

Artículo de Revisión

Dengue: impacto cardiovascular subestimado?**Dengue: underestimated cardiovascular impact?**

Diego F. Echazarreta

Vicepresidente Federación Argentina de Cardiología. Docente Facultad de Ciencias Médicas UNLP. Centro Médico Capital, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 20 de Marzo de 2024

Aceptado después de revisión

el 4 de Mayo de 2024

www.revistafac.org.arEl autor declara no tener
conflicto de intereses.**Keywords:**Dengue, miocarditis,
pericarditis, vacunas.

RESUMEN

Las infecciones virales pueden afectar directa e indirectamente al sistema cardiovascular, provocando mayor riesgo de eventos en el largo del plazo. Las infecciones virales tropicales emergentes desatendidas, como el virus del dengue (DENV), produce la enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*. La epidemiología del DENV se ha modificado debido al calentamiento global, por lo que se han reportado infecciones en latitudes más altas. Los eventos cardiovasculares mayores (ECVM) en el dengue están asociados con la infección aguda, y son potencialmente prevenibles mediante el reconocimiento precoz del cuadro clínico y la vacunación. El riesgo de padecer alguno de ellos es significativamente mayor en el período de tiempo inmediato después de la infección aguda. Los pacientes con dengue deben ser monitoreados cuidadosamente durante la fase aguda de la enfermedad para garantizar el reconocimiento temprano de los síntomas. La detección temprana del daño miocárdico debe ser un objetivo principal en pacientes con dengue grave, para prevenir el desarrollo de fallo multiorgánico y muerte. La aplicación de imágenes debe guiarse por juicio clínico y los hallazgos del examen físico. Hasta la fecha no existen protocolos guiados por imagen para el diagnóstico y tratamiento personalizado del dengue. Finalmente, se debe insistir en la necesidad de impulsar toda medida de prevención comunitaria que permita realizar un adecuado control de la epidemia, y disminuya la curva ascendente de casos actual y evite la progresión a cuadros clínicos severos.

Dengue: underestimated cardiovascular impact?

ABSTRACT

Viral infections can directly and indirectly affect the cardiovascular system, causing risks of events in the long term. Neglected emerging tropical viral infections, such as dengue virus (DENV) which causes the viral disease transmitted by the *Aedes aegypti*. The epidemiology of DENV has changed due to global warming, so infections have been reported at higher latitudes. Major cardiovascular events (CVMEs) in dengue are associated with acute infection and are potentially preventable through early recognition of the clinical picture and vaccination. The risk of suffering from any of them is significantly higher in the immediate period of time after acute infection. Patients with dengue should be carefully monitored during the acute phase of the disease to ensure early recognition of symptoms. Early detection of myocardial damage should be a primary objective in patients with severe dengue, to prevent the development of multiple organ failure and death. The application of imaging should be guided by clinical judgment and physical examination findings. To date, there are no image-guided protocols for the personalized diagnosis and treatment of dengue. Finally, we must insist on the need to promote any community prevention measure that allows adequate control of the epidemic and reduces the current upward curve of cases and prevents progression to severe clinical conditions.

Palabras clave:Dengue, miocarditis,
pericarditis, vacunas.

En Argentina, el último Boletín Epidemiológico Nacional indicó que desde Julio de 2023 hasta Marzo 2024 se registraron 120.007 casos de dengue, dentro de los cuales, 109.313 no presentaban antecedentes de viaje (autóctonos),

3.917 fueron importados y 6.777 se encontraban en investigación, resultando en una incidencia acumulada a nivel país de 255 casos cada cien mil habitantes. En el mismo período, 248 casos fueron clasificados como dengue grave

(0,20%), y 79 casos fallecidos (69 corresponden al año 2024). De entre estos últimos, 28 presentaban antecedentes de diabetes, obesidad o cardiopatía estructural¹.

Las infecciones virales pueden afectar directa e indirectamente al sistema cardiovascular, provocando mayor riesgo de eventos en el largo del plazo^{2,3,4,5}. Se han reportado muchos virus causantes de eventos cardiovasculares adversos importantes (ECVM), incluida la influenza, el virus del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV), el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, o el SARS-CoV-2⁶.

La infección por influenza se ha asociado con el infarto agudo de miocardio, y existen estudios que han evaluado el efecto de las vacunas contra la influenza y el neumococo, demostrando una reducción del 17 al 36% en eventos cardiovasculares^{7,8}.

En la era moderna, la globalización y el cambio climático plantean nuevos desafíos para la salud pública, como la pandemia de COVID-19, y las infecciones virales tropicales emergentes desatendidas, como el virus del dengue (DENV) de la familia de los *flaviviridae*. Esta última es la enfermedad viral transmitida por mosquitos que se propaga más rápidamente en todo el mundo, y es transmitida por el *Aedes aegypti*. La epidemiología del DENV se ha modificado debido al calentamiento global, por lo que se han reportado infecciones en latitudes más altas⁹. Son escasos los estudios a gran escala sobre la asociación entre ECVM e infección por DENV, aunque se pueden hallar algunos que describen esta asociación en jóvenes y niños de regiones tropicales endémicas, que no pueden ser aplicados en poblaciones en regiones donde la mayoría de los adultos no han recibido inmunidad contra el DENV¹⁰.

En el estudio de Kai-Che Wei y col se correlacionó la presencia de infección por DENV y ECVM, observando su aumento dentro de las dos primeras semanas de infección por DENV⁷. Entre ellos, la miocarditis aguda, el infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca y diferentes tipos de arritmias, son los más frecuentemente referidos por la bibliografía^{4,11,12}. Su mecanismo etiológico es aún complejo y no debidamente comprendido, debiendo considerarse entre ellos la respuesta inmune involucrada del huésped y del propio virus. La infección puede aumentar directa e indirectamente el riesgo global por afectación del sistema cardiovascular, ya que se ha observado antígeno DENV en los tejidos cardíacos, incluidos los cardiomiocitos, células intersticiales del miocardio y células endoteliales¹³. La lesión del endotelio vascular infectado puede alterar su función y su respuesta a diferentes estímulos. En este sentido, se han reportado niños y adolescentes con antecedentes de dengue hemorrágico, acompañados de un aumento del espesor íntima-media carotídeo¹⁴. La respuesta inflamatoria del huésped a la infección a menudo resulta en la liberación de sustancias pro-inflamatorias como citoquinas, junto a la activación de plaquetas, leucocitos y células endoteliales que pueden activar la vía pro-coagulante mientras inhibe las vías anticoagulantes¹⁵. Las citoquinas aumentan la lesión capilar y la

disfunción endotelial, y también puede causar disfunción miocárdica, junto a una alteración de la homeostasis y del calcio intracelular, causando alteraciones eléctricas, en la motilidad y eventualmente ECVM. También la trombosis vascular es una complicación importante de la infección, y puede estar relacionada con la patogénesis de estos eventos relacionados con DENV, como aquellos asociados al SARS-CoV-2, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr o la influenza^{16,17}. Si bien la infección por DENV presenta características hemorrágicas, también se han reportado casos de eventos tromboembólicos, incluido el accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda o de la vena mesentérica^{18,19,20}. La disfunción plaquetaria puede desempeñar un papel crucial en el accidente cerebrovascular isquémico y el miocardio asociado al DENV. Aunque la trombocitopenia es una presentación común de la infección por DENV, también se ha informado de trombocitosis de rebote^{17,21}. La trombocitosis puede aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda e insuficiencia cardíaca congestiva²². Los ECVM parecen aumentar dentro de los 180 días posteriores a la infección por influenza²³.

La forma hemorrágica del dengue es rara y afecta casi exclusivamente pacientes con un episodio previo, lo que sugiere una fisiopatología asociada con una respuesta inmune exacerbada mediada por aumento del FNT, IL-2 y CD8 soluble que sugieren una hiperactivación de células de memoria CD4 y CD8. El resultado de la sobrerrespuesta inmune es una combinación de vasculopatía y coagulopatía de consumo. La diátesis hemorrágica es causada por vasculopatía, trombocitopenia y coagulopatía, que son responsables del sangrado en piel y mucosas. La mayor fragilidad vascular probablemente se deba a la acción directa del virus, que se produciría ya en las fases virémica o febril inicial.

En nuestro país la trombocitopenia se ha presentado en el 18% de los casos, el shock hipovolémico en el 16% y la hipotensión arterial en el 10% de los pacientes fallecidos (n:73)¹.

Los datos de un metaanálisis de 26 artículos (6622 pacientes con infección por dengue) demostraron que la estimación combinada de miocarditis fue del 12,4% (IC del 95%, 8,41-17,08)²⁴. Se observó una mayor prevalencia en los informes de Asia (15,2%) en comparación con los de América Latina (3,6%). Además, la prevalencia combinada de gravedad y mortalidad fue del 34% (IC del 95%, 20,49-49,04) y del 26,44% (IC del 95%, 18,07-35,78), respectivamente. También se observaron tasas de prevalencia significativamente más altas de enfermedades graves en la población pediátrica (52,4%) y estudios con un mayor porcentaje de mujeres (52,1%). Sin embargo, se observaron tasas de mortalidad más altas en la población adulta (34,8%) en comparación con el grupo de edad pediátrica²⁵. Un estudio realizado en Brasil demostró que las manifestaciones de enfermedades cardiovasculares fueron frecuentes (19,7%): las arritmias (bradicardia sinusal 13,8%, 4,9% y extrasístoles ventricu-

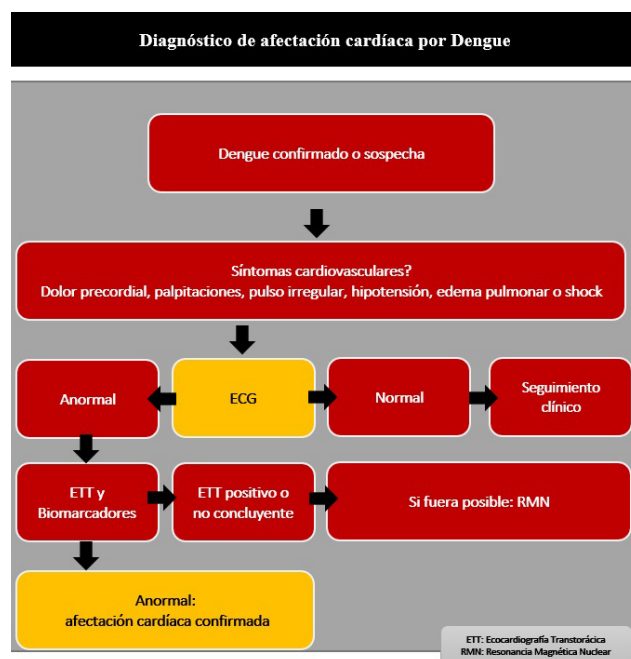


FIGURA 1
Diagnóstico de afectación cardíaca por dengue

lares 4,0%) se observaron con frecuencia si el electrocardiograma se realizaba en forma rutinaria para pacientes infectados por DENV. El 5% de los pacientes con DENV presentaron prolongación del intervalo QTc²⁶. En un brote de DENV en 2005 en Sri Lanka, se encontraron anomalías del ECG en el 62,5% de los pacientes con edad media de 34 años (rango: 12-76) y el 80% de ellos desarrollaron hipotensión transitoria y síndrome de taquicardia-bradicardia sugestivo de disfunción cardíaca grave transitoria²⁷. Estos pueden estar asociados con una morbilidad significativa y con mayor mortalidad si afectan a grupos específicos de pacientes de alto riesgo, como los ancianos o pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes.

Finalmente, la prevalencia de afectación cardiovascular debida al dengue presenta una prevalencia e incidencia menor, por lo que la aplicación indiscriminada de pruebas diagnósticas puede conllevar a conclusiones probablemente erróneas. Pacientes con alteraciones del ECG y aquellos con clínica compatible de insuficiencia cardíaca deberían ser sometidos a un ecocardiograma transtorácico, como así también aquellos en los que se sospechara miocarditis. En este sentido, Araiza-Garayordobil y cols han propuesto un algoritmo para guiar la realización de pruebas de diagnóstico en pacientes con dengue sospechado o confirmado y posible afectación cardiovascular (*Figura 1*).

Reflexiones sobre la terapéutica antiagregantes y anticoagulantes

La decisión de interrumpir o mantener el tratamiento con antiagregantes plaquetarios o con anticoagulantes en pacientes con dengue depende de una adecuada evaluación de los riesgos y los beneficios. Debido a la baja incidencia

del dengue hemorrágico y la dificultad para predecir inicialmente qué pacientes progresarán a la forma hemorrágica de la enfermedad, se han sugerido las siguientes medidas relativas a la interrupción de antitrombóticos en estos escenarios clínicos²⁸:

1. Pacientes con dengue deben evitar el uso de AAS por dos razones: la primera, la posibilidad de desarrollar Síndrome de Reye. Aunque raro, el síndrome de Reye, una enfermedad grave (la encefalopatía asociada con la hepatitis) que puede desencadenarse por el uso de aspirina en pacientes con varios tipos de infecciones virales como varicela, influenza y dengue. Es una condición que afecta principalmente a niños, pero los adultos también pueden ser afectados. La segunda razón es el riesgo de trombocitopenia debido al dengue por el uso concomitante de agentes antiagregantes plaquetarios.
2. Pacientes con dengue y con alto riesgo a corto plazo de trombosis, como aquellos que se han sometido recientemente a una angioplastia coronaria con implantación de stents (1 mes para stents no farmacológicos y 3-6 meses para stents farmacológicos). También en pacientes con prótesis valvulares mecánicas, especialmente en posición mitral o tricúspide, tromboembolismo pulmonar, fibrilación auricular crónica (FAC) o más de una válvula mecánica. Al igual que pacientes con FAC y múltiples factores de riesgo trombótico (pacientes con disfunción ventricular, ancianos, hipertensos, diabéticos, con trastornos valvulares, ACV previo o trombo intracavitario). En éste ultimo grupo la recomendación es mantener el clopidogrel y AAS en aquellos pacientes que ya toman estos agentes, interrumpiendo el uso de warfarina. Se sugiere reintroducir la warfarina después de una semana, y realizar monitorización seriada de plaquetas y coagulograma durante ese mismo lapso. Se debería interrumpir el uso de antiagregantes si el recuento de plaquetas es igual o inferior a 50.000/mm³ o si hay sangrado o shock.
3. Pacientes con dengue y con bajo riesgo a corto plazo de trombosis, como aquellos pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, pacientes que se han sometido a angioplastia coronaria con implantación del stent más de seis meses antes, pacientes con FAC y sin factores de riesgo de trombosis (o sólo un factor de riesgo), y pacientes con prótesis valvulares biológicas, se debería interrumpir el uso de AAS y considerar e interrumpir el clopidogrel y warfarina durante una semana.
4. Pacientes con dengue hemorrágico la recomendación es la interrupción inmediata del uso de todos agentes antitrombóticos.

En conclusión, los ECVm en el dengue están asociados con la infección aguda, y son potencialmente prevenibles

mediante el reconocimiento precoz del cuadro clínico y la vacunación. El riesgo de padecer alguno de ellos es significativamente mayor en el período de tiempo inmediato después de la infección aguda. Los pacientes con dengue deben ser monitoreados cuidadosamente durante la fase aguda de la enfermedad para garantizar el reconocimiento temprano de los síntomas. La detección temprana del daño miocárdico debe ser un objetivo principal en pacientes con dengue grave, para prevenir el desarrollo de fallo multiorgánico y muerte. La principal limitación para lograr este objetivo es que las manifestaciones cardiovasculares son sutiles y pueden confundirse con otras enfermedades. La aplicación de imágenes debe guiarse por juicio clínico y los hallazgos del examen físico. Hasta la fecha no existen protocolos guiados por imagen para el diagnóstico y tratamiento personalizado del dengue. Al igual que otras manifestaciones del dengue, el daño miocárdico es transitorio y puede resolverse espontáneamente en las primeras 48 horas después del inicio de la fiebre. Sin embargo, en algunos casos pueden complicar el curso clínico de la enfermedad y afectar las decisiones respecto de las opciones terapéuticas.

Finalmente, se debe insistir en la necesidad de impulsar toda medida de prevención comunitaria que permita realizar un adecuado control de la epidemia, y disminuya la curva ascendente de casos actual y evite la progresión a cuadros clínicos severos.

BIBLIOGRAFIA

- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Boletín Epidemiológico Nacional N 695 SE 10/. 2024. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recursos/boletin-epidemiologico-nacional-n-695-se-10-2024> Acceso 29 de Mayo de 2024.
- Yip F, Lai B, Yang D. Role of Coxsackievirus B3-Induced Immune Responses in the Transition from Myocarditis to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 7717.
- Aknouk M, Choe S, Osborn H, et al. Recognizing Rare Sequelae of Epstein-Barr Virus Myocarditis Leading to Dilated Cardiomyopathy and Acute Congestive Heart Failure With Multivalvular Regurgitation. *Cureus* 2022; 14: e21504
- Adams CD, Syro D, Llano JF, et al. Myocarditis: an uncommon manifestation of dengue fever infection. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e241569.
- Farias L, Beserra F, Fernandes L, et al. Myocarditis Following Recent Chikungunya and Dengue Virus Coinfection: A Case Report. *Arq Bras Cardiol* 2019; 113: 783 – 786.
- Araiza-Garayordobil D, Garcia-Martinez CE, Burgos LM, et al. Dengue and the heart. *Cardiovasc J Afr* 2021; 32: 276 – 283.
- Wei KC, Sy CL, Wang WH, et al. Major acute cardiovascular events after dengue infection-A population-based observational study. *PLoS Negl Trop Dis* 2022; 16: e0010134.
- Grady CB, Bhattacharjee B, Silva J, et al. Impact of COVID-19 vaccination on symptoms and immune phenotypes in vaccine-naïve individuals with Long COVID. *medRxiv [Preprint]*. 2024 Jan 12:2024.01.11.24300929. doi: 10.1101/2024.01.11.24300929.
- Dantes HG, Manrique-Saide P, Vazquez-Prokopec G, et al. Prevention and control of Aedes transmitted infections in the post-pandemic scenario of COVID-19: challenges and opportunities for the region of the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2020; 115: e200284.
- Rahman MM, Bodrud-Doza M, Shammi M, et al. COVID-19 pandemic, dengue epidemic, and climate change vulnerability in Bangladesh: Scenario assessment for strategic management and policy implications. *Environ Res* 2021;192: 110303.
- Wei KC, Wang WH, Wu CL, et al. Heart failure after dengue infection- a population-based self-controlled case-series study. *Travel Med Infect Dis* 2023; 53: 102589.
- Khan AA, Khan FU, Akhtar SA, et al. Dengue beyond fever-fatal dengue myocarditis and complete heart block: A case report and brief overview of cardiac manifestations of dengue fever. *SAGE Open Med Case Rep* 2023; 11: 2050313X231193983.
- Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, et al. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 238 – 242.
- Versteeg T, Karyanti MR, Septiani W, et al. Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children with a History of Dengue Hemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 100: 630 -634.
- Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, et al. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 335 – 345.
- Lum LH, Chan M, Leo YS. Strategy in managing anticoagulation therapy following prosthetic heart valve replacement in a patient with dengue fever. *Int J Cardiol* 2015; 199: 432 – 434.
- Agarwal A, Sharma S, Airun M. Life-Threatening Thrombo-embolic Events in a Case of Dengue Hemorrhagic Fever. *J Assoc Physicians India* 2016; 64: 87 – 89.
- Li HM, Huang YK, Su YC, et al. Risk of stroke in patients with dengue fever: a population-based cohort study. *CMAJ* 2018; 190: E285 – E290.
- Gonzalez CER, Villamizar JDC, Leon YM,. A perfect storm: acute portal vein thrombosis in a patient with severe dengue and hemorrhagic manifestations-a case report. *Egypt Liver J* 2022; 12: 70.
- Ranasinghe K, Dissanayaka D, Thirumavalavan K. An unusual case of dengue shock syndrome complicated by ilio-femoral deep vein thrombosis; a case report. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 335.
- Trung DT, Thao le TT, Dung NM, et al. Clinical features of dengue in a large Vietnamese cohort: intrinsically lower platelet counts and greater risk for bleeding in adults than children. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1679.
- Vasanthi N, Vairamon PM, Gowtham T, et al. Unusual Presentation of Dengue Fever-Cerebral Venous Thrombosis. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OD09 – 10.
- Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schonheyder HC, et al. Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. *Circulation* 2014; 129: 1387 – 1396.
- Farrukh AM, Ganipineni VDP, Jindal U, et al. Unveiling the Dual Threat: Myocarditis in the Spectrum of Dengue Fever. *Curr Probl Cardiol* 2024; 49: 102029
- Padhi BK, Khatib MN, Gaidhane S, et al. Association of cardiovascular disease with severe dengue: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol* 2024; 49: 102346.
- Kularatne SAM, Rajapakse MM, Ralapanawa U, et al. Heart and liver are infected in fatal cases of dengue: three PCR based case studies. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 681
- Rashid Z, Hussain T, Abdullah SN, et al. Case of steroid refractory dengue myositis responsive to intravenous immunoglobulins. *BMJ Case Rep* 2022; 15: e250963.
- Pesaro AE, D'Amico E, Aranha LF. Dengue: cardiac manifestations and implications in antithrombotic treatment. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89: e12 – 5.