y se continúa la recolecta hasta la del día siguiente. La ventaja de la orina de 24 hs no es solo la posibilidad de cuantificar la proteinuria total, sino que también permite identificar cuáles proteínas se están secretando para poder clasificar las proteinurias y orientarse en el posible mecanismo fisiopatológico ⁽²⁵⁾.

Dengue y afectación renal

La hipoalbuminemia y proteinuria son bien reconocidos en la infección por dengue. Esto se cree se debe a la alteración de la filtración alterada por alteración del glicocáliz, como el virus del dengue y NS1 son conocidos por unirse a sulfato de heparán, que es parte de la glicocáliz ^{(27), (28)}.

La infección por dengue ha sido asociada con una variedad de desórdenes renales: injuria renal aguda, proteinuria, hematuria y glomerulonefritis han sido reportadas durante o poco tiempo después de la infección ⁽²⁹⁾.

Infección de dengue severo complicado con falla renal aguda se ha visto en 2-5% de los casos ocasionando una gran mortalidad. La proteinuria ha sido detectada hasta en 74% de pacientes con dengue grave. Hematuria ha sido reportada hasta en 12,5% de pacientes. Varios tipos de glomerulonefritis han sido reportados durante o poco tiempo después de infección por dengue en humanos y modelos de ratones infectados con el virus ⁽²⁹⁾.

Proliferación mesangial y depósito de complejos autoinmunes son las alteraciones histológicas dominantes en el dengue asociado a glomerulonefritis. Se ha reportado en una ocasión la infección por dengue asociado a una enfermedad sistémica con afectación renal ⁽²⁹⁾.

Permeabilidad capilar

El estudio de proteínas y albúmina se puede utilizar como criterio clínico-laboratorial para el diagnóstico de fiebre dengue hemorrágico, como manifestaciones de la alteración de la permeabilidad vascular que es lo que caracteriza a esta entidad, que expresa una respuesta inmune secundaria exacerbada estableciéndose valores para nivel de plaquetas, hemoconcentración, proteína y albúmina sérica de éstos tres pueden estar presentes en el dengue clásico, por lo que el estudio de proteínas y albúmina podría ser fundamental⁽⁶⁾.

En un estudio realizado en Brasil, en el 2002, se demostró que la hemoconcentración igual o mayor a 20% establecido como criterio de presencia de extravasación plasmática, seis pacientes (43%) de los mismos podrían haber sido erróneamente clasificados como dengue clásico por dosaje de hematocrito bajo, debido a que, uno de ellos presentó hemorragia digestiva, enmascarando una hemoconcentración, y cinco de ellos presentaron derrames en cavidades serosas, lo común en todos ellos era la hipoalbuminemia como señal de alteración de la permeabilidad capilar⁽⁶⁾.

Otra investigación demostró la alteración en el glicocáliz de las células endoteliales glomerulares en el aumento de la permeabilidad⁽¹³⁾.

Una alternativa para la detección de casos de dengue grave puede ser la medida de la albúmina, ya que esta es barata, rápida y simple y puede ser utilizada en algunas unidades de salud para definición de casos de dengue grave⁽⁶⁾.

Falla renal aguda

Infección severa de dengue, particularmente el dengue hemorrágico y shock por dengue pueden ocasionar disfunción multiorgánica. Falla renal aguda es una complicación potencial de estos tipos de dengue y es típicamente asociado a hipotensión, rabdomiolisis o hemólisis^{(30), (31), (29)}.

La falla renal aguda en el dengue hemorrágico es debida principalmente a una necrosis isquémica tubular aguda con edema e infiltración de células mononucleares⁽¹³⁾.

La prevalencia de falla renal aguda fue de 1,6% entre 617 niños con dengue hemorrágico en Colombia, 3,3 % en adultos hospitalizados, 4,9 % en 81 pacientes chinos con dengue hemorrágico/shock por dengue y 5% en pacientes con dengue hemorrágico en Qatar ⁽²⁹⁾.

El desarrollo de falla renal aguda en pacientes con dengue está asociado a aumento de la mortalidad. En Tailandia la prevalencia de falla renal aguda en casos fatales de dengue hemorrágico fue de 33,3%, en comparación con 0,3% en todos los casos de dengue hemorrágico. En una serie retrospectiva, 60% de los pacientes hospitalizados con dengue hemorrágico con falla renal aguda era hombres adultos mayores y tuvieron otras comorbilidades. Un análisis multivariado mostró que el shock por dengue fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de falla renal aguda⁽²⁹⁾.

En Brasil se describió un caso de injuria renal aguda asociado a rabdomiólisis por necrosis tubular aguda confirmada por biopsia que requirió tratamiento sustitutivo renal durante su internación con posterior remisión de la misma ⁽³¹⁾. Por lo que la rabdomiólisis en estos pacientes constituye un factor de riesgo de injuria renal aguda.

La injuria renal aguda ha sido reportada también en el dengue clásico, dengue hemorrágico y shock por dengue sin rabdomiólisis. Como se mencionó la inestabilidad hemodinámica, hemólisis, injuria glomerular y la acción directa de partículas virales en el tejido renal han sido considerados como probables mecanismos^{(30), (31), (29)}.

Proteinuria

Algunos autores han descrito casos de proteinuria aún en ausencia de alteración de la función renal en 12% de niños con dengue y no asociado al descenso de plaquetas ni la hemoconcentración del hematocrito. Otros autores hallaron valores tan altos de proteinuria como 22%, y otros investigadores han encontrado clara asociación entre proteinuria y formas graves de dengue⁽¹³⁾.

La proteinuria ha sido detectada en proporciones tan elevadas como 74% en pacientes con dengue hemorrágico. Durante una epidemia por DENV 3 en Queensland, Australia, Horvath et al. constataron proteinuria en 74% de los pacientes con dengue hemorrágico. En esta cohorte un paciente tuvo 10,8 g/día de proteinuria y fue diagnosticado como síndrome nefrótico⁽²⁹⁾. La excreción diaria fue de 8,1 g/día y 9.0 g/día basada en un rango de proteinuria/creatininuria. Estos pacientes no tuvieron hematuria o concentración de creatinina sérica elevada⁽²⁹⁾.

García et al. estudiaron retrospectivamente 74 pacientes con dengue clásico o dengue hemorrágico quienes tuvieron un recuento de plaquetas menor a 125000/mm³. La prevalencia de proteinuria en esta cohorte fue de 30%⁽²⁹⁾.

Hutspardol y colaboradores reportaron un caso de un niño de 9 años sin historia médica significativa quien presentó una historia de 4 días de fiebre, cefalea, diarrea, hepatomegalia y azoemia. El diagnóstico de dengue fue sugerido por una prueba del lazo positiva y confirmada con detección de anticuerpos por IgM. La excreción diaria de proteína fue de 3,4 g/día basada en la relación proteinuria/creatininuria. Biopsia renal no fue realizada. Un mes después al alta hospitalaria la excreción urinaria de proteína era normal⁽²⁹⁾.

Afortunadamente, no se vio que la proteinuria se relacione con deterioro severo de la función renal ni tampoco con la persistencia en un tiempo superior a 28 días. La resolución de proteinurias severas se debería a la autolimitación de la infección, al escaso aumento de los inmunocomplejos circulantes y/o a la eliminación renal de los mismos⁽¹³⁾.

Es importante descartar otras causas de proteinuria como las post infecciosas en Hepatitis B, hepatitis C, títulos de estreptococo antiestreptolisina O (ASTO), marcadores inmunológicos y niveles de C3, C4⁽³²⁾.

El grado del índice creatininuria/proteinuria podría indicar la severidad de la infección por el virus del dengue, manifestando una patogénesis por mecanismo autoinmune que el virus desencadena en el sistema linfo-reticular

resultando en la fuga de proteínas en el glomérulo debido a glomerulonefritis asociada al virus del dengue ⁽³³⁾.

En un estudio actual de los pacientes con dengue adultos, se observó que el pico UPCR (índice proteinuria/creatininuria) podía distinguir a los pacientes susceptibles de desarrollar dengue hemorrágico de los que no lo hicieron y ese pico UPCR ocurrió en el día 7 de la enfermedad. Un aumento significativo de la proteinuria se observó un día antes de desaparición de la fiebre que corresponde a un día antes del desarrollo de dengue hemorrágico. Los pacientes con dengue clásico tuvieron proteinuria significativamente más bajas que los pacientes con dengue hemorrágico inminente y shock por dengue. Seguimiento diario en este estudio prospectivo permitió un tiempo de análisis del curso que muestra que el valor discriminatorio de proteinuria no fue evidente en el período febril temprano pero es discriminatoria entre los días 4 y 7, justo antes de desaparición de la fiebre en caso de fuga plasmática máxima se produce clásicamente ⁽²⁷⁾.

Se llegaría así a la conclusión de que la aparición y pico proteinuria mediante una prueba UPCR basada en el laboratorio se asocia significativamente con el desarrollo posterior de dengue hemorrágico en pacientes con dengue, ya sea ambulatorios y hospitalizados ⁽²⁷⁾. El dosaje diario de UPCR puede ser una herramienta de pronóstico útil, sensible y específico en relación con parámetros clínicos para ayudar a los pacientes de triaje que requieren atención hospitalaria ⁽²⁷⁾.

Cabe destacar que, utilizando UPCR ajustada por edad y enfermedad día tuvo una sensibilidad del 76% y una especificidad del 77% para predecir el dengue hemorrágico, mientras que la combinación con recuento de glóbulos blancos, hematocrito sérico, recuento de plaquetas, proteínas séricas y sangrado tuvo una sensibilidad del 92% y especificidad de 80%. Esto se compara favorablemente con otros biomarcadores en investigación así como algoritmos predictivos. Comercialmente tiras reactivas de orina disponibles no eran útiles como herramienta de pronóstico en nuestro estudio. No obstante, tal vez tiras reactivas podrían desarrollarse para diferenciar los valores UPCR basado en nuestro valor de corte discriminatorio de 29 mg / mmol ⁽²⁷⁾.

Vasanwala et al., en un estudio similar en Singapur, encontraron asociación estadísticamente significativa del decremento de la trombocitopenia con proteinuria significativa correspondiendo esto con la aparición de dengue hemorrágico ⁽³³⁾.

Un estudio en 54 adultos, portadores de dengue, internados en el Hospital Nacional entre diciembre 2012 y mayo 2013, constató que el nivel de proteinuria de 24 hs en toda la muestra tuvo una media de 926 mg/día, DS: 1105 mg/día, rango: 13 mg/día a 5000 mg/día. La proteinuria se hallaba en rango nefrótico (media 3184±916 mg/24 hs) en 8 casos (14,8%) y dentro de valores elevados (media 669±494 mg/24 hs) en 35 casos (64,8%) ⁽³⁴⁾.

En Singapur un reporte de dos casos en pacientes previamente sanos con proteinuria en rango nefrótico con diagnóstico de dengue hemorrágico, fueron atribuidos al virus del dengue tras descartar otras causas y presentar los mismos evidencia de fuga capilar en otros órganos: las mismas fueron autolimitadas ⁽³²⁾.

Horvath et al reportaron que 74% de pacientes hospitalizados con dengue en Queensland, Australia, tuvieron proteinuria. Sin embargo, solo uno tenía características clínicas de síndrome nefrótico, y la proteína en orina fue cuantificada en 10,8 g/24 hs ⁽³⁵⁾.

Glomerulonefritis

La importancia de la proteinuria resultante de una glomerulonefritis secundaria inducida por dengue esta dilucidada por varios autores. La biopsia renal en pacientes con dengue hemorrágico incluso mostró presencia de nefropatía por depósitos, la cual fue transitoria, mostrando la posibilidad de una enfermedad por inmunocomplejos asociado al DENV con depósito en el tejido glomerular renal. La identificación del complejo soluble en suero reafirma este tema. La presencia de anticuerpos contra el DENV asociado con dengue hemorrágico es conocido en estudios anteriores como en 1969. In vitro, estudios con linfocitos B humanos demostró la presencia de inmunocomplejos contra antígeno dengue preformado. Esto indica que el complejo inmune podría

depositarse en el tejido vascular y glomerular ocasionando vasculitis y glomerulonefritis con presencia de proteinuria ⁽³⁵⁾.

Así la nefritis o nefropatía puede ser causa de fallo renal agudo o puede afectar selectivamente a la función de reabsorción propia del túbulo renal distal y de esa manera contribuir al aumento de líquido del espacio extravascular ⁽¹⁶⁾.

En un estudio de 36 pacientes que habían fallecido con diagnóstico probable de dengue en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB) de San Salvador, El Salvador, durante el período de octubre de 1999 y todo 2000, los riñones presentaron lesiones hemorrágicas y signos de glomerulonefritis, tubulitis y necrosis tubular aguda de alguna intensidad en todos los casos con autopsia realizada. En 3 casos pudo apreciarse apoptosis en las células epiteliales del túbulo proximal ⁽³⁶⁾.

Varios tipos de glomerulonefritis han sido reportados durante y poco tiempo después en humanos y modelos de ratones infectados con el virus del dengue ⁽²⁹⁾.

Barreto et al, así como Boonpucknavig y colaboradores examinaron muestras de tejido de pacientes con infección por el serotipo 2 del dengue. Para la tercera semana de infección, depósitos de complejos inmunes y lesiones proliferativas eran evidentes en el glomérulo. Ellos observaron depósitos de IgG, IgM y C3 en 10 de 20 pacientes (50%) con dengue hemorrágico y enfermedad renal. El examen ultraestructural demostró depósito de complejos inmunes asociado con hipertrofia de células mesangiales. En adición, partículas esféricas de 40-50 diámetros fue encontrado en 12 casos (60%) ⁽²⁹⁾.

Hematuria fue reportada en 12,5% de los pacientes con dengue hemorrágico por Futrakul et al ⁽²⁹⁾.

En pacientes con enfermedad renal e inmunoreactantes la biopsia fue realizada durante la segunda semana luego del final de la fiebre. Para localizar el antígeno viral, Jessie et al. examinaron tejidos obtenidos de pacientes en quienes se confirmó la infección serológica o viralmente. Antígeno d dengue fue detectada en células del epitelio tubular renal en 3 de 8 casos (37.5%) ⁽²⁹⁾.

Un reciente caso describe alteración de la función renal y hematuria en un niño de 3 años con dengue. El paciente tb presentó fiebre, vómitos, hipertensión y oliguria. Sin embargo el no tuvo shock, sepsis, hemólisis o rabdomiólisis. El examen de orina demostró hematíes y cilindros granulares. Niveles de C3 del complemento se encontraba disminuido. Se concluyó que el paciente padecía glomerulonefritis. No se realizó la biopsia renal. El paciente se recuperó con tratamiento de mantenimiento⁽²⁹⁾.

Una mujer de 66 años de Honduras fue diagnosticada con infección por dengue por la clínica y confirmada por serología IgM y glomerulonefritis rápidamente progresiva. La biopsia renal reveló glomerulonefritis creciente severa. El examen con inmunofluorescencia demostró un fuerte patrón IgG lineal de depósitos alrededor de las paredes capilares. Estudios serológicos demostraron anticuerpos contra ANCA con MPO específico. A pesar de gran inmunosupresión y plasmaféresis, IgG contra el virus del dengue continuó ascendiendo confirmando el diagnóstico de infección aguda⁽²⁹⁾.

Nefropatía IgA

Algunos autores han observado casos con rango nefrótico que se asocian a nefropatía IgA confirmada por estudios histopatológicos, debido a una glomerulonefritis mesangioproliferativas por depósito de inmunocomplejos⁽²⁹⁾.

Upadhaya y colegas reportaron el caso de un joven de 15 años que fue diagnosticado con dengue y falla renal aguda necesitando tratamiento sustitutivo renal. El análisis de orina demostró proliferación mesangial y depósitos IgA ocasionando nefropatía IgA y necrosis tubular aguda. La resolución de la proliferación mesangial y el depósito IgA fue documentada con biopsia renal seis semanas después⁽²⁹⁾.

Nefritis lúpica

Un caso de dengue en un paciente con lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica ha sido reportada. Rajadhyaksha et al. publicaron el caso de una mujer de 22 años quien presentó fiebre, rash cutáneo, disnea dolor retroorbital, dolor abdominal, artralgia y mialgia. Ella fue diagnosticada de dengue por la clínica y títulos elevados de IgM. En ese momento la concentración de

creatinina sérica era de 1.0 mg/dL. Tratamiento de soporte fue instaurado y fue dada de alta. Cuatro semanas después ella desarrolló fiebre, artralgia, rash cutáneo y anasarca. La concentración de creatinina sérica fue de 5,0 mg/dL. El análisis de orina reveló proteinuria y hematuria. Excreción diaria de proteína fue de 6,3 g/día en orina 24 hs. Anticuerpos ANA y Anti DNA fueron detectadas. C3 y C4 se encontraban reducidos. La biopsia renal mostró glomerulonefritis proliferativa⁽²⁹⁾.

Dengue perinatal: Según el momento de la gestación en que ocurra la infección por dengue, se puede afectar tanto la madre como el feto de diversas maneras. Se han descrito casos de amenaza de aborto, amenaza de parto prematuro, retardo en el crecimiento uterino, hipertensión inducida por el embarazo e, incluso, choque hipovolémico secundario a sangrado durante el alumbramiento. Algunas pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos tienen alto riesgo de hemorragia grave por las alteraciones hemostásicas típicas de la enfermedad⁽²¹⁾.

El cuadro clínico en el recién nacido es variable. Como signo característico, se presenta fiebre que puede iniciarse los primeros 10 días de vida, con una duración entre 1 y 5 días, asociada a exantema petequial, trombocitopenia y actividad hepatocelular variable, que facilitan la confusión con sepsis. En algunos casos se desarrolla una enfermedad grave, con derrames serosos, compromiso hemodinámico y hemorragia digestiva o intracraneana, principalmente. El resultado es variable según el compromiso sistémico y, aunque puede llevar a la muerte o a secuelas irreversibles, la mayoría de los neonatos se recuperan sin complicaciones⁽²¹⁾.

En las madres, el cuadro clínico puede confundirse con otras condiciones, como toxemia y síndrome HELLP, teniendo en cuenta algunas características de dichas enfermedades, como, hiperbilirrubinemia y su asociación a hipertensión. Se sugiere que el manejo del parto en madres con dengue sea conservador, pues la cesárea puede precipitar un aumento de las hemorragias⁽²¹⁾.

Se sabe que la transferencia de los anticuerpos a través de la placenta ocurre en forma activa mediante los receptores Fc g R, en el tercer trimestre

del embarazo, por lo que los niños de partos prematuros tienen menor cantidad de anticuerpos circulantes ⁽²¹⁾.

La concentración de los anticuerpos parece correlacionarse proporcionalmente con los títulos de anticuerpos específicos para el serotipo y, por tanto, se consideran protectores. Su vida media en el neonato es de 40 días, encontrándose títulos hasta los doce meses de edad. Se espera que después de los 40 días comience a haber niveles subprotectores de anticuerpos heterólogos, que más bien facilitan el ingreso del virus a los mononucleares, por lo que las formas graves del dengue se presentarían después de ese momento. Sin embargo, también es factible adquirir la enfermedad en forma congénita y que se produzcan manifestaciones dérmicas e incluso formas potencialmente fatales, si no se reconoce a tiempo ⁽²¹⁾.

Si la madre presenta infección por el virus del dengue temprano en el embarazo, durante la organogénesis, hay riesgo de aborto espontáneo o malformaciones, como alteraciones del tubo neural; si lo presenta más tarde, el virus podría incluso pasar por la placenta y producir alteraciones graves en el neonato, por no haber suficiente tiempo para que la madre genere una cantidad de anticuerpos específicos capaz de neutralizar el virus en la circulación del niño. Sin embargo, se plantea que, en el recién nacido, el paso transplacentario de anticuerpos en áreas endémicas se convierte en un factor que incrementa el riesgo de sufrir dengue grave ⁽²¹⁾.

La clase de anticuerpos encontrados en recién nacidos con infección temprana por dengue, define el tiempo en el que se contrajo el virus, si el neonato tiene IgM específica contra el virus, la infección es reciente, mientras que, si solo tiene IgG, seguramente se trata de anticuerpos transplacentarios, cuya subclase principal contra el dengue es la IgG1, fijadora de complemento y con gran capacidad de generar sintomatología ⁽²¹⁾.

Phongsamart, et al., en 2008, demostraron que, en las fases tempranas del embarazo, el riesgo de aborto por dengue en la madre puede llegar hasta 10 % y, en la fase final del embarazo, el riesgo de muerte fetal es de hasta 13 % y el de prematuridad, de 13 a 50 % ⁽²¹⁾.

Biomarcadores de pronóstico

En los primeros días de la enfermedad, la identificación de los pacientes que posteriormente evolucionan hacia una complicación mayor (cerca del 10 %) es difícil, pues su cuadro clínico no difiere de la mayoría de los casos ⁽⁵⁾, sin embargo esto es muy importante ya que de esta forma se diferenciarían los cuidados durante la enfermedad y en el seguimiento de estos pacientes. Muchas investigaciones se han propuesto para predecir la severidad del dengue usando parámetros clínicos y laboratoriales ⁽⁶⁾.

Como factores de riesgo del huésped se citan: edad, sexo femenino, estado nutricional, siendo este el estado de nutrición normal porque la malnutrición podría actuar como un factor protector al disminuir o suprimir la activación inmunológica, factores genéticos e inmunológicos ^{(12), (37)}.

Podrían también intervenir comorbilidades como la diabetes mellitus, asma, anemia de células falciformes, hipertensión, obesidad, edades extremas de la vida y otros estados de inmunosupresión ^{(13), (3)}.

Los estudios en las series cubanas también han mostrado una mayor distribución y complicación del DH en los sujetos de raza blanca, con respecto a la raza negra, mulatos y mestizos ⁽³⁾.

Entre los parámetros clínicos están los signos de alarma propuestos por la OMS: dolor abdominal, vómitos, hemorragias, letargia o inquietud, hepatomegalia ⁽¹⁾.

El desarrollo del dengue grave y su asociación con las reinfecciones está bien argumentado clínica y experimentalmente. Una de las teorías más aceptadas, se denomina potenciación de la infección dependiente o mediada por anticuerpos, que se presenta cuando los anticuerpos producidos y dirigidos contra el serotipo de DENV que causó la infección por primera vez, reconocen y forman complejos con el segundo serotipo de virus causante de la reinfección. Estos complejos virus-anticuerpos se unen a los monocitos y macrófagos mediante los receptores Fc, favoreciendo la penetración del virus. Este mecanismo incrementa la proporción de células infectadas, la viremia y la capacidad de dispersión del virus en el organismo. Esto explica por qué

algunos pacientes con dengue grave poseen títulos virales más altos en comparación con los pacientes con dengue sin signos de alarma. Además, el fenómeno de la potenciación de la infección dependiente o mediada por anticuerpos estimula la activación en células como linfocitos y macrófagos, induciendo la liberación de citocinas y otros factores solubles que alteran, entre otros aspectos, la fisiología del tejido endotelial, lo que facilita la extravasación y la formación de edemas, petequias y hemorragias⁽²⁾.

Entre los parámetros laboratoriales, está bien documentada la hemoconcentración y la plaquetopenia, además de la prolongación del tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada, también el ya mencionado dosaje de proteínas totales y albúmina como marcadores de fuga capilar, incrementos moderados a severos de la TGO y TGP y se continúa buscando otros criterios diagnósticos rápidos, sencillos, sensibles y específicos que anuncien la severidad de esta infección^{(13), (37), (6), (3)}.

Recordar que el principal parámetro utilizado como marcador de fuga capilar que es la hemoconcentración no es certero de forma aislada, ya que se desconoce el valor del hematocrito basal al ingreso y porque muchas regiones del mundo desconoce la media del hematocrito de su población, sobre todo en regiones con diferentes realidades socio-económicas, y porque la misma puede no aumentar por la presencia de una hemorragia, a veces aún desapercibida⁽¹⁾.

Debido a que en el dengue, la extravasación de plasma ocurre frecuentemente entre los días cuarto y sexto después de iniciarse la fiebre, cuando la viremia ha disminuido, se evidencia el rol de los mecanismos inmunopatogénicos del huésped en la enfermedad. En este proceso participan varias citocinas, especialmente el FNTa, y la IL-1, la IL-6 e IL 18 derivadas de mastocitos, las cuales desempeñan un papel en la inducción de la extravasación de plasma y el choque. El FNTa se encuentra en pacientes con dengue y su relación con la gravedad ha sido propuesta recientemente. Yadav, et al ., en 1991, reportaron asociación entre los niveles de TNFa y el choque por dengue. Otro mediador de interés es el TRAIL, que regula la replicación de monocitos infectados con el virus del dengue, lo cual evidencia así su actividad antiviral. La liberación de TRAIL como respuesta a la infección por el el virus

del dengue, hace parte importante de la respuesta inflamatoria que esta induce (5), (20).

De igual forma, en otros estudios se asocian los niveles de ST2 con la fiebre por dengue, con valores mayores en aquellos que sufren infección secundaria, lo cual sugiere una posible asociación con la gravedad de la enfermedad. Estos niveles se correlacionaron negativamente con el número de plaquetas y, positivamente, con el valor de las transaminasas séricas y la prolongación del tiempo de protrombina. Todo ello apoya la idea de que la ST2 podría ser un marcador temprano la gravedad del dengue (5).

Por otra parte, el serotipo y el genotipo del virus también pueden estar relacionados con la gravedad de la enfermedad (2). El serotipo 2 mostró asociación con dengue grave y el serotipo 3 con la afectación visceral (37)(19).

Otro mecanismo que se ha asociado al desarrollo de dengue grave, es la lisis de las células endoteliales, mediada por complemento y dependiente de anticuerpos, especialmente aquellos dirigidos contra NS1, que reconocen un antígeno aún no identificado presente en la superficie del endotelio. Esta interacción activa el sistema de complemento que altera la permeabilidad vascular, induce la disfunción del tejido y lisis de las células endoteliales (2).

En resumen, durante la infección por DENV la respuesta inmunitaria puede resolver la infección, sin causar grandes traumatismos en el individuo o, por el contrario, puede llevar al organismo a un aparente caos, donde la constante estimulación conlleva a la activación celular, el aumento de la expresión de mediadores y de receptores que inducen en algunos casos daños tisulares irreversibles, lo que aumenta la gravedad de la enfermedad (2).

Diagnósticos diferenciales.

El diagnóstico diferencial incluye diversas arbovirosis como el mayaro, oropuche, encefalitis equina venezolana, chikungunya, hanta virus, otras enfermedades víricas como la mononucleosis infecciosa, rubéola, sarampión, parvo virus B19, influenza, así como de tipo bacteriana como la leptospirosis, rickettiosis, salmonelosis, y otros (3).

Tratamiento

A pesar de las implicaciones clínicas y de salud pública del dengue, en la actualidad no existe un tratamiento antiviral específico⁽¹⁾.

A los pacientes ambulatorios se los debe ver todos los días en busca de signos de alarma hasta que se encuentren fuera del período crítico (al menos dos días después de la caída de la fiebre) y de los signos propios de cualquier enfermedad que padezca, orientárseles el reposo en cama, ingerir líquidos en abundante cantidad, de leche, jugo de frutas. El agua sola no es suficiente para responder a las pérdidas de electrolitos asociadas a la sudoración, vómitos u otras pérdidas ⁽¹⁾.

Para aliviar los dolores del cuerpo y bajar la fiebre puede indicarse paracetamol (nunca más de 4 g por día para adultos y a la dosis de 10-15 mg/kg/día en niños) así como aplicar agua en la piel con esponjas hasta hacer descender la temperatura. No dar aspirina ni antiinflamatorios no esteroideos⁽¹⁾.

Educar al paciente y a su familia respecto a los signos de alarma que deben ser vigilados⁽¹⁾.

En los pacientes con signos de alarma iniciar la reposición de líquidos por vía intravenosa utilizando soluciones cristaloides, como solución salina isotónica al 0,9%, u otra. Comenzar por 5-7 ml/kg/h y posteriormente mantener la dosis o disminuirla de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. Si fuera posible, tomar una muestra de sangre para hematocrito antes de iniciar la reposición y después repetirlo periódicamente. Administrar la cantidad mínima necesaria para mantener la adecuada perfusión y una diuresis adecuada (0,5 ml/kg/h). Habitualmente se necesita continuar esta administración de líquidos por vía IV durante 48 hs. Si hay empeoramiento clínico o elevación del hematocrito, aumentar la dosis de cristaloides a 10 ml/kg/h hasta la estabilización del paciente o hasta su remisión a una unidad de cuidados intensivos ⁽¹⁾.

En los pacientes que requieren tratamiento de emergencia y cuidados intensivos el plan de acción consiste en el tratamiento del choque mediante resucitación con aporte por vía IV de soluciones cristaloides a 10-20 ml/kg/h en la primera hora y re-evaluar la condición del paciente (signos vitales, tiempo de llenado capilar, hematocrito, diuresis) y decidir, -en dependencia de la situación- reducir progresivamente la cantidad de líquidos, si es que el paciente evidencia mejoría, o repetir un segundo bolo de cristaloides si los signos vitales aún están inestables – y si el hematocrito se ha elevado - , lo cual sugiere que el choque persiste. La cantidad de solución cristaloides ahora transfundida puede ser de 20 ml/kg/hora. Si se obtiene mejoría en el estado del paciente, reducir la cantidad de líquidos progresivamente. De lo contrario considerar la posibilidad de utilizar una dosis de coloide. Si el hematocrito desciende y el paciente mantiene el estado de choque, pensar que se ha producido una hemorragia, casi siempre digestiva, e indicar transfusión de glóbulos rojos. Los pacientes con choque deben ser monitorizados frecuentemente hasta que el periodo de peligro haya pasado. Debe mantenerse un cuidadoso balance de todos los líquidos que recibe y pierde. Los pacientes con dengue severo deben ser atendidos en un lugar donde reciban cuidados intensivos ⁽¹⁾.

Solo la administración de líquidos intravenosos a los casos de mayor riesgo es la intervención que reduce la frecuencia de complicaciones y los casos fatales. El choque por dengue se produce debido a la grave disminución de la resistencia vascular, por pérdida de la integridad capilar, que conlleva a la extravasación de líquidos ⁽⁵⁾.

La evidencia de estudios sobre la utilización de corticoides en dengue es inconclusa y la calidad de la evidencia es baja a muy baja. La aplicación del uso de corticoides en shock por dengue y dengue en estadios tempranos tampoco tiene suficiente evidencia. No se han encontrado evidencia sobre efectos de la administración oral o intravenosa de corticoides en la mortalidad, desarrollo de complicaciones, sangrados, trombocitopenia severa, ascitis ⁽²²⁾.

En los últimos años, a partir del conocimiento de la estructura del virus, se ha propuesto, por ejemplo, el bloqueo de la actividad NS3pro con inhibidores

específicos, el bloqueo de la polimerasa NS5 con nucleótidos modificados. Es indudable que el nuevo conocimiento sobre la estructura y la función de las diferentes proteínas virales y sobre el ciclo viral, aumenta las posibilidades de plantear nuevas estrategias farmacológicas o vacunales que permitan evitar o tratar la enfermedad ⁽²⁾.

OBJETIVOS

Describir las alteraciones renales en pacientes con dengue

Determinar la presencia de signos de fuga capilar y alteración de la presión arterial de los pacientes con dengue.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: observacional, descriptivo, prospectivo, de corte transversal.

Población de estudio: varones y mujeres, mayores de edad, portadores de dengue, internados en el Dpto. de Medicina Interna entre diciembre 2012 y mayo 2013.

Criterios de inclusión: Dengue grave con signos de alarma, confirmado por antígeno NS1 y/o IgM positivo, en período crítico o postfebril.

Criterios de exclusión: Portadores de afecciones renales conocidas.

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos

Variables: Datos demográficos, hemograma, proteinuria de 24 hs, orina simple, albuminemia, proteinemia, enzimas hepáticas y cardíacas, hallazgos ecográficos, Presión Arterial.

Reclutamiento: los sujetos que ingresaban con sospecha de dengue y luego confirmados fueron sometidos a los estudios diagnósticos de afectación renal. El método utilizado para la confirmación de la infección fue la prueba rápida SD BIOLINE Dengue Duo, un ensayo in vitro inmunocromatográfico de un paso diseñado para detectar el antígeno NS1 del virus del dengue en suero, plasma o sangre total humano. El otro método laboratorial confirmatorio fue el

SD Dengue IgM Capture ELISA el cual utiliza una enzima inmuoabsorbente para la detección cualitativa de anticuerpos IgM específicos contra el virus del dengue en suero humano. Ambos reactivos son de *ESTÁNDAR DIAGNOSTICS, INC*, Korea.

Todos los pacientes fueron tratados según el protocolo de tratamiento sugerido en la Guía de Manejo Clínico 2012 del MSP y BS/OPS.²

Gestión de datos: las variables fueron registradas en fichas técnicas y transcritas a planilla electrónica por los autores. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa estadístico Epi Info[®]. Las variables nominales se expresaron en porcentajes y las cuantitativas en medias \pm DS.

Aspectos éticos: se respetaron los Principios de la Bioética. Se mantuvo la confidencialidad de los sujetos. No se requirió consentimiento informado por tratarse de un estudio observacional.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 135 pacientes de los cuales 69 eran varones y 66 eran mujeres. La edad media de los mismos era $42,7 \pm 18$ años (16 - 92 años).

La mayoría de los pacientes procedían de poblaciones próximas al Hospital Nacional, centro de referencia de la región (tabla 1).

Tabla 1. Procedencia de pacientes con dengue (n 135)

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Itauguá	27	20,00%
Itá	21	15,56%
Capiatá	20	14,81%
J.A. Saldívar	18	13,33%
Otras	14	10,37%
Ypacaraí	13	9,63%
San Lorenzo	7	5,19%
San Pedro	4	2,96%
Asunción	3	2,22%
Caaguazú	2	1,48%
F. de la Mora	2	1,48%
Guarambaré	2	1,48%
Limpio	2	1,48%

De los 135 pacientes estudiados, 84 no eran conocidos portadores de patología alguna, mientras que 51 tenían comorbilidades, sobre todo hipertensión arterial (tabla 2)

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes con dengue (n 51)

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
HTA	32	62,74%
DM	5	9,80%
HTA-DM	9	17,64%
Otros	5	9,80%

La albuminemia media de toda la muestra fue $2,9 \pm 0,48$ mg/dL, rango 1,9 a 4,3 mg/dL. La proteinemia media fue $5,9 \pm 0,8$ mg/dL, rango 3,6 a 5,9 mg/dL.

Se midió la proteinuria 24 hs en 34 sujetos y el nivel medio fue 768 ± 1057 mg/día, rango 13 a 5000 mg/día. Categorizando la proteinuria 24 hs en rangos, el nivel elevado fue el hallazgo más habitual (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes con dengue según el grado de proteinuria (n 34)

Rangos de proteinuria	Frecuencia	Porcentaje
Nefrótico ≥ 3 g	3	8,82%
Elevado ≥ 160 mg	23	67,65%
Normal ≤ 160 mg	8	23,53%

En cuanto al estudio físico de la orina simple (n 135) se obtuvieron los siguientes hallazgos: pH promedio de $5,8 \pm 0,6$; rango 5 a 8; densidad media $1016 \pm 9,06$; rango 1000 a 1045. El aspecto ligeramente turbio fue el predominante en los sujetos estudiados (tabla 4).

Tabla 4. Aspecto de la orina simple en sujetos con dengue (n 135)

Aspecto	Frecuencia	Porcentaje
lig. turbio	87	64,44%
turbio	31	22,96%
límpido	16	11,85%
claro	1	0,74%

En cuanto al color de la orina simple, el amarillo fue el más frecuente (tabla 5).

Tabla 5. Color de orina simple en pacientes con dengue (n 135)

Color	Frecuencia	Porcentaje
amarillo	59	43,70%
amarillo claro	36	26,66%
ámbar	24	17,77%
ámbar oscuro	8	5,9%
amarillo oscuro	5	3,70%
ámbar claro	3	2,22%

Entre los hallazgos físico-químicos alterados sobresale la proteinuria seguido de la hematuria (tablas 6 y 7).

Tabla 6. Proteinuria cualitativa en pacientes con dengue (n 85)

Proteinuria	Frecuencia	Porcentaje
+	37	43,53%
++	45	52,94%
+++	2	2,35%
++++	1	1,18%

Tabla 7. Sangre en orina simple de pacientes con dengue (n 68)

Hematuria	Frecuencia	Porcentaje
+	42	61,76%
++	13	19,12%
+++	12	17,65%
++++	1	1,47%

En menor proporción fueron hallados otros parámetros de orina simple alterados como el urobilinógeno (n 42), cetonas (n 42), bilirrubina (n 15) y glucosa (n 11). (Tablas 8, 9, 10 y 11 respectivamente).

Tabla 8. Urobilinógeno en orina simple en pacientes con dengue (n 42)

Urobilinógeno	Frecuencia	Porcentaje
+	19	45,24%
++	9	21,43%
+++	5	11,90%
++++	9	21,43%

Tabla 9. Cetonas en orina simple de pacientes con dengue (n 42)

Cetonas	Frecuencia	Porcentaje
+	19	45,24%
++	18	42,86%
+++	5	11,90%

Tabla 10. Bilirrubina en orina simple en pacientes con dengue (n 15)

Bilirrubinuria	Frecuencia	Porcentaje
+	11	73,33%
++	4	26,67%

Tabla 11. Glucosa en orina simple de pacientes con dengue (n 11)

Glucosuria	Frecuencia	Porcentaje
+	1	9,09%
+++	4	36,36%
++++	6	54,55%

Entre los hallazgos microscópicos, la hematuria (hematíes \geq 3/campo) se encontró en 56 muestras (41,4%) y la leucocituria (leucocitos \geq 3/campo) en 37 pacientes (27,4%).

Se realizó ecografía abdominal en 54 pacientes buscando signos de fuga plasmática, constatándose la presencia de éstos en más de la mitad de los pacientes (tabla 12).

Tabla 12. Hallazgos ecográficos en pacientes con dengue (n 54).

Hallazgo	Frecuencia	Porcentaje
Ascitis	32	59,26 %
Edema vesicular	31	57,41 %
Pleuresía	30	55,56 %

Otro hallazgo fue que 53 pacientes (39,26%) sin antecedentes de hipertensión arterial presentaron cifras elevadas presión arterial sistólica.

Los parámetros de dengue grave fueron la plaquetopenia severa ($\leq 20000/uL$) encontrada en 29 pacientes (21,64%), hepatitis (enzimas hepáticas 10 veces sobre el valor normal) en 15 pacientes (11,90%), hemoconcentración del hematocrito (aumento $\geq 20\%$ del hematocrito basal) en 48 pacientes (35,82%) y hemoconcentración de la hemoglobina (aumento $\geq 20\%$ de la hemoglobina basal) en 44 pacientes (32,84%).

Un solo paciente presentó alteración de urea y creatinina al alta.

DISCUSION

El dengue, la principal arbovirosis de regiones tropicales y subtropicales, reemergente y conocido típicamente como hepatotropo, es actualmente distinguido por su inmunopatogénesis y afectación multisistémica^{6,10,17}.

Nuestro país, al igual que otros países sudamericanos, no estuvo exento en este siglo de epidemias de dengue catalogadas como los más drásticos incrementos en su actividad¹⁷. Tuvo gran aumento de casos graves, registrándose en el 2013 (año de este estudio) 1870 casos en comparación con 29, 100 y 119 pacientes graves en los años 2010, 2011 y 2012 respectivamente. Nuestro hospital, centro de referencia de la región, se abocó a la atención, seguimiento e investigación de esta afección que se presentó en forma de epidemia⁸.

El endotelio vascular, a través de los glucosaminoglicanos, contemplado como principal órgano blanco, es caracterizado por la fuga capilar y alteraciones en la homeostasis con implicancias desde leves a severas en el organismo humano^{8,17,31}. La identificación de predictores tempranos de severidad es la mejor estrategia para disminuir la tasa de morbimortalidad del dengue, motivo por lo cual se han buscado y discutido signos clínicos y laboratoriales para poder actuar oportunamente³¹.

La alteración proteica sérica podría ser la clave en evaluar la severidad de la fuga capilar ya que es reconocida la correlación entre hipoalbuminemia y derrames en cavidades serosas producidas en enfermedades crónicas, como ser desnutrición, nefropatías, hepatopatías, cardiopatías, etc.

El estudio de la funcionalidad renal del dengue, además de informarnos de la gravedad del dengue similar a la afectación de otros órganos (hepatitis, miocarditis, etc) podría ayudarnos a predecir pacientes con riesgo de dengue grave. La hipoalbuminemia y la proteinuria fue observada por otros autores en muchos casos de dengue, aún sin evidencia de afectación renal. La presencia y severidad de la microalbuminuria ha sido postulada como factor de riesgo

potencial de un dengue severo, aunque hay poca información de la magnitud, tiempo de inicio y evolución de este fenómeno durante la infección^{8,18,31-33}.

Pocos estudios a gran escala estudian la incidencia de las alteraciones renales en los pacientes con dengue. La mayoría se tratan de reportes de casos aislados, dificultando la comparación de este estudio con otros similares.

La mayoría de nuestros pacientes eran varones, a pesar de que se describen más casos de dengue en mujeres, por los hábitos domiciliarios del vector⁸. Este tropismo por el riñón debería ser confirmado por otras investigaciones. Se ha descrito infección de dengue severo complicado con falla renal aguda en 2-5% de los casos asociados a rabdomiólisis, hipotensión y hemorragias ocasionando una gran mortalidad³⁸. En este estudio no están incluidos pacientes que fallecieron lo que explicaría que sólo uno de los pacientes estudiados presentó alteración del perfil renal de forma persistente.

Horvath et al constataron proteinuria en 74% de los pacientes con dengue hemorrágico. En esta cohorte un paciente tuvo 10,8 g/día de proteinuria y fue diagnosticado como síndrome nefrótico³⁸. Nosotros constatamos proteinuria en orina simple en 62,9% de los pacientes, de los cuales 3 pacientes (8,82%) presentaron rango nefrótico y 23 (67,65%) cifras elevadas de proteinuria en orina de 24 hs. Estos hallazgos coinciden con la gravedad de nuestros casos en que más del 50% presentaban signos de hemoconcentración. Esta alteración podría explicarse por fuga capilar así como pudiera ocurrir en la pared endotelial glomerular. En ese contexto evaluamos otros signos de fuga capilar en los pacientes que contaban con ecografía abdominal, un método útil en detectar la fuga capilar que es inicialmente focal y ocurre principalmente en espacio pleural y peritoneal⁸. Encontramos que más de la mitad de nuestros pacientes presentaban ascitis, derrame pleural y edema de pared vesicular, lo que apoyaría la hipótesis mencionada.

Se encuentran también casos documentados de glomerulonefritis asociada al dengue confirmadas por biopsia como causa de proteinuria^{23,25,38}. Así, la presencia de hematuria fue reportada en 12,5% de los pacientes con dengue hemorrágico por Futrakul et al. En nuestro estudio 50,7% de los pacientes presentó hematuria.

En los niños con dengue la sospecha de glomerulonefritis se ve afianzada por la hipertensión arterial que acompaña al cuadro, habiendo varios reportes de casos^{23,38}. Dado que nuestros pacientes son adultos y portadores de comorbilidades, como predominantemente la hipertensión arterial, tal vez sea menos evidente este fenómeno, a pesar de ello constatamos hipertensión arterial en 53 pacientes (39,26%) que no portaban o no se conocían portadores de esta patología. La biopsia confirmaría esta sospecha pero es un método cruento y al ser el dengue una infección aguda, la mayoría de las manifestaciones hipertensivas cedían al alta.

También hay reporte de un caso de dengue asociado a nefritis por lupus eritematoso sistémico (LES) el cual presentó proteinuria. En nuestra serie, una de las pacientes es portadora de LES y presenta una proteinuria de 470 mg/dL; desconocemos si está alteración ya tenía la paciente o fue desencadenada por el dengue.

El perfil fisicoquímico de la orina simple de estos pacientes se caracterizó por el aspecto ligeramente turbio en 64,5% de las muestras, el color amarillo en 43%, pH medio $5,8 \pm 0,6$ (rango 5 a 8), densidad media $1016 \pm 9,06$ (rango 1000 a 1045). Otros parámetros de orina simple alterados, como el urobilinógeno en 42 pacientes (31%), cetonas en la misma proporción, bilirrubinuria en 15 pacientes (11%) y glucosuria en 11 pacientes (8,14%), se podrían atribuir a la permeabilidad vascular glomerular, ya que pacientes no portadores de diabetes mellitus o con glicemia dentro de rango normal, presentaron glucosuria, así como pacientes sin hiperbilirrubinemia exhibieron bilirrubina en orina. No encontramos algún trabajo similar para comparar nuestros hallazgos.

Además estudiamos parámetros de dengue grave como la plaquetopenia severa ($\leq 20.000/uL$) que fue encontrada en 29 pacientes (21,64%), hepatitis (enzimas hepáticas 10 veces sobre el valor normal) en 15 pacientes (11,90%), hemoconcentración del hematocrito (aumento $\geq 20\%$ del hematocrito basal) en 48 pacientes (35,82%) y hemoconcentración de la hemoglobina (aumento $\geq 20\%$ de la hemoglobina basal) en 44 pacientes (32,84%). Todos estos hallazgos anormales, aunque presentes en menos del 50% de los pacientes, nos indican la afectación multisistémica del dengue.

Tal vez la proteinuria sea más sensible que otros marcadores de fuga capilar como la hemoconcentración del hematocrito o de la hemoglobina. Considerando que éstos marcadores de forma aislada no son certeros, ya que se desconoce el valor del hematocrito basal al ingreso y porque en muchas poblaciones se desconoce la media del hematocrito, la proteinuria debería ser también considerada como parámetro de fuga capilar. Más aún, ya que las proteínas no se alteran por la hemorragias que estos pacientes pueden sufrir¹³.

Otro instrumento de medición utilizado para medir la proteinuria de forma reciente es el índice proteinuria/creatininuria el cual ha detectado asociación significativa con el desarrollo posterior de dengue hemorrágico en pacientes adultos ambulatorios y hospitalizados¹⁸. Este índice no fue calculado por haber utilizado la orina simple para evaluar otras alteraciones de la misma y porque la orina 24 hs es considerada el gold estándar en la detección de proteinuria.

Sería interesante incorporar un test de detección sensible y específico de proteínas en orina en todo paciente con sospecha de dengue^{8,30}.

En estos casos de gran afectación renal se deberían descartar otras probables causas de glomerulopatía como las post infecciosas, hepatitis B, hepatitis C. Además, se deberían medir títulos de antiestreptolisina (ASTO), marcadores inmunológicos y niveles de C3, C4 para atribuir estas nefritis al virus del dengue³¹. Nosotros no realizamos estas mediciones debido al gran flujo de pacientes que requerían un rápido giro de camas, el tiempo que demora obtener resultados de estos estudios y su costo elevado.

La limitación de este estudio fue la ausencia de biopsia renal para documentar y confirmar la glomerulonefritis por dengue aunque esto está discutido debido a la naturaleza autolimitada del proceso. Además, faltaría el seguimiento de los pacientes para evaluar la remisión completa de la afectación renal debido a que los pacientes una vez estabilizados eran dados rápidamente de alta o trasladados a centro de menor complejidad para recibir a otros enfermos más graves.

CONCLUSIONES

El dengue se caracterizó por afectar con igual proporción a varones y mujeres, proceder de áreas circunvecinas, edad media 43 ± 18 años y presentar como principales comorbilidades a la hipertensión arterial y diabetes mellitus.

El nivel medio de proteinuria 24 hs 768 ± 1057 mg/día. Se halló proteinuria elevada en 67,6% y proteinuria en rango nefrótico en 8,8%.

Las características de la orina simple fueron pH medio $5,8\pm 0,6$; densidad media $1016\pm 9,06$. El aspecto ligeramente turbio fue el predominante así como el color amarillo. Entre los hallazgos químicos alterados sobresale la proteinuria en 63% seguido de la hematuria en 50,4%.

En menor proporción fueron hallados alterados otros parámetros de orina simple como la presencia de urobilinógeno (31,1%), cetonas (31,1%), bilirrubina (11,1%) y glucosa (8,1%).

La albuminemia media de toda la muestra fue $2,9 \pm 0,48$ mg/dL. La proteinemia media fue $5,9 \pm 0,8$ mg/dL.

Se constató signos de fuga capilar por ecografía en más de la mitad de los pacientes.

En 39,26% se presentaron cifras elevadas presión arterial sistólica, aún sin antecedentes de hipertensión arterial.

Otros parámetros de gravedad detectados fueron: plaquetopenia severa $\leq 20.000/uL$ (21,64%), enzimas hepáticas 10 veces sobre el valor normal (11,90%), aumento $\geq 20\%$ del hematocrito basal (35,82%) y aumento $\geq 20\%$ de la hemoglobina basal (32,84%).

Un solo paciente presentó aumento persistente de urea y creatinina al alta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MSP y BS. Dengue. Guía de Manejo Clínico 2012. Disponible en <http://www.mspbs.gov.py>. Visitado 9 febrero 2014.
2. Velandia M, Castellanos J. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio*. 2011; 15(1): 33-43.
3. Hoyos A, Pérez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2013; 36(1): 149-164.
4. Zhang H, Li W, Wang J, Peng H, Chen X, et al. NS1-based tests supplying a diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014; 10(2).
5. Villar L, Gélvez R, Rodríguez J, Salgado D, Parra B, Osorio L. Biomarcadores pronósticos de gravedad del dengue. *Biomédica*. 2013 Sept; 33(1): 108-116.
6. Brito C, Albuquerque M, Lucena-Silva N. Evidência de alterações de permeabilidade vascular na dengue: quando a dosagem de albumina sérica define o quadro?. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007 Mar-Abr; 40(2): 220-223.
7. CDC. Hoja de datos dengue. Disponible en <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/dengue/HojaDatos.htm>
8. Gubler D. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp*. 2006; 277: 3-16.
9. MSP y BS. Evaluación-dengue. Dpto de prensa, Situación de la epidemia de dengue en Paraguay. 2013.

10. Agencia de Información paraguaya. Reconocen a Paraguay por lograr corte epidémico del dengue. Gobierno Nacional. Abril, 2014. <http://www.ip.gov.py>
11. Center for Infectious Disease Research and Policy. Researchers identify fifth dengue subtype. University of Minnesota. <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2013/10/researchers-identify-fifth-dengue-subtype>.
12. Fajardo G, Meljem J, Vicente E, Venegas F, Mazón B, Aguirre H. Dengue en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012; 50(6): 631-639.
13. Real R, Rojas G, Correa D, Aldama F, Barrios A, Irala G. et al. Manifestaciones sistémicas del Dengue. *Rev Nac (Itauguá).* 2013. Dic. 5 (2): 8-16.
14. Marquetti M, Suárez S, Bisset J, Leyva M. Reporte de habitats utilizados por Aedes aegypti en Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Med Trop.* 2005 Agos; 57(2): 159-16.
15. Rodríguez R. Estrategias para el control del dengue y del Aedes aegypti en las Américas. *Rev Cubana Med Trop.* 2002; 54(3): 189-201.
16. Martínez E. Dengue. *Estud. av.* 2008 Dec; 22(64): 33-52.
17. Pelaez O, Sánchez L, Mas-Bermejo P, Pérez S, Kouri G, Guzmán M. Prevalencia de síndromes febriles en la vigilancia del dengue. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2010 Abr; 48(1).
18. Rodrigues R, Garcia A, Viana M, Fajardo T, Basilio-de-Oliveira C, Provenc D. Lung in Dengue: Computed Tomography Findings. *PLoS ONE.* 2014 May 16; 9(5).

19. Araya S, Avalos C, Duarte M, Sanabria G, Apodaca S. Dengue. *Rev. Inst. Med.* 2010; 5(1): 14-19.
20. Lee I, Lee W, Liu J, Yang K. Acute myocarditis in dengue hemorrhagic fever: a case report and review of cardiac complications in dengue-affected patients. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010; 14: 919-922.
21. Salgado D, Rodríguez J, Lozano L, Zabaleta T. Dengue perinatal. *Biomédica.* 2013 Sept; 33(1): 14-21
22. Zhang F, Kramer C. Corticosteroids for dengue infection.. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 1(7): 348.
23. Alvarez L, Briceño A, Oviedo M. Resistance to Temephos in populations of *Aedes aegypti* of the west of Venezuela. *Rev Colombiana de Entomología.* 2006; 32(2): 172-175.
24. Mesquita M, Basualdo W, Benítez M. Miositis aguda benigna por Dengue. Reporte de un caso en un paciente pediátrico. *Pediatr.* 2012; 39(01): 39-42.
25. Escalante-Gómez C, Zeledón-Sánchez F, Ulate-Montero G. Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada. *AMC.* 2007 Abril-Junio; 49(2): 83-89.
26. Arévalo J, Azaña J, Balsa J, Berdel A, Contreras J, Gaudó J, et al. Proteinuria (y microalbuminuria). *Green Book. Diagnóstico y tratamiento médico.* Marbán. 2012. 1668-1676.
27. Vasanwala F, Thein T, Leo Y, Gan V, Hao Y, Lee L, et al. Predictive Value of Proteinuria in Adult Dengue Severity. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2014 February; 8(2) e 2712.
28. Basu A, Umesh U. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 (53) 287–299

29. Lizarraga K, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. *J Nephropathol.* 2014; 3(2): 57-62.
30. Jiménez C, Gutierrez M. Disfunción renal aguda relacionada con dengue hemorrágico. Reporte de un caso. *Revista de asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva.* 2006; 20(2): 93-95.
31. Repizo L, Malheiros D, Yu L, Barros R. Biopsy proven acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis in a dengue fever patient. A case report and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2014 Jan-Feb; 56(1): 85-88.
32. Vasanwala F, Puvanendran R, Suhail S. Two cases of self-limiting nephropathies secondary to dengue haemorrhagic fever. *Singapore Med J.* 2009; 50(7): 253.
33. Vasanwala F, Puvanendran R, Fook-Chong S, Suhail S, Lee K. Could peak proteinuria determine whether patient with dengue fever develop dengue hemorrhagic/dengue shock syndrome? - A prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11: 212.
34. Correa D, Real R, Rojas G, Aldama F, Barrios M, Fridman V, et al. Proteinuria en dengue. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2014 (1) 19-21
35. Horvath R, McBride W, Hanna J. Clinical features of hospitalised patients during Dengue-3 epidemic in far north Queensland 1997-1999. *Dengue Bulletin.* 1999; 23(9): 24-29
36. Martínez E, Polanco A, Pleites E. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? *Rev cub de salud publica.* 2010; 36(01).

37. Huy T, Giang T, Duy D, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K, et al. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2013 Sep; 7(9).