



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2024

ORIGINAL

Dengue and risk factors for severe forms

Dengue y factores de riesgo para las formas graves

Darlan Ayang de Morais¹  , Susana Carnovale¹  .

¹Facultad de Medicina y ciencias de la salud, Universidad Abierta Interamericana.

Citar como: Ayang de Morais D, Carnovale S. Dengue and risk factors for severe forms. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2024; 2:324. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2024324>

Recibido: 06-03-2023

Revisado: 08-05-2024

Aceptado: 10-06-2024

Publicado: 11-06-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

Introduction: Dengue is a disease of viral etiology transmitted through the bite of infected mosquitoes, mainly by *Aedes aegypti*. It is an RNA virus that belongs to the Flavivirus family of which four serotypes are recognized: DENV 1, DENV 2, DENV3 and DENV 4 that present different antigenic properties. The difference between these serotypes lies in the amino acid sequence in the structural envelope protein.

The prevalence of dengue virus infection varies depending on the region, environmental temperature, population development and economic conditions of the affected region, among other factors. The severity of dengue cases varies from mild symptoms such as headache, fever, general malaise, adynamia and retro-orbital pain, which characterize classic dengue (CD) as a self-limited infection, to severe cases that present the same general symptoms, but accompanied by bleeding and hemodynamic instability from the fourth day of infection that characterize dengue hemorrhagic fever (DHF or DSS)

Dengue virus infection is prevalent in tropical and subtropical countries. According to the World Health Organization (WHO), it is estimated that there are approximately 100 million cases of CD and about half a million cases of DHF annually in the world.

Primary infection with a DENV serotype induces serotype-specific or homotypic immunity and little heterotypic immunity. However, in secondary infections due to a different serotype compared to the primary infection, it could cause exacerbated reactions of the immune system, causing severe forms in the host (DHF or DSS).

Objectives: To evaluate the risk factors for the presentation of severe forms of dengue and prognostic biomarkers in the case of DH.

Material and methods: A systematic review of the publications located on the Pub Med platform, Google academic and SciELO of the last 10 years, on the topic of study.

Conclusion: The severity of dengue depends on multiple factors, including the presence of comorbidities, alterations in clinical and laboratory markers, as well as the host's immune response. Early identification of warning signs and appropriate clinical management of patients with dengue are essential to reduce the morbidity and mortality associated with the disease. Furthermore, new research is necessary to detect new specific biomarkers predictive of severe forms of dengue that allow correct management of these at-risk patients.

Keywords: Dengue, serotipos, sever forms, risk factors.

RESUMEN

Introducción: El dengue es una enfermedad de etiología viral transmitida a través de la picadura de mosquitos infectados, principalmente por *Aedes aegypti*. Se trata de un virus de ARN que pertenece a la familia de los Flavivirus del cual se reconocen cuatro serotipos: DENV 1, DENV 2, DENV3 y DENV 4 que presentan diferentes propiedades antigénicas. La diferencia entre estos serotipos radica en la secuencia de aminoácidos en la proteína estructural de la envoltura.

La prevalencia de la infección por el virus del dengue varía según la región, la temperatura ambiental, el desarrollo poblacional y las condiciones económicas de la región afectada entre otros factores. La gravedad de los casos de dengue varía desde síntomas leves como cefalea, fiebre, malestar general, adinamia y dolor retro-orbitario, que caracterizan el dengue clásico (DC) como una infección autolimitada, hasta casos graves que presentan los mismos síntomas generales, pero acompañados de sangrados e inestabilidad hemodinámica a partir del cuarto día de infección que caracterizan al dengue hemorrágico (FHD o DSS)

La infección por el virus del dengue es prevalente en los países tropicales y subtropicales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que hay aproximadamente 100 millones de casos de DC y cerca de medio millón de casos de DH al año en el mundo. (1)

La primera infección por un serotipo de DENV induce una inmunidad serotipo-específica u homotípica y escasa inmunidad heterotípica. Sin embargo, en infecciones secundarias por un serotipo diferente respecto de la infección primaria podría ocasionar reacciones exacerbadas del sistema inmune causando formas graves en el huésped (FHD o DSS)

Objetivos: Evaluar los factores de riesgo para la presentación de formas graves de dengue y la de biomarcadores pronósticos en el caso de DH.

Material y métodos: Se realizará una revisión sistemática de las publicaciones ubicadas en la plataforma Pub Med, Google académico y SciELO de los últimos 10 años, sobre el tema de estudio.

Conclusión: La gravedad del dengue depende de múltiples factores, incluyendo la presencia de comorbilidades, alteraciones en los marcadores clínicos y de laboratorio, así como la respuesta inmune del huésped. La identificación temprana de signos de alarma y la gestión clínica adecuada de pacientes con dengue son esenciales para reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad. Además, son necesarias nuevas investigaciones para la detección de nuevos biomarcadores específicos predictivos de las formas graves del dengue que permita un correcto manejo de estos pacientes de riesgo.

Palabras clave: Dengue, serotipos, formas graves, factores de riesgo.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una patología viral que se transmite al humano por la picadura de mosquitos hembra que se encuentran infectados. El virus del dengue (DENV) pertenece a la familia Flaviviridae y consta de 4 serotipos distintos (DENV 1-4). Cada serotipo está compuesto por una molécula de ARN de cadena simple y positiva, junto con una cápside proteica y una envoltura lipídica. La diferencia entre estos serotipos radica en la secuencia de aminoácidos en la proteína estructural de la envoltura. (2)

La infección por DENV genera inmunidad permanente específica para el serotipo infectante, así como una inmunidad temporaria a los demás serotipos. Por lo tanto, a lo largo de su vida, una persona puede adquirir inmunidad ante un serotipo, pero sigue siendo susceptible a la infección por otros serotipos.

A nivel mundial, el virus del dengue afecta a millones de personas, y la mayoría de las infecciones provocan cuadros leves y autolimitados que no requieren hospitalización. Menos del 5% de los pacientes infectados desarrollan formas graves de la enfermedad. (3)

Los síntomas del dengue varían ampliamente, y los casos leves suelen carecer de complicaciones. Los síntomas clásicos incluyen dolor retro ocular, fiebre, dolores articulares y musculares, cefalea y erupción cutánea. Por otro lado, los casos graves suelen presentar una o más señales de alerta, como manifestaciones hemorrágicas, alteraciones hemodinámicas, dolor abdominal intenso y persistente, vómitos continuos, falla orgánica y signos de shock. Los casos más graves se conocen como fiebre hemorrágica del dengue (FHD) y síndrome de shock del dengue (DSS). (1)

Luego de dos a tres días posteriores a la infección por el DENV, ocurrirá viremia y después de un período de incubación de cuatro a siete días aparecerán los síntomas clásicos del dengue. (4) El desarrollo de la enfermedad en la actualidad se divide en tres fases, la primera es la fase febril, que dura alrededor de 5 días. La segunda, la fase crítica o fase defervescente, que es cuando la fiebre disminuye y la gran mayoría de los pacientes empiezan con mejora de los síntomas. En los casos graves, aparecen signos de deshidratación y de sangrado. La tercera etapa es la final y sería la fase de recuperación o convalecencia. (5) (6)

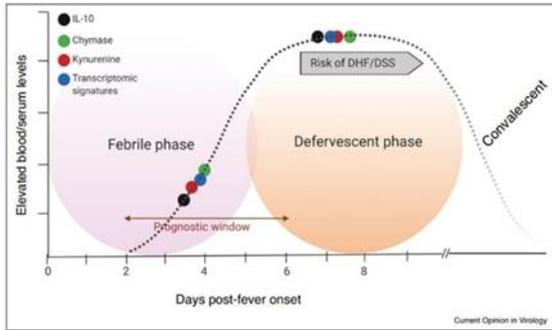
Uno de los grandes desafíos en la práctica clínica poder los casos de baja y de alta gravedad. La aparición de señales de riesgo ocurre muy tarde en esta patología, muchas veces, pocas horas antes de que sea necesaria la intervención e internación de los pacientes. Esta problemática lleva a grandes esfuerzos para el desarrollo de pruebas de laboratorio para la detección de biomarcadores en suero y secreciones que permitan anticipar en los pacientes la presentación de formas graves. (7) (8)

En la actualidad se considera que los casos de mayor gravedad estarían directamente relacionados con una respuesta exagerada del sistema inmune que involucraría a la denominada tormenta de citocinas. Muchos estudios identificaron un aumento en el nivel de citocinas proinflamatorias en los pacientes que cursan casos graves. (9) (8)

(10) (11)

De manera reciente algunos biomarcadores se ubicaron como posibles detectores de dengue grave y estos son la IL-10, quinurenina, quimasa y también firmas transcriptómicas de sangre total. (7) (12)

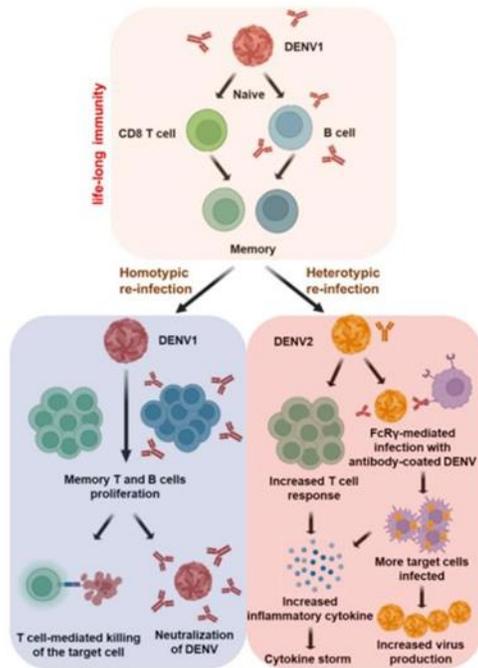
(13)



(Figure 1) Risk factors and biomarkers of severe dengue. (7)

En el contexto de la respuesta inmunológica, las primoinfecciones por DENV generan respuestas adaptativas en las células T y B. Las células T específicas al activarse generan una expansión clonal para el combate de la infección. En el término de una primoinfección son generadas células de memoria específicas para el DENV. Este mecanismo inmunológico es muy efectivo contra nuevas infecciones con el mismo serotipo (infecciones homotípicas) porque el virus, ya reconocido por el sistema inmune, generaría una respuesta de memoria activando las células T y B específicas para combatir el virus. Un factor de riesgo para enfermedad grave es una reinfección por un serotipo de DENV distinto (infección heteróloga), porque si bien el sistema inmune presenta una respuesta muy efectiva al antígeno ya conocido, sus anticuerpos primarios no tienen la capacidad de neutralización total del patógeno ante un serotipo diferente. Estas reinfecciones heterólogas pueden generar una, respuesta de citotoxicidad anticuerpo dependiente (ADCC) tal que se producen anticuerpos que son realmente capaces de adherirse al antígeno, pero no desencadena una respuesta suficiente para detener totalmente la infección. La grave consecuencia de eso es que el virus, forma un complejo antígeno-anticuerpo que evade la respuesta inmune y sigue ingresando a las células del huésped, lo cual, en presencia de la ADCC, ocasiona en una mayor replicación viral y un aumento de células infectadas por el virus.

Consecuentemente esto genera una mayor producción de mediadores inflamatorios por las células de defensa, evento conocido como tormenta de citocinas. (14) (15)



(Figure 4) dengue overview an updated systemic review. (1)

Se piensa que la edad, sexo, genética del huésped, condiciones médicas subyacentes, pueden influenciar directamente en la gravedad de la infección. (16) (17) La gravedad de la enfermedad es variable y puede encontrarse influenciada por una combinación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Además, la interacción compleja entre el virus, el sistema inmune y los factores del huésped aún no se entiende completamente y se necesita más investigación para comprender mejor los mecanismos de la enfermedad grave por dengue. (18) (1) Teniendo en cuenta esta problemática y la difícil clasificación y predicción de la gravedad de las infecciones, se vuelve necesaria la investigación sobre nuevos biomarcadores que puedan ayudar en los pronósticos de gravedad y facilitar el tratamiento direccionado a los pacientes según la complejidad individual. (19) (10)

MATERIALES Y MÉTODOS

Fue realizada una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con las guías PRISMA. Fueron necesarias las plataformas de búsqueda (PubMed), Google académico y SciELO. Con el objetivo de encontrar estudios originales publicados sobre los factores de riesgo y posibles biomarcadores pronósticos de casos graves en infectados con el virus del Dengue. Diseño del estudio: Ensayo Observacional Transversal Retrospectivo y Descriptivo. Población del estudio: Este trabajo es una revisión sistemática que intenta identificar los posibles factores de riesgo para desarrollo de las formas graves del dengue y el uso de posibles biomarcadores pronósticos de casos graves.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con infección sintomática por DENV.
- Pacientes con reinfecciones por DENV.
- Pacientes con infecciones primarias por DENV.
- Pacientes de ambos sexos con dengue grave.
- Pacientes con dengue clásico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin confirmación serológica de infección por dengue virus.
- Pacientes que padecieron infecciones simultaneas por dengue y otras arbovirosis.
- Pacientes con enfermedades terminales.

Ámbito del Estudio: El ámbito de estudio se encuentra conformado principalmente por las instalaciones disponibles para los alumnos de la Universidad Abierta Interamericana, las bibliotecas de la ciudad de Buenos Aires y mi oficina personal, que cuentan con espacio ideal para el estudio y también las herramientas como el acceso a internet y bibliografía necesaria sobre el tema en cuestión.

Recolección de datos y variables: Se utilizaron las plataformas de búsqueda (PubMed), Google académico y SciELO. Para recolectar datos de las publicaciones sobre los factores de riesgo y posibles biomarcadores pronósticos que aumentan las posibilidades del desarrollo de casos graves en los pacientes que fueron infectados con el virus del Dengue.

RESULTADOS

Se realizó una estrategia de búsqueda inicial que permitió identificar 76 artículos relevantes publicados en los últimos diez años. Luego, se descartaron los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión o cumplían los de exclusión, así como aquellos que no estaban publicados en inglés. Como resultado, se incorporaron inicialmente 7 artículos a la revisión sistemática.

Posteriormente, se identificaron 2 estudios adicionales de interés a través de las referencias de los artículos inicialmente seleccionados. En total, se incluyeron 9 estudios en la revisión sistemática.

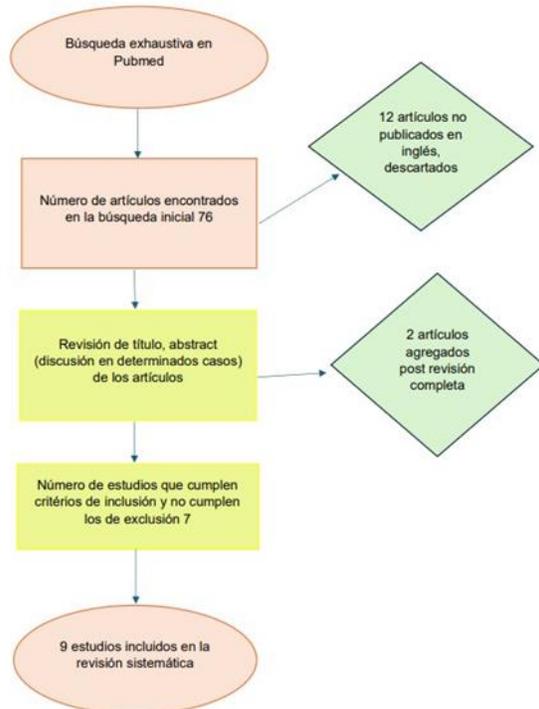


Diagrama de flujo de la revisión sistemática

En la Tabla 1 se presentan los 9 estudios seleccionados para la revisión sistemática. En ella, se detallan el título y el autor de cada estudio, así como la fecha de publicación, el tipo de estudio y la edad de la muestra utilizada. Además, se incluyen los objetivos de cada estudio, así como los resultados y conclusiones obtenidos por los autores a través de sus publicaciones.

Los autores Gabriel Cavalcante y Amanda Ribeiro, estudiaron los factores de riesgo asociados a la mortalidad por dengue. Los resultados revelaron relaciones estadísticamente significativas que vinculan la hepatitis grave, el síndrome de choque por dengue, el estado mental alterado, la diabetes mellitus y la frecuencia cardíaca elevada con la mortalidad en pacientes con dengue. (2)

Los autores Tha Pyai Htun y Zhonghui Xiong, estudiaron las características clínicas y de laboratorio del dengue, así como los factores de gravedad en diferentes poblaciones. Se encontró una asociación dos veces mayor de padecer dengue grave en pacientes con comorbilidades. Además, se identificó que el sangrado gastrointestinal, la disminución del recuento de plaquetas, el aumento simultáneo del hematocrito y la presencia de vómitos se consideran indicadores de fuga de plasma y posibles predictores de formas graves del dengue. (3)

Los autores Sorawat Sangkaew y Damien Ming, estudiaron los factores de riesgo para la progresión a dengue grave y concluyeron que factores como el sexo, la edad y las comorbilidades están asociados a un mayor riesgo de progresión a enfermedad grave. (8)

Los autores Tsheten Tsheten y Archie C. A. Clements, estudiaron que, en niños y personas con infecciones secundarias, diabetes y enfermedades renales son importantes factores predictores de dengue grave. También se destacó la importancia de las señales de alerta de la OMS como predictores de dengue grave. (13)

Los autores Victor Solórzano y Nieli Faria, estudiaron los perfiles de citocinas, quimiocinas y mediadores de coagulación en pacientes enfermos por DENV y concluyeron que los pacientes con dengue tenían niveles más altos de ciertas citocinas, quimiocinas y mediadores de coagulación en comparación con los controles sanos. Además, se identificaron dos perfiles de mediadores de inflamación y coagulación: uno protector y otro patológico. (14)

Los autores Samaneh Moallemi y Andrew R. Lloyd, estudiaron pacientes durante la fase febril de la infección por dengue. En las conclusiones del estudio resaltaron la importancia de distintos biomarcadores en la fase febril y confirmaron la asociación del dengue hemorrágico y el dengue grave con la alteración de los valores de marcadores serológicos como la PCR, la albumina y el AST. (15)

Los autores Gathsaurie Malavige y Laksiri Gomes, estudiaron el papel de la IL-10 en la infección por DENV, y no confirmaron la IL-10 como un marcador confiable para predecir el dengue grave. Se constató que la IL-10 no era específica del dengue, porque se encontraba alterada durante la infección por DENV y también en otras enfermedades. (16)

Los autores Mohd Zulkipli y Maznah Dahlui, estudiaron la correlación entre la obesidad en niños y la susceptibilidad al desarrollo de formas graves del dengue. Se afirmó la existencia de una clara correlación entre la obesidad y el desarrollo de formas graves, debido a que el exceso de tejido adiposo conduce a una mayor producción de mediadores inflamatorios y, en consecuencia, a respuestas inmunes exacerbadas frente al virus. (12)

Los autores Kuan-Meng Soo y Bahariah Khalid, estudiaron la gravedad de las infecciones por diferentes serotipos del virus del dengue. Reconocieron que la gravedad de la infección se ve alterada según el serotipo del virus dengue involucrado y también por el intervalo entre las infecciones primarias y secundarias. Se resaltó una asociación del aumento de los casos graves en las reinfecciones, independientemente del serotipo involucrado. (9)

CONCLUSIONES

Diversos estudios indican que la gravedad del dengue se ve influenciada por múltiples factores, incluyendo la presencia de comorbilidades, alteraciones en los marcadores clínicos y de laboratorio y la respuesta inmune del huésped estarían entre los más importantes. La identificación de estos factores de riesgo es crucial para mejorar la atención clínica de los pacientes con dengue, especialmente aquellos en riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad. (2) (13)

En primer lugar, la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, enfermedades renales y la obesidad se ha asociado con un mayor riesgo de padecer dengue grave. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar el estado de salud general de los pacientes al evaluar el riesgo de complicaciones por dengue. Además, la identificación de signos clínicos y marcadores de laboratorio, como el sangrado gastrointestinal, la disminución del recuento de plaquetas, el aumento del hematócrito

y la presencia de vómitos, puede servir como indicadores tempranos de fuga de plasma y posibles predictores de formas graves de la enfermedad. (3) (12)

Por otro lado, la respuesta inmune del huésped también desempeña un papel crucial en la gravedad del dengue. Se ha observado que la presencia de ciertos mediadores inflamatorios y de coagulación se asocia con formas más graves de la enfermedad, lo que sugiere la importancia de evaluar la respuesta inmune del paciente como parte de la estrategia de manejo clínico. (14) (18)

En cuanto al estudio de los biomarcadores predictivos de enfermedad grave, los resultados son inespecíficos. En la fase febril de la infección, los marcadores como PCR, albúmina, AST, IL-10 se ven alterados, aunque también se encuentran alterados en otras enfermedades, por lo tanto estos biomarcadores de gravedad aún no pueden ser considerados fiables. (15) (16)

La capacitación del personal de salud en la identificación temprana de signos de alarma y la gestión clínica adecuada de pacientes con dengue es esencial para reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad. La disponibilidad de recursos y tratamientos adecuados, así como la continuidad de las investigaciones sobre los factores de riesgo y la importancia de encontrar nuevos biomarcadores específicos predictivos de las formas graves del dengue para un correcto manejo de estos pacientes de riesgo, no solo en episodios de brote, sino también en la atención diaria, son aspectos clave para mejorar los resultados en pacientes con dengue. (17) (1)

REFERENCIAS

1. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, et al. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health*. octubre de 2023;16(10):1625-42.
2. Chagas GCL, Rangel AR, Noronha LM, Veloso FCS, Kassab SB, Oliveira MJC, et al. Risk factors for mortality in patients with dengue: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health TM IH*. agosto de 2022;27(8):656-68.
3. Htun TP, Xiong Z, Pang J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. diciembre de 2021;10(1):1116-28.
4. Li C, Lu Y, Liu J, Wu X. Climate change and dengue fever transmission in China: Evidences and challenges. *Sci Total Environ*. 1 de mayo de 2018;622623:493-501.
5. Mwanjika GO, Mboera LEG, Rugarabamu S, Ngingo B, Sindato C, Lutwama JJ, et al. Dengue Virus Infection and Associated Risk Factors in Africa: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Viruses*. 24 de marzo de 2021;13(4):536.
6. Power GM, Vaughan AM, Qiao L, Sanchez Clemente N, Pescarini JM, Paixão ES, et al. Socioeconomic risk markers of arthropod-borne virus (arbovirus) infections: a systematic literature review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. abril de 2022;7(4):e007735.
7. Rathore AP, Farouk FS, St John AL. Risk factors and biomarkers of severe dengue. *Curr Opin Virol*. agosto de 2020;43:1-8.
8. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanarooj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. julio de 2021;21(7):1014-26.
9. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. *PloS One*. 2016;11(5):e0154760.

10. Zambrano B, Noriega F, Dayan GH, Rivera DM, Arredondo JL, Reynales H, et al. Zika and Dengue Interactions in the Context of a Large Dengue Vaccine Clinical Trial in Latin America. *Am J Trop Med Hyg.* enero de 2021;104(1):136-44.
11. Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267186.
12. Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, Peramalah D, Wai HVC, Bulgiba A, et al. The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: A systematic review and metaanalysis. *PLoS Negl Trop Dis.* febrero de 2018;12(2):e0006263.
13. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and metaanalysis. *Infect Dis Poverty.* 9 de octubre de 2021;10(1):123.
14. Fiestas Solórzano VE, Da Costa Faria NR, Dos Santos CF, Corrêa G, Cipitelli MDC, Dornelas Ribeiro M, et al. Different Profiles of Cytokines, Chemokines and Coagulation Mediators Associated with Severity in Brazilian Patients Infected with Dengue Virus. *Viruses.* 8 de septiembre de 2021;13(9):1789.
15. Moallemi S, Lloyd AR, Rodrigo C. Early biomarkers for prediction of severe manifestations of dengue fever: a systematic review and a meta-analysis. *Sci Rep.* 14 de octubre de 2023;13(1):17485.
16. Malavige GN, Gomes L, Alles L, Chang T, Salimi M, Fernando S, et al. Serum IL-10 as a marker of severe dengue infection. *BMC Infect Dis.* 24 de julio de 2013;13:341.
17. Huy NT, Van Giang T, Thuy DHD, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(9):e2412.
18. Wakimoto MD, Camacho LAB, Guaraldo L, Damasceno LS, Brasil P. Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(12):1441-56.
19. Wang XJ, Wei HX, Jiang SC, He C, Xu XJ, Peng HJ. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. *Acta Trop.* abril de 2016;156:130-6.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.