

 CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ <small>PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</small>	FORMATOREGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	1/02/2017
		Página	1 de 14

INSTRUCTIVO: el siguiente formato es para ser registrado en este, el Documento Consolidado de PAT Colectivo que da evidencia del ejercicio investigativo desarrollado por el colectivo (docentes y estudiantes) del nivel de formación (semestre o año). En esta consideración el documento consolidado de PAT Colectivo, debe contener:

1. Ficha de Identificación

Facultad: Ciencias de la Salud		Colectivo Docente	Asignatura
Programa: Bacteriología			
Semestre:	Periodoacadémico: I de 2019.	1.Jessica Castro 2.Jorge Gutiérrez 3.Alba Nájera 4.Benito Cano	1.Microbiología 2.Hematología 3.Inmunología 4.Química clínica
Docente Orientador del seminario			
Jessica Castro Jiménez			
Título del PAT Colectivo			
Complicaciones hepáticas por el Virus del Dengue en un paciente de la E.S.E Hospital Universitario del Caribe			
Núcleo Problémico			
¿Cuáles son las complicaciones hepáticas por el virus del dengue en un paciente de la E.S.E Hospital Universitario del Caribe durante IPA 2019?			
Línea de Investigación			
Ambiente y salud.			

2. Informe del Proyecto Académico de Trabajo Colectivo (PAT Colectivo)

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El dengue es una enfermedad viral aguda, endemo-epidémica, causada por un arbovirus de la familia Flaviviridae y transmitida por la picadura de hembras de mosquitos del género Aedes, principalmente el aegypti. El virus posee cuatro serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), los cuales están circulando simultáneamente en el país. Los serotipos no desencadenan inmunidad cruzada, lo cual significa que una persona puede infectarse y enfermar hasta cuatro veces. (1). Aunque, en teoría, una persona podría padecer dengue hasta cuatro veces a lo largo de su vida (una por cada serotipo), hasta el momento solo se han comprobado hasta tres infecciones en un mismo individuo. Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos (2).

El curso clínico de una infección por dengue puede variar desde una infección asintomática hasta las formas más severas de la enfermedad. Siendo la fiebre del dengue clásico la forma benigna de la enfermedad a los Cinco a ocho días después de la picadura del mosquito, el paciente desarrolla los síntomas mientras que la Fiebre hemorrágica del dengue y el Síndrome de Choque (FHD/SCD), son las manifestaciones severas de la infección y pueden presentarse en dos poblaciones diferentes: Pacientes que ya tuvieron infección con alguno de los serotipos de Dengue y tienen anticuerpos circulantes y niños menores de 1 años que nacieron de madres inmunes(3). Se ha descrito que el virus Dengue puede producir disfunción hepática moderada, incluso casos severos, sobre todo en el continente asiático, con elevación importante de los

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NUÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	2 de 14

niveles séricos de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina, llegando incluso a valores similares a los de una hepatitis viral producida por el virus de Hepatitis (4)

Antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. Ahora, la enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más gravemente afectadas son las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental (5). El dengue es un problema creciente para la Salud Pública mundial, debido a varios factores: el cambio climático, el aumento de la población mundial en áreas urbanas de ocurrencia rápida y desorganizada, la insuficiente provisión de agua potable que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos al igual que los neumáticos desechados. A esto se suman el aumento de viajes y migraciones, fallas en el control de los vectores y la falta de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad (2).

En Colombia se han reportado según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Salud, sólo en enero de 2019 se notificaron 6.310 casos de dengue –210 diarios–, de los que 3.606 presentaban signos de alarma y 78 eran graves. El 52,8% de los afectados son hombres. Mientras que en las epidemias de 2016 se registraron 101.016 casos; en 2013, 125.554, y en 2010, 156.977. En las últimas semanas de 2018, en cambio, se presentó un crecimiento de la enfermedad, con 173 casos por cada 100 mil habitantes, doblando la incidencia de 2017 (90 por cada 100 mil habitantes) (6)

Por todo lo anteriormente planteado, se formuló la siguiente pregunta problema: ¿cuáles son las complicaciones hepáticas por el virus del dengue en un paciente de la E. S.E Hospital Universitario del Caribe durante IPA 2019?

JUSTIFICACIÓN

El dengue es una patología de alto poder epidémico que en los últimos años se ha venido presentando en sus formas clásica y hemorrágica en una gran parte del territorio nacional debido a la alta dispersión del vector en el país, constituyéndose en un evento cuya vigilancia, prevención y control revisten especial interés en salud pública (7).

El riesgo se manifiesta fundamentalmente durante los meses cálidos. Todos los seres humanos estamos expuestos a contraer la enfermedad entre las infecciones virales transmitidas por un mosquito. Debido a que es una enfermedad endémica en Colombia y a la gran cantidad de casos que se producen anualmente, se da la necesidad de realizar esta revisión sobre los aspectos diagnósticos y epidemiológicos del dengue.

Potencialmente desde la academia es muy satisfactorio y enriquecedor para los estudiantes participantes en este tipo de proyectos académicos, ya que el desarrollo de los mismos se está poniendo en evidencias todos los conocimientos adquiridos en el transcurso de la carrera y se están adquiriendo nuevos que afianzan la ideología del profesional de la bacteriología Nuñista. Lo anterior permite una participación reflexiva y activa como futuros profesionales de la salud y de todas las personas que tengan la posibilidad de leer este documento, debido a que genera conocimientos sobre el área, ya que nos permite reconocer las dimensiones de la problemática

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	3 de 14

del dengue y adoptar conductas de prevención y divulgación teniendo en cuenta preservar la salud individual y social.

OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar un estudio de las implicaciones hepáticas por el virus del dengue en un paciente del E.S.E Hospital Universitario del Caribe a partir de la recolección y análisis de los datos, que permita generar información oportuna, válida y confiable para orientar medidas de prevención y control de esta enfermedad en la ciudad de Cartagena de Indias.

Objetivos Específicos

- Identificar factores de riesgo y las complicaciones hepáticas en los pacientes que padecen esta enfermedad.
- Reconocer los síntomas característicos de dengue con signo de alarma y sin signos de alarmas.
- Realizar el diagnóstico diferencial para dengue según el nivel de complejidad a partir de los resultados obtenidos en el laboratorio.
- Conocer los modos de transmisión comunes del virus del dengue.

MARCO TEÓRICO O REFERENTE TEÓRICO

ANTECEDENTES

La Dra. Sarah María Regueira Betancourt*, Dr. Manuel de Jesús Díaz Pérez** en marzo 2016 presentaron el caso de una paciente femenina, blanca, de 43 años de edad, médico de profesión, que fue admitida en los servicios de hospitalización por sospecha clínica de dengue con hemorragias cutáneas (grupo 2). En el transcurso de su evolución hospitalaria presentó trombocitopenia, elevación del hematocrito y hepatomegalia, detectada al examen físico y comprobada por ecografía, además de engrosamiento de las paredes vesiculares, con ausencia de ictericia. Por la persistencia de los síntomas, después del egreso y de forma ambulatoria, se ratifica presencia de hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas, las que demoraron más de un mes en normalizarse. Evolucionó satisfactoriamente. En condiciones de epidemia se sugiere realizar estudio de enzimas hepáticas y ecografía, a los pacientes con síntomas y signos sugerentes de daño hepático por dengue. (16)

El grupo de trabajo de los Dres. Victoria Frantchez*, Richard Fornelli*, Julio Medina** en Uruguay 2016 realizaron el estudio de Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. Uruguay estuvo libre de la enfermedad de adquisición autóctona en los últimos 100 años. En febrero del año 2016 se produjo la confirmación de los primeros casos autóctonos en Montevideo y con ello evidencia de un brote local. El objetivo de este trabajo es revisar los aspectos prácticos del manejo clínico de los pacientes con dengue presuntivo o confirmado, contribuyendo así a la discusión del tema y a la formación del equipo de salud en nuestro país. Se revisan desde un punto de vista práctico los aspectos clínicos de presentación de la infección, clasificación, diagnóstico de laboratorio, manejo inicial, y situaciones especiales como embarazo y como morbilidades. (17)

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	4 de 14

Diana Gómez Marrugo¹, Ceyla Causil Garcés², Hernando Pinzón Redondo³, Amileth Suárez Causado⁴, Carlos Moneriz Pretell. Realizaron un estudio descriptivo sobre Caracterizar las manifestaciones clínicas del dengue en pacientes pediátricos en una institución de salud de tercer nivel de Cartagena (Colombia). Se analizaron 98 casos de niños hospitalizados con diagnóstico de dengue. La edad osciló entre menores de 6 meses a 16 años, siendo el rango de edades con mayor frecuencia de la enfermedad de 10 a 16 años (33,7 %). Los signos y síntomas más frecuentes fueron: exantema (49,0 %), mialgia (35,7 %), cefalea (33,7 %), artralgia (33,7 %), anorexia (24,5 %), torniquete (19,4%), prurito (11,2 %), escalofrío (8,2 %), eritema facial (7,1 %) y dolor retro ocular (6,1 %). Concluyendo La edad continúa siendo el factor predominante en la gravedad intrahospitalaria del dengue. Por lo tanto, se necesitan con urgencia medidas preventivas en la población pediátrica. (18)

Jorge Gómez¹ , David Berri¹ , Johana Ortiz ¹ , Ledys Gómez¹ , Ángela Rumbo¹ , Omar Geovanny Pérez¹ Noé Castro presentaron una investigación con el objetivo de determinar la gravedad y el pronóstico de las alteraciones de la función hepática que se presentan en los pacientes con dengue. Se estudiaron los pacientes con diagnóstico de dengue del servicio de urgencias y medicina interna del Hospital Universitario Erasmo Meoz, realizándoles examen físico y pruebas de laboratorio y ecografía con el fin de detectar alteraciones de la función hepática. Posteriormente se aplicaron escalas que permitan clasificar la gravedad y el pronóstico de las alteraciones encontradas. Se estudió una muestra de 50 pacientes con diagnóstico de dengue por IgM positiva, encontrándose que 44 pacientes presentaron algún tipo de alteración de la función hepática, sea detectada mediante examen físico, pruebas de laboratorio, ecografía abdominal, o en varias de estas. Se aplicó la clasificación del compromiso hepático propuesto por De Souza y colaboradores, encontrándose que 24 de los pacientes con alteraciones hepáticas (58,5%) se catalogaron como grado de hepatitis C, y solo 6 pacientes (14,6%) se clasificaron como grado D. Respecto a la aplicación de los criterios de falla hepática aguda de la ASSLD, se encontró que una paciente cumplió todos los ítems necesarios para ser catalogada como falla hepática aguda. La presencia de alteraciones hepáticas debidas a la infección por dengue fue un evento común en los pacientes observados. Sin embargo, se debe considerar el impacto clínico de estas alteraciones. (19)

MARCO TEORICO

1. ¿QUE ES?

El dengue es una enfermedad causada por un virus que se transmite a través de la picadura de un mosquito perteneciente al género Aedes, principalmente el Aedes aegypti, vector de la enfermedad. Este mosquito tiene hábitos domiciliarios, por lo que la transmisión es predominantemente doméstica. En otros continentes, otras especies de mosquitos del género Aedes han sido involucradas en la transmisión del dengue. El virus del dengue pertenece a la familia Flaviviridae y existen cuatro variantes, los serotipos 1, 2, 3 y 4.

La inmunidad es serotipo-específica por lo que la infección con un serotipo determinado confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga), y sólo por unos meses contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga). Aunque, en teoría, una persona podría padecer dengue hasta cuatro veces a lo largo de su vida (una por cada serotipo), hasta el momento solo se han comprobado hasta tres infecciones en un mismo individuo. Cualquier serotipo puede

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	5 de 14

producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

El dengue es un problema creciente para la Salud Pública mundial, debido a varios factores: el cambio climático, el aumento de la población mundial en áreas urbanas de ocurrencia rápida y desorganizada, la insuficiente provisión de agua potable que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos al igual que los neumáticos desechados. A esto se suman el aumento de viajes y migraciones, fallas en el control de los vectores y la falta de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad

2. FORMA DE TRANSMISIÓN

El dengue se transmite por la picadura de un mosquito infectado con el virus que, para estarlo, debe haber picado previamente a una persona infectada en período de viremia. Las personas infectadas presentan viremia desde un día antes y hasta cinco o seis días posteriores a la aparición de la fiebre. Si durante la viremia el mosquito pica a esta persona, se infecta. Luego de un periodo necesario para el desarrollo de la infección viral en el mosquito (periodo de incubación extrínseco), éste permanecerá infectante el resto de su vida y con capacidad de infectar a individuos susceptibles. La duración de este periodo es variable, (7 a 14 días) y, entre otros factores, depende de la temperatura media ambiental. La enfermedad no se transmite de persona a persona, ni a través de objetos, ni por vía oral, respiratoria ni sexual. Sin embargo, aunque es infrecuente, también están descritas la transmisión durante el embarazo y la vía transfusional (20).

3. ESTRUCTURA

El DENV es un virus icosaedro de 50 nm, aproximadamente, conformado por una membrana lipídica (obtenida de las células del huésped), sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. El interior del virus contiene el complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral que consiste en una única hebra de ARN de sentido positivo que codifica para un polipéptido único, que contiene tanto las proteínas estructurales, que harán parte de la partícula viral, como las proteínas no estructurales, que intervienen durante los procesos de ensamblaje y replicación del ARN genómico.

4. PROTEÍNAS VIRALES

4.1 PROTEÍNA C.

La proteína de la cápside, también conocida como proteína Core o de cubierta, pesa 11 kDa, aproximadamente. Su estructura secundaria consiste en cuatro hélices alfa que cumplen diferentes funciones: las hélices 3 y 4 son hidrofóbicas y anclan la proteína a la membrana del retículo endoplásmico.

La hélice 1, ubicada en el extremo N-terminal de la proteína y orientada hacia el citoplasma, posee aminoácidos de carácter básico que se asocian y unen fuertemente al ARN genómico recién sintetizado; de esta manera, se forma el complejo riboproteico o nucleocápside que protege al ARN viral de la degradación y promueve la organización del ARN en el interior de la partícula viral en formación.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	6 de 14

La nucleocápside se estabiliza por la interacción de varios homodímeros antiparalelos de la proteína C, que rodean con gran afinidad y especificidad a la hebra de ARN viral. La hélice 2 posee una naturaleza muy hidrofóbica que interviene durante el ensamblaje de la ribonucleoproteína y de la partícula viral. En el primer caso, actúa como una bisagra que favorece el acercamiento del ARN viral al resto de la proteína C anclada en la membrana del retículo endoplásmico. Por otro lado, la hélice 2 recluta pequeñas gotas lipídicas (lipid droplets), presentes en el citoplasma, que promueven la formación de la partícula viral. Además, la proteína de la cápside anclada en el retículo endoplásmico interactúa con las proteínas precursora de membrana (prM) y de envoltura, para favorecer y completar el ensamblaje de las partículas virales. Proteína precursora de membrana (prM) y proteína de membrana (M). La proteína precursora de membrana (prM) tiene un peso molecular de 26 kDa y está presente en los viriones inmaduros y junto con la proteína M, participa fundamentalmente en el proceso de maduración de la partícula viral. La proteína precursora de membrana es procesada después de la transducción por la proteasa celular furina, que la divide en dos y genera, por un lado, el péptido pr, y por otro, la proteína M, que queda con un peso molecular de 8 kDa. La proteína tiene dos dominios transmembrana y un ectodominio de 40 aminoácidos, aproximadamente. Este último, según lo descrito por Catteau et al., puede inducir apoptosis en diferentes líneas celulares tumorales. Con el fin de precisar la región del ectodominio que induce apoptosis, mediante técnicas de biología molecular, estos investigadores identificaron un péptido de nueve aminoácidos que corresponde a los residuos 32 al 40 del dominio externo, que fue llamado ApoptoM, como el responsable de inducir la muerte de las células. La señal pro-apoptótica de ApoptoM se induce solamente cuando este dominio es transportado por la ruta secretoria de la célula y se puede inhibir cuando el ectodominio se ancla al retículo endoplásmico o cuando se le adiciona el péptido señal KDEL, que marca a las proteínas para ser devueltas al retículo endoplásmico.

Estos resultados sugieren que el péptido ApoptoM de la proteína M podría estar involucrado en la muerte celular y el daño tisular sufrido durante la infección.

4.2. PROTEÍNA DE ENVOLTURA E

La proteína de envoltura tiene un peso molecular de 50 kDa, posee tres dominios denominados I, II y III, y se distribuye sobre la superficie del virus, formando complejos homodiméricos de tipo cabeza-cola. Los dominios II y III de cada uno de las proteínas del homodímero son determinantes para las interacciones entre el virus y los receptores de las células vulnerables. Por otra parte, la glucoproteína E es el principal inmunógeno del virus, por lo tanto estimula la respuesta inmune del individuo e induce la producción de anticuerpos neutralizadores. La importancia funcional de la proteína E radica en que es la única proteína viral que interactúa con las moléculas receptoras de la membrana plasmática de las células vulnerables que favorecen la endocitosis del virus. Por lo tanto, las mutaciones y modificaciones posteriores a la transducción que sufre esta proteína en cada ciclo de replicación, pueden afectar directamente la eficiencia de la replicación, la virulencia y el tropismo del DENV, al igual que puede regular el establecimiento y el control de la infección por parte del sistema inmunitario (21)

4.3. PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES

La glicoproteína NS1 presenta 3 categorías: Residentes del retículo endoplasmático, ancladas a membrana y la forma secretada (que puede estar en el espacio extracelular, con lo cual puede estimular el sistema inmune). En el suero de pacientes con DENV se ha demostrado la

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	7 de 14

presencia de inmunoglobulinas contra esta proteína. Las Inmunoglobulinas contra la NS1 (in vitro) pueden provocar lisis mediada por complemento y dependiente de anticuerpos en células infectadas y no infectadas, lo que explica en parte el daño al endotelio, y sus consecuencias fisiopatológicas.

NS2A es una proteína integral de membrana que participa en la replicación del ARN, por medio de un mecanismo aún no bien definido establece si el ARN va a servir como plantilla para la producción de componentes virales o si va a ser envuelto y formar parte de un nuevo virión. NS2B es un cofactor de la proteasa NS3. La NS3 tiene relación con funciones de trifosfatasa de nucleósidos y helicasa durante la síntesis de ARN viral. NS4A es una proteína integral crítica para la formación de vesículas. NS4B es supresor de interferón gamma y beta. NS5 juega un papel importante en la síntesis de ARN y en el bloqueo de interferón, actúa como polimerasa en la transcripción y replicación viral.

5. CICLO VIRAL

Tanto en las células de mamíferos como en las del mosquito vector el ciclo inicia con el acercamiento del DENV a la superficie de la célula. La proteína E interactúa con proteínas y proteoglicanos (como el heparán sulfato) de la membrana celular, con lo que se media la unión y endocitosis. Los proteoglicanos por su alta carga negativa favorecen el acercamiento de la partícula viral. Hay evidencia que sugiere que el receptor para laminina LAMR1 interactúa específicamente con la proteína E, y que este es el que probablemente promueve la endocitosis. Se mencionan en la literatura otras proteínas que posiblemente actúen como receptores como la ICAM-3 y la DC-SIGN (Dendritic Cell Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Non integrin, CD209). La vesícula endocítica pasa a ser endosoma temprano, tardío y posteriormente se fusiona con un lisosoma, que reduce el pH, lo cual induce un cambio conformacional en la proteína E que favorece la liberación de la nucleocápsida al citoplasma.

El mecanismo mediante el cual se da la replicación del ARN viral aún no está esclarecido en su totalidad, sin embargo, se sabe que dicho nucleótido traduce un polipéptido completo, que es procesado a nivel del retículo endoplasmático por proteasas propias de la célula y por la NS3. Con la actividad de estas últimas se liberan las proteínas estructurales y no estructurales, las cuales son ensambladas en el mismo retículo. Posteriormente se da un proceso de maduración que involucra al aparato de Golgi. Cuando el virus es liberado por medio de exocitosis, la proteína E adquiere su conformación final favorecida por el pH neutro extracelular, con lo que puede ser reconocida por nuevas células y así iniciar nuevamente el ciclo viral (22).

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por dengue puede ser clínicamente inaparente o puede causar una enfermedad de variada intensidad. Luego de un período de incubación que puede ser de 5 a 7 días, (se han observado casos con un período de incubación de 3 hasta 14 días), podrán aparecer las manifestaciones clínicas, aunque una alta proporción de las personas infectadas cursarán de manera asintomática.

Las infecciones sintomáticas pueden variar desde formas leves de la enfermedad, que solo se manifiestan con un cuadro febril agudo, de duración limitada (2 a 7 días) a otros cuya fiebre se

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	8 de 14

asocia a intenso malestar general, cefalea, dolor retro ocular, dolor muscular y dolores articulares. En no más del 50% de los casos estos síntomas pueden acompañarse de un exantema en la mayoría de los casos pruriginoso, no patognomónico.

Algunos casos de dengue pueden evolucionar a formas graves (dengue grave) en las que hay manifestaciones hemorrágicas, pérdida de plasma debida al aumento de la permeabilidad vascular, (lo que ocasiona un incremento del hematocrito) y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico).

Cabe resaltar la diferencia entre El dengue y el Chikungunya que son enfermedades similares en sintomatología, pero es importante saber distinguir las para poder dar el tratamiento adecuado.

DIFERENCIA ENTRE DENGUE Y CHICUNGUÑA

Aspectos	Dengue	Chikungunya
Letalidad	Del 1 al 5%	0,4 al 0,9%
Dolor retro-orbitario	Habitual	Poco frecuente
Vector transmisor	Aedes aegypti	Aedes albopictus
Fiebre	de 2 a 7 días	de 4 a 10 días
Leucopenia	Habitual	Frecuente
Trombocitopenia	Fuerte descenso al pasar la enfermedad	Descenso lento y bajo
Sangrado	habitual	Poco frecuente
Picadura	nocturna	diurna y nocturna
Erupción cutánea	Habitual	Habitual
Evolución	Astenia, algunas semanas	Artralgia crónica

CUADRO DE SHOCK.

Los casos de dengue grave son más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo (infección primaria) y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente al que le ocasionó el primer cuadro. Este fenómeno puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave. No obstante, también la infección primaria puede asociarse a dengue grave, en relación a virulencia de la cepa o a otros factores del hospedero. Finalmente, existen otras formas clínicas de dengue menos frecuentes, que se caracterizan por la afectación especialmente intensa de un órgano o sistema: encefalitis, miocarditis, hepatopatía, y afectación renal con insuficiencia renal aguda.

El dengue es una enfermedad sistémica y muy dinámica, en la que en pocas horas un paciente puede pasar de un cuadro leve a un cuadro grave. Al inicio de la fiebre, no es posible predecir si el paciente tendrá síntomas y signos leves todo el tiempo, o si evolucionará a una forma grave de la enfermedad. Por lo tanto, el equipo de salud debe realizar un seguimiento estricto del paciente, y éste junto a su grupo familiar deben estar atentos a los signos de alarma, controlando a todo paciente con dengue hasta al menos 48 horas de finalizada la etapa febril.

Las manifestaciones clínicas del dengue pueden dividirse en tres etapas:

- Etapa febril
- Etapa crítica
- Etapa de recuperación

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	9 de 14

La etapa febril, que es de duración variable (entre 3 a 6 días en niños y 4 a 7 días en adultos), se asocia a la viremia, durante la cual existe una alta posibilidad de transmisión de la enfermedad si la persona es picada por un mosquito vector. En esta etapa el paciente puede tener además de la fiebre, dolor muscular y articular, cefalea, astenia, exantema, prurito, y síntomas digestivos tales como: discreto dolor abdominal y, a veces, diarrea. Es frecuente la presencia de leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia e incremento de las transaminasas.

Algunos pacientes pueden desarrollar manifestaciones hemorrágicas leves tales como epistaxis, gingivorragias, petequias, púrpuras o equimosis, sin que correspondan a un cuadro de dengue grave. También en algunos pacientes puede detectarse extravasación plasmática, pero sin que la misma tenga significado hemodinámico. Estos casos no deben ser considerados como dengue grave. Los sangrados ginecológicos, tanto la menorragia como la metrorragia, pueden ser de intensidad variable. Las pacientes pueden requerir internación para una mejor observación o para un tratamiento de reposición de líquidos o de sangre. Estas pacientes NO serán consideradas como casos de dengue grave. Para esta clasificación se requieren otros parámetros.

El período durante el cual se produce la caída de la fiebre y hasta 48 horas después, es el momento en el que, con mayor frecuencia, los enfermos pueden presentar complicaciones; ya que la extravasación de plasma se hace más intensa y es capaz de conducir al shock por dengue. Durante o después del shock es el momento cuando se producen con mayor frecuencia las grandes hemorragias (hematemesis, melena y otras). Prevenir el shock es prevenir las grandes hemorragias.

Es fundamental controlar en forma estricta al paciente en las 48 horas posteriores al cese de la fiebre, lo que sucede entre el 4to y 7mo día de iniciada la fiebre (o el cuadro clínico). Esta es la etapa de mayor riesgo de aparición de las complicaciones. A la caída de la fiebre, el enfermo puede mejorar o empeorar. El empeoramiento es precedido por uno o más signos clínicos conocidos como signos de alarma, ya que anuncian la inminencia del shock.

LOS SIGNOS DE ALARMA SON:

- Dolor abdominal intenso y sostenido.
- Vómitos persistentes.
- Derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o Rx de tórax).
- Sangrado de mucosas.
- Cambio en el estado mental del paciente: somnolencia o irritabilidad.
- Hepatomegalia (> 2 cm). (la hepatomegalia brusca se observa sobre todo en niños)
- Si está disponible: incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas.
- Identificar los signos de alarma permite:
- Iniciar precozmente la reposición de líquidos por vía intravenosa, y prevenir el shock, con la consecuente disminución de la mortalidad (23).

Exámenes de laboratorio:

Al inicio del padecimiento la cuenta de leucocitos puede ser normal o ligeramente elevada, pero conforme avanza el proceso febril el número total de leucocitos y neutrófilos baja con linfocitosis

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	10 de 14

relativa y linfocitos atípicos. En el día 0, cuando desciende la fiebre es cuando la leucopenia alcanza su máximo. Durante la convalecencia la cuenta de leucocitos se normaliza a los 2 ó 3 días, pero continúa baja si se presenta el cuadro de Dengue Hemorrágico. Si hay leucocitosis con aumento de neutrófilos y forma en banda, y elevación de la PCR se investigará la presencia de una infección bacteriana agregada. El cambio del número de plaquetas acompaña al descenso y ascenso de los leucocitos. Aunque es más frecuente que se presente Dengue Hemorrágico (DH) cuando la cuenta de plaquetas está por debajo de 100.000/mm³, en algunos reportes se citan cifras de 110.000/mm³ en presencia de dicho cuadro clínico. El hematocrito es signo de hemoconcentración secundario a la hipovolemia. La Organización Mundial de la Salud considera diagnóstico de DH una variación igual o mayor de 20% del hematocrito: aumento con respecto a un valor inicial, o descenso durante la convalecencia con respecto al período crítico³⁵. Pero si al paciente se le trata su hipovolemia muy tempranamente, no se observan estos cambios

□ La alanina y aspartato aminotransferasas están elevadas, y el tiempo de protrombina está alargado.

En pocos casos las bilirrubinas están elevadas. El aumento en la permeabilidad vascular se manifiesta con el escape de proteínas del espacio intra-vascular. Este fenómeno es más notable en el DH. Las globulinas, de valor peso molecular que la albúmina, escapan por la Zónula Occludens. La albúmina, aunque de menor peso molecular, debido a su gran carga negativa tiene limitado su escape, pero siempre lo hace. En nuestros casos de DH una disminución de entre 10% y 27% de los niveles plasmáticos de albúmina fue la norma. La proteína C reactiva (PCR) se eleva ligeramente en casos de Dengue, y sus niveles son más elevados en pacientes con DH. En las infecciones bacterianas los niveles de PCR son mucho más elevados, pero algunos no dan valor estadísticamente significativos para diferenciar entre una infección por virus y otra bacteriana. La procalcitonina es una mejor arma para diferenciar entre una infección bacteriana y otra viral, ya que se eleva significativamente durante las primeras

Generalmente se emplean 5 pruebas serológicas para el diagnóstico del Dengue, pero dos son las más usadas.

1) Inhibición de la hemaglutinación (IH). Los anticuerpos para la IH aparecen a los 5 ó 6 días del inicio de la enfermedad y persisten por lo menos durante 48 años después de la infección. Durante la infección primaria los títulos de 640 son significativos durante la convalecencia, y en una infección secundaria o terciaria se alcanzan títulos de más de 1.280. En ambos casos los títulos altos persisten por 2 a 3 meses y luego descienden.

2) EL MAC-ELISA o captura de IgM por la técnica ELISA es uno de los métodos más recientes. Los anticuerpos anti-Dengue IgM aparecen al 5° día de la enfermedad, pero son mejor detectados entre los días 6° a 10°. Durante la infección primaria los títulos son más altos que los de la IgG, y persisten por más de 60 días. Por medio de la IgG-ELISA se determinan los niveles de IgG que durante la infección secundaria y terciaria son mucho más elevados que la IgM. Estas pruebas no son específicas, ya que se presenta reacción cruzada con otras infecciones por flavivirus. En el comercio han aparecido juegos o "kits" para la determinación rápida de IgM e IgG anti-Dengue (anti-flavivirus) pero sus resultados aún son controversiales por su variabilidad en la sensibilidad y en la especificidad.(24)

Fisiopatología:

1-Inmunopotenciación mediada por anticuerpos

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	11 de 14

Esta teoría se refiere a que una infección subsecuente en personas pre inmunizadas con un serotipo heterólogo podría, por medio de los anticuerpos preexistentes, exacerbar, en lugar de mitigar, la enfermedad; a este fenómeno se le denomina inmunopotenciación mediada por anticuerpos 17,18 Cuando una persona presenta la infección por primera vez se producen anticuerpos neutralizantes contra esa infección, también se producen anticuerpos no neutralizantes que reaccionan contra serotipos heterólogos, y esto provoca que otra infección por un serotipo diferente aumente la entrada del virus mediante receptores Fc- γ en los monocitos y los macrófagos, por lo que se infestan mayor cantidad de células y aumenta la replicación del virus en las células con liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular.(18,19)

2-Hipótesis alterna o complementaria

Plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc- γ inhibe la respuesta inmune antiviral mediante la producción de IL-6 e IL-10 y la inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF- α e IFN- γ y, como consecuencia, se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral. (18)

Estas teorías sentaron las bases para plantear que la fiebre hemorrágica del dengue complicado es más común en las infecciones secundarias que en las primarias. Durante la infección por dengue hay una respuesta aberrante de linfocitos T, lo que explica el daño tisular con citólisis y la inflamación que ocurren en estos pacientes producidos por un elevado número de células T. Cuando ocurre una segunda infección (por un serotipo heterólogo) durante la fase aguda, se activan clones CD8+ hiperactivos que pueden producir una elevada concentración de citoquinas pro y anti-inflamatorias, como IFN- γ , TNF- α e IL-13 y niveles bajos de IL-10 con una activación prolongada de células T CD8+ y producción alta en los niveles de TNF- α , IL-6 y otros factores solubles que afectan la permeabilidad vascular

a) Sistema inmune:

La infección por virus del dengue ocurre por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales) y los queratinocitos. Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monolitos, que se convierten en células blancas de la infección, y el virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia se obtiene una población de células de linaje mononuclear como monocitos, células dendríticas (CD) mieloides y macrófagos de hígado y bazo infectados. Cuando ocurre una segunda infección por serotipos heterólogos hay una concentración alta de complejos del nuevo virus con inmunoglobulina G (IgG) y se forman inmunocomplejos que fagocitan las células mononucleares. La mayoría de estas células muere por apoptosis, mientras que las CD cercanas son estimuladas y producen la mayoría de los mediadores relacionados con los procesos de respuesta inflamatoria del hospedero. La cantidad de células infectadas, así como el nivel de viremia, podrían ser determinantes en la relación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como del nivel de quimoquinas y otros mediadores. (24)

b) Hígado: durante la infección por dengue se han detectado en el hígado necrosis, esteatosis y cuerpos de Councilman (probablemente células apoptóticas), y aunque el virus del dengue se ha encontrado en el interior de los hepatocitos no hay inflamación del hígado, por lo que la necrosis y la apoptosis observadas son debidas al virus y no a mediadores inflamatorios;18 como manifestación clínica que predominó en los pacientes atendidos estuvo la hepatomegalia, con

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	12 de 14

epigastralgia y discreta elevación de las enzimas hepáticas, lo que se explica por la presencia del virus en la célula hepática.

c) Células endoteliales:

El tropismo del dengue en las células endoteliales (CE) es controversial, las CE no tienen receptores Fc- γ , por lo que no hay complejos inmunes y la presencia del virus en estas células solo se podría explicar por pinocitosis. In vitro se ha demostrado la replicación de los cuatro serotipos del virus del dengue en CE; la consecuencia de esta infección suele producir daño funcional más que morfológico. En la infección por el virus dengue se observó una pérdida de continuidad en la localización de la proteína de uniones estrechas llamada occludina, lo que coincide con el aumento de la permeabilidad de diversas moléculas de tamaños variables. Asimismo, un modulador significativo de la permeabilidad endotelial es la interacción del cito esqueleto de actina y los componentes de las uniones estrechas. En la infección por dengue se observa una desorganización y una fragmentación de las fibras de actina, con aumento de la permeabilidad vascular. Se presenta apoptosis selectiva de las células endoteliales de la microvasculatura en tejidos pulmonares y abdominales, especialmente en casos fatales, lo que explicaría el intenso derrame vascular observado en la pleura y en las cavidades peritoneales. También es interesante destacar que la proteína no estructural (NS1) del virus del dengue se une de manera preferencial a células endoteliales de pulmón e hígado. La unión del NS1 con su anticuerpo específico podría contribuir al derrame selectivo en el pulmón. (25).

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión a partir de artículos en español e inglés en las bases de datos de las diferentes revistas de salud a nivel nacional e internacional con los descriptores dengue, virus, complicaciones, epidemiología.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las infecciones por dengue Tienen diversas formas clínicas desde cuadros indiferenciados, asintomáticos hasta formas graves que llevan a shock y fallas en órganos vitales, pero debe ser enfocada como una sola enfermedad. La infección viral induce apoptosis de linfocitos T en los primeros días de la infección que de acuerdo a su intensidad puede influir favorablemente en la desaparición del virus o puede provocar la lisis de grandes cantidades de esas células. De acuerdo a la revisión bibliográfica los pacientes que presentan trastornos hepáticos producidos por el virus del dengue presentan alteraciones variables en la función hepática de los pacientes, esta puede ser evidenciada mediante alteración en los niveles de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), así como de bilirrubina total (BT), fracción directa (BD), albúmina y proteínas (PT). En Colombia el dengue representa un problema prioritario en salud pública debido múltiples factores entre ellos la reemergencia e intensa transmisión viral con tendencia creciente. Al finalizar el trabajo concluimos que en la actualidad ningún país ha logrado la erradicación total del vector del dengue, pero que el control de las epidemias puede lograrse, controlando los vectores mediante campañas de fumigación, campañas de educación de la población y también de saneamiento del medio ambiente. Mientras no exista una vacuna que proteja contra la infección de cualquiera de los 4 serotipos del virus, estas medidas son fundamentales para controlar al mosquito y prevenir su propagación.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Cod-Doc	FT-IV-015
		Versión	1
		Fecha	16/01/2017
		Página	13 de 14

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jorge E. Maldonado, Jorge Boshell Samper. DENGUE. En: Sergio Isaza Villa, Director General del Proyecto Presidente Federación Médica Colombiana: Bogotá, D.C. – Colombia;2013 p. 31-6.
2. Cristina E. Fernández De Kirchner, Juan Luis Manzur, Máximo Andrés Diosque, Marina Kosacoff y Horacio Echenique. Enfermedades infecciosas dengue Diagnóstico de Dengue: GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD. 3ra. Ed. República Argentina; 2013.
3. Javier Moya, Laya Hun, Manuel Piza. Dengue Y Dengue Hemorragico Una Enfermedad Causada Por Disfuncion De Macrofago. Acta Médica Costarricense:2007; 1-5.
4. Yraima Larreal, Nereida Valero, Jesús Estévez, Ivette Reyes, Mery Maldonado, Luz Marina Espina, Julia Arias, Eddy Meleán, Germán Añez y Ricardo Atencio. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. Invest Clin. 2005; 46(2): 169 – 178.
5. Dengue y dengue grave en la red [sede web] organización mundial de la salud ; 14 de junio del 2013 [actualizada el 15 de abril de 2019 ; acceso el 1 de mayo del 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
6. se notificaron 6.310 casos de dengue en Colombia en la red [sede web] Redacción Salud; 11 Feb 2019 [actualizada el 11 de abril de 2019; acceso el 1 de mayo del 2019]. Disponible en: <https://www.elespectador.com/noticias/salud/en-enero-se-notificaron-6310-casos-de-dengue-en-colombia-articulo-839067>.
7. San Martin J, Brathwaite O, Zambrano B. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades a worrisome reality. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82: 128–135.
8. Guzman M, Halstead S, Artsob H, Buchy P, Farrar J. Dengue: a continuing global threat. Nature reviews microbiology evaluating diagnostic. Nat Rev Microbiol. 2010; 8(12 Suppl):S7-16.
9. Suchitra Ranjit, Niranjana Kissoon. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. Pediatr Crit Care Med. 2011; 12 (1): 1-10.
10. SIVIGILA. Instituto Nacional de Salud. Colombia. 2000-2009. [Internet] <http://www.sivigila>.
11. Guzmán M, Kouri G, Pelegrino J. Enfermedades virales emergentes. Rev Cubana Med Trop 2000; 53(1):5-15.
12. Beneson A. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Decimoquinta Edición. Publicación científica 564 OPS; 1997, p 541-549.
13. Martínez E. Dengue y dengue hemorrágico. Primera Edición. Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes. 1998; p 15-48.
14. Kuo CH, Tai D, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical test and dengue fever. Am J Trop Med Hyg 1992; 47(3):265-270.
15. Fabre A, Couvelard A, Degott C, Lagorce C, Bruneel F, Bouvet E, Vachon A. Dengue virus induced hepatitis with chronic calcific changes. Gut 2001; 49:864-865.
16. Dra. Sarah María Regueira Betancourt*, Dr. Manuel de Jesús Díaz Pérez** Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta Vol. 41, número 3 ISSN 1029-3027 | RNPS 1824 marzo 2016. ISSN 1029-3027 | RNPS 1824 marzo 2016.
17. Dres. Victoria Frantchez*, Richard Fornelli*, Julio Medina** Rev Méd Urug 2016; 32(1):43-51.
18. Diana Gómez Marrugo¹, Ceyla Causil Garcés², Hernando Pinzón Redondo³, Amileth Suárez Causado⁴, Carlos Moneriz Pretell. ISSN Electronico 2011-7531 ISSN Impreso 0120-5552 Volumen 30, n.º3, septiembre - diciembre 2014 DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.30.3.6245>
19. Jorge Gómez¹ , David Berrí¹ , Johana Ortiz ¹ , Ledys Gómez¹ , Ángela Rumbo¹ , Omar Geovanny Pérez¹ Noé Castro G. artículo original: gravedad y pronóstico de las alteraciones

3. Aporte del PAT Colectivo al DHS (Desarrollo Humano Sostenible)

El desarrollo de este PAT Colectivo aporta información y conocimiento útil, al conocer todo lo relacionado con la patología del dengue y el comportamiento de esta, tomando medidas

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Cod-Doc	FT-IV-015
			Versión	1
	Fecha	16/01/2017		
	Página	14 de 14		

preventivas, y de esta manera generar un proceso de cambio progresivo en la calidad de vida del ser humano.

4. Aportes puntuales del PAT Colectivo al plan de estudios del programa Académico
No aplica.

5. Impacto del PAT Colectivo en la producción del Programa.

El valor agregado de este PATColectivo fue un artículo, el cual se envía adjunto en el correo donde se socializa el presente documento.