

# Manifestaciones clínicas y bioquímicas asociadas a infección por virus del dengue en pacientes con enfermedades reumáticas durante un brote epidémico en la provincia de Catamarca, República Argentina

S. Agüero<sup>1,2</sup>, S. Toloza<sup>2,3</sup>, N. Lejtman<sup>4</sup>, S. Orellana Barrera<sup>3,5</sup>, G. Guaraz<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>Centro de Rehabilitación Nivel II Ampliado, <sup>2</sup>Sanatorio Pasteur S.A., <sup>3</sup>Hospital San Juan Bautista, <sup>4</sup>Laboratorios Dres. Lejtman S.A., <sup>5</sup>Instituto Médico El Privado, <sup>6</sup>Instituto del Diagnóstico, Provincia de Catamarca, República Argentina.

## Resumen

**Introducción:** Durante el año 2009 hubo en Argentina un brote epidémico de infección por virus del dengue (IVD). Los factores del huésped (comorbilidades, inmunosupresión, otros), el sistema inmune y la virulencia del virus determinan la fisiopatogenia y su expresividad clínica.

**Objetivos:** Describir las manifestaciones clínicas y bioquímicas de pacientes con enfermedades reumatológicas (ER) en las etapas previa, durante y post IVD.

**Material y métodos:** Durante febrero-mayo de 2009 se realizó un estudio observacional, en el que se incluyeron pacientes consecutivos con ER e IVD. Se registraron datos: demográficos, clínicos, bioquímicos, impresión global de actividad de la ER y tratamientos farmacológicos.

**Resultados:** Se incluyeron 11 pacientes (9 mujeres) de los cuales 6 tenían artritis reumatoidea, 2 lupus eritematoso sistémico, y 1 artritis psoriásica, dermatopolimiositis, y espondilitis anquilosante, respectivamente. La edad promedio fue de 47 años. Al inicio de la IVD, todos los pacientes presentaron fiebre y cefalea, y 90% leucopenia. Una paciente con LES cambió su estado clínico durante la IVD. No se registraron formas graves de IVD, pero un paciente tuvo hepatitis autolimitada. Los glucocorticoides como la hidroxicloroquina no fueron suspendidos.

**Conclusiones:** Nuestros pacientes con ER e IVD presentaron manifestaciones clínicas correspondientes a dengue clásico febril con evolución favorable.

**Palabras clave:** dengue, enfermedades autoinmunes, enfermedades reumatológicas, inmunosupresores.

## Correspondencia

Santiago Eduardo Agüero, Centro de Rehabilitación Nivel II Ampliado, Avenida Perón 11, San Fernando del Valle de Catamarca, C.P.:4700, Argentina  
E-mail: aguerosantiago@hotmail.com

## Summary

**Introduction:** In 2009 Argentina was in an outbreak of dengue virus infection (DVI). Factors related to the host (comorbidities, immunosuppression, others), the immune system and the virulence of the virus determine the pathogenesis and clinical expression.

**Objectives:** To describe the clinical and biochemical features of patients with rheumatic diseases (RD) in the stages pre, during and post DVI.

**Material and Methods:** During February-May 2009, we included consecutive patients with RD and DVI in observational study. We recorded: demographic, clinical, biochemical, overall impression of RD activity and medications.

**Results:** Eleven patients (9 women) were included: 6 with rheumatoid arthritis, 2 with systemic lupus erythematosus, and 1 with psoriatic arthritis, dermatopolymyositis, and ankylosing spondylitis, respectively. The average age was 47 years. At the beginning of the DVI all patients had fever and headache, and 90% leukopenia. One patient with SLE clinical status changed during the DVI. There were no serious DVI, but one patient had self-limited hepatitis. Glucocorticoids and hydroxychloroquine were not suspended.

**Conclusions:** Our patients with RD and DVI present clinical manifestations for classic dengue fever with favorable results.

**Key words:** dengue, autoimmune diseases, rheumatic diseases, immunosuppressive.

## Introducción

El dengue es una enfermedad viral que se transmite a través de la picadura de un mosquito de la especie *Aedes aegypti*, infectado por alguno de sus cuatro serotipos (DEN 1, DEN 2, DEN 3, y/o DEN 4), antigénicamente relacionados pero genéticamente distintos<sup>1</sup>. El virus del dengue (VD) pertenece a la familia de los *Flaviviridae* y al género de los *Flavivirus*.

El dengue aparece en las regiones de clima tropical y subtropical (entre las latitudes al Norte paralelo 30° y al Sur paralelo 40°) principalmente en zonas urbanas y semiurbanas<sup>2</sup>.

La incidencia mundial del dengue ha aumentado en forma exponencial en los últimos decenios. Aproximadamente un 40% de la población mundial corre el riesgo de contraer la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año puede haber 50 millones de casos de dengue en todo el mundo produciéndose unas 500.000 hospitalizaciones por dengue febril hemorrágico (DFH), siendo niños la mayor proporción de estos pacientes y de los cuales un 2,5% de los afectados mueren. Sólo en el año 2007 se notificaron más de 890.000 casos en las Américas correspondiendo 26.000 a DFH<sup>3</sup>.

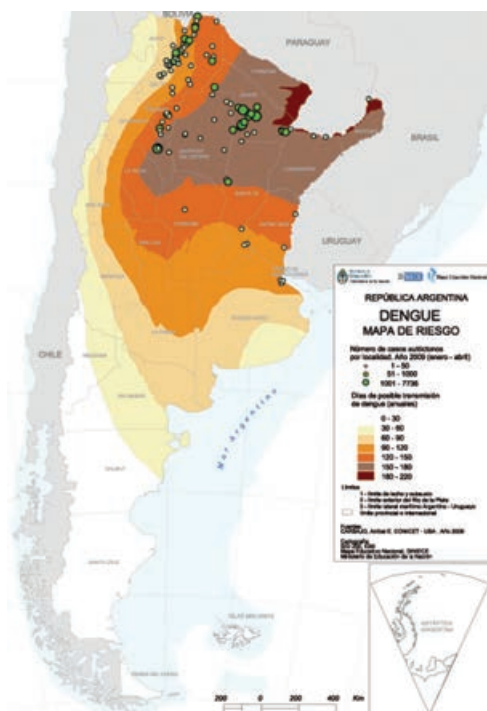


Figura 1. Mapa de riesgo de dengue en la República Argentina durante enero-abril de 2009.

El *Aedes aegypti* es detectado desde el año 1984 en Argentina, y se distribuye actualmente desde el norte del país hasta las provincias de Buenos Aires, La Pampa y Mendoza. Durante la última década, se han registrado casos autóctonos de dengue de los serotipos (DEN 1, DEN 2 y DEN 3) en las provincias de Salta y Jujuy, mientras que los serotipos (DEN 1 y DEN 3) se detectaron en las provincias de Formosa, Misiones y Corrientes.

Durante el año 2009 se produjo un brote de dengue por el serotipo DEN 1. Se registraron casos autóctonos en las provincias de Buenos Aires, Catamarca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Córdoba, Chaco, Entre Ríos, La Rioja, Santa Fe, Santiago del Estero y Tucumán<sup>4</sup>.

En la Figura 1 se presenta el mapa de riesgo de dengue en la República Argentina durante el período enero-abril de 2009.

Las manifestaciones clínicas de la infección del virus del dengue (IVD) con cualquiera de sus cuatro serotipos puede ser: 1) Leve febrícula indiferenciada, 2) Dengue clásico febril (DCF); y o formas más severas: 3) DFH y/o 4) Dengue con síndrome de shock (DSS) según clasificación de la OMS propuestas en 1997<sup>5</sup>. La utilidad de esta clasificación, por ser considerada rígida y demasiado dependiente de resultados de laboratorio y no inclusiva de enfermos de dengue con otras formas de gravedad, viene siendo cuestionada<sup>6</sup>. Cabe destacar que en los últimos años existen cada vez más reportes de manifestaciones clínicas atípicas asociadas con IVD<sup>2</sup>.

Los factores relacionados con el huésped, el sistema inmune y la virulencia del VD cumplen un rol determinante en la fisiopatología de la IVD; no obstante, los conocimientos acerca de la patogénesis de la enfermedad por VD y las respuestas inmunitarias protectoras son limitados.

Entre los factores relacionados con el huésped, se destacan: 1) Los asociados a formas graves de IVD (a DFH y DSS) como la influencia genética (HLA I y III); los polimorfismos en los receptores para el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; glucosa 6 fosfatasa deshidrogenasa; deficiencias de C1q, parcial de C4 y deficiencia de vitamina D; niños y mayores de 65 años; comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, enfermedades cardiovasculares, tratamientos médicos con corticoides y/o anticoagulantes; y 2) Los asociados a formas no graves de la enfermedad como el HLA II, polimorfismos en la mannose-binding lectin; raza negra y la desnutrición.

El rol del sistema inmune en la infección primaria y secundaria se esquematiza en la Figura 2.

Por último, el serotipo asociado con más frecuencia a formas graves de IVD es el DEN 2 (factor relacionado con la virulencia), aunque cualquier serotipo puede causar el DFH<sup>1,6,7,8</sup>.

Por todo lo anterior, decidimos evaluar las manifestaciones clínicas y bioquímicas por IVD en pacientes con ER en nuestra provincia de Catamarca, durante el brote epidémico del año 2009.

## Objetivo

Describir las manifestaciones clínicas y bioquímicas de pacientes con ER en las etapas previa, durante y post IVD.

## Material y métodos

Durante el período 1° de febrero y 31 de mayo de 2009 se realizó un estudio observacional de series de casos en el que se incluyeron en forma consecutiva pacientes con ER (aquellas que involucraran en su fisiopatogenia al sistema inmunitario), de cualquier edad o sexo y que hayan consultado a médicos reumatólogos de instituciones públicas y privadas de la ciudad de San Fernando del Valle de Ca-

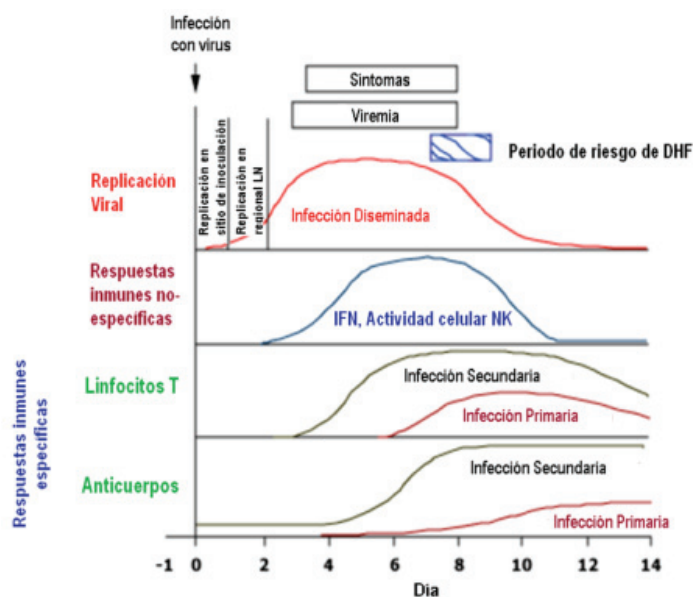
tamarca con IVD, la cual se definió como: caso sospecho y/o caso confirmado por laboratorio y/o nexos epidemiológico, según el Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina en febrero de 2009<sup>9</sup>.

Se recolectaron datos demográficos, manifestaciones clínicas y comorbilidades asociadas. Se definió impresión global de actividad de la ER (según criterio médico), como activa, estable o inactiva en las siguientes etapas: previa a la IVD (30 días antes), durante la IVD y en los 30 días posteriores a la IVD.

Durante la etapa de la IVD, se analizaron tres períodos arbitrariamente designados como período 1 de la IVD (día 0 concordante con el inicio de la fiebre hasta el día 5), período 2 de la IVD (día 6 al día 15) y período 3 de la IVD (día 16 al día 30).

Los siguientes métodos complementarios: hemograma, hepatograma, eritrosedimentación globular (VSG), serología viral por test de ELISA BioSport® para determinación cualitativa simultánea de anticuerpos IgG e IgM contra VD, inmunoserología para ER, radiografía articular (manos, pies y pelvis) según disponibilidad y criterio médico en cualquier momento de la IVD fueron recolectados.

Los tratamientos farmacológicos de la ER indicando su continuidad y/o suspensión fueron consignados coin-



- En este esquema se demuestra, en forma hipotética, los eventos que suceden en el período agudo de la infección por virus dengue; en relación a la viremia y sus manifestaciones clínicas. Notar: el día 7 es el de mayor probabilidad para el incremento de la permeabilidad vascular, la cual es clave en el desarrollo de Dengue hemorrágico febril (DHF) y Dengue síndrome de shock (DSS).
- Se suceden "respuestas inmunes no específicas y la de las específicas". Entre las **no específicas** se destaca el aumento en la producción de interferón y la actividad de las células natural killer (NK); y en la respuesta inmune **específica** la actividad de las células T y en forma más tardía la de las células B; observándose que durante la primera infección la respuesta es de menor magnitud que en el caso de una segunda infección, que es la que se asocia a las formas graves de la enfermedad<sup>7</sup>.

Figura 2. Rol del sistema inmune en la infección primaria y secundaria en el curso de 14 días de la IVD.

cidentes a las etapas previas, durante y posterior a la IVD. También se registró toda manifestación clínica acumulada incluyendo laboratorio, radiología y otros estados comórbidos de la ER, 45 días antes a la etapa previa a la IVD.

Se clasificó a la injuria hepática (hepatitis viral), acorde con el perfil bioquímico presente en:

- injuria citopática (elevación de las transaminasas),
- colestasis (elevación de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, 5 nucleotidasa y urobilinógeno), y/o
- alteración de la función de síntesis hepática, siendo ésta la principal marcadora de falla hepática grave<sup>10</sup>.

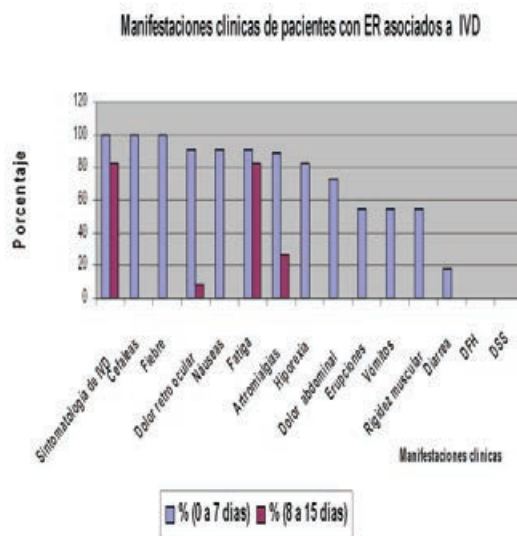
## Resultados

Se incluyeron 11 pacientes (9 mujeres y 2 varones) cuya edad promedio al momento de la IVD fue de 47 años (rango: 11-76 años). El 91% de los pacientes tenía alguna cobertura social y 9 de ellos se encontraban trabajando mientras que 2 pacientes eran jubilados. La mayoría de los pacientes (n = 10) pertenecían al departamento Capital (San Fernando del Valle), mientras que 1 paciente provino del departamento Ambato sito a 38 kilómetros de la Ciudad Capital. De los 11 pacientes incluidos, los diagnósticos fueron los siguientes: artritis reumatoide (AR) [n = 6 (55%)], lupus eritematoso sistémico (LES) [n = 2 (18%)], artritis por psoriasis (APs) [n = 1 (9%)], dermatopolimiositis (DM/PM) [n = 1 (9%)] y espondilitis anquilosante (EA) [n = 1 (9%)]. La duración promedio de la ER de los pacientes incluidos al momento de la IVD fue de 95 meses (rango: 2-336 meses). Las manifestaciones clínicas acumuladas y comorbilidades de los pacientes con ER presentes a los 45 días antes del inicio de este estudio, se presentan en la Tabla 1.

En nuestra población de pacientes con ER e IVD, constatamos las siguientes comorbilidades asociadas a enfermedad grave por IVD: 5 pacientes con hipertensión arterial, 1 paciente con diabetes mellitus tipo II y 1 paciente con enfermedad cardiovascular. Es de notar que ninguno de ellos tuvo formas graves de IVD.

Las manifestaciones clínicas durante la etapa de la IVD en los tres períodos establecidos fueron las siguientes: en el período 1 de la IVD, 100% de los pacientes tuvieron fiebre y cefalea seguidas de dolor retro-ocular, náuseas, fatiga, artromialgias, hiporexia, dolor abdominal, erupciones, vómitos, rigidez muscular y diarrea. Durante el segundo período, el 80% continuó con síntomas en el que predominó la fatiga seguida de artromialgias y dolor

retro-ocular. Finalmente, en el período 3 todos estaban clínicamente asintomáticos. En la Figura 3 se representan las manifestaciones clínicas de los pacientes con ER e IVD durante los períodos 1 y 2.



**Figura 3.** Manifestaciones clínicas en los períodos 1 y 2, en la etapa durante la IVD.

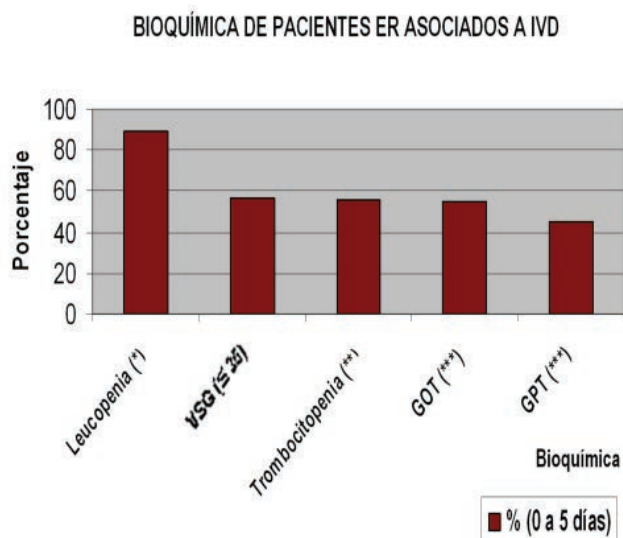
Entre las anomalías bioquímicas durante el primer período de la IVD, el 90% de los pacientes tuvieron leucopenia seguido de VSG acelerada, trombocitopenia y elevación de transaminasas. Las mismas se presentan en la Figura 4. Durante el período 3 de la IVD se destacó el paciente con APs, quien continuaba injuria citotóxica.

En todos los pacientes se detectó IgM positiva para VD, y dada su asociación con nexo epidemiológico la totalidad de nuestros pacientes fueron casos confirmados de IVD.

Es de notar que ninguno de nuestros pacientes registró DFH y/o DSS; sin embargo, el paciente con APs (paciente número 9 en Tabla 1) tuvo aumento de transaminasas de más de 5 veces el valor límite normal hasta el día 20 de la enfermedad, por lo que fue considerado como poseedor de una manifestación atípica “hepatitis viral con persistente injuria citotóxica”. Sus manifestaciones clínicas y bioquímicas al inicio de su IVD fueron: fiebre, fatiga, hiporexia, cefalea, artromialgias, artritis periférica, inyección conjuntival, hematocrito (36,8%), leucopenia, plaquetopenia, VSG normal, PCR alta, GOT y GPT elevadas en >5 veces el valor normal, con GGT, bilirrubina, proteínas totales y albúmina, KPTT, creatinina, muestra aislada de orina,



radiografía de tórax, ecografía abdominal normales. En el período 2 de la IVD continuó con artralgia, artritis periférica, fatiga, leucopenia con linfopenia, VSG, PCR, GOT y GPT elevadas, niveles de albúmina disminuidos, KPTT, bilirrubinemia, proteínas totales, creatinina y muestra aislada de orina normales; y en período 3 de la IVD estuvo ya asintomático. Este paciente recién al día 20 de inicio de la IVD normalizó sus enzimas GOT y GPT. Su serología para hepatitis B y C fueron negativas. No se realizó biopsia hepática. Su ER estuvo siempre activa en las etapas pre, durante y post IVD. El paciente recibía metotrexato y etanercept en la etapa pre IVD, los cuales fueron suspendidos durante la etapa de la IVD.



**Figura 4.** Anormalidades bioquímicas de las ER en pacientes asociadas con IVD en el período 1, de la etapa durante la IVD.

En nuestro estudio, en el período 1 de la IVD, la VSG se realizó en 7 de los 11 pacientes encontrándose elevada en 4 pacientes (pacientes 2, 4, 6 y 10) y normal en 3 pacientes (pacientes 3, 7 y 9); mientras que en el período 2 sólo se la determinó en el paciente 9 con resultado elevado y en el paciente 11 con valor normal.

En la Tabla 2 se presenta la impresión global de la ER según el médico en las etapas previa, durante y posterior a la IVD. Únicamente la paciente 7 con LES cambió su estado clínico de enfermedad estable a activa durante la IVD. Se trata de una paciente con LES de 29 años de edad quien presentó, al inicio de su IVD, fiebre, fatiga, cefalea, artromialgias, artritis, dolor retro-ocular, rash morbiliforme, prurito, tos, adenopatías, odinofagia, IgM positiva para

parvovirus y dengue; anemia no hemolítica, leucopenia, linfocitosis, VSG y PCR normal, GOT y GPT elevadas, creatinina, muestra aislada de orina, urocultivo normales; anticuerpo anti ds-DNA normal y complemento 4 disminuido, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecografía abdominal y ecocardiograma normales. En el período 2 de la IVD continuó con fatiga, odinofagia, prurito, rash morbiliforme, eritema palmar y artromialgias; sus niveles de transaminasas (GOT y GPT) continuaron elevadas, mientras que la creatinina y orina fueron normales con proteinuria negativa. Y en el período 3 de la IVD ya se encontraba asintomática.

Tres pacientes presentaron situaciones clínicas particulares que se presentan en la Tabla 3. Estos son los pacientes número 7 y 9 (ya comentados) y la paciente número 6. Es de notar que los pacientes 6 y 7 requirieron internación y plantearon diagnósticos diferenciales (brote de LES versus infección y Síndrome de Felty versus hepatotoxicidad a metotrexato), respectivamente.

En la Tabla 4 se exponen los tratamientos inmunosupresores recibidos en las etapas pre-durante y post IVD. En todos los pacientes durante la etapa de la IVD se mantuvo el tratamiento con corticoides y la hidroxicloroquina en aquellos pacientes que los recibían, mientras que las otras drogas inmunosupresores y agentes biológicos (etanercept) fueron suspendidos al igual que drogas antiinflamatorias, aspirina y anticoagulantes (datos no mostrados).

## Discusión

A pesar de la elevada incidencia mundial de IVD, existen escasos reportes del impacto de la IVD en pacientes con ER.

Destacamos que en nuestros 11 pacientes con ER asociados con IVD, ninguno presentó formas graves por IVD, pero resaltamos una manifestación atípica y situaciones clínicas que plantearon diagnósticos diferenciales.

Existe escaso conocimiento en relación a mecanismos fisiopatogénicos que ocurren en la primera infección, pero es sabido que cualquier serotipo puede generar formas graves de la IVD; Scout Hasteed describe casos de DFH en infantes en su primoinfección<sup>11</sup>. Es de notar que la infección con uno de los serotipos del VD confiere protección de por vida contra ese serotipo, pero no protege contra una infección con un segundo serotipo, y lo que es peor aún, esta situación puede acentuar la severidad de la infección.

ER	Número de paciente y sexo	Edad actual en años	Duración de la ER en meses, Promedio	Clínica - laboratorio y radiografía	Tratamiento inmunosupresor* 0, 1, 2, 3	Comorbilidades
LES	7 femenino	29	10	Artritis Serositis Úlceras orales Anemia Leucopenia ANA, Sm, DNA e hipocomplementemia	1, 2 (MTX)	Ninguna
LES	8 femenino	45	48	Artritis Rash malar Leucopenia ANA, Ro, La e hipocomplementemia	1, 2 (HCQ)	Ninguna
APs	9 masculino	11	48	Oligoartritis asimétrica Dactilitis Extraarticulares (-) Psoriasis invertida Estadio anatómico 0 FR negativo	1 (tópico), 2 (MTX), 3	Ninguna
DM/ PM	10 femenino	41	72	Miositis Rash Artritis	1, 2 (AZA + HCQ)	Obesidad
EA	11 masculino	15	60	Oligoartritis asimétrica Espondilitis Entesitis Extraarticulares (-) Estadio anatómico 0 FR negativo HLA B27(+)	2 (MTX)	Ninguna

\* 0 = no tratamiento; 1 = glucocorticoides; 2 = DMAR's (MTX: metotrexato, LFN: leflunomida, AZA: azatioprina); 3 = etanercept.

**Tabla 1.** Características clínicas acumuladas y presentes en los 45 días antes del inicio de este estudio.

EA	Pre IVD	Durante IVD	Post IVD
AR (n = 6)	6 activos	5 activos 1 estable (paciente 1)	6 activos
LES (n = 2)	2 estables	1 activo (paciente 7) 1 estable	2 estables
APs (n = 1)	<b>activo</b>	activo	activo
DM/PM (n = 1)	estable	estable	estable
EA (n = 1)	estable	estable	estable

**Tabla 2.** Impresión global de la ER según médico en las etapas pre-durante y post IVD.

ER	Manifestaciones clínicas	Bioquímica	Internado
<b>LES</b> (n = 1) Paciente número 7	LES activo vs. infección	Anemia, leucopenia e hipocomplementemia. IgM VD y parvovirus (+)	(+)
<b>AR</b> (n = 1) Paciente número 6	Síndrome febril con signos de deshidratación (toxicidad metotrexato versus infección versus síndrome de Felty)	Anemia, leucopenia y plaquetopenia. IgM VD (+)	(+)
<b>APs</b> (n = 1) Paciente número 9	Síndrome febril. Hepatitis versus toxicidad a drogas	Elevación de transaminasas >5. IgM VD (+)	(-)

**Tabla 3.** Situaciones clínicas especiales.

Tratamientos farmacológicos de la ER	Pre IVD	Durante IVD	Post IVD
<b>AR (n = 6) (en algún tto. inmunosupresor)</b>	<b>5 pacientes</b>	<b>3 pacientes</b>	<b>6 pacientes</b>
Corticoterapia	4 pacientes	3 pacientes	5 pacientes
Metotrexato	3 pacientes	0	3 pacientes
Hidroxicloroquina	0 pacientes	0	1 paciente
Drogas biológicas	1 paciente	0	1 paciente
<b>LES (n = 2) (en algún tto. inmunosupresor)</b>	<b>2 pacientes</b>	<b>2 pacientes</b>	<b>2 pacientes</b>
Corticoterapia	2 pacientes	2 pacientes	2 pacientes
Metotrexato	1 paciente	0	0
Hidroxicloroquina	2 pacientes	2 pacientes	2 pacientes
<b>APs (n = 1) (en algún tto. inmunosupresor)</b>	<b>1 paciente</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Corticoterapia	1 paciente	0	1 paciente
Metotrexato	1 paciente	0	1 paciente
Drogas biológicas	1 paciente	0	1 paciente
<b>DM/PM (n = 1) (en algún tto. inmunosupresor)</b>	<b>1 paciente</b>	<b>1 paciente</b>	<b>1 paciente</b>
Corticoterapia	1 paciente	1 paciente	1 paciente
Hidroxicloroquina	1 paciente	1 paciente	1 paciente
Azatioprina	0	0	0
<b>EA (n = 1) (en algún tto. inmunosupresor)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Corticoterapia	0	0	0
Metotrexato	0	0	0

**Tabla 4.** Tratamiento inmunosupresor en pacientes con ER en las etapas pre-durante y post IVD.

<b>Neurológica</b>	Encefalopatía
	Encefalitis/meningitis aséptica
	Hemorragia intracraneana/trombosis
	<b>Mononeuritis/polineuropatía/Guillain Barré</b>
	Mielitis
<b>Gastroenterológica/Hepática</b>	Hepatitis/Fallo hepático fulminante
	Colecistitis alitiásica
	Pancreatitis aguda
	Diarrea febril
	Parotiditis aguda
<b>Renal</b>	Síndrome urémico hemolítico
	Insuficiencia renal
<b>Cardiovascular</b>	Miocarditis
	Arritmia
	Pericarditis
	Enfermedad de Kawasaki
<b>Respiratoria</b>	Distress respiratorio agudo
	Hemorragia pulmonar
<b>Muscular</b>	Miositis
	Rabdomiólisis
<b>Linforeticular</b>	Ruptura de bazo
	Linfoadenitis (Kikuchi-Fujimoto)
<b>Ocular</b>	Vasculitis
	Uveítis
	Hemorragia retiniana

**Tabla 5.** Manifestaciones atípicas asociadas a IVD.

Numerosos reportes identifican al: –linfocito T como responsable de mediar liberación de citoquinas proinflamatorias y de lisis de células no infectadas lo cual implican el incremento de la permeabilidad vascular y de la injuria hepática; y –producción de anticuerpos con actividad de reacciones cruzadas, de amplificación de la respuesta inmune de memoria y de formación de inmunocomplejos, generando un incremento de la actividad viral, activación de complemento, sangrado y disfunción endotelial. Todos estos mecanismos se asocian a IVD en sus formas más graves (DFH y DSS), siendo más frecuentes en infecciones con un segundo serotipo<sup>12,7</sup>.

El Ministerio de Salud de la Nación Argentina publicó en su boletín oficial, que el serotipo aislado durante la epidemia del año 2009 fue DEN 1. Dado que este trabajo se realizó en la ciudad de San Fernando del Valle de Catamarca, en donde no se habían registrado brotes epidémicos previos de IVD, podemos inferir que nuestra población no estuvo en contacto con otros serotipos y deducimos que estamos describiendo un grupo de pacientes con primoinfección asociado a DEN 1.



En nuestro país, existen áreas endémicas con co-circulación de los serotipos DEN 1, 2, y 3 que crea escenarios posibles para formas más graves de IVD y mayor número de manifestaciones atípicas<sup>4</sup>.

Nosotros no detectamos ninguna de las formas graves de la enfermedad, pero sí detectamos en el paciente número 9 (niño de 11 años con APs) una manifestación atípica (hepatitis viral con injuria citotóxica) manifestada por la elevación de transaminasas en más de 5 veces por 20 días sin evidencia de insuficiencia hepática. Dado que este niño continuó con su enfermedad de base activa, su reumatólogo reinició el esquema de tratamiento combinado de metotrexato y etanercept a los 45 días de la etapa post-IVD. Cabe destacar que al momento de escribirse este reporte, no ha presentado compromiso hepático. Por ello interpretamos que se trató de una verdadera manifestación atípica por IVD<sup>2</sup>. Los niños constituyen un grupo etario predispuesto para formas graves de IVD; sin embargo, la APs *per se* al igual que metotrexato y los mismos agentes biológicos como etanercept e infliximab también han sido asociados con enfermedad hepática<sup>7,13,14</sup>. Cabe consignar que las manifestaciones gastrointestinales asociadas a IVD son cada vez más identificadas y publicadas. Larreal y col. encontraron distintos grados de afección hepática (leve a moderada), donde los valores de transaminasas resultaron hasta cinco veces más elevados que el valor normal en un 36,8% de los pacientes con DCF y en 74,4% con DFH con predominio de GOT en ambos grupos<sup>15</sup>. A su vez Parkash y col. describieron que aumentos mayores a 300 UI/L de GPT se asociaron con incremento en los días de internación, mortalidad, hemorragia e insuficiencia renal<sup>16</sup>.

Es siempre un desafío el diagnóstico diferencial entre entidades infecciosas sistémicas con el LES, tanto en su presentación inicial como en los brotes de la enfermedad<sup>17</sup>. Nuestra paciente número 7 con LES presentó coexistencia de dos serologías virales IgM para VD y para parvovirus B19 con manifestaciones clínicas de DCF pero también síntomas respiratorios (tos y odinofagia), rash morbiliforme (no en mejillas), poliartritis y artralgiás que se autolimitaron, lo cual puede ser más representativo para infección por parvovirus B19. Ante la presencia de hipocomplementemia y la impresión global del médico

frente a esta constelación de hallazgos clínicos, se diagnosticó como LES activo, decidiéndose aumentar la dosis de prednisona y mantener la hidroxiclороquina; tal vez por ello se estabilizó en el período post IVD. Los brotes relacionados con parvovirus B19 suelen ser más frecuentes en invierno y en primavera (este reporte se llevó a cabo en meses de verano). Tan y col. describieron una paciente con LES a quien se le realizó un trasplante renal y posterior a éste padece de una IVD manifestada como DHF que prolongó su internación y generó problemas con los diagnósticos diferenciales entre rechazo de órgano, LES activo y toxicidad a drogas<sup>18</sup>. También Harris y col. reportaron una asociación de enfermedad de Kikuchi's y VD que derivó en LES<sup>19</sup>. Finalmente, de Souza y col. describen una paciente con LES e IVD que mimetizó un brote de su enfermedad de base<sup>20</sup>.

Las formas graves de IVD se asocian a un aumento de hemoconcentración, hipoalbuminemia e hipofibrinogenemia que resultan en niveles de VSG bajos. En nuestro estudio, si bien no detectamos formas graves de IVD, podemos mencionar que el paciente con APs y hepatitis/injuria citotóxica, y la paciente número 7 con LES presentaron VSG normales en el período 1 durante la etapa IVD, pero la VSG se elevó en el segundo período del paciente con APs, mientras que no se le realizó a la paciente con LES.

De Souza y col. observaron durante un brote de IVD, en 1389 pacientes, que la VSG registrada desde el inicio de los síntomas hasta el día 5 se encontró dentro de valores normales en la mayoría de casos de dengue independientemente de su manifestación clínica y del sexo. Estos autores concluyen que un valor de VSG normal puede ser de ayuda para excluir otros procesos infecciosos (los cuales elevan la VSG) pero destacan que es una determinación inespecífica<sup>21</sup>.

El valor de la VSG es proporcional a la intensidad de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, la etapa crítica en las formas graves de IVD es a partir del día séptimo que es cuando se produce la hemoconcentración, hipoalbuminemia e hipofibrinogenemia, y es tal vez a partir de ese momento cuando sea más productivo medir la VSG. Por otro lado, la expresión inflamatoria de nuestras ER es dinámica; por lo tanto los determinantes de reactivantes

de fase aguda son fluctuantes y no específicos como se demuestra en el paciente con APs.

Hasta nuestro conocimiento, no existen guías médicas a seguir en el caso de una asociación entre ER e IVD, pero hay claras advertencias de suspender y no iniciar tratamientos con drogas biológicas frente a infecciones activas.

Durante la IVD, varios autores indican no usar aspirina ni antiinflamatorios porque podrían inducir hemorragias y aumentar el riesgo de producir síndrome de Reye especialmente en niños<sup>4,9,6,22</sup>. Otros también advierten que el uso de glucocorticoides y anticoagulantes incrementarían el número de complicaciones<sup>6</sup>. Sin embargo, Panpanich y col. utilizaron glucocorticoides en un ensayo que involucró 284 participantes con formas grave de DFH con DS y observaron que los glucocorticoides no fueron más efectivos que el placebo en la reducción de muertes, número de transfusiones y número de complicaciones serias<sup>23</sup>.

Tanto los glucocorticoides como la hidroxiclороquina se mantuvieron indicados en nuestros pacientes mientras que, por el contrario, metotrexato, etanercept y los AINEs se suspendieron. Mencionamos el reporte de Takhampunya y col., quienes demostraron que el ácido micofenólico y/o ribavirina disminuyen la replicación viral en las células renales de monos infectados con el VD serotipo DEN 2<sup>24</sup>. No conocemos si esto realmente ocurre en seres humanos.

Nuestro reporte no está exento de limitaciones. Nosotros estudiamos una población pequeña de ER y no contamos con un grupo control de enfermos sin ER con IVD ni pacientes con ER sin IVD durante la epidemia. No todos nuestros pacientes tienen disponibles análisis bioquímicos en los períodos 2 y 3 durante la etapa de la IVD. Es por todo ello, que no podemos generalizar nuestros resultados.

Transcurrido más de un año del brote de la epidemia de IVD, no se registraron nuevos casos en nuestra provincia, probablemente debido a un trabajo intenso en la prevención.

En conclusión, en nuestros pacientes con ER e IVD, evidenciamos presentaciones clínicas y bioquímicas correspondientes a dengue clásico febril con evolución

favorable, pero también registramos una manifestación atípica y dos situaciones clínicas que plantearon diagnósticos diferenciales. No observamos ninguna forma grave de IVD.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés relacionados con esta publicación.

## Bibliografía

1. Tan G, Alonso S. Pathogenesis and prevention of dengue virus infection: state-of-the art. *Current Opinion Infectious Diseases* 2009; 22:000-000.
2. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health* 2007; 12:1087-1095.
3. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico. Nota descriptiva N° 117 Marzo de 2009.
4. Dirección de Epidemiología; Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Impresas en mes de agosto del año 2009. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar>
5. Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas: summary of a WHO technical consultation. *Vaccine* 2008; 26:4113-4119.
6. Martínez Torres E. Dengue. *Estudios Avanzados* 22 (64), 2008.
7. Rothman AL. "Pathogenesis of dengue virus infection". Up To Date. Last literature review for version 17.2: Ma 1, 2009.
8. Fernández-Mestre MT, Gendzekhadze K, Rivas-Vetencourt P, Layrisse Z. TNF- $\alpha$ -308A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. *Tissue Antigens* 2004; 64:469-472.
9. Dirección de Epidemiología; Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Impresas en mes de febrero del año 2009. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar>
10. Yazigi N, Balistreri W. Viral hepatitis. *Charter 355. Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

11. Hasteed SB. Dengue. *Lancet* 2007; 370:1644-52.
12. Rothman AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *J Clin Invest*. 2004 April 1; 113(7):946-951.
13. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; 29:10-5.
14. Kluger N, Girard C, Guillot B, Bessis D. Efficiency and safety of etanercept after acute hepatitis induced by infliximab for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:332-4.
15. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, et al. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Invest. clín* v.46 n.2 Maracaibo jun. 2005.
16. Parkash O, Almas A, Wasim Jafri SM, Saeed Hamid S, Akhtar J, Alishah H. Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). *BMC Gastroenterology* 2010, 10:43doi:10.1186/1471-230X-10-43.
17. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literatura. *Medicine (Baltimore)* 2008 Nov; 87(6):311-8.
18. Tan FL, Loh DL, Prabhakaran, K. Dengue haemorrhagic fever after living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun; 20(6):1281.
19. Harris VK, Danda D, Murali NS, Das PK, Abraham M, Cherrian AM, et al. Unusual association of Kikuchi's disease and dengue virus infection evolving into systemic lupus erythematosus. *J Indian Med Assoc*. 2000 Jul; 98(7):391-3.
20. de Souza SP, de Moura CGG. Dengue mimicking a lupus flare. *J Clin Rheumatol*. 2010 Jan; 16(1):47-8.
21. de Souza JL, Ferreira Reis AF; Rodrigues de Almeida FC; Lara de Souza A, Abukater M; Gomes Assed Estefan M, et al. Alteration in the erythrocyte sedimentation rate in dengue patients: analysis of 1,398 cases. *Braz J Infect Dis* vol.12 no.6 Salvador Dec. 2008.
22. Centro de control de enfermedades, EE.UU. Dengue y fiebre DH: Información para la salud general. 22 de octubre de 2007.
23. Panpanich, R, Sornchai, P, Kanjanaratanakorn, K. Corticosteroids for treating dengue shock syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003488.
24. Takhampunya R, Ubol S, Houng H-S3, Cameron CE, Padmanabhan R. Inhibition of dengue virus replication by mycophenolic acid and ribavirin. *Gen J Virol* 87 (2006), 1947-1952.