Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

MANIFESTACIONES CLINICAS ATIPICAS DE LA ENFERMEDAD DEL DENGUE. REVSIÓN SISTEMATICA Y ANALISIS.

ATYPICAL CLINICAL MANIFESTATIONS OF DENGUE DISEASE. SYSTEMATIC REVIEW AND ANALYSIS.

Alumna:
Eduarda Fátima Bergalli
eduardafatima.bergalli@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:
Dr. Gerardo Érico Laube
gerardo.Laube@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Manifestaciones clínicas atípicas de la enfermedad del Dengue. Revisión sistemática y análisis.

Atypical clinical manifestations of Dengue disease. Systematic Review and analysis.

Autores: *Bergalli E, Laube G.*

Resumen

Introducción: *Mientras la sintomatología clásica producida por el virus Dengue aumenta exponencialmente aparecen pacientes con manifestaciones inusuales que no se notifican por falta de conocimiento. Los factores de riesgo como climas tropicales, lluvias, calor, humedad, depósitos de agua estancada favorecen la reproducción viral y el contagio afectando a la mitad de la población mundial. La ignorancia, la falta de recursos y la carencia de saneamiento ambiental influyen en los brotes epidemiológicos provocando elevados números de morbimortalidad. Esta revisión compendia los artículos científicos vinculados a las manifestaciones atípicas como las alteraciones cardiacas, hepáticas, renales y del sistema nervioso producidos por el virus Dengue.* ***Material y métodos:*** *.para el desarrollo se realiza la investigación en PubMed, Google Schoolar, TripDataBase y SciELO efectuando un estudio analítico, observacional y retrospectivo, recopilando artículos que proporcionan información de manifestaciones clínicas atípicas de la enfermedad.* ***Resultados:*** *los hallazgos evidencian que el síndrome de dengue expandido debe reconocerse oportunamente para evitar las complicaciones graves de la enfermedad.* ***Conclusión:*** *Es necesario establecer un índice de sospecha clínica diagnostica para detectar las manifestaciones infrecuentes de la enfermedad.* ***Palabras Clave:*** *"Dengue"; "Encefalitis"; "Enfermedad cardiaca"; "Trastorno hepático"; "Alteración renal".*

Abstract

Background: *While the classic symptoms pruduced by dengue virus increases exponentially patients appear with unusual disease manifestation that are not notified beacause they are unknown. Risck factors such as tropical climates, rain, heat, humidity, stagnant water deposits favor viral reproduction and contagion affecting a half of the world population. Ignorance, scarce resources and enviromental sanitation produce epidemiological outbreaks causing high numbers of morbility and mortality. This review has scientific articles linked to atypical disease manifestations such as cardiac, liver, kidney and nervous system alterations produced by the dengue virus.* ***Material and methods:*** *For development this review research in PubMed, Google Schoolar, TripDataBase y SciELO and do an analytical, observational and retrospective study finding articles that give information about atypical clinical manifestations of dengue disease.* ***Results:*** *the findings show that expanded dengue syndrome must be recognized early to avoid serious complications of the disease. .* *Conclusion:* *It is necessary establish a clinical diagnostic suspicion index to detect infrequent disease manifestations.* ***Keywords:*** *"Dengue"; "Encephalitis"; "Hear diseaset"; "Liver disorder"; "kideny disorder".*

Correspondencia:
Gerardo Érico Laube
Gerardo.laube@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana
Av. San Juan 951. C1147 AAH. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina
Tel.: 43002147 Int: 1142/1145

INTRODUCCIÓN

El Dengue es una enfermedad infecciosa producida por un virus ADN de cadena simple con idéntico nombre a la enfermedad perteneciente a la familia flaviviridae. Se transmite al ser humano por medio de un vector, específicamente por la picadura del mosquito hembra llamado Aedes, artrópodo de hábitos diurnos y nocturnos que abunda en las zonas húmedas tropicales y subtropicales del planeta fundamentalmente en aquellas aéreas en donde encuentra agua estancada que le permite vivir y desarrollarse. Es una enfermedad endémica - epidémica en Asia, África y América. (1,2)

Existen cuatro serotipos virales reconocidos como DENV 1, DENV2, DENV 3 Y DENV 4. (2) Durante la primera infección con uno de ellos el cuerpo humano se protege activando la respuesta inmune humoral y celular. Para ello establece un estado antiviral mediado por INF. Las células dendríticas producen INF 1 que inhibe la replicación y propagación viral mientras que los complejos de histocompatibilidad celular (CMH 1 y CMH 2) comienzan con el proceso de presentación antigénica desencadenando una respuesta inmunitaria que culmina con la destrucción de las células infectadas. Los pacientes afectados por primera vez con un serotipo de DENV desarrollan síntomas clínicos de dengue clásico atribuibles a la respuesta inmunitaria desencadenada frente a la infección. (3)

Sin embargo es habitual que en zonas endémicas los pacientes estén expuestos a una reinfección y que en dicho caso el serotipo viral infectante sea diferente al que inicialmente ingresó. En este caso ocurre un fenómeno que estimula y exacerba la respuesta inmune antiviral del hospedador y determina el desarrollo de sintomatología compatible con dengue grave. (4,5) Además la literatura reporta casos de dengue grave en pacientes infectados por primera vez que sugieren que las manifestaciones clínicas se vinculan a factores de riesgo adicionales como la edad, el sexo, factores genéticos e inclusive al serotipo viral. De la misma forma el Dengue adquiere presentaciones globales que incluyen formas atípicas o inusuales de la enfermedad. (6)

La afección es clasificada en la década de 1970 por la OMS en cuatro categorías: forma clásica, forma no clásica, dengue hemorrágico y el síndrome del shock por dengue. Se comprueba luego que existe una carente relación entre la clasificación propuesta inicialmente y la gravedad de la enfermedad motivo por el cual en el año 2008 la OMS designa una nueva categorización que se mantiene en la actualidad y que divide a la patología en dos: una forma no severa (subclasificada en sin y con signos de alarma) y una forma severa de mayor gravedad.(7,8)

Dentro de las formas inusuales de presentación y respecto al compromiso hepático asociado a la enfermedad del Dengue se logra aislar al serotipo 1 afectando a las células de Kupffer durante la epidemia de 1896 en Brasil. (9) Las manifestaciones hepáticas incluyen dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, ictericia y niveles elevados de aminotransferasas. Los hallazgos histopatologicos muestran necrosis centrolobulillar e hiperplasia de las células de Kupffer. Por lo general la ictericia ocurre entre el 12 y el 62 % de los pacientes con síndrome de shock por Dengue. (10) Se reportan casos de hepatitis fulminante con altos niveles de mortalidad. La insuficiencia hepática representa una complicación grave que predispone a hemorragias y a coagulación intravascular diseminada. El aumento de las aminotransferasas se asocia a mayor gravedad de la enfermedad y puede ser un indicador temprano de la infección por Dengue. (11,12) Existe evidencia que en el dengue hemorrágico la lesión hepática protagoniza un escenario de gravedad.(12) Un estudio realizado en el Hospital Universitario de Malaysia compara el compromiso hepático entre pacientes con dengue clásico y con dengue hemorrágico. El segundo grupo es el más afectado. Los parámetros de laboratorio que se analizan son la hiperbilirrubinemia, el incremento de la alanina aminotransferasa sérica y el aumento de la fosfatasa alcalina. Ningún paciente desarrolla hepatitis fulminante. (14) Sin embargo otro estudio que se desarrolla en India sobre un total de 45 pacientes con Dengue presenta casos de muerte por insuficiencia hepática. (15) Los niveles séricos de ALT y AST pueden ser indicadores para evaluar la lesión hepática en la infección por Dengue, para su diagnóstico oportuno y eficaz tratamiento.(16)

En cuanto al sistema nervioso existen diversos estudios que expresan que la encefalopatía provocada por el virus del dengue no es atribuible al perjuicio multisistémico consecuencia del dengue grave sino que se manifiesta por el daño directo que ocasiona sobre el sistema nervioso central. (17) Se identifican casos aislados de encefalitis por dengue en niños y adultos jóvenes que son importantes de diagnosticar oportunamente en zonas de complejidad epidemiológica puesto que son estos pacientes no diagnosticados los que generalmente evolucionan a dengue grave.(18,19) Los trastornos neurológicos por Dengue son descriptos por primera vez en 1976. La fisiopatología de las lesiones neurológicas se vincula a la lesión endotelial provocada por la afinidad del virus por las células del sistema nervioso central. La encefalopatía causada por la infección es una de las manifestaciones inusuales de la enfermedad. La forma de presentación clínica es variada e incluye: convulsiones, rigidez del cuello, signos piramidales, cefalea, papiledema, mioclonías y alteraciones conductuales. Resuelta la infección las secuelas comprenden amnesia, demencia y psicosis. (20–23). Dentro de la literatura científica aparecen estudios que describen informes de un caso y series de casos de pacientes con Dengue hemorrágico y síntomas neurológicos. (24,25) Un estudio de Vietnam muestra que el 4% de los pacientes infectados por el virus Dengue presentan afectación del sistema nervioso central.(26) En uno de los estudios se aísla el virus en el líquido céfalo raquídeo en cinco de seis pacientes con encefalitis lo que indica que es capaz de

atravesar la barrera hematoencefálica e invadir el cerebro. (27) Se evidencian antígenos del virus Dengue en biopsias del sistema nervioso de cinco casos de pacientes fallecidos consecuencia de la infección por Dengue con encefalitis, el virus puede ingresar al cerebro mediante la infiltración de los macrófagos en la encefalitis producida por el Dengue. La severidad de las manifestaciones neurológicas causada por diferentes serotipos de Dengue se demuestra en varios estudios. Se vinculan principalmente a los serotipos 2 y 3 con la afectación del sistema nervioso central. (28) La encefalitis solo se puede diagnosticar mediante técnicas histológicas. Surge que las biopsias de cerebro no pueden ser llevadas a cabo en muchas aéreas epidemiológicas del Dengue, Las series de casos post mortem reportan que los pacientes han fallecido por Dengue hemorrágico en lugar de compromiso del sistema nervioso central y las lesiones que se evidencian son inespecíficas: edema, congestión vascular y hemorragias localizadas. (28,29). Se notifican también manifestaciones clínicas distintas a la encefalitis incluyendo a las polineuropatías, Síndrome de Guillan Barré y mielitis transversa. La afectación de la medula espinal producida por el virus Dengue es rara. (23)

La alteración cardiaca es poco común pero existen reportes que informan trastornos del ritmo como: bloqueo auriculo ventricular, fibrilación auricular y disfunción del nódulo sinusal asociadas a Dengue hemorrágico. (30,31) la miocarditis y afectación pericárdica también se atribuyen a la infección por virus Dengue. (32)

La insuficiencia renal es inusual. Se presenta como necrosis tubular aguda en el shock por Dengue. En un estudio de una serie de casos de Guyana Francesa se observa que la insuficiencia renal se manifiesta como complicación asociada al Dengue Hemorrágico. (33,34).

De la misma manera que aparecen exponencialmente casos de pacientes afectados por el virus del Dengue con manifestaciones clásicas de la enfermedad a nivel mundial crecen las presentaciones inusuales que derivan en complicaciones severas responsables de la morbimortalidad de la población afectada. Surge entonces que la falta de conocimiento evidenciada en esta área deviene en el diagnostico tardío y tratamiento inoportuno de la enfermedad. (11,27)

Dentro de la literatura científica publicada y evaluada en esta revisión sistemática referida a casos infrecuentes de pacientes infectados por el virus del Dengue con forma de presentación inusual: ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas atípicas de la enfermedad que deben ser consideradas para establecer un índice de sospecha clínica diagnostica por parte del médico asistencial en el contexto de la atención primaria de la salud?

Las formas de presentación atípica de la enfermedad del Dengue no son diagnosticadas y tratadas oportunamente debido a la falta de conocimientos por parte de los profesionales de salud. Su descripción y clasificación permitirá establecer un índice de sospecha clínica útil para el diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento de pacientes que manifiesten sintomatología inusual en la infección por Dengue.

Por lo mencionado anteriormente es necesario investigar, analizar y compendiar los artículos publicados en la literatura científica de pacientes afectados y diagnosticados por la enfermedad del Dengue con formas de presentación no convencional y establecer un índice de sospecha clínica alternativa a las formas usuales de diagnóstico para detener la evolución de la enfermedad y disminuir la mortalidad de los pacientes afectados**.** Reconocer, registrar y plasmar las manifestaciones clínicas inusuales hepáticas relacionadas con la enfermedad del Dengue. Explorar, analizar y desarrollar los casos confirmados de paciente con Dengue que han revelado alteraciones neurológicas. Evidenciar y describir las alteraciones cardiacas presentes en pacientes afectados por el virus del Dengue y reunir los casos confirmados de pacientes con la enfermedad del Dengue que desarrollan trastorno renal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática de la literatura mediante un estudio analítico, observacional y retrospectivo de artículos que proporcionan información sobre el Dengue y las manifestaciones inusuales de la enfermedad involucrando a los articulos que mencionan a los pacientes con diagnostico de Dengue que desarrollan manifestaciones clinicas atipicas de la enfermed incluyendo trastornos hepaticos, afectacion del sistema nervioso, alteraciones cardiacas y compromiso renal.

Para el desarrollo de este trabajo se encuentran incluidos los artículos que describen las manifestaciones clínicas del Dengue Clásico y del Dengue Grave relacionados con sintomatología atípica, las investigaciones que evidencian casos confirmados de Dengue con complicaciones, la literatura que contiene el desarrollo de la enfermedad de Dengue con compromiso hepático. Aquellos artículos que reúnen datos de casos de pacientes infectados por el virus del Dengue coexistente con el desarrollo de afectación del sistema nervioso y las lecturas que refieren casos confirmados de Dengue con compromiso renal.

Se exceptúan las investigaciones que desarrollen agentes etiológicos diferentes al virus Dengue como así también a literatura que desarrolla en profundidad la epidemiologia, los signos y síntomas clínicos típicos de la enfermedad sin correlación con las formas atípicas y el análisis enfocado en el tratamiento de la enfermedad.

El estudio se realiza en el ambito universitario dentro de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana.

Los estudios recogidos no especifican el tipo de manifestación en cada caso por lo que engloban las afecciones de órgano blanco en cuatro variables

independientes con el fin de registrar porcentualmente en gráficos la prevalencia de cada una de ellas.

Para la determinación de las variables dependientes se establece la recopilación de las manifestaciones típicas de la enfermedad entendiendo como estas manifestaciones a los trastornos que se presentan con síntomas inespecíficos pero típicos en una primo infección o reinfección (fiebre, mialgia, artralgia, inyección conjuntival, etc.).

La selección de variables independientes se basa en las manifestaciones atípicas reportadas en las bases de datos que permiten realizar un registro de prevalencia en gráficos asociando cada una de ella a la variable dependiente.

Aun en los casos de Dengue clásico (presentación de variable dependiente) hay que contemplar que los pacientes pueden progresar con las complicaciones de las manifestaciones atípicas (presentación de variables independientes).

Las variables independientes recolectadas se centran en su prevalencia teniendo en cuenta "manifestaciones atípicas" como los signos y síntomas no frecuentes que presenta una determinada enfermedad. Estas se engloban en "manifestaciones" ya que los artículos no discriminan el "tipo de manifestación". Las manifestaciones hepáticas incluyen: elevación de las transaminasas, insuficiencia hepática, ictericia y hepatomegalia principalmente. Las manifestaciones neurológicas se presentan usualmente con cefaleas, convulsiones, encefalitis, encefalopatía, etc. Las manifestaciones cardiacas demuestran bloqueo auriculo ventricular, fibrilación auricular, miocarditis y pericarditis y las manifestaciones renales aparecen muy raramente con insuficiencia renal, hiponatremia, necrosis tubular, depósitos de IgA, proteinuria y hematuria, etc.

El principal recurso utilizado es el humano que incluye la lectura exhaustiva de los trabajos disponibles vinculados al tema en cuestión como así también la asistencia del experto en el tema de investigación (tutor) acompañado por el apoyo de los docentes de la cátedra "Investigación Aplicada y formulación de proyectos" de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana. Además se utilizan recursos materiales incluyendo: computadora, electricidad / internet, bases de datos disponibles en Internet, biografía disponible en artículos completos acordes al tema elegido, acceso a la biblioteca online de la universidad, confección de borradores, herramientas para realizar cálculos, etc.

El estudio se realiza utilizando las bases de datos PubMed, Google Schoolar, TripDataBase, SciELO.

Utilizando el formato PICO (acrónimo de población, intervención, comparación y resultados) la pregunta de investigación se enmarca en: ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas atípicas de la enfermedad que deben ser consideradas para establecer un índice de sospecha clínica diagnostica por parte del médico asistencial en el contexto de la atención primaria de la salud?

Se analizan: los artículos de revisión sistemática, metaanálisis, reporte de caso, series de casos, revisiones, artículos de revistas y periódicos publicados en inglés y en español, los artículos que describan las manifestaciones clínicas del Dengue Clásico y del Dengue Grave vinculadas a la atipia; las investigaciones que evidencian casos confirmados de Dengue con complicaciones, la literatura que incluye la enfermedad de Dengue con compromiso hepático, los artículos que reúnen datos de casos de pacientes infectados por el virus del Dengue con compromiso del sistema nervioso y las lecturas que refieren casos confirmados de Dengue con compromiso renal.

Las categorías para la búsqueda incluyen a los artículos que mencionan a los pacientes diagnosticados con Dengue y las investigaciones que citan las manifestaciones infrecuentes o inusuales de la enfermedad con el fin de analizar y compilar todos los datos disponibles posibles en la literatura.

Para la búsqueda se empelan términos Medical Subjet Heading (MeSH) y el operador booleano AND: ("Dengue"[Mesh]), ("Dengue"[Mesh]) AND "Dengue/epidemiology"[Mesh], "Dengue/physiopathology"[Mesh], ("Dengue"[Mesh]) AND "Hepatic Insufficiency"[Mesh], ("Liver"[Mesh]) AND "Dengue"[Mesh], ("Encephalitis"[Mesh]) AND "Dengue" [Mesh], ("Heart"[Mesh]) AND "Dengue"[Mesh], ("Dengue"[Mesh]) AND "Renal Insufficiency"[Mesh].

El proceso para la selección de los estudios se basa en la normativa PRISMA que comprende cuatro pasos:1) identificación, 2) selección, 3) elegibilidad, 4) inclusión del estudio.

Se analizan los artículos resultantes de la búsqueda del término MeSH "Dengue" y se estudian por temas: clasificación, etiología, epidemiología, fisiología, fisiopatología, historia, diagnóstico y tratamiento. Esta selección solo es útil para la construcción de una idea central y general y la elaboración de la introducción de esta revisión.

De 13.017 artículos que sustentan información consistente sobre Dengue, el 1.2 % (105) de artículos corresponden a la asociación con el termino hígado (MeSH: Liver), el 4,8% (533) de artículos corresponden a la asociación con el termino sistema nervioso (MeSH: Encephalitis), el 0,44% (31) de artículos corresponden a la asociación con corazón (MeSH: Heart) y el 0,76% (56) corresponden a la asociación con afección del riñón (MeSH: Renal Insuffiency). Se preseleccionan 725 artículos de los cuales algunos se desestimaron por tener

información irrelevante. Se trabaja finalmente sobre 61 artículos que fueron de utilidad para la formación de una idea general y la construcción del marco teórico. Por último se utilizaron 31 artículos para la obtención de los resultados.

La bibliografía resultante se exporta a la plataforma Zotero (gestor de citas bibliográficas) disponible para Windows. Se organiza la literatura en diferentes carpetas: generalidades, manifestaciones hepáticas, afectación del sistema nervioso central, manifestaciones renales y alteraciones cardiacas. Cada grupo de artículos se revisa cuidadosamente para identificar aquellos relevantes para la construcción de esta revisión.

Se desarrolla una hoja de cálculo en Excel para realizar la extracción de los datos de los estudios. Se citan los 61 artículos y se determina cuales cumplen con los criterios de inclusión / exclusión. Se detalla el motivo por el cual se descarta cada artículo.

Figura 1. Manifestaciones atípicas del Dengue
Fuente: SocieMUNC

Figura 2. Manifestaciones atípicas del Dengue
Fuente: SocieMUNC

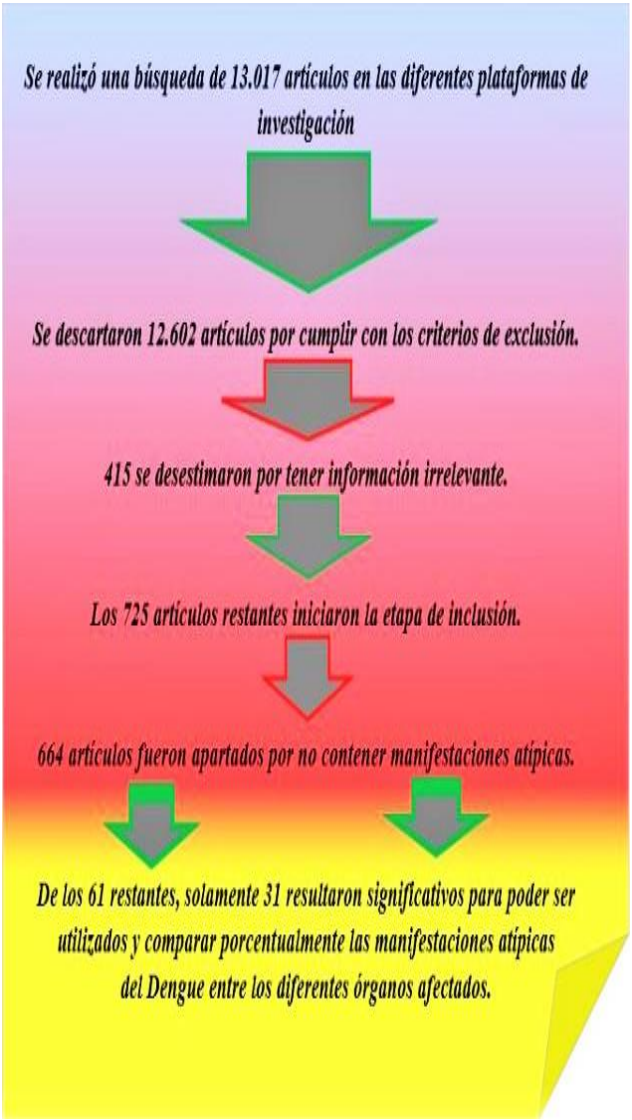


Figura 3. Diagrama de flujo

RESULTADOS

La Organización Mundial de la Salud creó el concepto de síndrome de dengue expandido para designar a aquellos casos de pacientes que por su sintomatología no corresponden a la fiebre del dengue, dengue hemorrágico y shock producido por dengue. El síndrome de dengue expandido se manifestó de manera inusual provocando graves consecuencias en órganos como: el hígado, el sistema nervioso, el corazón y los riñones.

Compromiso hepático en el síndrome del dengue expandido

Se observó al hígado como un órgano frecuentemente afectado en la infección por dengue sin embargo la injuria causada fue en la mayoría de los casos leve – moderada. La patogenia de la afectación hepática no se explicó aún con claridad pero diversos autores sostuvieron que el virus causó lesión hepática por contacto directo con los hepatocitos y las células de Kupffer aunque no descartaron que la acción protectora del sistema inmune tuviera cierta responsabilidad. Atípicamente se notificaron análisis de casos de pacientes que presentaron encefalopatía hepática, síndrome hepatorrenal, acidosis metabólica y hemorragia grave (35). Se evidenció en las revisiones que el aumento de las transaminasas hepáticas prevaleció en pacientes con dengue hemorrágico en comparación con aquellos afectados por la fiebre del dengue. Los niveles de aspartato transaminasa (AST) fueron ligeramente superiores que los niveles de alanina aminotransferasa (ALT).(36)Se analizó un estudio que contuvo a un grupo de 45 pacientes de entre 7 y 65 años de edad (con una mediana de 33) que se presentaron de la siguiente manera: siete pacientes tenían ictericia, once pacientes manifestaron hepatomegalia y nueve de ellos presentó ascitis clínicamente detectable. Doce personas del grupo tuvieron hiperbilirrubinemia. Las enzimas hepáticas se elevaron en 43 pacientes. Se halló hipoalbuminemia en otro grupo de 68 pacientes. Dos de los pacientes fallecieron con insuficiencia hepática aguda. **(Fig. 4).** Las personas fueron diagnosticadas tardíamente con dengue: veintitrés de ellos con dengue clásico, quince con dengue hemorrágico y siete con síndrome de shock por dengue. (37)

El dengue clásico versus el dengue hemorrágico y las alteraciones hepáticas

Se efectuó un análisis de revisión que involucró a cincuenta pacientes. El estudio demostró que la disfunción hepática y la hepatomegalia fueron características de pacientes con Dengue hemorrágico (22 pacientes). La mitad de ellos fue diagnosticada serológicamente con dengue clásico mientras que el resto con dengue hemorrágico. La presencia de hepatomegalia se presentó mayormente en los pacientes con dengue hemorrágico (15 personas) contra 10 de los pacientes con dengue clásico que presentaron este signo clínico. Solamente en 3 de los pacientes con dengue hemorrágico y en 2 personas con dengue clásico se observó hiperbilirrubinemia. La elevación de la alanina aminotransferasa sérica (ALT) y fosfatasa alcalina (FAL) fue prevalente en los pacientes con dengue hemorrágico, (20 y 12 individuos respectivamente – ALT) y (16 y 8 pacientes respectivamente - FAL). Nueve personas del grupo con dengue hemorrágico y seis de los pacientes con dengue clásico mostraron elevación simultánea de los niveles de aminotransferasa sérica y fosfatasa alcalina. El recuento de las células del sistema inmune como los linfocitos T (CD3), B (CD19). CD5 y natural killer fue significativamente menor en el dengue clásico comparado con el dengue hemorrágico. Sin embargo este hecho no se correlacionó con la alteración hepática evidenciada en los pacientes con dengue hemorrágico. Ninguno de los pacientes desarrolló hepatitis fulminante.(38). **(Fig.5)** La colecistitis alitiásica fue reconocida en dos de los artículos evaluados. Los pacientes presentaron signo de Murphy positivo acompañado de dolor abdominal en el cuadrante superior derecho con engrosamiento de la pared de la vesícula biliar sin cálculos en la ecografía abdominal. (39,40)

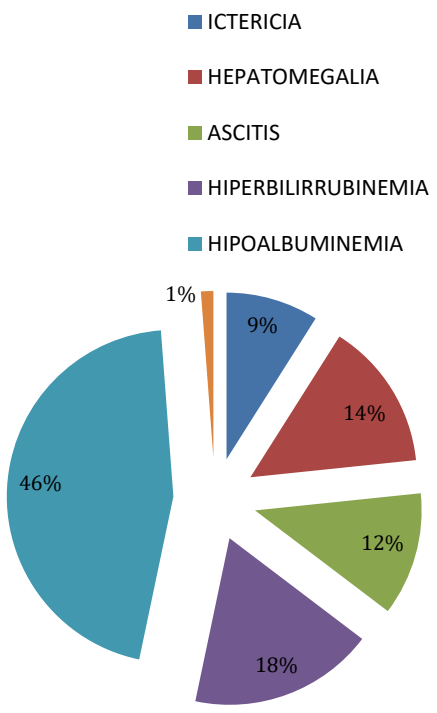


Figura 4. Manifestaciones clínicas hepáticas inusuales en pacientes con dengue.

	DC	*DH*
HEPATOMEGALIA	**40%**	**60%**
BILIRRUBINEMIA	**8%**	**12%**
AUMENTO ALANINA AMINOTRANSFERASA	**48%**	**80%**
AUMENTO DE LA FOSFATASA ALCALINA	**32%**	**64%**
AUMENTO DE LAS ENZIMAS HEPATICAS	**36%**	**24%**
DISFUNCION HEPATICA	**NO**	**90%**
INSUFICIENCIA HEPATICA	**NO**	**90%**
RECUENTO CELULAR (SISTEMA INMUNE)	+	+ + +
HEPATITIS FULMINANTE	**NO**	**NO**

Figura 5. Tabla comparativa de manifestaciones clínicas atípicas hepáticas prevalentes en pacientes con dengue hemorrágico (DC: dengue clásico; DH: dengue hemorrágico)

Alteraciones hepáticas y dengue en la población pediátrica

La alteración hepática fue común en la infección por dengue, el grado de disfunción en los niños varió desde una lesión leve con elevación de las transaminasas hasta una lesión grave con ictericia. Se evaluó el espectro de afectación hepática en la infección por dengue. Para ello se complementó la bibliografía que involucró el análisis de estudios tanto clínica como bioquímicamente de 110 niños con dengue serológicamente positivos de edades comprendidas entre 2 meses y 14 años Los casos se agruparon en dengue clásico, dengue hemorrágico y shock ´por dengue según los criterios de la OMS. Las manifestaciones hepáticas evidenciadas fueron: hepatomegalia en 87 chicos, ictericia en 5 niños, elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa en 86 individuos, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina en 63 niños, prolongación del tiempo de protrombina en 22 chicos , niveles reducidos de albumina sérica en 60 infantes y ecografía abdominal anormal en 59 individuos. **(fig.6).** Se compararon los casos de los niños con dengue clásico y dengue hemorrágico y se observó que aquellos que padecían el ultimo eran los vinculados a insuficiencia hepática. **(Fig. 7)** No se demostró relación entre la hepatomegalia y la disfunción del órgano.(36)

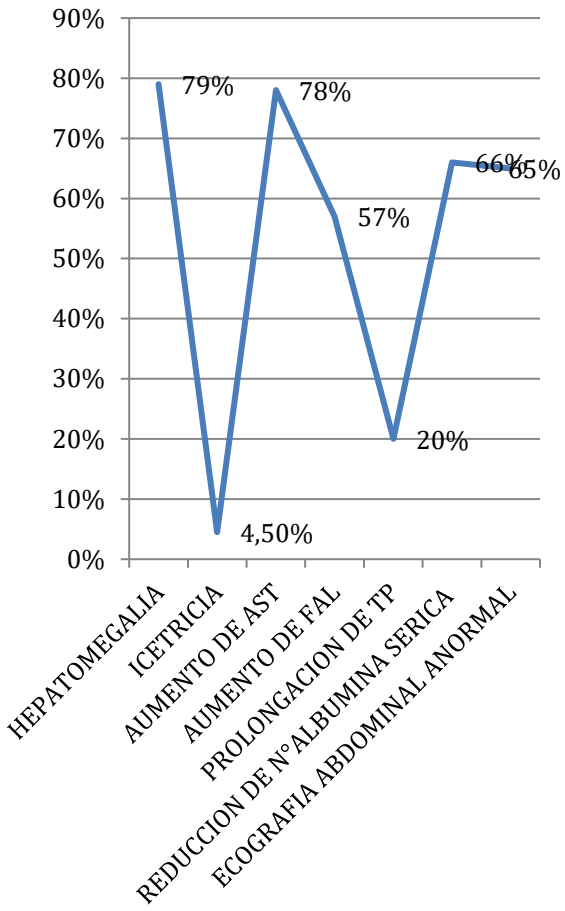


Figura 6. Manifestaciones hepáticas en población pediátrica afectada con le enfermedad del dengue. AST (aspartato aminotransferasa); FAL (fosfatasa alcalina); TP (tiempo de protrombina); N (niveles).

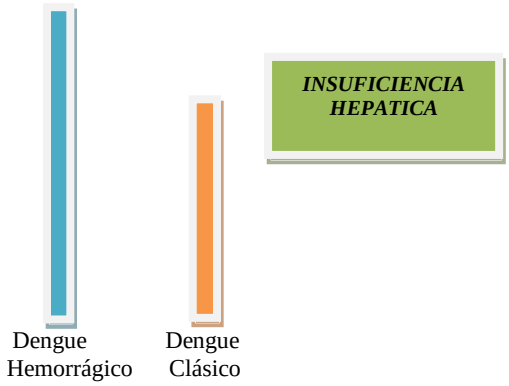
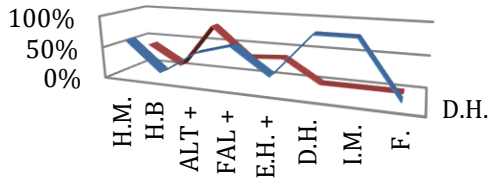


Figura 7. Dengue clásico versus dengue hemorrágico. Insuficiencia hepática en población pediátrica.

La revisión integral de lo mencionado con anterioridad reflejó que en el análisis efectuado sobre seis artículos científicos que cubrieron una población total de 205 individuos se obtuvieron los siguientes resultados: ictericia manifiesta en 12 pacientes, hepatomegalia en 98 personas, ascitis en 9 personas, hiperbilirrubinemia en 22 del total del grupo estudiado, elevación de las enzimas hepáticas descripta en 129 pacientes, hipoalbuminemia presente en 68 personas, insuficiencia hepática 47 pacientes, aumento del tiempo de protrombina en 22 infantes y ecografía abdominal anormal en 89 niños (los dos últimos hallazgos solo se evidenciaron en población pediátrica). **(fig. 8)**

Se plasmó también mediante un gráfico el análisis comparativo en porcentajes de personas infectadas con el virus del dengue con serología positiva, un 50% con dengue hemorrágico y un 50% con dengue clásico. Siendo el primero el que demostró el desarrollo de mayor número de complicaciones asociadas a la enfermedad hepática, incluyó la muerte de dos pacientes. **(fig. 9)**



	H.M.	H.B	ALT +	FAL +	E.H. +	D.H.	I.M.	F.
D.H.	60%	12%	48%	64%	24%	90%	90%	8%
D.C.	40%	8%	80%	32%	36%	0%	0%	0%

Figura 9. Análisis comparativo porcentual entre las manifestaciones hepáticas en el dengue hemorrágico y el dengue clásico. H.M.(hepatomegalia); H.B. (hiperbilirrubinemia); ALT + (alanina amino aminotransferasa aumentada); FAL + (fosfatasa alcalina aumentada); E.H.+(enzimas hepáticas aumentadas); F. (fallecidos) D.H (disfunción hepática), I.H. (insuficiencia hepática); D.C. (dengue clásico); D.H. (dengue hemorrágico)

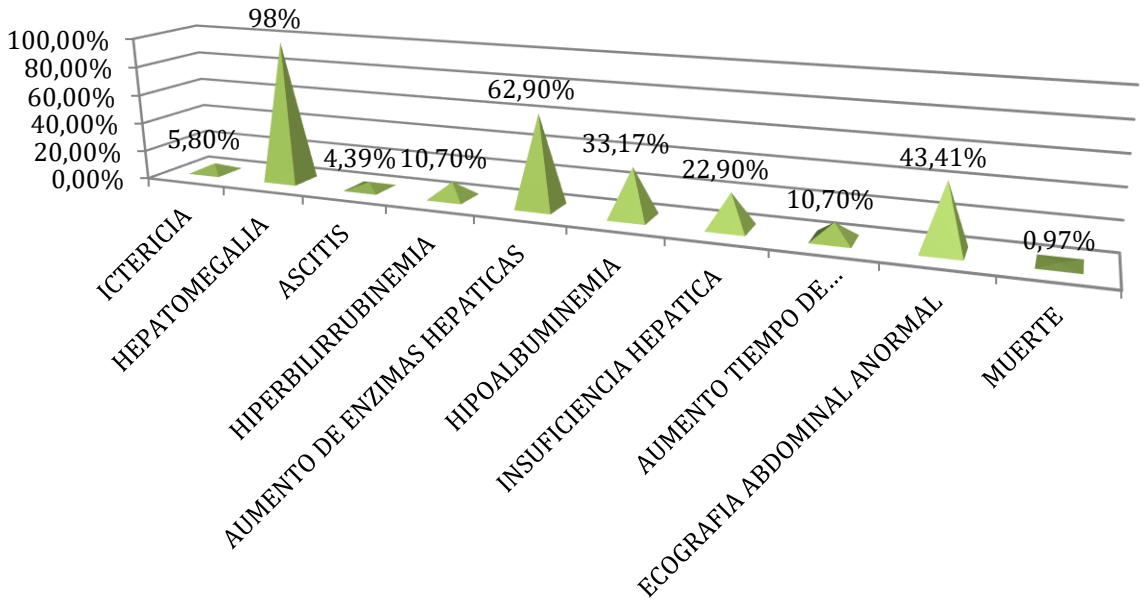


Figura 8. Predominio de las manifestaciones hepáticas del dengue. Análisis global de seis artículos estudiados

Dengue atípico y compromiso del sistema nervioso

Se estableció que la afectación neurología pudo estar relacionada con hemorragia intracraneal, anoxia cerebral, insuficiencia hepática fulminante asociada a encefalopatía. Los factores predisponentes especulados fueron: lesión celular directa causada por el virus debido a su neurotropismo, hemorragia de los capilares, coagulación intravascular diseminada y trastornos del metabolismo. Sin embargo no se pudieron comprobar.

Los síntomas neurológicos relacionados a la enfermedad del dengue aparecieron en raras ocasiones. Los estudios descriptivos inspeccionados incluyeron: encefalopatía, disminución de la sensibilidad, convulsiones, rigidez de la nuca, cefalea, signos piramidales, mioclonías, papiledemas, trastornos en el comportamiento entre otros. Algunos relataron que una vez resulta la infección las secuelas que identificaron fueron encefalitis por meningococo, psicosis, demencia, amnesia y síndrome de Reye. (41)

La clínica atípica de la enfermedad del dengue aumentó conforme a la gran incidencia del dengue en los últimos años. Sobre el análisis de un estudio que planteó 498 casos de dengue confirmados en función de la detección de ARN viral mediante la reacción en cadena la polimerasa o la medición de antígenos IgM los síntomas neurológicos se manifestaron en 28 pacientes y los hallazgos fueron parestesias en 4% de los individuos, encefalitis en el 2% de las personas, encefalopatía en 1% de pacientes, convulsiones en 1% de las personas, meningoencefalitis en 1% de los individuos y paresia en 1% de la población de estudio. El serotipo DENV 3 fue el predominante. **(Fig. 9).**

El protagonismo del dengue y su tropismo por el sistema nervioso central

Diferentes revisiones describieron un total de 117 casos con dengue hemorrágico y síntomas neurológicos. Algunas se han informado como informe de casos y serie de casos – controles (estudio prospectivo de caso – control). Los pacientes con diagnóstico de dengue asociado a encefalopatía representaron el 0,5% del total de las personas internadas por dengue hemorrágico.(42–44) Se confirmaron infecciones del sistema nervioso central en el 4%. (23). La encefalitis asociada al dengue cobró importancia cuando se pudo aislar al virus en el LCR de cinco pacientes infectados. El argumento fue que el virus era capaz de atravesar la barrera hematoencefálica debido a su neurotropismo.

Mediante técnicas de inmunohistoquímica desarrolladas sobre biopsias del sistema nervioso central de cinco casos de los pacientes fallecidos infectados por dengue se hallaron antígenos virales y se sostuvo que el infiltrado de macrófagos pudo ser uno de los medios por el cual el virus ingresó al cerebro en la encefalitis por dengue.(45) Existieron estudios realizados en ratones que demostraron que las citoquinas fueron las responsables de la ruptura hematoencefálica. No se hallaron datos que evidencien la replicación viral en el sistema nervioso central sin síntomas neurológicos. Se informó que DENV2 y DENV 3 fueron los causantes de los síntomas neurológicos.(41,46). En un estudio que incluyó una muestra de 5400 pacientes ingresados por dengue hemorrágico solo 27 casos fueron asociados a encefalopatía. En cuanto a la población pediátrica incluida en esta cohorte, el dengue y el desarrollo de encefalopatía sobre un total de 13 infantes, 2 de los niños fallecieron y el resto (11) superaron la enfermedad sin desarrollar complicaciones. El análisis del líquido cefalorraquídeo demostró ARN DENV3 en uno de los casos evaluados. El dosaje de IgM específica se detectó en 14 pacientes e indicó una infección localizada. En 24 personas del total de las 27 con compromiso neurológico, la resonancia magnética demostró edema cerebral.(44) **(Fig,10)**

Tanto la biopsia como la necropsia de cerebro no fueron posibles en muchos sitios de gran ocurrencia del dengue. En la investigación que involucró a los estudios realizados post mortem se enunció que el dengue hemorrágico fue el causante del fallecimiento dejando de lado la afectación del sistema nervioso describiendo en ellos edema, congestión vascular y hemorragias focales, advirtiendo a estas como muy inespecíficas.(47) El serotipo DENV 4 se observó prevalentemente por inmunohistoquímica y RT-PCR. (48)

Se prestó atención también a manifestaciones inusuales diferentes a la encefalitis y la encefalopatía. Se describieron a la mielitis transversa, a la mielopatía post infecciosa y a la encefalomielitis diseminada aguda como afectación de la medula espinal extremadamente rara. (23,49,50). Además se mencionaron pocos casos de mononeuropatía y Síndrome de Guillan Barré asociados a la enfermedad producida por el virus del dengue. En el último se pudo demostrar un caso disfunción de la barrera sanguínea del LCR. (51)

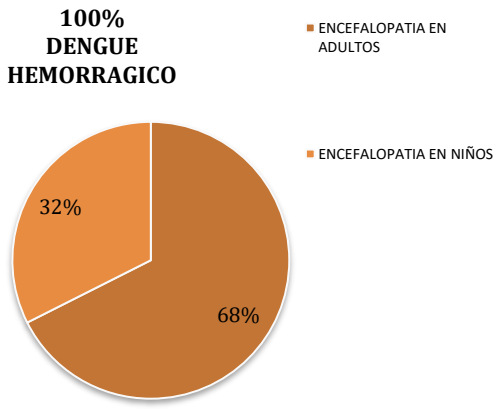


Figura 9. La encefalopatía provocada por virus del dengue como protagonista de las manifestaciones neurológicas atípicas de la enfermedad.

P.N	SEXO	EDAD	DIAS DE FIEBRE	CLAS. OMS	AFECCIÓN NEUROLIGICA	ELISA IgM	A.V.	PRUEBAS MOLEC.	RESULTADOS
1	F	54	4	DC	Parestesia manos	+	-	DENV3	CURADO
2	F	3	5	DC	Parestesia cara	+	-	X	CURADO
3	F	35	6	DSA	Parestesia MS y MI	+	-	X	CURADO
4	M	36	3	DH	Parestesia manos	+	DENV3	DENV3	CURADO
5	F	17	5	DSA	Parestesia labios	+	-	X	CURADO
6	F	56	8	DH	Encefalopatía	+	-	X	CURADO
7	F	24	5	DH	Parestesia MS y MI	-	DENV3	DENV3	CURADO
8	F	20	6	DSA	Parestesia MI	+	-	X	CURADO
9	F	31	9	DSA	Parestesia MI	+	-	X	CURADO
10	F	36	7	DSA	Parestesia manos	+	-	X	CURADO
11	F	29	7	DC	Parestesia manos	+	-	X	CURADO
12	F	47	6	DC	Parestesia manos	+	-	X	CURADO
13	F	41	10	DH	Encefalopatía y convulsiones	+	-	DENV3	FALLECIDO
14	F	45	6	DC	Parestesia MI	+	-	X	CURADO
15	F	25	7	DH	Parestesia MI	+	-	X	CURADO
16	F	17	8	DH	Meningoencefalitis	+	-	X	CURADO
17	F	19	1	DSA	Parestesia	+	-	X	CURADO
18	F	54	7	DC	Parestesia y paresia	+	-	X	CURADO
19	F	27	6	DSA	Parestesia	+	-	X	CURADO
20	F	34	7	DSA	Parestesia MI	+	-	X	CURADO
21	M	68	10	DH	Encefalopatía	+	-	X	CURADO
22	F	39	3	DSA	Parestesia MS y MI	+	-	X	CURADO
23	F	14	5	DH	Encefalopatía	+	-	X	CURADO
24	F	71	15	DH	Encefalopatía y paresia	+	-	X	CURADO
25	F	38	7	DSA	Parestesia manos	+	-	X	CURADO
26	F	15	16	DH	Meningoencefalitis	+	-	X	FALLECIDO
27	M	24	1	DH	Encefalitis y convulsiones	+	-	X	CURADO
28	M	18	3	DH	Convulsiones	+	-	X	CURADO

Figura 10 – Tabla de desarrollo de los porcentajes de manifestaciones clínicas referente al estudio de 28 pacientes diagnosticados con Dengue. P.N (paciente número), Clasif. (clasificación); OMS (organización Mundial de la Salud); A.V. (aislamiento viral); molec. (moleculares); DC (dengue clásico), DH (dengue hemorrágico) DSA (dengue con síntomas de alarma), MS (miembro superior; MI (miembro inferior); + (positivo); - (negativo); DENV3 (serotipo dengue 3).(22)

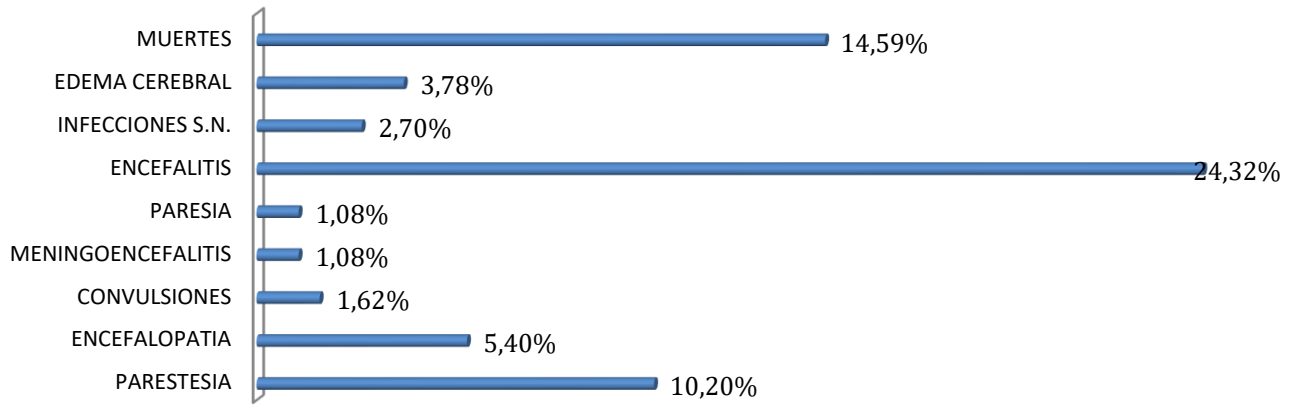


Figura 11. Dengue y manifestaciones clínicas atípicas en el sistema nervioso. Análisis de revisiones que suman 185 casos confirmados. Se describió la prevalencia de las afecciones.

Alteraciones cardiacas inusuales en pacientes infectados con el virus del dengue

Las alteraciones del corazón informadas involucraron a trastornos del ritmo cardiaco. Estos incluyeron: bloqueos auriculo ventriculares, fibrilación auricular y disfunción del nódulo sinusal principalmente relacionadas con el dengue hemorrágico.(52)Las disfunciones tuvieron curso benigno y concluyeron una vez resuelta la infección. El mecanismo exacto por el cual se desarrollaron las arritmias fue atribuido a la miocarditis viral. Los exámenes de laboratorio no demostraron alteraciones electrolíticas, no se documentaron hallazgos en radiografías de tórax ni en ecocardiograma. El dengue hemorrágico también se vinculó a pericarditis y miocarditis. (53)

Referente a revisiones que mencionan a 133 pacientes estudiados entre los 18 y 76 años con una mediana de 30, se demostró la prevalencia de la atipia en mujeres que representaron al 52% del grupo. Las pruebas serológicas para anticuerpos IgM e IgG permitieron clasificar a 67 pacientes dentro del dengue clásico primoinfección y 66 dentro del dengue reinfección. Todos manifestaron afectación cardiaca evidenciada por la elevación de las enzimas cardiacas en el análisis de laboratorio. La correlación de la afección con la edad, el sexo y los factores de riesgo de cada paciente no pudo ser demostrada. La mioglobina se halló elevada en el 43% de los pacientes con dengue clásico y en el 50% de los pacientes con dengue reinfección. Se observaron también resultados anormales en CK-MB (15%), troponina T (1,5%), h-FABP- heart type fatty acid binding protein (6%) y NT- proBNP (22%) en los pacientes con dengue clásico primoinfección mientras que en las personas con dengue reinfección la alteración fue: CK-MB (16%), troponina T (1,5%), h-FABP (5%) y NT-proBNP (16%). Se observaron niveles altos de CyC en el 18% de los pacientes con dengue clásico primoinfección y en el 30% con dengue reinfección.
La elevación de los marcadores cardiacos de este grupo de revisiones en estudio demostró el compromiso del miocardio durante la infección por el virus dengue. Se consideró además que estos hallazgos debieron ser interpretados con cuidado porque la mayoría se correlacionó con la alteración de la función renal**. (fig. 12)**(54)

Población pediátrica, dengue y compromiso cardiaco.

En un reporte de un caso, el primero conocido de disfunción del nódulo sinusal posterior a la infección por dengue correspondió a un niño de 13 años que desarrolló bradicardia e hipotensión un día después de su recuperación de dengue hemorrágico. El electrocardiograma evidenció, durante la bradicardia una frecuencia de 50 latidos por minuto.(55) **(fig. 13).** En un reporte de casos de dos niños con dengue confirmado serológicamente ocurrió bloqueo auriculo ventricular. Ambos tenían siete años. El primer paciente fue un niño y la segunda paciente fue una niña. El niño manifestó bloqueo auriculo ventricular de segundo grado e ingresó al hospital luego de tres días de evolución de la enfermedad. Manifestó, en el período de recuperación, en el sexto día de internación bloqueo auriculo ventricular de segundo grado con contracción ventricular prematura. No se evidenció otra anomalía en el electrocardiograma y el ecocardiograma mostró una función sistólica ventricular normal. Los electrolitos séricos fueron normales con la salvedad de una leve hipopotasemia. No manifestó elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK). Cumplió el día diez de internación y estimulado por el ejercicio el paciente normalizó la conducción auriculo ventricular y eliminó aquella contracción ventricular prematura. Luego de 10 meses fue controlado con examen físico y electrocardiográfico donde se hallaron resultados normales. La paciente dos fue internada cursando el día quinto de la enfermedad. A diferencia del niño, la niña tuvo epistaxis y anemia. El bloqueo auriculo ventricular de segundo grado ocurrió el día ocho de internación, al igual que el varón, durante el periodo de recuperación. En el laboratorio se halló hipopotasemia leve pero el resto de los electrolíticos se encontraron dentro de los valores normales. El día 10 la paciente resolvió el cuadro. Durante el ejercicio se observó un acortamiento del intervalo PR. Al mes de evolución el electrocardiograma de 12 derivaciones y el ecocardiograma de la paciente fueron normales.(56) **(Fig.14)**

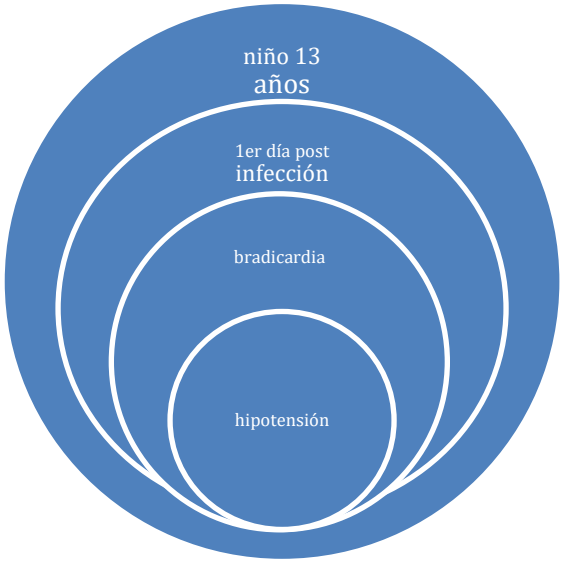


Figura 13. Sinopsis del reporte de un caso descripto de alteración cardiaca post infección por dengue en niño de 13 años.

M.B	N° de corte	1° Inf. n= 67	2° Inf. n = 66	% M.B.E.E (N°/%)
Mioglobina M **H**	58 mg/l 72 mg/l	33-260 (71) 49.3-855 (68)	29-251(75) 28.8-612(75,1)	60/ 45%
CK-MB M **H**	3.77mg/l 6.73 mg/l	0.6-4.7 (1.7) 0.6-11.1 (2.6)	0.6-7.2(3.3) 0.5-509(2.3)	17/13%
Troponina T	0,01 mg/l	0.01-0.09 (0.01)	0.01-0.02(0.01)	1/0,8%
h-FABP	1.6 mg/l	0.0-11.5 (0.5)	0.0-11.2(0.7)	7/5.3%
NT-proBNP **M** **H**	Menor 50 años: 155ng/l Mayor 50 años: 222ng/l Menor 50 años: 84ng/l Mayor 50años: 194ng/l	8.0- 432(62) 16.4-1,94 (48) 16.4-450 (45) 5.2-193 (55.9)	7.9-274(52) 37.2-700(84) 11.3-1,925 (48) 13.5- 1,392 (86)	25/18.9%
Cistatina C	0.96 mg/l	0.42-1.26 (0.74)	0.42-1.32(0.88)	32/25.1%

Figura 12. Marcadores cardiacos en pacientes con primoinfección por el virus dengue contra los pacientes con reinfección por virus dengue. Se detallaron los valores normales y los elevados independientemente de la edad, el sexo o primera/segunda infección, la mediana se describe entre paréntesis.
M.B (marcador bioquímico); N° de corte (niveles de corte); 1° inf. (primoinfección) 2° inf. (reinfección), n= (número de pacientes) M.B.E.E (marcadores bioquímicos elevados evaluados) ,M (mujer); H (hombre) CK-MB (creatinkinasa- MB), h-FABP (hearttype fatty acid binfing protein), NT-proBNP (propeptido natriurético cerebral – N-terminal.

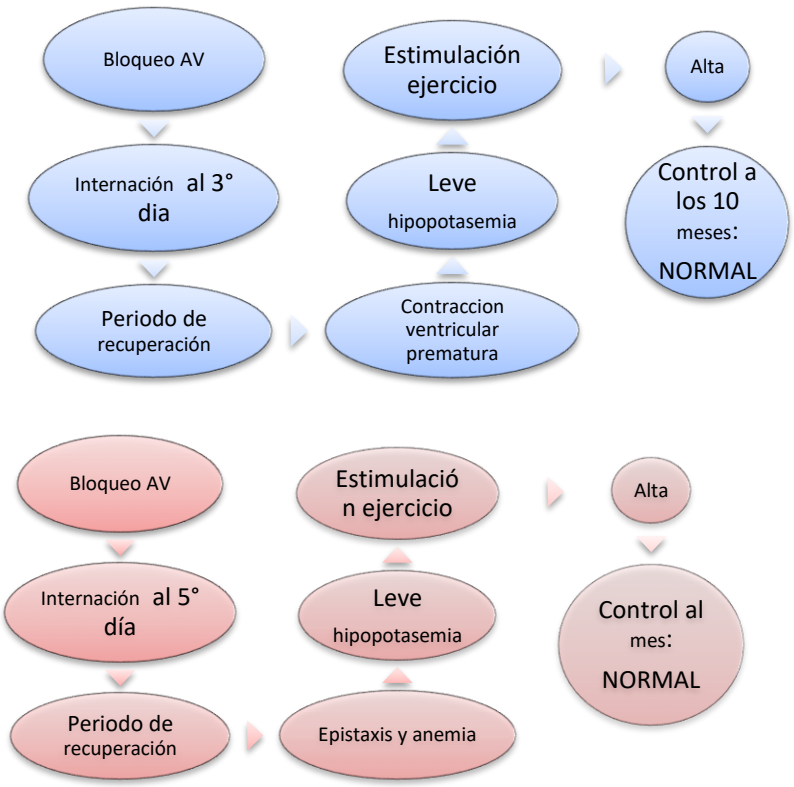


Figura 14. Comparación entre dos niños de la misma edad con compromiso cardiaco durante la enfermedad del dengue.

Compromiso renal asociado a la enfermedad del dengue

La afectación renal se manifestó de diferentes formas durante la infección por virus del dengue. Aquellas que pudieron evidenciarse fueron: insuficiencia renal aguda, glomerulonefritis, nefropatía por IgA y desequilibrio electrolítico siendo este último más común en el dengue hemorrágico el cual se presentó con hiponatremia. La acción viral directa sobre los glomérulos y la hipoperfusión provocada en el síndrome del shock por dengue fueron postuladas como los mejores mecanismos descriptos para el desarrollo de insuficiencia renal..(57–60).

La prevalencia de insuficiencia renal aguda en diferentes revisiones fue del 1,6% en infantes con dengue hemorrágico y del 3% de adultos hospitalizados con serología confirmada y síndrome hemorrágico. Uno de los grupos analizados estaba constituido por 617 personas, otra cohorte de estudio incluyó a 81 personas de las cuales el 5% desarrolló insuficiencia renal internados con dengue hemorrágico. Se encontró una fuerte asociación entre el dengue grave, la hipotensión, rabdomiólisis y hemolisis.

Se indicó la prevalencia de la insuficiencia renal en pacientes con dengue hemorrágico. El índice de mortalidad fue del 33% en pacientes con dengue hemorrágico e insuficiencia renal versus el 0,3% de pacientes con dengue hemorrágico que no desarrolló esta afectación renal. Un estudio de serie de casos plasmó que el 60% de los pacientes hospitalizados con falla renal y dengue hemorrágico falleció. Se visualizó también que la afectación fue predomínate en hombres de edad avanzada y con comorbilidades. (59)

Un estudio observó que en el análisis de orina del 70% de los pacientes internados con dengue hemorrágico se halló proteinuria y el serotipo prevalente de infección en este grupo fue el DENV 3. El estudio retrospectivo de una cohorte de 74 personas con dengue y dengue hemorrágico probó proteinuria en el 30% de los casos. Solo en el reporte de un caso se halló a un niño con manifestaciones clínicas inespecíficas pero sospechosas de dengue. La enfermedad se diagnosticó mediante detección de anticuerpos IgM. La excreción diaria de proteínas en la orina fue de 3,4 g / día. No se le realizó biopsia renal, el paciente mejoró y pasado un mes la excreción urinaria de proteínas fue normal.(59)

La presencia de glomerulonefritis durante la enfermedad del dengue o poco después de su resolución se documentó. La hematuria fue protagonista en algunas revisiones que plasmaron que el 12,5% de los pacientes la padecían cursando dengue hemorrágico. Se observó en otras revisiones deposito glomerular de anticuerpos IgM, IgG y de C3 que involucraron a 10 de 20 pacientes con dengue hemorrágico y enfermedad renal.

Se encontró un estudio que evidenció partículas esféricas densas en biopsia renal de 12 de los casos (60%) durante la segunda semana de curso de la enfermedad. El antígeno viral se detectó en los túbulos renales en 3 de los casos. En cuanto a la población pediátrica un estudio describió un caso de un niño de tres años con dengue hemorrágico. (59) El niño no presentó shock, sepsis, hemolisis ni rabdomiólisis. En el análisis de orina se encontraron cilindros granulares y glóbulos rojos. No se le realizó biopsia renal pero en el estudio argumentaron la presencia de glomerulonefritis. El paciente se recuperó lentamente con cuidados y apoyo.(59)

Se investigó también sobre el reporte de un solo caso de un adolescente de 15 años de edad diagnosticado con dengue e insuficiencia renal. En el análisis de orina se encontró hematuria y proteinuria. Se le realizó biopsia renal que evidenció depósitos de IgA y se confirmó nefropatía por IgA con necrosis tubular.(58)

En el análisis de una revisión de 150 pacientes 73 con dengue clásico y 77 con dengue hemorrágico, la prevalencia de hiponatremia fue del 61% para las personas con dengue clásico y de 72% para aquellos con dengue hemorrágico. La mediana de sodio sérico en pacientes con dengue clásico y hemorrágico fue 133,5 mEq/l +/- 3,5 y 3,2 respectivamente. Las personas con dengue hemorrágico demostraron una fuerte asociación a la hiponatremia. (61) **(Fig. 15)**

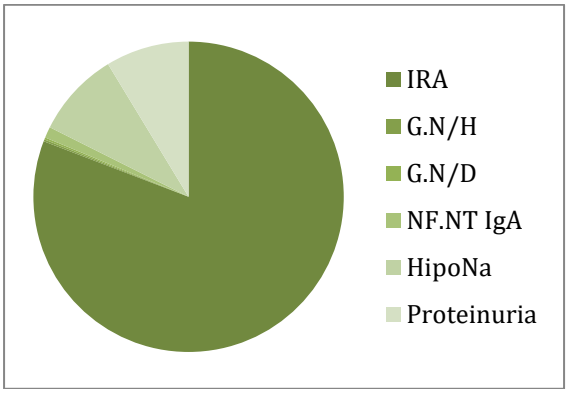


Figura 15. Representa al grupo de 872 pacientes analizados en dengue hemorrágico y enfermedad renal. Incluye adultos y población pediátrica. IRA - (insuficiencia renal aguda) 698 personas: 80% de los casos; G.N/H – (glomerulonefritis con hematuria) 20 pacientes: 0,21%de los casos , G.N/D - (glomerulonefritis con depósitos de IgM, IgG Y C3) 10 personas - 1,14% de los casos; NF/NT IgA (nefropatía por IgA y necrosis tubular) 1 paciente - 0,11% de los casos, HipoNa (hiponatremia) 77 personas - 8,83% de los casos, proteinuria 75 personas - 8,6% de los casos.

DISCUSIÓN

El conocimiento sobre el síndrome del dengue expandido ayuda a establecer el diagnóstico precoz y a considerar el tratamiento oportuno para el dengue con manifestaciones inusuales. La infección por dengue puede revelarse como dengue clásico, dengue hemorrágico y shock por dengue pero también se debe apreciar que algunos casos pueden aparecer con sintomatología realmente inespecífica, anormal o extremadamente rara por lo que el personal de salud sobre todo los médicos deben tenerlas en cuenta para poder sospechar de dengue en etapas tempranas de la enfermedad especialmente cuando se encuentran ante epidemias en curso. Las manifestaciones cardiacas y neurológicas son causantes de fatalidad. Debe contemplarse al analizar la afectación cardiaca de corresponderla con la clínica renal por la estrecha relación entre estos órganos y sus complicaciones. La encefalitis por dengue también demuestra ser una etiología que predispone a la mortalidad.

El dengue clásico aparece con fiebre, migraña y extremo dolor retro ocular. El dolor muscular, articular, las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la pérdida del apetito son característicos. El dengue hemorrágico y el síndrome del shock por dengue se asocian a los peores resultados. A pesar de que la OMS clasifica a las tres entidades: dengue clásico, dengue hemorrágico y síndrome de shock por dengue en ocasiones las tres pueden superponerse manifestando diversas alteraciones. El daño hepático, del sistema nervioso, el compromiso cardiaco y la afectación renal se documentan prevalentemente. El dengue hemorrágico se asocia a la perdida de plasma y hemorragias y es capaz de confundir al médico tratante si el daño inusual de los órganos mencionados forma parte del shock por dengue.

Las expresiones inusuales del dengue provocan daños graves al hígado, los riñones, el cerebro y el corazón. Se plantea que pueden estar relacionadas con comorbilidades adyacentes, coinfecciones o shock. Los grupos de alto riesgo como las mujeres gestantes, los recién nacidos, los adultos mayores, personas con coronariopatías e individuos inmunocomprometidos constituyen una cohorte muy susceptible a desarrollar atipia en la clínica dentro del curso de la infección o enfermedad por dengue. Estudios recientes intentan evidenciar la patogenia del dengue pero a pesar de las investigaciones los mecanismos concretos aún no se establecen completamente. Los cuatro serotipos del virus del dengue se vinculan con el desarrollo de la enfermedad. Se reconoce a su vez que ciertos genotipos del virus del dengue (DENV 2 Y DENV 3) son los más virulentos y causantes de epidemias masivas. El dengue serotipo DENV 1 se asocia con la enfermedad más grave durante el curso de la infección primaria por dengue. El DENV 4 por su parte provoca una clínica más leve.

La gravedad leve – moderada se evidencia en los casos típicos de la enfermedad. Los casos graves se relacionan con dos parámetros conocidos registrados que involucran a la perdida de plasma y hemorragias que llevan, por lo general, a la muerte. Se asume la asociación de dengue grave con diferentes serotipos con el agregado de la reacción del sistema inmune como agente protector. El mecanismo de desarrollo de las formas graves no se explica completamente. En el dengue grave se menciona a la intervención de los linfocitos T de reacción cruzada y los anticuerpos están implicados en la patogénesis de las infecciones secundarias por dengue. Las citoquinas proinflamatorias provocan falla de la función endotelial y los anticuerpos potenciadores han correspondido a concretar la patogenia del dengue grave.

La hemorragia intracraneal es extremadamente rara y potencialmente mortal en la afectación del sistema nervioso central como parte del combo del dengue inusual. Se suele manifestar como accidente cerebro vascular. Las expresiones neurológicas dentro de la enfermad del dengue son las menos comunes pero dentro de ellas las más frecuentes son la encefalopatía y la encefalitis por dengue. En la encefalopatía el nivel de conciencia es reducido y el análisis del LCR frecuentemente es normal. El grupo de complicaciones neurológicas se reporta principalmente en el dengue clásico y en el dengue hemorrágico e incluyen encefalopatía, encefalitis, encefalomielitis, neuritis óptica, síndrome de Guillan Barré entre otras. La patogenia de la clínica neurológica se asocia con la invasión directa del sistema nervioso central por el virus del dengue, las reacciones autoinmunes y las alteraciones metabólicas.

La colecistitis alitiásica es un hallazgo clínico y ecográfico extremadamente raro en pacientes con dengue y los mecanismos de su desarrollo están mal explicados. Se establece que en el dengue hemorrágico la entrada directa del virus con fuga y derrame desde los vasos sanguíneos resulta en el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar. Se vincula a la insuficiencia hepática con la encefalopatía hepática, síndrome hepatorrenal y hemorragia grave. Se sabe que ocurre insuficiencia hepática aguda en pacientes con infección por dengue sin pérdida de plasma. La patogenia de la afectación hepática concomitante a la infección viral no es clara. La hipótesis sostiene que se produce por el contacto directo del virus con los hepatocitos y las células de Kupffer aunque también se especifica que el sistema inmune puede tener una implicancia fundamental. La elevación de las transaminasas es prevalente en pacientes con infección por dengue clásico versus aquellos con dengue hemorrágico. Por lo general los niveles de AST se presentan más elevados que los de ALT.

Las manifestaciones clínicas cardiacas asociadas a dengue engloban: arritmias, miocarditis y pericarditis. Se establece la prevalencia de miocarditis en el dengue clásico, la taquicardia sinusal, el bloqueo auriculo ventricular de segundo y tercer grado, la fibrilación auricular y taquicardia supraventricular paroxística son hallazgos prevalentes en el dengue hemorrágico.

La rabdomiólisis se ha informado en el dengue clásico como entidad extremadamente inusual. Se la asocia al aumento de la creantiquinasa sérica y la excreción

aumentada de mioglobulina. Por su parte la hiponatremia es la anomalía electrolítica más común tanto en el dengue clásico como en el dengue hemorrágico. La secreción inadecuada de la hormona antidiurética y el fallo de la bomba de sodio potasio son los mecanismos mejores postulados para el desarrollo de esta afectación. La acción viral directa sobre el tejido glomerular, la hipoperfusión y la rabdomiólisis son las mejores propuestas para el desarrollo de insuficiencia renal. La atipia relacionada a la infección por dengue se caracteriza por desequilibrio electrolítico, insuficiencia renal, proteinuria, glomerulonefritis, nefropatía por IgA y necrosis tubular renal en orden de prevalencia.

Esta revisión encuentra sesgos o limitaciones devenidas de la individualización de las manifestaciones atípicas encausadas en el dengue enfermedad sin interpretar la comparación que puede surgir de porcentualizar la incidencia típica o usual y la manifestación irregular. También se restringe al análisis de prevalencia de las manifestaciones inusuales por órganos/sistemas sin considerar ares de riesgo, factores sociales, demográficas y discriminar epidemiologia de la enfermedad. Además; la literatura disponible muestra un número reducido de publicaciones cientificas sobre las manifestaciones atipicas de la enfermedad del Dengue. Dado que muchos de los estudios no abordan especificamente este tema será imposible desarrollar una revisión sistematica de la literatura solo con articulos de investigacion originales. Por tal motivo se incluiyen informes de un caso y de series de casos aislados para poder definir un resultado preciso sobre las manifestaciones inusales de la enfermedad.

Establecer un índice de sospecha clínica diagnostica temprana mediante la investigación y el estudio de la aparición de las formas inusuales de la enfermedad del dengue es indispensable para que pueda ser atendida por los profesionales de la salud en el contexto de la atención primaria para la prevención temprana de las complicaciones.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de intereses entre los autores de los artículos publicados utilizados para confeccionar esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guzman MG, Harris E. Dengue. Lancet. 31 de enero de 2015;385(9966):453-65.

2. Holbrook MR. Historical Perspectives on Flavivirus Research. Viruses [Internet]. 30 de abril de 2017 [citado 14 de septiembre de 2020];9(5). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454410/

3. Pang T, Cardosa MJ, Guzman MG. Of cascades and perfect storms: the immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome (DHF/DSS). Immunology and Cell Biology. enero de 2007;85(1):43-5.

4. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection - Abstract - Journal of Biomedical Science 2001, Vol. 8, No. 5 - Karger Publishers [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.karger.com/Article/Abstract/54058

5. Srikiatkhachorn A. Plasma leakage in dengue haemorrhagic fever. Thromb Haemost. diciembre de 2009;102(6):1042-9.

6. Global Spread and Persistence of Dengue | Annual Review of Microbiology [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.micro.62.081307.163005

7. Ajlan BA, Alafif MM, Alawi MM, Akbar NA, Aldigs EK, Madani TA. Assessment of the new World Health Organization's dengue classification for predicting severity of illness and level of healthcare required. PLOS Neglected Tropical Diseases. 20 de agosto de 2019;13(8):e0007144.

8. Thanachartwet V, Wattanathum A, Oer-areemitr N, Jittmittraphap A, Sahassananda D, Monpassorn C, et al. Diagnostic accuracy of peripheral venous lactate and the 2009 WHO warning signs for identifying severe dengue in Thai adults: a prospective observational study. BMC Infect Dis. 1 de febrero de 2016;16:46.

9. Nogueira RM, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Farias MF, Farias Filho JD. Virological study of a dengue type 1 epidemic at Rio de Janeiro. Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz. junio de 1988;83(2):219-25.

10. Hepatitis aguda por dengue virus y hepato-toxicidad por acetaminofén: A propósito de un caso [Internet]. [citado 8 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572005000300009

11. Guzmán MG, García G, Kourí G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. Rev Panam Salud Publica. marzo de 2006;19:204-15.

12. Katime Zúñiga A, Suárez Parejo C. Hepatitis aguda por dengue virus y hepato-toxicidad por acetaminofén: A propósito de un caso. Revista Colombiana de Gastroenterologia. septiembre de 2005;20(3):41-6.

13. Dissanayake HA, Seneviratne SL. Liver involvement in dengue viral infections. Rev Med Virol. marzo de 2018;28(2).

14. Wahid SF, Sanusi S, Zawawi MM, Ali RA. A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. junio de 2000;31(2):259-63.

15. Itha S, Kashyap R, Krishnani N, Saraswat VA, Choudhuri G, Aggarwal R. Profile of liver involvement in dengue virus infection. Natl Med J India. junio de 2005;18(3):127-30.

16. Wang X-J, Wei H-X, Jiang S-C, He C, Xu X-J, Peng H-J. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. Acta Trop. abril de 2016;156:130-6.

17. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. Neurol India. agosto de 2010;58(4):585-91.

18. Matlani M, Chakravarti A, Rawal A, Kashyap B, Gurtoo A. Dengue encephalitis: an entity now common in dengue-prone regions. Trop Doct. abril de 2009;39(2):115-6.

19. Muzaffar J, Venkata Krishnan P, Gupta N, Kar P. Dengue encephalitis: why we need to identify this entity in a dengue-prone region. Singapore Med J. noviembre de 2006;47(11):975-7.

20. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. The Lancet Neurology. septiembre de 2013;12(9):906-19.

21. Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in dengue patients. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. junio de 2001;32(2):341-5.

22. Tassara MP, Guilarde AO, Rocha BAM da, Féres VC de R, Martelli CMT. Neurological manifestations of dengue in Central Brazil. Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical. junio de 2017;50(3):379-82.

23. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. Lancet (London, England). 25 de marzo de 2000;355(9209):1053-9.

24. Kho LK, Sumarmo null, Wulur H, Jahja EC, Gubler DJ. Dengue hemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. marzo de 1981;12(1):83-6.

25. Jayakeerthi RS, Potula RV, Srinivasan S, Badrinath S. Shell Vial Culture assay for the rapid diagnosis of Japanese encephalitis, West Nile and Dengue-2 viral encephalitis. Virology Journal. 6 de enero de 2006;3:2.

26. Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, Yoksan S, Apintanapong S, Pongthapisit V. Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. Journal of Child Neurology. agosto de 2000;15(8):544-7.

27. Agüero Á, L M. Dengue: Una enfermedad que vino para quedarse. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr Carlos Sáenz Herrera. enero de 2004;39(1):34-41.

28. Carod-Artal FJ. [Neurological complications associated with dengue virus infection]. Revista De Neurologia. 1 de agosto de 2019;69(3):113-22.

29. Baheti G, Mehta V, Ramchandani M, Ghosh GC. Dengue fever with encephalitis: a rare phenomenon. BMJ case reports. 15 de junio de 2018;2018.

30. Guzmán MG, García G, Kourí G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. Rev Panam Salud Publica. marzo de 2006;19:204-15.

31. Saldarriaga G. C, Roncancio G, González N, Fortich F. Manifestaciones cardiacas del dengue: Reporte de una serie de casos durante la epidemia colombiana de 2010. Revista Colombiana de Cardiología. diciembre de 2013;20(6):366-9.

32. Nagaratnam N, Siripala K, de Silva N. Arbovirus (dengue type) as a cause of acute myocarditis and pericarditis. Br Heart J. febrero de 1973;35(2):204-6.

33. Correa Recalde DM, Real R. Manifestations of dengue in the kidney. Revista del Nacional (Itauguá). junio de 2015;7(1):08-16.

34. Hommel D, Talarmin A, Reynes JM, Hulin A. Acute renal failure associated with dengue fever in French Guiana. Nephron. 1999;83(2):183.

35. Suganthan N, Sakthilingham G, Kumanan T. Dengue fever complicated with acute liver failure: A case report of expanded dengue syndrome and literature review. SAGE Open Med Case Rep. 20 de marzo de 2020;8:2050313X20913428.

36. Jagadishkumar K, Jain P, Manjunath VG, Umesh L. Hepatic Involvement in Dengue Fever in Children. Iran J Pediatr. junio de 2012;22(2):231-6.

37. Itha S, Kashyap R, Krishnani N, Saraswat VA, Choudhuri G, Aggarwal R. Profile of liver involvement in dengue virus infection. Natl Med J India. junio de 2005;18(3):127-30.

38. Wahid SF, Sanusi S, Zawawi MM, Ali RA. A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. junio de 2000;31(2):259-63.

39. Marín J, Vilcarromero S, Forshey BM, Celis-Salinas JC, Ramal-Asayag C, Morrison AC, et al. Compromiso gastrointestinal agudo en pacientes con dengue por serotipo 4: Comunicación de un caso y revisión de la literatura. Revista chilena de infectología. octubre de 2013;30(5):541-7.

40. Prasad A, Yasmeen M, Prasad SG, Taj MR, Saxena G. Study of acute acalculous cholecystitis as an atypical manifestation in dengue fever. International Journal of Medical Science and Public Health. 2015;4(9):1231-4.

41. Lum LC, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? Am J Trop Med Hyg. marzo de 1996;54(3):256-9.

42. Patey O, Ollivaud L, Breuil J, Lafaix C. Unusual neurologic manifestations occurring during dengue fever infection. Am J Trop Med Hyg. junio de 1993;48(6):793-802.

43. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. Southeast Asian J Trop Med Public Health. septiembre de 1987;18(3):398-406.

44. Cam BV, Fonsmark L, Hue NB, Phuong NT, Poulsen A, Heegaard ED. Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg. diciembre de 2001;65(6):848-51.

45. Miagostovich MP, Ramos RG, Nicol AF, Nogueira RM, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, et al. Retrospective study on dengue fatal cases. Clin Neuropathol. agosto de 1997;16(4):204-8.

46. Hommel D, Talarmin A, Deubel V, Reynes JM, Drouet MT, Sarthou JL, et al. Dengue encephalitis in French Guiana. Res Virol. agosto de 1998;149(4):235-8.

47. Burke T. Dengue haemorrhagic fever: a pathological study. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1968;62(5):682-92.

48. Ramos C, Sánchez G, Pando RH, Baquera J, Hernández D, Mota J, et al. Dengue virus in the brain of a fatal case of hemorrhagic dengue fever. J Neurovirol. agosto de 1998;4(4):465-8.

49. Yamamoto Y, Takasaki T, Yamada K, Kimura M, Washizaki K, Yoshikawa K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis following dengue fever. J Infect Chemother. junio de 2002;8(2):175-7.

50. Dengue fever in Jamaica with shock and hypocomplementaemia, haemorrhagic, visceral and neurological complications - PubMed [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/695551/

51. Soares CN, Faria LC, Peralta JM, de Freitas MRG, Puccioni-Sohler M. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. J Neurol Sci. 1 de noviembre de 2006;249(1):19-24.

52. Chuah SK. Transient ventricular arrhythmia as a cardiac manifestation in dengue haemorrhagic fever--a case report. Singapore Med J. diciembre de 1987;28(6):569-72.

53. Nagaratnam N, Siripala K, de Silva N. Arbovirus (dengue type) as a cause of acute myocarditis and pericarditis. Br Heart J. febrero de 1973;35(2):204-6.

54. Wichmann D, Kularatne S, Ehrhardt S, Wijesinghe S, Brattig N, Abel W, et al. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 1 de julio de 2009;40:727-30.

55. Promphan W, Sopontammarak S, Pruekprasert P, Kajornwattanakul W, Kongpattanayothin A. Dengue myocarditis. Southeast Asian J Trop Med Public Health. septiembre de 2004;35(3):611-3.

56. Khongphatthallayothin A, Chotivitayatarakorn P, Somchit S, Mitprasart A, Sakolsattayadorn S, Thisyakorn C. Morbitz type I second degree AV block during recovery from dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. diciembre de 2000;31(4):642-5.

57. Acharya S, Shukla S, Mahajan SN, Diwan SK. Acute dengue myositis with rhabdomyolysis and acute renal failure. Ann Indian Acad Neurol. julio de 2010;13(3):221-2.

58. Mohsin N, Mohamed E, Gaber M, Obaidani I, Budruddin M, Al Busaidy S. Acute Tubular Necrosis Associated with Non-Hemorrhagic Dengue Fever: A Case Report. Renal Failure. 1 de septiembre de 2009;31(8):736-9.

59. J Lizarraga K, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. J Nephropathol. 2014;3(2):57-62.

60. Mekmullica J, Suwanphatra A, Thienpaitoon H, Chansongsakul T, Cherdkiatkul T, Pancharoen C, et al. Serum and urine sodium levels in dengue patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health. enero de 2005;36(1):197-9.

61. Lumpaopong A, Kaewplang P, Watanaveeradej V, Thirakhupt P, Chamnanvanakij S, Srisuwan K, et al. Electrolyte disturbances and abnormal urine analysis in children with dengue infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health. enero de 2010;41(1):72-6.

.