UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

"ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO COMO FACTOR PREDICTOR DE GRAVEDAD DE DENGUE: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: ANTONIA MICHELLE ABAD SAQUICELA

DIRECTOR: DR. HERMEL MEDARDO ESPINOSA ESPINOSA

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

"ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO COMO FACTOR PREDICTOR DE GRAVEDAD DE DENGUE: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: ANTONIA MICHELLE ABAD SAQUICELA

DIRECTOR: DR. HERMEL MEDARDO ESPINOSA ESPINOSA

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Antonia Michelle Abad Saquicela portador(a) de la cédula de ciudadanía Nº **0104438353**. Declaro ser el autor de la obra: "**ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO COMO FACTOR PREDICTOR DE GRAVEDAD DE DENGUE: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **01 de diciembre de 2021**

F: .....

Antonia Michelle Abad Saquicela
C.I. **0104438353**

DEDICATORIA

Esta tesis va dedicada principalmente a las tres mujeres más importantes de mi vida quienes me han hecho la persona que soy: a mi abuelita porque hoy desde el cielo está conmigo. A mi mamá por ser mi apoyo incondicional y permitirme seguir mis sueños. A mi tía (Yayita) por ser hoy en día mi colega y permitirme acompañarle en el camino de la medicina.

Gracias a mi papá por enseñarme a ser paciente y ver las cualidades de cada persona a pesar de las adversidades.

Gracias a las personas que me han enseñado a seguir lo que amo y nunca darme por vencidas, incluso si ya no están aquí.

“I've been a puppet, a pauper, a pirate, a poet
A pawn and a king
I've been up and down and over and out
And I know one thing
Each time I find myself
Flat on my face
I pick myself up and get
Back in the race”

“You're gonna kick off before you even get halfway through (Oooh)
When will you realize ... Vienna waits for you?
Slow down you're doing fine
You can't be everything you want to be before your time”

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por estar guiando siempre mi camino y poner a las personas indicadas en el momento oportuno.

Gracias a la Universidad Católica de Cuenca y los docentes que me han formado y más aún, gracias a quienes han transmitido su pasión por la medicina.

Gracias a mi familia por ser mi amparo en toda circunstancia.

Gracias a mis amigos con quienes he compartido mi vida de colegio y universidad.

Gracias a mi hospital de internado, “Hospital de Especialidades Eugenio Espejo” el cual me abrió los caminos a nuevas oportunidades y experiencias.

ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO COMO FACTOR PREDICTOR DE GRAVEDAD DE DENGUE: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

RESUMEN

Antecedentes: el dengue es una enfermedad viral aguda, que puede variar desde ser asintomática hasta complicaciones graves, como fiebre hemorrágica, shock e incluso muerte. El virus del dengue modula el metabolismo de los lípidos de la célula huésped para promover su replicación viral.

Objetivo: describir la relación que existe entre la alteración del perfil lipídico y la gravedad de la enfermedad del dengue.

Metodología: se realizó una búsqueda documental, recopilando información científica actual, relevante y de calidad sobre los cambios de perfil lipídico en la enfermedad del dengue. Esta información se obtendrá mediante las bases de datos científicas indexadas, utilizando el método PRISMA para elegir de una manera más objetiva, los artículos científicos.

Resultados: el perfil lipídico es un biomarcador de la gravedad del dengue en la fase aguda de la enfermedad, ya que están significativamente correlacionados. Niveles bajos de LDL (p=0,001) y colesterol total (p=0,001) se asociando con el riesgo de desarrollar dengue severo, mientras que existen datos contradictorios sobre la asociación de los niveles de HDL (p=0,07) y VLDL (p=0,9) con el riesgo de desarrollar dengue severo.

Conclusiones: Niveles bajos de LDL y colesterol total en el suero del paciente con dengue se asocian significativamente con el riesgo de desarrollar dengue severo. Se necesitan más estudios para desarrollar un modelo predictivo de severidad de infección por dengue basado en los niveles de lipoproteínas en sangre.

Palabras clave: dengue, colesterol total, triglicéridos, biomarcadores, metabolismo de lípidos.

LIPID PROFILE ALTERATION AS A PREDICTOR OF DENGUE SEVERITY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Antecedents: dengue is a dangerous viral disease, which can vary from being asymptomatic to severe complications, such as hemorrhagic fever, shock and even death. Dengue virus modulates host cell lipid metabolism to promote viral replication.

Objective: to describe the relationship between lipid profile alteration and severity of dengue disease.

Methodology: a documentary search was carried out, gathering current, relevant and quality scientific information on lipid profile changes in dengue disease. This information will be obtained through indexed scientific databases, using the PRISMA method to select scientific articles in a more objective way.

Results: lipid profile is a biomarker of dengue severity in the critical phase of the disease, since they are significantly correlated. Low levels of LDL (p=0.001) and total cholesterol (p=0.001) are associated with the risk of developing severe dengue, while there are contradictory data on the association of HDL (p=0.07) and VLDL (p=0.9) levels with the risk of developing severe dengue.

Conclusions: Low serum LDL and total cholesterol levels in dengue patients are significantly associated with the risk of developing severe dengue. Further studies are needed to develop a predictive model of dengue infection severity based on blood lipoprotein levels.

Keywords: dengue, total cholesterol, triglycerides, biomarkers, lipid metabolism

ÍNDICE

CAPITULO I 10
1. INTRODUCCIÓN 10
1.1. Antecedentes 10
1.2. Planteamiento del problema 11
1.3. Justificación 14
CAPITULO II 15
2. FUNDAMENTO TEÓRICO 15
2.1. Etiología 15
2.2. Fisiopatología 15
2.3. Fases de la infección 18
2.4. Clasificación 21
2.5. Cambios en el perfil lipídico 21
2.6. Asociación entre los niveles circulantes de lípidos con la gravedad del dengue 22
CAPITULO III 25
3. OBJETIVOS 25
3.1. Objetivo general 25
3.2. Objetivos específicos 25
CAPITULO IV 26
4. DISEÑO METODOLÓGICO 26
4.1. Diseño general del estudio 26
4.2. Criterios de inclusión y exclusión 26
4.3. Métodos e instrumentos para obtener la información 26
CAPITULO V 28
5.1. Resultados 28
5.2. Discusión 35

5.3. Conclusiones 38

Bibliografía 40

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

El dengue es una enfermedad viral vectorial reconocida como un problema grave de la salud pública, especialmente en los trópicos y subtrópicos (1). Cada año la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanza una lista de las 10 amenazas principales para la salud y es aquí donde se demuestra el impacto de la enfermedad del dengue, ya que llega a ocupar el noveno lugar en esta lista (2).

El dengue es causado por cualquiera de los serotipos de DENV (DENV1-4) (3) y por el reciente descubrimiento del serotipo DENV-5 (4,5), cada uno de ellos posee distintas propiedades filogenéticas y antigénicas. El virus se transmite por los mosquitos hematófagos hembras *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (6,7). Estos vectores al ser de naturaleza antropofílica dan como resultado una elevada y creciente incidencia mundial. De los 195 países reconocidos por las Naciones Unidas (8), la enfermedad afecta a 128 países, exponiendo a casi 4 billones de personas al contagio (9,10).

En áreas endémicas se estima que hay 390 millones de personas afectadas por dengue cada año, de estas, 500.000 son de formas graves y a su vez, el 2.5% llegaron a su fase final que es la muerte causada por complicaciones hemorrágicas (10). En los dos últimos años la incidencia del dengue aumentó en 30.9 casos por cada 100.000 habitantes (11). Estudios concluyen que las principales causas de este incremento son: *a)* el calentamiento global, *b)* el crecimiento de la población, *c)* la globalización, *d)* la urbanización, junto con una *e)* planificación deficiente e *f)* intervenciones limitadas de salud pública (9).

Ecuador, al poseer zonas tropicales en su geografía, da lugar a la instauración de los vectores y a su vez a la enfermedad, por lo tanto, todo el territorio se convierte en una zona endémica del virus del dengue. Solo en el 2019 se reportaron 8.416

casos de dengue, según la *Organización Panamericana de la Salud* (PAHO), de los cuales, 38 fueron dengue grave y 2 llegaron a la muerte (12,13).

1.2. Planteamiento del problema

El número de casos de dengue reportados a la *OMS* ha ido incrementando continuamente. En la década de 1950 se reportaron menos de mil casos por año; mientras que en el 2016 la cifra superó a los 3,4 millones de casos (3). El estudio *Global Burden of Disease Study 2010*, que proporciona la estimación más reciente basada en datos de muertes por dengue, estimó que más de 14.000 personas murieron de dengue en 2010 (14,15). Las infecciones causadas por el virus del dengue tienen un amplio rango de severidad y hasta el 70% de los pacientes eligen no buscar tratamiento o tratarse a sí mismos (10,15).

En cuanto a las cifras de Ecuador dadas por el *Ministerio de Salud Pública* (MSP), en el 2018 se notificaron 3.094 casos de dengue; de los cuales el 95,83% (2.965 casos), fueron dengue sin signos de alarma y el 3,98% (123 casos) fueron dengue con signos de alarma y el 0,19% (6 casos) restante fueron dengue grave (16). En todos estos casos, se identificó la circulación de los serotipos DENV-1 y DENV-4 (16). Los datos más actuales dados por la OPS muestran que, en el 2019 en Ecuador se registraron 8.416 casos de dengue y la incidencia por cada 100.000 habitantes fue de 49.2 casos (11).

Desde que se describió la enfermedad del virus del dengue, se ha estudiado profundamente al principal vector, el mosquito *Aedes aegypti*, y se demostró que el riesgo de infección de la enfermedad del dengue es directamente proporcional al incremento de las poblaciones de este mosquito durante su periodo de brote (17,18). En el 2015 médicos y matemáticos de América del Sur exploraron entomológicamente la influencia de la temperatura en la transmisión del dengue y dieron como conclusión que existen patrones cíclicos anuales en la transmisión del dengue, asociados con la variabilidad climática debido a la lluvia, humedad y temperatura. La más importante de estas es la temperatura, que al presentarse entre 27˚C – 32 ˚C permite que el vector se desarrolle más rápido y tengan una mayor supervivencia (19).

A. aegypti, al exponerse a temperaturas altas y con presencia sistémica del virus, aumenta rápidamente su capacidad de virulencia en comparación con los similares expuestos a efectos climáticos bajos. Lo que sugiere que la temperatura tiene un efecto considerable en el período de incubación extrínseca del mosquito (20).

Las condiciones ambientales desfavorables permiten que el organismo del mosquito realice diapausa, caracterizada por un periodo de latencia e inactividad debido a la disminución del metabolismo, por lo tanto, su virulencia disminuye considerablemente (21). Sucede lo contrario al incrementar la temperatura (25°C y 30°C) (17,22), aquí el metabolismo incrementa y por ende ocurren los brotes de esta patología, observándose una tasa de reproducción más rápida y una mortalidad más lenta (23).

La enfermedad por el virus del dengue no solo afecta a la población, sino también a la economía de los países. Varios estudios médicos se han enfocado en el impacto económico de esta enfermedad en todos los países de América Latina y el Caribe (24). Ellos partieron de las cifras del "*Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control"* publicado por la OMS en el 2009, donde se calculó que cada año se producen entre 50 y 100 millones de casos de infección por dengue y alrededor de 20.000 muertes por esta enfermedad (25). Dentro de los resultados arrojados, expusieron que el costo económico del dengue en América Latina varía en cada país, pero en general es tan alto, que excede los US $3 mil millones anuales (24). Brasil es el país que tiene la cifra más elevada, llegando a los US $1.400 millones anuales (24). Algo que recalca este estudio es la cantidad de dinero que cada país invierte en los programas de vigilancia y control de vectores, lo cual representa una fracción económica importante del costo de la enfermedad del dengue (24,26). Delimitando más a Latino América, en Ecuador se estima que los casos ambulatorios generan un gasto de US $255 por cada caso y aquellos que requieren hospitalización generan un gasto de US $693 (24,27,28).

En la actualidad, sobre todo en países endémicos de dengue, los médicos no tienen una herramienta clínica para pronosticar el curso de la gravedad de la enfermedad, sin embargo, un metaanálisis realizado por Lima et al. (29) que analizó nueve estudios, demostró que existe una relacionan en los cambios del perfil lipídico con la gravedad de la enfermedad del dengue. A pesar de esto, las guías publicadas por la

OPS, las cuales el MSP del Ecuador tiene de referencia, no mencionan sobre los cambios del perfil lipídico (28).

La primera vez que se describió que el dengue modula el metabolismo de los lípidos de la célula huésped, fue en el 2002 y se ha concluido que el perfil lipídico predice la gravedad de la enfermedad (29).

Formulación del problema

¿Se encuentra asociada la infección por dengue con alteraciones en el perfil lipídico?

¿Se pueden utilizar las alteraciones en el perfil lipídico como predictores de gravedad de dengue?

1.3. Justificación

Ecuador al ser parte de las Naciones Unidas, debe ejecutar el plan de los *"Objetivos de Desarrollo del Milenio"* con el fin de mejorar las condiciones de vida dentro de esto debe detener y reducir la incidencia del paludismo y otras enfermedades graves (30). La enfermedad del dengue y del paludismo son enfermedades tropicales, por lo tanto el esfuerzo de controlar y disminuir su incidencia, se puede realizar simultáneamente ya que estas son provocadas por vectores (31).

Dentro de esta revisión bibliográfica se realizará una búsqueda exhaustiva sobre la fisiopatología del virus del dengue y así conocer cuáles son los mecanismos involucrados que modulan los lípidos en la célula huésped. Cuando se haya entendido este proceso, se asociará con artículos publicados que hayan estudiado a pacientes con dengue y correlacionado con su alteración en el perfil lipídico, finalmente se demostraría que el perfil lipídico sería un factor predictor de la gravedad de la enfermedad.

Una vez terminada toda la revisión bibliográfica, se tendría evidencia para justificar que el perfil lipídico se debería pedir como examen de laboratorio de rutina y así los especialistas en manejo del dengue y la comunidad científica, tanto nacional como internacional, pueden utilizar una herramienta de bajo costo, accesible y de gran ayuda.

Las alteraciones del perfil lipídico se utilizarían para una mejor toma de decisiones en cuanto al manejo de cada caso y en un futuro disminuir la mortalidad e incluso los costos que genera esta enfermedad.

CAPITULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. Etiología

EL dengue es una enfermedad producida un virus tipo ARN de cadena simple (6), perteneciente al género *Flavovirus* de la familia *Flaviviridae*, que a su vez pertenece al grupo de los *Arbovirus* (18). Dentro del género de los *Flavovirus* también se encuentran los patógenos que causan otras enfermedades tropicales como el paludismo, Zika, fiebre amarilla y la fiebre del Nilo occidental (32). El virus del dengue (DENV) contiene una cadena positiva de ARN con una envoltura lipídica esférica (33,34), el resto del genoma codifica proteínas estructurales (de envoltura, cápside y membrana), además de siete proteínas no estructurales (35,36). Las mutaciones y los errores de replicación en este virus son muy frecuentes (35).

El dengue es causado por diferentes serotipos de DENV (DENV1-4) (37); caracterizado por distintas propiedades filogenéticas y antigénicas; sin embargo en el 2015 se descubrió el serotipo DENV-5 (4,5). Estos serotipos pueden dar, tanto un curso de seroconversión asintomática o producir un cuadro sintomático febril de gravedad variable que engloba la enfermedad leve, la fiebre hemorragia del dengue y el síndrome de shock del dengue (36). Esta patología se transmite en mayor parte por los mosquitos hembras hematófagos *Aedes aegypti* y en menor cantidad por los mosquitos *Aedes albopictus* (6,7).

En un informe emitido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), mencionaron que una vez que una persona es infectada por un serotipo, el organismo del huésped va a producir inmunidad permanente ante el mismo en caso de una reinfección; de todos modos, si existe una nueva infección por un serotipo diferente, esto va a ser un factor de riesgo para desarrollar las formas más graves de la enfermedad (18).

2.2. Fisiopatología

La enfermedad del dengue es una infección grave que involucra a personas de todos los grupos de edad (recién nacidos, niños, adolescentes, adultos jóvenes y adultos mayores) (38). Hoy en día la fisiopatología de la enfermedad no está completamente entendida debido a la falta de un modelo animal adecuado que desarrolle los signos y síntomas como los seres humanos (39). La transmisión es dada por el mosquito hembra *Aedes aegypti* y ocurre principalmente durante estaciones lluviosas (40). Las etiologías propuestas para la infección por el virus del dengue son:

- Replicación viral, principalmente en macrófagos
- Infección directa de la piel por el virus
- Mecanismo inmunológico y químico mediado por la interacción huésped-virus

1.1.1. Ciclo de Replicación Viral del Dengue

El virus del dengue ingresa al organismo huésped a través de la piel después de una picadura de mosquito infectado (41). Posteriormente realiza 1) La fijación a la superficie celular, 2) La entrada al citoplasma, 3) La traducción de las proteínas virales, 4) La replicación del genoma viral de ARN, 5) La formación de viriones (encapsidación) y por último 6) Su liberación de la célula (42).

Normalmente los virus que son encapsulados entran a la célula mediante la fusión de la membrana viral y la membrana del endosoma, para esto requieren algún factor ambiental como desencadenante y de esta manera aseguran el transporte de su genoma al citosol y así poder reproducirse (43). El DENV tiene 3 proteínas en su estructura, la más importante es la glicoproteína de la envoltura (glicoproteína E), la cual interviene en la fusión con los endosomas y la importancia es que esta proteína viral es la única que interactúa con los receptores de la célula huésped (44,45).

Existe una característica que le distingue al DENV, y es que la glicoproteína E selecciona a cuál endosoma se fusiona, por medio de una composición lipídica específica de la membrana de este (46,47). Esta selección de organelos en base a las composiciones lipídicas permite que el virus controle su ubicación intracelular para su fusión y al mismo tiempo su lugar de liberación de ARN (48). Por otra parte,

una hélice del virus del dengue, recluta gotas lipídicas para promover la formación de la partícula viral (49,50).

El virus del dengue se fusiona únicamente a los endosomas tardíos debido a: 1) altas concentraciones de lípidos aniónicos, en especial un componente característico de la estructura lipídica en la membrana, el cual tiene el nombre de bis(monoacilglicero)fosfato (48) y 2) por el pH ácido que estos contienen (51,52). Es importante que el virus ingrese a la célula huésped en un medio ácido para que pueda formar trímeros fusogénicos transitorios de glicoproteínas E que se unen a la membrana lipídica en las células huésped para iniciar la fusión viral y la penetración de nucleocápsides en el citoplasma (53).

Todo este proceso da como resultado el ingreso del ARN del dengue al citoplasma (42) y posteriormente la traducción como una poliproteína única, la cual es fuente para las tres proteínas estructurales y las siete proteínas no estructurales (54). Después se da un proceso de división proteica viral con el fin de ensamblar las proteínas virales con las del huésped y dar como resultado el complejo de replicación (55).

1.1.2. Respuesta del Huésped

Las respuestas inmunitarias humorales, celulares e innatas del huésped están implicadas en la progresión de la enfermedad, los signos y síntomas van a ocurrir después de la eliminación rápida del virus del organismo huésped; por lo tanto, la presentación clínica más grave durante el curso de la infección no se correlaciona con una alta carga viral (37).

Las alteraciones en la permeabilidad microvascular endotelial y los mecanismos tromboreguladores conducen a una mayor pérdida de proteínas y plasma (6). Las teorías propuestas sugieren que la activación de las células endoteliales es causada por monocitos, células T, el sistema del complemento y diversas moléculas inflamatorias y a su vez estas son responsables de la pérdida de plasma (37). La trombocitopenia puede estar relacionada con alteraciones en la megacariocitopoyesis, que se manifiesta por infección de células hematopoyéticas humanas y crecimiento comprometido de las células progenitoras, esto puede

causar disfunción plaquetaria, daño o agotamiento, lo que lleva a hemorragias significativas (6,37).

2.3. Fases de la infección

Hay tres fases que se pueden ver en el contexto de la infección por DENV, una fase febril, después una fase crítica y finalmente la fase de recuperación; sin embargo, la fase crítica no se ve en todas las categorías de infección (41).

1.1.3. Fase Febril

La fase febril de la infección por DENV se caracteriza por fiebre repentina (≥38.5˚C) acompañada de cefalea, vómitos, mialgia, artralgia y una erupción macular transitoria en algunos casos (56). La fase febril dura de tres a siete días, después de lo cual la mayoría de los pacientes se recuperan sin complicaciones (57).

La cefalea y las artralgias ocurren en 60 a 70% de los casos, mientras que la erupción ocurre en aproximadamente la mitad de los casos y esto es más común durante la infección primaria que la infección secundaria (58). Si la erupción llega a estar presente, generalmente ocurre de dos a cinco días después del inicio de la fiebre y por lo general es macular o maculopapular; los sitios más afectados son la cara, el tórax, el abdomen y las extremidades y estas pueden estar asociadas a prurito (58,59).

Las manifestaciones adicionales pueden incluir síntomas gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea; pueden existir síntomas del tracto respiratorio, tales como tos, dolor de garganta y congestión nasal (60).

Se pueden observar manifestaciones hemorrágicas en la fase febril, el rango de estas va a ser variables (61). La hemorragia en piel o mucosas, como las gastrointestinal o vaginales, puede ocurrir en adultos sin factores precipitantes obvios (62). Existen enfermedades preexistentes que tiene el paciente que van a aumentar el riesgo de hemorragia, como padecer de úlcera péptica (63). Otro ejemplo es la trombocitopenia, la cual no siempre está presente cuando se producen manifestaciones hemorrágicas, pero una vez que está presente, aumenta el riesgo de hemorragia (64). El examen físico puede demostrar eritema faríngeo,

linfadenopatía y hepatomegalia (65). Se puede observar edema facial, petequias (en la piel o en el paladar) y hematomas, particularmente en los sitios de punción venosa (66).

Se ha descrito una curva de fiebre bifásica o también llamada “saddleback” en aproximadamente el 5% de los casos; en tales pacientes, la enfermedad febril aguda remite y luego reaparece aproximadamente uno o dos días después; la segunda fase febril dura uno o dos días (67).

Dentro de las manifestaciones clínicas en esta fase, también se puede ver leucopenia y trombocitopenia (≤100,000 células/mm3) (57,65). Los niveles séricos de aspartato transaminasa (AST) son moderadamente elevados (2 a 5 veces el límite superior de los valores normales), pero ocasionalmente se producen elevaciones marcadas (5 a 15 veces el límite superior de lo normal) (68). Entre los días 3 y 7 de la enfermedad, el médico debe estar atento a los signos de fuga vascular. La fuga vascular significativa reduce el volumen intravascular y disminuye la perfusión orgánica, las manifestaciones clínicas correspondientes a esta síntoma, pueden incluir, vómitos persistentes, dolor abdominal cada vez más intenso, hepatomegalia sensible, desarrollo de derrames pleurales y/o ascitis, sangrado de la mucosa y letargo o inquietud (69); los hallazgos de laboratorio pueden incluir un nivel alto o creciente de hematocrito (≥20% desde el inicio) concurrente con una disminución rápida en el recuento de plaquetas (68,70).

1.1.4. Fase critica

Alrededor del momento de la defervescencia, cuando la temperatura cae a 37.5 – 38 °C o menos y permanece por debajo de este nivel, generalmente en los días 3 a 7 de la enfermedad, puede ocurrir un aumento en la permeabilidad capilar en paralelo con niveles crecientes de hematocrito (71) y esto marca el comienzo de la fase crítica. El período de pérdida de plasma clínicamente significativo suele durar de 24 a 48 horas (72).

La leucopenia progresiva seguida de una disminución rápida en el recuento de plaquetas generalmente precede a la fuga de plasma, en este punto, los pacientes sin un aumento en la permeabilidad capilar mejorarán, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de

volumen plasmático, el grado de fuga de plasma varía (73). El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables según el grado de fuga de plasma y el volumen de la fluidoterapia, por lo que, la radiografía de tórax y la ecografía abdominal pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico (40). El grado de aumento por encima del hematocrito basal a menudo refleja la gravedad de la fuga de plasma (68).

El shock ocurre cuando se pierde un volumen crítico de plasma a través de una fuga (64), si este es prolongado, la hipoperfusión de órganos produce deterioro progresivo, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada (62). Esto a su vez conduce a una hemorragia severa que causa que el hematocrito disminuya en un shock severo (74). En lugar de la leucopenia que generalmente se observa durante esta fase del dengue, el recuento total de glóbulos blancos puede aumentar en pacientes con hemorragia grave (74). Además, también puede desarrollarse un daño orgánico como: hepatitis severa, encefalitis o miocarditis, y/o hemorragia severa (74).

Los pacientes que se deterioran, manifestarán signos de advertencia los cuales tienen parámetros clínicos que son: dolor o sensibilidad abdominal, vómitos persistentes, acumulación de líquido, sangrado de la mucosa, letargo, inquietud, aumento del hígado> 2 cm; también tiene parámetros de laboratorio los cuales son: aumento de hematocrito concurrente con disminución rápida en el recuento de plaquetas (72). Los casos de dengue con signos de alarma probablemente se recuperarán con la rehidratación intravenosa temprana, de todos modos, algunos casos se deteriorarán a dengue grave (63).

1.1.5. Fase convaleciente

Durante la fase de convalecencia, la fuga de plasma y la hemorragia se resuelven, los signos vitales se estabilizan y los líquidos acumulados se reabsorben (72). Una erupción adicional (eritematosa que a menudo es pruriginosa) puede aparecer durante la fase de convalecencia (dentro de uno a dos días de defervescencia y durar de uno a cinco días) (40). La fase de recuperación generalmente dura de dos a cuatro días; los adultos pueden tener fatiga profunda durante días o semanas después de la recuperación (18).

2.4. Clasificación

La Organización Mundial de la Salud lanzó en el 2009 la última clasificación del dengue a partir de los resultados del estudio DENCO; como resultado establecieron dos formas de la enfermedad: el dengue y el dengue grave. La forma de la enfermedad únicamente dengue conta del dengue sin signos de alarma y el dengue con signos de alarma (18).

Dengue

- Dengue sin signos de alarma: “la enfermedad puede manifestarse como un "síndrome febril inespecífico". La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el paciente es determinante para sospechar el diagnóstico clínico de dengue.” (18).
- Dengue con signos de alarma: “el paciente puede presentar: dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, alteración del estado de conciencia, hepatomegalia y aumento progresivo del hematocrito.” (18).

Dengue grave

- “Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes: (i) choque por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas; (ii) sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes, o (iii) compromiso grave de órganos. hígado: AST o ALT; SNC: alteración de la conciencia, y que incluye el corazón y otros órganos.” (18).

2.5. Cambios en el perfil lipídico

Cada individuo va a responder diferentemente a las infecciones de cada uno de los serotipos de DENV, por lo que es difícil predecir la gravedad. En la actualidad se han estudiado los cambios en los metabolitos y esto ha demostrado que el DENV cambia el metabolismo de los lípidos durante su ciclo de vida en la célula del huésped, ya que toma los metabolitos cruciales con el fin de asegurar su replicación

viral (75,76). El DENV forma orgánulos en el retículo endoplásmico conocidos como complejos de replicación que requieren ácidos grasos, colesterol y fosfolípidos (54).

Para lograr esto, las proteínas virales, especialmente la 3 NS3, secuestra el ácido-graso-sintetasa (77) y la 3-hidroxi-metilglutaril-CoA-reductasa (78) a los complejos de replicación, lo que da como resultado una mayor absorción de colesterol y simultáneamente una síntesis de triglicéridos después de la infección viral (77,79).

Estudios recientes demostraron que el DENV se relacionó también con la degradación de los cuerpos lipídicos de la célula huésped, esto lo hace por medio de la proteína viral NS4A que es responsable de explotar la actividad acetiltransferasa de AUP1 (una proteína de membrana tipo III localizada en los cuerpos lipídicos) con el fin de desencadenar la lipofagia (49,50).

Además, se sabe que algunos receptores de absorción de colesterol, como el receptor de lipoproteínas de baja densidad, participan durante la infección por DENV, lo que permite identificar los cambios en el metabolismo de los lípidos durante la infección por DENV que pueden usarse para desarrollar nuevos biomarcadores de la enfermedad (46,78).

2.6. Asociación entre los niveles circulantes de lípidos con la gravedad del dengue

En los últimos años se ha obtenido una mayor información sobre las funciones de los lípidos del huésped en el ciclo de vida del virus del dengue. Los virus se dirigen a la señalización, la síntesis y el metabolismo de los lípidos para modificar sus células huésped y crear un entorno celular óptimo para su replicación (80).

Las lipoproteínas, en especial las LDL pueden facilitar la entrada del virus del dengue en la célula (81). Los niveles séricos de LDL están inversa y significativamente correlacionados con la gravedad de las infecciones por el DENV y la asociación es aún más importante en los casos de síndrome de shock de dengue, lo que sugiere que esta fracción representa un objetivo de valor pronóstico importante en casos de dengue grave (29,82). Esto podría explicar el bajo nivel de LDL encontrado en pacientes con dengue y su asociación con la expresión severa de la enfermedad.

Un nivel bajo de colesterol está relacionado con una mayor infectividad del virus del dengue y una enfermedad grave, ya que la presencia de colesterol durante la adsorción viral bloquea la infectividad del virus (83). Sin embargo, a nivel molecular, la disminución del contenido de colesterol podría tener un efecto antiviral, es por eso que el colesterol de la envoltura viral es un factor crítico en el proceso de fusión para la entrada del virus del dengue (84). Por lo tanto, los niveles de colesterol durante la replicación del virus del dengue y la respuesta inmune del huésped a la infección con miembros de Flaviviridae podrían modular el metabolismo del colesterol del huésped con una mayor alteración del contenido de colesterol circulante (85,86). Como resultado los niveles de colesterol total son más bajos en pacientes con síndrome de shock de dengue que en pacientes con fiebre hemorrágica (29).

A diferencia del colesterol total, el análisis sugiere que los niveles circulantes de triglicéridos no son predictores de la gravedad del dengue ni de valor pronóstico en casos graves de dengue (29).

En un estudio realizado por Ray, et. al. (87), analizaron un brote de dengue y la muestra fue de 66 niños con diagnóstico de dengue: 14 de ellos con dengue sin signos de alarma, 42 con dengue con signos de alarma y 10 con dengue severo, como control se estudió a 25 niños sin ninguna patología (87). Los biomarcadores estudiados fueron: aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), creatinina fosfosinasa (CPK), proteínas totales, colesterol total y triglicéridos (88). El colesterol total fue anormal en 93% de los casos y los triglicéridos fueron anormales en el 67% de los casos. Como resultado las anormalidades se mostraron más en niños con dengue severo que en aquellos con dengue con o sin signos de alarma; el estudio tuvo una $p < 0.005$ (87).

Otro estudio realizado en Indonesia en el 2002 por van Gorp et. Al. (88), se estudió a pacientes pediátricos, 50 de ellos con diagnóstico de dengue grave, 20 con diagnósticos de dengue con signos de alarma y 20 pacientes sanos se utilizaron como control. Se midió el colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos. Los hallazgos mostraron que en los pacientes con dengue grave disminuyó en un 80% el colesterol total, HDL y LDL a comparación de los valores de laboratorio normales; al comparar con pacientes que tuvieron dengue con signos de alarma, estos valores disminuyeron únicamente en un 65%. El estudio demostró que el colesterol total, el

HDL, y el LDL, tuvieron un valor de p = <0.001, mientras que los triglicéridos tuvieron un valor de p no significante. Como conclusión el estudio mostro que las alteraciones en el perfil lipídico pueden usarse como marcadores pronósticos para predecir el resultado clínico (88).

Por último, el estudio más relevante que apoya a esta teoría fue un estudio comparativo transversal realizado en Pakistan en el 2012, el cual se propuso determinar la diferencia entre el colesterol total del dengue (con o sin signos de alarma) y el dengue grave (89). Se estudiaron a 100 pacientes y el colesterol total en promedio fue de 116 ± 34 mg/dL (89). Los pacientes con dengue (con o sin signos de alarma) tuvieron un promedio de colesterol total de 132 ± 30 mg/dL, mientras que los pacientes con dengue grave tuvieron un promedio de colesterol total de 90 ± 21 mg/dL, el valor de p=0.000 (89). Al mismo tiempo se dividieron en dos grupos a los pacientes con diagnóstico de dengue grave, los que tuvieron una progresión favorable de la enfermedad y los que no (89). Ellos tuvieron un promedio de colesterol total de 98 ± 19 mg/dL y 74 ± 16 mg/dL respectivamente y con un valor de p=0.000 (89). Como conclusión el colesterol total bajó en suero y se correlacionó fuertemente con la gravedad de la enfermedad en pacientes con dengue (89).

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Determinar la relación entre la alteración del perfil lipídico con la gravedad de la enfermedad del dengue.

3.2. Objetivos específicos

- Describir los estadios de la enfermedad del dengue.
- Identificar los cambios en el perfil lipídico que produce el virus del dengue.
- Determinar la relación entre los cambios del perfil lipídico con la gravedad del dengue.

CAPITULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. Diseño general del estudio

Se realizó una revisión sistemática bibliográfica, donde se determinó la relación de la alteración del perfil lipídico como factor predictor de gravedad en dengue.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

1.1.6. Criterios de inclusión

- Revisiones bibliográficas sobre los cambios del perfil lipídico en pacientes con dengue.
- Se incluyó además ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios descriptivos, observacionales, comparativos, revisiones sistemáticas y meta análisis.
- Estudios que hayan sido publicados en revistas científicas indexadas en PubMed, Elsiever, Scopus, Scielo, Google Scholar, utilizando la escala Prisma para elegir de una manera más objetiva.
- Datos estadísticos publicados en páginas oficiales del Ministerio de Salud Pública del Ecuador y la Organización Mundial de la Salud.
- Estudios sin restricción de idiomas.

1.1.7. Criterios de exclusión

- Estudios que tengan resultados incompletos y sin bases científicas.
- Datos estadísticos que no sean publicados en páginas oficiales del Ministerio de Salud Pública del Ecuador y la Organización Panamericana de la Salud.

4.3. Métodos e instrumentos para obtener la información

1.1.8. Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos de calidad como: PubMed, Elseiver, Scopus, Scielo, Google Scholar, entre otros.

1.1.9. Procedimiento para la recolección de información y descripción de instrumentos a utilizar

Para este trabajo de investigación se realizó una búsqueda documental, donde se recopiló la información científica actual, relevante y de calidad sobre los cambios de perfil lipídico en la enfermedad del dengue. Se utilizó únicamente los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión ya establecidos, pasando por el flujograma del método PRISMA con el fin de elegir de una manera más objetiva los estudios.

Dentro de las bases científicas ya mencionadas, se utilizará las siguientes palabras clave: dengue, lipid profile alteration, total colesterol, tryglicerids, biomarkers para encontrar publicaciones específicas sobre el tema, se amplió las opciones de estudios al no tener restricción de idiomas.

Finalmente, se estableció una relación entre las fuentes y comparaciones entre ellas para tener un análisis crítico de la información sobre este tema.

CAPITULO V

5.1. Resultados

Sobre la base de estrategia de búsqueda previamente seleccionada, se realizó una búsqueda de 60 artículos de la base de datos en línea de las principales bases de datos PubMed, Elsevier, Scopus, Scielo, Springer, NJM, BJM, Cocharne Latindex y Google académico.

Se excluyeron 42 investigaciones duplicadas, con información incompleta, títulos y resúmenes que no correspondían y con resultados incompletos. Como resultado quedaron 18 documentos para revisión, de los cuales se sometieron a un proceso meticuloso de selección y se eliminaron 8 artículos porque no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Finalmente, en esta revisión se incluyeron 10 estudios, realizados principalmente en Centroamérica, Asia y África. Los trabajos corresponden a estudios de cohorte retrospectivos en su gran mayoría y metaanálisis.

Flujograma de selección de documentos

Figura 1. Flujograma de selección de documentos

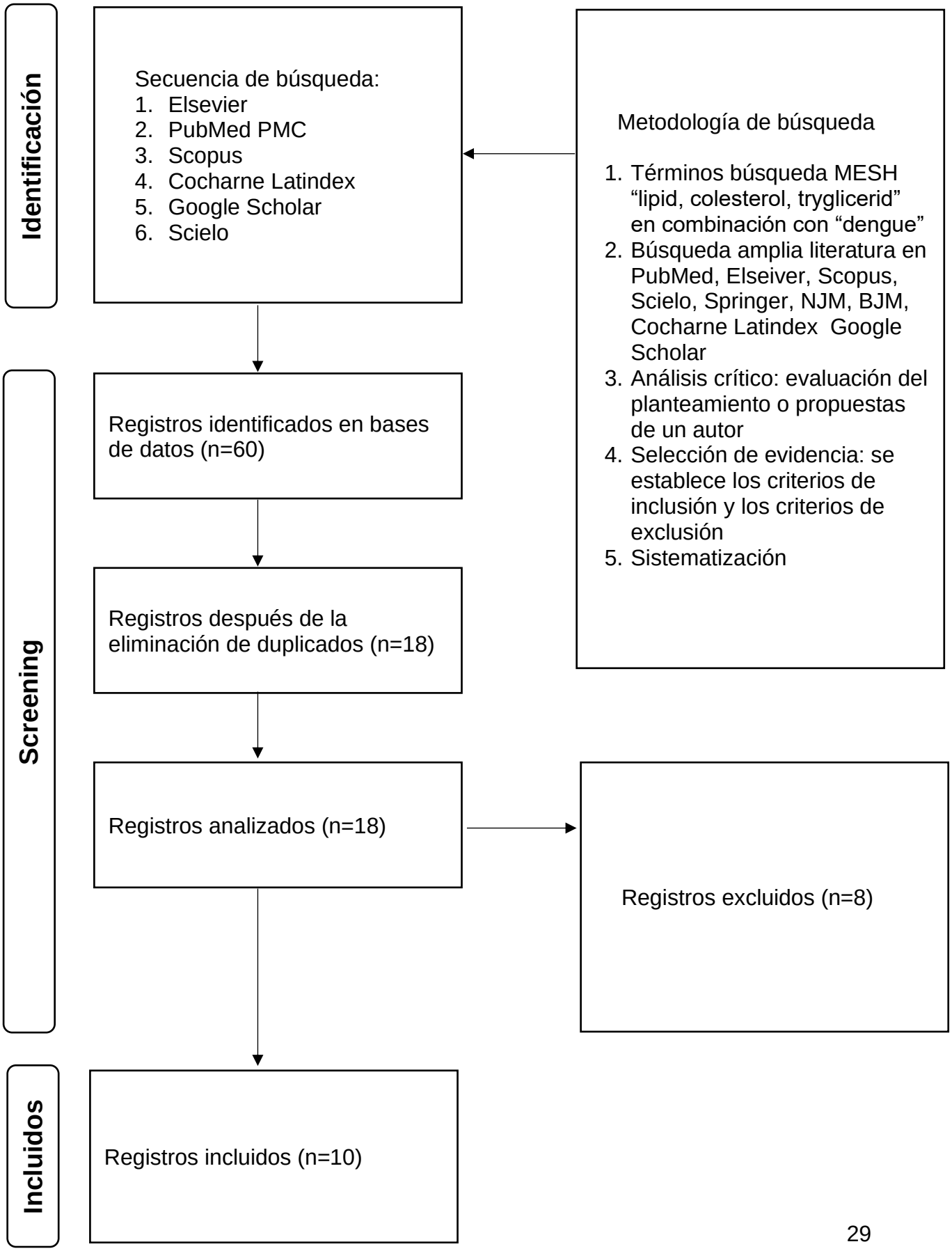

Tabla 1. Relación entre Colesterol Total y severidad de infección por Dengue.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupos Criterio	Control	Dengue Leve	Dengue severo	Cambios asociados con dengue severo
Lima et al, (29).	2019	Metaanálisis	1953			1187	776	Disminución Colesterol total: p=0.001
van Gorp et al, (88)	Indonesia 2002	Transversal	90	OMS 1997	20		FHD 20 SSD 50	Disminución Colesterol total: p<0.001
Lodhi et al, (89)	Pakistan 2014	Transversal	100	OMS 1997		FD 63	FHD 24 SSD 13	Disminución Colesterol total: p=0.00
Durán et al, (90)	Venezuela 2015	Transversal	98	OMS 2009		DSSA 68	DS 30	Disminución Colesterol total p<0.05
Suvarna et al, (91)	India 2009	Cohorte	100	OMS 1997		FD 18	FHD 19 SSD 13	Disminución Colesterol total: p=0.001
Prabhuraj et al, (92)	India 2019	Transversal	90	OMS 1997			FHD I-IV	Disminución Colesterol total p=0,046
Biswas et al, (94)	Nicaragua 2015	Cohorte	1236	OMS 2009		DSSA 532	DS 257	Disminución Colesterol total p<0,001

FHD: fiebre hemorrágica por dengue, SSD: síndrome de shock por dengue, FD: fiebre por dengue, DS: dengue severo, DSSA: dengue sin signos de alarma.

En el análisis de la relación entre Colesterol Total y severidad de infección por Dengue Lodhi S et al. (89) en un estudio realizado en población pakistaní encontró que los pacientes con dengue hemorrágico presentaron niveles inferiores de colesterol al compararlos con los clasificados como fiebre por dengue, 2.34±0.56 mmol/L y 3.43 ± 0.7 mmol/L respectivamente (p=0.000), dentro de este mismo grupo de pacientes, grados de severidad mayores como fiebre hemorrágica III o IV se asociaron con niveles más bajos de colesterol total (1.92 ± 0.42 mmol/L) en comparación con grados I o II (2.55 ± 0.5 mmol/L)(p=0.000). De forma similar Suvarna et al. (91) muestra en su estudio niveles inferiores de colesterol total en pacientes con síndrome de shock por dengue al compararlos con pacientes con dengue hemorrágico y fiebre por dengue, 2.41 ± 0.66 mmol/L, 2.76 ± 0.55 mmol/L y 3.64 ± 1.2 mmol/L respectivamente, y los valores de colesterol fueron inferiores en los pacientes que fallecieron con síndrome de shock por dengue 17.51 ± 3.65 vs 30.8 ± 9.72 mmol/L (p=0.039). Van Gorp et al. (88) encontró relaciones similares, en la población general los valores de colesterol total fueron 3.45 mmol/L, los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue presentaron 3.10 mmol/L y los pacientes con síndrome de shock por dengue 2.35 mmol/L, estas diferencias fueron significativas p<0,001, de igual forma mostro que los niveles de colesterol total

fueron inferiores en los pacientes que fallecieron por dengue 2.70 vs 2.05 mmol/L (p<0.03). Prabhurab et al. (92) en su estudio donde se presenta una disminución linear del colesterol total conforme la severidad de la infección avanza de grado I a grado IV (p=0.046). Lima et al. (29) en un metaanálisis que incluye a 1036 pacientes muestra que los niveles de colesterol total son inferiores en los pacientes con shock por dengue al compararlos con aquellos con fiebre hemorrágica por dengue con una varianza inversa de 17.04, 95% CI: 2.76 a 31.33, p<0.01.

Tabla 2. Relación entre LDL y severidad de infección por Dengue.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupos Criterio	Control	Dengue Leve	Dengue severo	Cambios asociados con dengue severo
Lima et al, (29).	2019	Metaanálisis	1953			1187	776	Disminución LDL: p=0.001
van Gorp et al, (88)	Indonesia 2002	Transversal	90	OMS 1997	20		FHD 20 SSD 50	Disminución LDL: p<0.001
Durán et al, (90)	Venezuela 2015	Transversal	98	OMS 2009		DSSA 68	DS 30	Disminución LDL: p<0.001
Suvarna et al, (91)	India 2009	Cohorte	100	OMS 1997		FD 18	FHD 19 SSD 13	Disminución LDL: p>0.05
Prabhuraj A et al, (92)	India 2019	transversal	90	OMS 1997			FHD I-IV	Disminución LDL: p=0.041
Marin et al, (93)	Colombia 2019	Transversal	69	OMS 2009	39	DSSA 8	DCSA 18	Disminución LDL: p=0.05
Biswas et al, (94)	Nicaragua 2015	Cohorte	1236	OMS 2009		DSSA 532	DS 257	Disminución LDL: p<0.01

FHD: fiebre hemorrágica por dengue, SSD: síndrome de shock por dengue, FD: fiebre por dengue, DS: dengue severo, DSSA: dengue sin signos de alarma.

Al comparar los niveles de LDL y la severidad de la infección por Dengue Marin et al. (93) muestra una correlación significativa entre los valores de LDL, IL-18 e IL-1β (p=0.021 y p=0.0002). En el estudio realizado por Duran et al. (90) se observa que los pacientes con dengue grave muestran niveles inferiores de colesterol LDL al compararlos con aquellos que presentaron dengue sin signos de alarma y dengue con signos de alarma (p<0.001). De igual forma en población pediátrica van Gorp et al. (88) encontraron una asociación entre los niveles bajos de LDL y formas graves de dengue, 1.77 mmol/L en paciente con fiebre hemorrágica por dengue y 1.04 mmol/L en síndrome de shock por dengue (p<0.001), incluso los pacientes que fallecieron por la enfermedad presentaron niveles inferiores de estas lipoproteínas 0.83 vs 1.32 mmol/L (p<0.04). Por el contrario, Suvarna et al. (91) en su estudio, aunque demuestra niveles inferiores del LDL en pacientes con dengue al

compararlos con sujetos sanos 11.04 ± 7.74 vs 16.2 ± 9.44 mmol/L (p=0.001), no logra mostrar una diferencia significativa entre los pacientes con fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue y tampoco variaciones significativas entre los pacientes que fallecieron y aquellos que no (p>0.05). Biswas et al. (94) en una muestra de 1236 pacientes encuentra que los niveles de LDL son significativamente inferiores en los pacientes que presentan formas severas de dengue al compararlos con aquellos con formas leves, esta relación se muestra entre los días 5 y 7 de la enfermedad si se utilizan los criterios de 1997 para clasificar a los pacientes y entre los días 4 y 8 si se utilizan los criterios de 2009, p<0.01 y p<0.05 respectivamente. En el metaanálisis de Lima et al. (29) se concluye que los niveles de LDL están inversamente correlacionados con la severidad de la infección por dengue con una varianza inversa de 23.76, 95% CI: 9.32 a 38.21, P = 0.001.

Tabla 3.Relación entre HDL y severidad de infección por Dengue.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupos Criterio	Control	Dengue Leve	Dengue severo	Cambios asociados con dengue severo
Lima et al, (29).	2019	Metaanálisis	1953			1187	776	Cambios en HDL p=0.07
van Gorp et al, (88)	Indonesia 2002	Transversal	90	OMS 1997	20		FHD 20 SSD 50	Disminución en HDL: p<0.001
Lodhi et al, (89)	Pakistan 2014	Transversal	100	OMS 1997		FD 63	FHD 24 SSD 13	Cambios en HDL p>0.05
Durán et al, (90)	Venezuela 2015	Transversal	98	OMS 2009		DSSA 68	DS 30	Incremento HDL p<0.001
Suvarna et al, (91)	India 2009	Cohorte	100	OMS 1997		FD 18	FHD 19 SSD 13	Cambios en HDL p>0.05
Prabhuraj A et al, (92)	India 2019	transversal	90	OMS 1997			FHD I-IV	Cambios en HDL p>0.05
Marin et al, (93)	Colombia 2019	Transversal	69	OMS 2009	39	DSSA 8	DCSA 18	Cambios en HDL p>0.05
Biswas et al, (94)	Nicaragua 2015	Cohorte	1236	OMS 2009		DSSA 532	DS 257	Disminución en HDL: p<0.01
Barriento et al, (95)	Peru 2018	Transversal	70	OMS 2009		22	48	Disminución en HDL: p=0.03

FHD: fiebre hemorrágica por dengue, SSD: síndrome de shock por dengue, FD: fiebre por dengue, DS: dengue severo, DSSA: dengue sin signos de alarma.

Relacionando los niveles de HDL y la infección por dengue van Gorp et al. (88) en su estudio muestra valores de 0.14 mmo/L en pacientes con dengue vs 0.25 mmol/L

en pacientes sanos (p<0.03), además conforme aumenta la severidad de la infección disminuyen los niveles de HDL, los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue presentaron 0.72 mmol/L mientras que los pacientes con síndrome de shock por dengue presentaron 0.21 mmol/L de HDL (p<0.01). Se mostró también niveles inferiores de esta lipoproteína en los pacientes que fallecieron por la infección 0.25 vs 0.14 mmol/L, p<0.03 (88). Duran et al. (90) encontró valores inferiores de HDL en los pacientes con dengue con signos de alarma versus controles sanos (p<0.01) sin embargo, los pacientes con dengue grave presentaron niveles superiores. De manera similar, Barrientos et al. (95) en su estudio determinaron una diferencia de 3.41 mmol/L entre paciente con dengue y pacientes sanos (p=0.003), al comparar los pacientes diagnosticados de dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma con los controles sanos se encontró una disminución significativa de HDL (p=0.006) y no se encontraron diferencias significativas de esta lipoproteína en los pacientes con dengue grave. Biswas et al. (94) en una muestra de 1236 pacientes encuentra que esta relación se muestra entre los días 5 y 8 de la enfermedad si se utilizan los criterios de 1997 para clasificar a los pacientes y entre los días 3 y 8 si se utilizan los criterios de 2009, p<0.01. Lima et al. (29) quien en su metaanálisis establece que no existe una asociación significativa entre esta lipoproteína y la severidad del dengue, con una varianza inversa de 8.20, 95% CI: −0.81 a 17.20, p=0.07.

Tabla 4. Relación entre VLDL y severidad de infección por Dengue.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupos Criterio	Control	Dengue Leve	Dengue severo	Cambios asociados con dengue severo
Lima et al, (29).	2019	Metaanálisis	1953			1187	776	Cambios en VLDL p=0.9
Durán et al, (90)	Venezuela 2015	Transversal	98	OMS 2009		DSSA 68	DS 30	Incremento VLDL: p<0.001
Suvarna et al, (91)	India 2009	Cohorte	100	OMS 1997		FD 18	FHD 19 SSD 13	Disminución VLDL p=0.04
Prabhuraj A et al, (92)	India 2019	transversal	90	OMS 1997			FHD I-IV	Disminución VLDL p>0.05
Marin et al, (93)	Colombia 2019	Transversal	69	OMS 2009	39	DSSA 8	DCSA 18	Incremento VLDL: p<0.001

FHD: fiebre hemorrágica por dengue, SSD: síndrome de shock por dengue, FD: fiebre por dengue, DS: dengue severo, DSSA: dengue sin signos de alarma.

Sobre la relación del VLDL y la severidad del dengue al comparar una muestra de pacientes con dengue vs controles sanos Marin et al. (93) reporta que los pacientes

con dengue presentan niveles superiores de VLDL, p<0.0001. En forma similar, Suvarna et al. (91) encuentra en su investigación niveles superiores de VLDL al comparar casos de dengue vs controles sanos, 55.06 ± 27.28 vs 24.55 ± 12.62 mmol/L (p<0.05), en este estudio de reportan niveles inferiores de VLDL en pacientes con síndrome de shock por dengue al compararlos con aquellos que presentan fiebre por dengue, 43.84 ± 21.65 vs 66.19 ± 34.04 mmol/L (p=0.04). Prabhuraj et al. (92) también muestra una relación lineal de descenso de los valores de VLDL conforme aumenta la severidad de la infección por dengue, sin embargo, estos resultados no fueron significativos. Por el contrario, Durán et al. (90) en su estudio muestra niveles elevados de VLDL en pacientes con dengue grave, p<0.001. Lima et al. (29) en su metaanálisis establece que no existe una asociación significativa con una varianza inversa de 1.54, 95% CI: −23.07 a 26.14; p=0.9.

Tabla 5. Relación entre Triglicéridos y severidad de infección por Dengue.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupos Criterio	Control	Dengue Leve	Dengue severo	Cambios asociados con dengue severo
Lima et al, (29).	2019	Metaanálisis	1953			1187	776	Cambios triglicéridos p>0.05
van Gorp et al, (88)	Indonesia 2002	Transversal	90	OMS 1997	20		FHD 20 SSD 50	Incremento Triglicéridos: p>0.05
Durán et al, (90)	Venezuela 2015	Transversal	98	OMS 2009		DSSA 68	DS 30	Incremento Triglicéridos p<0.001

FHD: fiebre hemorrágica por dengue, SSD: síndrome de shock por dengue, FD: fiebre por dengue, DS: dengue severo, DSSA: dengue sin signos de alarma.

van Gorp et al. (88) muestra en su estudio niveles superiores de triglicéridos en los casos más severos de dengue, 1.69 mmol/L en los pacientes con fiebre por dengue y 2.17 mmol/L en los pacientes con síndrome de shock por dengue, de igual forma los pacientes que fallecieron por la infección presentaron niveles superiores de esta lipoproteína 2.34 mmol/L vs 2.26 mmol/L, aunque estas diferencias no fueron significativas. Por su parte, Duran et al. (90) demostró una asociación significativa entre niveles altos de triglicéridos y dengue severo, p<0.001. Sin embargo, Lima et al. (29) en un metaanálisis que incluyó a 936 pacientes muestra que no existe una asociación de los niveles de triglicéridos con la severidad de la infección por dengue ni tienen valor pronóstico con una varianza inversa de 14.17, 95% CI: −35.10 a 63.43, p=0.57.

5.2. Discusión

La infección por dengue en el ser humano se ha clasificado en tres categorías según los criterios emitidos en 2009 por la Organización Mundial de la Salud: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave (18). Esta clasificación sustituyó a la de 1997 donde se encasillaba como fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue (25). Sin embargo, esta categorización aún se utiliza con frecuencia.

Diversos factores parecen estar implicados en la gravedad con que la infección se presenta, entre estos se encuentra la edad, la inmunidad del huésped y la genética viral (29). Un novedoso determinante son los niveles de diferentes lípidos en el suero de los pacientes. Existen reportes que muestran que los pacientes con dengue presentan variaciones en el perfil lipídico (89,90,91,92).

Las alteraciones en el perfil lipídico se presentan aproximadamente en el 60% de los pacientes con dengue y con mayor frecuencia en aquellos que sufren dengue grave (90). Los lípidos están implicados en el ciclo de vida del virus. A través de distintos receptores, los virus alteran la síntesis y metabolismo de los lípidos para crear un ambiente propicio para la replicación viral (80). Los virus utilizan los lípidos para ingresar a la célula y para su multiplicación (48). A través de la activación de la autofagia el virus del dengue estimula el metabolismo de los lípidos provocando un consumo de los ésteres de colesterol y triglicéridos generando un incremento en la síntesis de ácidos grasos esenciales para la replicación viral (49,50,79).

Los niveles bajos de colesterol total se asocian de manera significativa con la presentación de dengue severo (29). Característicamente la infección por dengue produce afectación hepática lo que podría generar disminución en la producción de este lípido, proceso que estaría facilitado por los factores proinflamatorios: factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-6. Por otra parte la infección se ha relacionado también con incrementos en la captación de lípidos, favoreciendo la esteatosis hepática (29). Lodhi S et al. (89) en un estudio realizado en población pakistaní encontró una asociación significativa entre los niveles de colesterol total y la severidad de la infección por dengue, los pacientes con dengue hemorrágico presentaron niveles inferiores de colesterol al compararlos con los clasificados como fiebre por dengue,

dentro de este mismo grupo de pacientes, grados de severidad mayores como fiebre hemorrágica III o IV se asociaron con niveles más bajos de colesterol total (p=0.001). Los niveles de colesterol son inferiores en los pacientes que fallecen por dengue (p=0.031) (88,91). Se puede concluir entonces una relación inversa entre la severidad de la infección por dengue y los niveles séricos de colesterol total, esta asociación se relaciona con la evolución clínica de los pacientes hacia formas más severas de la enfermedad (29,92).

Dentro de los lípidos estudiados para establecer su relación con la severidad de la infección por dengue se encuentra el LDL. Su asociación podría estar explicada por el hecho de que el colesterol LDL facilita la entrada del virus al interior de la célula a través de receptores LDL, para esto es necesaria la formación de complejos virus dengue /LDL. El dengue utiliza el mismo receptor que el LDL para ingresar a la célula compitiendo con este por los receptores, ante lo cual niveles bajos de LDL facilitarían el proceso de infección al disminuir esta competencia (90). El proceso inflamatorio juega un papel crucial en la patogenia de la infección por dengue, los pacientes con esta infección muestran niveles altos de citoquinas proinflamatorias, existiendo una correlación significativa entre los valores de LDL, IL-18 e IL-1β (93). En el estudio realizado por Duran et al. (90) se observa que los pacientes con dengue grave muestran niveles inferiores de colesterol LDL al compararlos con aquellos que presentaron dengue sin signos de alarma y dengue con signos de alarma ($p<0.001$), estos valores inferiores de LDL se asocian con contajes inferiores de plaquetas lo que podría contribuir al estado hemorrágico en el dengue grave. Los pacientes que fallecen por infección por dengue presentan niveles inferiores de estas lipoproteínas (88). La temporalidad podría ser un factor determinante al momento de demostrar la asociación entre los niveles de LDL y la severidad de la infección por dengue con niveles inferiores de esta lipoproteína entre los 5 y 7 días de infección (94). Se demuestra entonces que los niveles de LDL están inversamente correlacionados con la severidad de la infección por dengue (p=0.001) (29).

El colesterol HDL de manera similar al LDL puede facilitar el ingreso del virus al interior celular a través de la lipoproteína ApoA-I, además se considera que el HDL presenta propiedades antiinflamatorias disminuyendo la expresión de TNF-α, IL-1β e

IL-6 (95). Pacientes que cursan con infección por dengue presentan niveles inferiores de HDL que los pacientes sanos, además conforme aumenta la severidad de la infección disminuyen los niveles de HDL y existe una relación positiva con la mortalidad (88). Al comparar pacientes catalogados como dengue moderado o severo, se observa titulaciones inferiores de HDL en pacientes con presentación más severa de la enfermedad ($p<0.01$) (94). Existen varios estudios que no logran mostrar una asociación significativa entre niveles séricos bajos de HDL e infección grave por dengue (91,92,93), hallazgos respaldados por Lima et al. (29) quien en su metaanálisis establece que no existe una asociación significativa entre esta lipoproteína y la severidad del dengue ($p=0.007$) (28).

Existen resultados contradictorios sobre la relación del VLDL y la severidad del dengue. El VLDL a través de la formación de lipoviropartículas podría incrementar la infectividad del virus (90). Al comparar pacientes con dengue vs controles sanos se muestra niveles superiores de VLDL en los primeros ($p<0.05$) (91,93). Además se reportan niveles inferiores de VLDL en pacientes con síndrome de shock por dengue al compararlos con aquellos que presentan fiebre por dengue ($p=0.04$), lo que muestra una relación lineal de descenso de los valores de VLDL conforme aumenta la severidad de la infección por dengue (94). Por el contrario, Durán et al. (90) en su estudio muestra niveles elevados de VLDL en pacientes con dengue grave, $p<0.001$. Estos resultados contradictorios generan incertidumbre sobre la verdadera asociación entre los niveles de VLDL y la severidad de la infección por dengue.

La lesión endotelial que se presenta en el dengue grave puede estar asociada a niveles altos de triglicéridos a través de la formación de esteres de colesterol y fosfolípidos favorecidos por la proteína viral NS1 y NS3 (77). van Gorp et al. (88) muestra en su estudio niveles superiores de triglicéridos en los casos más severos de dengue y niveles superiores de esta lipoproteína en los paciente que fallecieron por la infección, aunque estas diferencias no fueron significativas. Por su parte, Duran et al. (90) demostró una asociación significativa entre niveles altos de triglicéridos y dengue severo, $p<0.001$. En población pediátrica los triglicéridos están significativamente asociados a la infección por dengue, aunque de una forma inversa con una varianza inversa de 67.25, 95% CI:42.49 a 92.0, $p=0.00001$.

La trombocitopenia es uno de los principales factores que determinan la gravedad del dengue. Los niveles bajos de LDL y elevados de VLDL se han visto asociados con recuentos bajos de plaquetas y por ende con el riesgo hemorrágico lo que incrementa la mortalidad (88,90).

Kularatnam et al. (96) en un estudio realizado en población pediátrica encontró que la disminución de los niveles de colesterol entre el tercero y cuarto día de enfermedad de al menos 0,38 mmol/L tiene una sensibilidad 77% y una especificidad del 71 % para predecir el inicio de una fase crítica en la infección por dengue. Biswas et al. (94) encontró que por cada 10 mg /dl que desciende el nivel de LDL y colesterol total existe un incremento de riesgo del 9% de desarrollar fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de shock por dengue. Aunque en el estudio de Suvarna et al. (91) ninguno de los lípidos mostró utilidad para predecir la mortalidad por dengue, si encontró una asociación con la necesidad de cuidados intensivos.

Según los resultados obtenidos en el metaanálisis de Lima et al. (29). los valores de colesterol total y LDL en sangre podrían ser predictores de severidad en la infección por dengue y serian de utilidad como objetivos terapéuticos durante la infección por dengue. Sin embargo, en un estudio desarrollado por Chia et al. (97) donde se compara a pacientes con dengue que toman o no hipolipemiantes, no se logró demostrar una disminución significativa del riesgo de desarrollar fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de shock por dengue (RR = 0.66, 95% CI: 0.41–1.08, p=0.10) y tampoco dengue grave (RR = 1.43, 95%CI: 0.84–2.43, p= 0.19).

5.3. Conclusiones

- La infección por dengue puede evolucionar a diferentes grados de severidad condicionada por varios factores entre los que se encuentran los niveles de lípidos presentes en el huésped.
- Diversas alteraciones en el perfil lipídico se han asociado a la infección por dengue, entre estas se encuentran cambios en los niveles de LDL, HDL, VLDL y triglicéridos.
- Niveles bajos de LDL en el suero del paciente con dengue se asocian significativamente con el riesgo de desarrollar dengue severo.

- Niveles bajos de colesterol total en el suero del paciente con dengue se asocian significativamente con el riesgo de desarrollar dengue severo.
- Existen datos contradictorios sobre la asociación de los niveles de HDL y VLDL con el riesgo de desarrollar dengue severo.
- Los niveles de triglicéridos podrían tener una asociación significativa en formas severas de dengue en población pediátrica.

Bibliografía

1. Sukhralia S, Verma M, Gopirajan S, Dhanaraj PS, Lal R, Mehla N, Kant CR. From dengue to Zika: the wide spread of mosquito-borne arboviruses. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(1):3-14.
2. WHO'S top 10 threats to global health in 2019 [Internet]. Melbourne (Australia): Australian Nursing and Midwifery Federation. 2019 Mayo 03 [citado 16 de marzo de 2020]. Disponible en: https://anmj.org.au/whos-top-10-threats-to-global-health-in-2019/
3. Dengue and severe dengue [Internet]. Geneva (Switzerland): World Health Organization. 2021 Mayo 19 [citado 16 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue
4. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. Med J Armed Forces India. 2015;71(1):67-70.
5. Chaudhry MRA. Chapter 3 - Dengue virus infection outbreak: comparison with other viral infection outbreak. En: Qureshi AI, Saeed O. Dengue Virus Disease [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 16 de marzo de 2020]. p. 17-35. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128182703000035
6. Srinivas V, Srinivas VR. DENGUE FEVER: A REVIEW ARTICLE. J of Evolution of Med and Dent Sci. 2015;4(29):5048–58.
7. Heilman JM, De Wolff J, Beards GM, Basden BJ. Dengue fever: a Wikipedia clinical review. Open Med. 2014;8(4):e105-15.
8. Member States | United Nations [Internet]. [citado 20 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.un.org/en/member-states/
9. Higa Y. Dengue Vectors and their Spatial Distribution. Trop Med Health. 2011;39(4):17-27.
10. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496:504-7.
11. Gutiérrez LA. PAHO/WHO Data - Incidencia | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [citado 21 de diciembre de 2019]. Disponible en:

http://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/240-dengue-incidencia.html?start=1

12. Dengue y dengue grave. Casos y muertes para los países y territorios de las Américas| OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [citado 13 de enero de 2020]. Disponible en: http://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/237-dengue-casos-muertes-pais-ano.html
13. Gutiérrez LA, https://www.facebook.com/pahowho. PAHO/WHO Data - Casos de dengue | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [citado 20 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/9-dengue-pais-ano.html
14. Cafferata ML, Bardach A, Rey-Ares L, Alcaraz A, Cormick G, Gibbons L, et al. Dengue Epidemiology and Burden of Disease in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. Value in Health Regional Issues. 2013;2(3):347-56.
15. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Infect Dis. 2016;16(6):712-23.
16. Ecuador en alerta para prevenir el contagio del dengue – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/estrategia-nacional-de-control-del-dengue/
17. Pliego E, Velázquez J, Fraguela A. Seasonality on the life cycle of Aedes aegypti mosquito and its statistical relation with dengue outbreaks. Applied Mathematical Modelling. 2017;50:484-96.
18. Sanchez JD. OPS/OMS | Dengue: Información general [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [citado 13 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4493:2010-informacion-general-dengue&Itemid=40232&lang=es
19. Esteva L, Yang HM. Assessing The Effects Of Temperature And Dengue Virus Load On Dengue Transmission. J Biol Syst. 2015;23(04):1550027.

20. Watts DM, Burke DS, Harrison BA, Whitmire RE, Nisalak A. Effect of temperature on the vector efficiency of Aedes aegypti for dengue 2 virus. Am J Trop Med Hyg. 1987;36(1):143-52.
21. Diapause [Internet]. Encyclopedia Britannica; [citado 6 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.britannica.com/science/diapause
22. Rocha F, Mateus L, Skwara U, Aguiar M, Stollenwerk N. Understanding dengue fever dynamics: a study of seasonality in vector-borne disease models. International Journal of Computer Mathematics. 2016;93(8):1405-22.
23. Ferreira CP, Godoy WA (eds.) Ecological modelling applied to entomology. Switzerland: Springer Nature; 2014.
24. Laserna A, Barahona-Correa J, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2018 [citado 21 de diciembre de 2019];42e111. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49454
25. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, World Health Organization (ed). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Geneva: TDR: World Health Organization; 2009. 147 p.
26. Baly A, Flessa S, Cote M, Thiramanus T, Vanlerberghe V, Villegas E, et al. The cost of routine Aedes aegypti control and of insecticide-treated curtain implementation. Am J Trop Med Hyg. 2011;84(5):747-52
27. Halasa YA, Zambrano B, Shepard DS, Dayan GH, Coudeville L. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. Am J Trop Med Hyg. 2011;84(2):200-7.
28. OPS/OMS. Guías de atención para enfermos en la región de las Américas [Internet]. 2010 [citado 28 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/dengue-guias-de-atencion-para-enfermos-en-la-region-de-las-americas/
29. Lima WG, Souza NA, Fernandes SOA, Cardoso VN, Godói IP. Serum lipid profile as a predictor of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2019;29(5): e2056.
30. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo (Senplades), editor. Objetivos del Milenio - Balance Ecuador 2014 [Internet]. [citado 20 de marzo

de 2020]. Disponible en: https://www.planificacion.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2015/11/Objetivos-del-Milenio-Balance-2014.pdf

31. Cook GC, Zumla A, Manson P (eds.) Manson's tropical diseases: an expert consult title; 22. ed. Edinburgh: Saunders, Elsevier; 2009. 1830 p.
32. Laureti M, Narayanan D, Rodriguez-Andres J, Fazakerley JK, Kedzierski L. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. Front Immunol. 2018;9:2180.
33. Kosasih H, Alisjahbana B, Nurhayati, de Mast Q, Rudiman IF, Widjaja S, et al. The Epidemiology, Virology and Clinical Findings of Dengue Virus Infections in a Cohort of Indonesian Adults in Western Java. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(2):e0004390.
34. Lok SM. The Interplay of Dengue Virus Morphological Diversity and Human Antibodies. Trends Microbiol. 2016;24(4):284-93.
35. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Enfermedades infecciosas: Principios y práctica [Internet]. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain - R; 2015 [citado 13 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4536619
36. Otu A, Ebenso B, Etokidem A, Chukwuekezie O. Dengue fever - an update review and implications for Nigeria, and similar countries. Afr Health Sci. 2019;19(2):2000-7.
37. Hasan S, Jamdar SF, Alalowi M, Al Ageel Al Beaiji SM. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. J Int Soc Prev Community Dent. 2016;6(1):1-6.
38. Suppiah J, Ching SM, Amin-Nordin S, Mat-Nor LA, Ahmad-Najimudin NA, Low GK, et al. Clinical manifestations of dengue in relation to dengue serotype and genotype in Malaysia: A retrospective observational study. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(9):e0006817.
39. Yauch LE, Shresta S. Mouse models of dengue virus infection and disease. *Antiviral Res*. 2008;80(2):87-93.
40. Clinical Presentation | Dengue | CDC [Internet]. 2019 [citado 14 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/clinical-presentation.html

41. World Health Organization, editor. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. New Delhi, India: World Health Organization Regional Office for South-East Asia; 2011. 196 p.
42. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. J Virol. 2006;80(23):11418-31.
43. White JM, Whittaker GR. Fusion of Enveloped Viruses in Endosomes. *Traffic*. 2016;17(6):593-614.
44. Zhang X, Jia R, Shen H, Wang M, Yin Z, Cheng A. Structures and Functions of the Envelope Glycoprotein in Flavivirus Infections. *Viruses*. 2017;9(11):338.
45. Anasir MI, Ramanathan B, Poh CL. Structure-Based Design of Antivirals against Envelope Glycoprotein of Dengue Virus. Viruses. 2020;12(4):367.
46. Martín-Acebes MA, Vázquez-Calvo Á, Saiz JC. Lipids and flaviviruses, present and future perspectives for the control of dengue, Zika, and West Nile viruses. Prog Lipid Res. 2016;64:123-137.
47. Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. :11.
48. Zaitseva E, Yang ST, Melikov K, Pourmal S, Chernomordik LV. Dengue virus ensures its fusion in late endosomes using compartment-specific lipids. PLoS Pathog. 2010;6(10):e1001131.
49. Randall G. Lipid Droplet Metabolism during Dengue Virus Infection. Trends Microbiol. 2018;26(8):640-2.
50. Zhang J, Lan Y, Li MY, Lamers MM, Fusade-Boyer M, Klemm E, et al. Flaviviruses Exploit the Lipid Droplet Protein AUP1 to Trigger Lipophagy and Drive Virus Production. Cell Host Microbe. 2018;23(6):819-31.e5.
51. Bitto D, Halldorsson S, Caputo A, Huiskonen JT. Low pH and Anionic Lipid-dependent Fusion of Uukuniemi Phlebovirus to Liposomes. J Biol Chem. 2016;291(12):6412-22.
52. Sequihod I. Effects of Different pH levels on the Viability, Metamorphosis Rate and Morphology of Aedes Mosquitoes. Paper presented at: Central Visayas Health Research and Innovation Conference. Talamban. 2016
53. Zhang X, Sheng J, Austin SK, Hoornweg TE, Smit JM, Kuhn RJ, et al. Structure of acidic pH dengue virus showing the fusogenic glycoprotein trimers. J Virol. 2015;89(1):743-50.

54. Lescar J, Soh S, Lee LT, Vasudevan SG, Kang C, Lim SP. The Dengue Virus Replication Complex: From RNA Replication to Protein-Protein Interactions to Evasion of Innate Immunity. Adv Exp Med Biol. 2018;1062:115-29.
55. Klema VJ, Ye M, Hindupur A, Teramoto T, Gottipati K, Padmanabhan R, et al. Dengue Virus Nonstructural Protein 5 (NS5) Assembles into a Dimer with a Unique Methyltransferase and Polymerase Interface. PLoS Pathog. 2016;12(2):e1005451.
56. Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y, Matsui T, Shimada T, Kinoshita H, et al. Dengue Sentinel Traveler Surveillance: Monthly and Yearly Notification Trends among Japanese Travelers, 2006-2014. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(8):e0004924.
57. Leder K, Torresi J, Brownstein JS, Wilson ME, Keystone JS, Barnett E, et al. Travel-associated illness trends and clusters, 2000-2010. Emerg Infect Dis. 2013;19(7):1049-73.
58. Cobra C, Rigau-Pérez JG, Kuno G, Vorndam V. Symptoms of dengue fever in relation to host immunologic response and virus serotype, Puerto Rico, 1990-1991. Am J Epidemiol. 1995;142(11):1204-11.
59. Nawas ZY, Tong Y, Kollipara R, Peranteau AJ, Woc-Colburn L, Yan AC, et al. Emerging infectious diseases with cutaneous manifestations: Viral and bacterial infections. J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):1-16.
60. Tangnararatchakit K, Chuansumrit A, Watcharakuldilok P, Apiwattanakul N, Lertbunrian R, Keatkla J, et al. Daily Dengue Severity Score to Assess Severe Manifestations. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(3):184-7.
61. Cao XT, Ngo TN, Wills B, Kneen R, Nguyen TT, Ta TT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. Trop Med Int Health. 2002;7(2):125-32.
62. Srikiatkhachorn A, Gibbons RV, Green S, Libraty DH, Thomas SJ, Endy TP, et al. Dengue hemorrhagic fever: the sensitivity and specificity of the world health organization definition for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994-2005. Clin Infect Dis. 2010;50(8):1135-43.
63. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections

in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? Am J Trop Med Hyg. 2004;70(2):172-79.

64. Díaz A, Kourí G, Guzmán MG, Lobaina L, Bravo J, Ruiz A, et al. Description of the clinical picture of dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) in adults. Bull Pan Am Health Organ. 1988;22(2):133-44.
65. Trofa AF, DeFraites RF, Smoak BL, Kanesa-thasan N, King AD, Burrous JM, et al. Dengue fever in US military personnel in Haiti. JAMA. 1997;277(19):1546-48.
66. Cunha BA, Apostolopoulou A, Sivarajah T, Klein NC. Facial Puffiness in a Returning Traveler From Puerto Rico: Chikungunya, Dengue Fever, or Zika Virus? Clin Infect Dis. 2016;63(9):1264-65.
67. Ng DH, Wong JG, Thein TL, Leo YS, Lye DC. The Significance of Prolonged and Saddleback Fever in Hospitalised Adult Dengue. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167025.
68. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. LABORATORY DIAGNOSIS AND DIAGNOSTIC TESTS [Internet]. World Health Organization; 2009 [citado 22 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143156/
69. Diagnosis | Dengue | CDC [Internet]. 2019 [citado 22 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/diagnosis.html
70. Khor B-S, Liu J-W, Lee I-K, Yang KD. Dengue hemorrhagic fever patients with acute abdomen: clinical experience of 14 cases. Am J Trop Med Hyg. 2006;74(5):901-4.
71. Nelwan EJ. Early Detection of Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever. Acta Med Indones. 2018;50(3):183-4
72. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. CLINICAL MANAGEMENT AND DELIVERY OF CLINICAL SERVICES [Internet]. World Health Organization; 2009 [citado 22 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143161/
73. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J Infect Dis. 1997;176(2):313-21.

74. World Health Organization, editor. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1997. 84 p.
75. Cui L, Lee YH, Kumar Y, Xu F, Lu K, Ooi EE, et al. Serum metabolome and lipidome changes in adult patients with primary dengue infection. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8):e2373.
76. El-Bacha T, Struchiner CJ, Cordeiro MT, Almeida FCL, Marques ET, Da Poian AT. 1H Nuclear Magnetic Resonance Metabolomics of Plasma Unveils Liver Dysfunction in Dengue Patients. J Virol. 2016;90(16):7429-43.
77. Heaton NS, Perera R, Berger KL, Khadka S, Lacount DJ, Kuhn RJ, et al. Dengue virus nonstructural protein 3 redistributes fatty acid synthase to sites of viral replication and increases cellular fatty acid synthesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(40):17345-50.
78. Soto-Acosta R, Mosso C, Cervantes-Salazar M, Puerta-Guardo H, Medina F, Favari L, et al. The increase in cholesterol levels at early stages after dengue virus infection correlates with an augment in LDL particle uptake and HMG-CoA reductase activity. Virology. 2013;442(2):132-47.
79. Jordan TX, Randall G. Flavivirus modulation of cellular metabolism. Curr Opin Virol. 2016;19:7-10.
80. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. Trends Microbiol. 2011;19(7):368-75.
81. Li Y, Kakinami C, Li Q, Yang B, Li H. Human apolipoprotein A-I is associated with dengue virus and enhances virus infection through SR-BI. PLoS One. 2013;8(7):e70390.
82. Guevara J, Prashad N, Ermolinsky B, Gaubatz JW, Kang D, Schwarzbach AE, et al. Apo B100 similarities to viral proteins suggest basis for LDL-DNA binding and transfection capacity. J Lipid Res. 2010;51(7):1704-18.
83. Lee C-J, Lin H-R, Liao C-L, Lin Y-L. Cholesterol effectively blocks entry of flavivirus. J Virol. 2008;82(13):6470-80.
84. Carro AC, Damonte EB. Requirement of cholesterol in the viral envelope for dengue virus infection. Virus Res. 2013;174(1-2):78-87.
85. Rothwell C, Lebreton A, Young Ng C, Lim JY, Liu W, Vasudevan S, Labow M, Gu F, Gaither LA. Cholesterol biosynthesis modulation regulates dengue viral replication. Virology. 2009;389(1-2):8-19.

86. Faustino AF, Carvalho FA, Martins IC, Castanho MARB, Mohana-Borges R, Almeida FCL, et al. Dengue virus capsid protein interacts specifically with very low-density lipoproteins. Nanomedicine. 2014;10(1):247-55.
87. Ray G, Kumar V, Kapoor AK, Dutta AK, Batra S. Status of antioxidants and other biochemical abnormalities in children with dengue fever. J Trop Pediatr. 1999;45(1):4-7.
88. van Gorp EC, Suharti C, Mairuhu AT, Dolmans WM, van Der Ven J, Demacker PN, et AL. Changes in the plasma lipid profile as a potential predictor of clinical outcome in dengue hemorrhagic fever. Clin Infect Dis. 2002;34(8):1150-3.
89. Lodhi S, Tahira QA, Abaidullah S. Hypocholesterolemia As A Predictor Of Dise-Ase Severity In Dengue Fever. Annals of King Edward Medical University. 2014;20(4):334.
90. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, et al. Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. Arch Virol. 2015; 160(7):1687-92.
91. Suvarna JC, Rane PP. Serum lipid profile: a predictor of clinical outcome in dengue infection. Trop Med Int Health. 2009;14(5):576-85.
92. Prabhuraj A, Kumaravel KS, Anu R, Nithiyapriya A, Sampathkumar P, Vijay M. A Study of Serum Lipid Profile Changes in Children with Dengue Haemorrhagic Fever and its Correlation with Severity in a Tertiary Care Hospital. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2020;14(8):10-13.
93. Marin-Palma D, Sirois CM, Urcuqui-Inchima S, Hernandez JC. Inflammatory status and severity of disease in dengue patients are associated with lipoprotein alterations. PLoS One. 2019;14(3):e0214245.
94. Biswas HH, Gordon A, Nuñez A, Perez MA, Balmaseda A, Harris E. Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Are Associated with Severe Dengue Outcome. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):e0003904.
95. Barrientos-Arenas E, Henao-García V, Giraldo DM, Cardona MM, Urcuqui-Inchima S, Castaño JC, et al. Modulación de los niveles de lipoproteínas de alta densidad y las citoquinas IL-1β e IL-6 en pacientes con dengue. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018;35(1):15-24.
96. Kularatnam GAM, Jasinge E, Gunasena S, Samaranayake D, Senanayake MP, Wickramasinghe VP. Evaluation of biochemical and haematological

changes in dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Sri Lankan children: a prospective follow up study. BMC Pediatr. 2019;19(1):87.

97. Chia PY, Htun HL, Ling WP, Leo YS, Yeo TW, Lye DCB. Hyperlipidemia, statin use and dengue severity. Sci Rep. 2018;8(1):17147.

Universidad Católica de Cuenca

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Antonia Michelle Abad Saquicela portador(a) de la cédula de ciudadanía Nº **0104438353**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO COMO FACTOR PREDICTOR DE GRAVEDAD DE DENGUE: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **01 de diciembre de 2021**

F: ....

Antonia Michelle Abad Saquicela
C.I. **0104438353**