Aminotransferasas y perfil lipídico en pacientes con dengue

>>> Muchos estudios evidencian un incremento de los casos de Dengue que cursan con un cuadro de disfunción hepática, así mismo, las lipoproteínas pueden tener la capacidad de modificar la función de la respuesta inflamatoria alterarando la respuesta inmunitaria del hospedero durante las infecciones, lo que amerita estudios que evalúen estos mecanismo de afección.

>>> AUTORES

(I)TeresaIsabelVéliz-Castron
teresa.veliz@unesum.edu.ec
https://orcid.org/0000-00002-3434-0439

Nereida Josefina Valero-Cedeño
(II)nereida.valero@unesum.edu.echttps://orcid.org/0000-0003-3496-8848

Freddy Javier Villamar-González
(III)frejavigo@hotmail.es
https://orcid.org/0000-0001-6475-6155

Javier Martin Reyes-Baque
(IX)javier.reyes@unesum.edu.ec
https://orcid.org/0000-0003-3670-0036

Karina Maricela Merchán-Villafuerte
(V)karina.merchan@unesum.edu.ec
https://orcid.org/0000-00003-1500-7304

Marcela Pincay-Pilay
(VI)marcela.picay@hotmail.es
https://orcid.org/0000-00001-9730-5481

(I)Doctorado en Ciencias de la Salud. División de Estudios para Graduados, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo-Estado Zulia-Venezuela, Magíster en Micro-biología, Licenciada en Laboratorio Clínico, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí Jipijapa, Ecuador.

(II) Magíster en Biología, Mención Inmunología Básica, PhD. en Inmunología. Licenciada en Bioanálisis, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

(III)Licenciado en Ciencias de la Salud Especialidad Labo-ratorio Clínico, Diploma Superior en Enfermedades Inmuno-deficientes en VIH-SIDA, Laboratorio Clínico del Centro de Salud Jipijapa, Ministerio de Salud Pública, Jipijapa Ecuador.

(IV)Magíster en Investigación Clínica y Epidemiológica, Licenciado en la Especialización de Laboratorio Clínico, Docente en la Carrera de Laboratorio Clínico en la Univer-sidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

(V)Magíster en Bioquímica Clínica, Bioquímica Farmacéutica, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Univer-sidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
(VI)Magíster en Bioquímica, Ingeniera Comercial, Docente de la

Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Pol. Con. (Edición núm. 38) Vol. 4, No 10Octubre 2019, pp. 136-161ISSN: 2550-682X
DOI: 10.23857/pc.v4i10.1162

>>> CORRESPONDENCIA:

Teresa Isabel Véliz Castron
teresa.veliz@unesum.edu.ec
https://orcid.org/0000-00002-3434-0439

>>> RESUMEN

Estudios previos evidencian un incremento de los casos de Dengue que cursan con un cuadro de disfunción hepática, lo que amerita estudios que evalúen el mecanismo de afección hepática en relación al serotipo infectante. Así mismo, las lipoproteínas pueden tener la capacidad de modificar la función de la respuesta inflamatoria y de esta manera alterar la respuesta inmunitaria del hospedero durante las infecciones. Se ha sugerido que una disminución en las concentraciones de C-HDL y C-LDL, así como alteraciones en los niveles de colesterol total y triglicéridos plasmáticos en los pacientes infectados por virus Dengue desarrollan las formas más severas de la enfermedad, sin embargo, no se ha relacionado al serotipo viral infectante.

Palabras clave: Dengue; lipoproteínas; lípidos; colesterol; inmunidad; pacientes.

>>> INTRODUCCIÓN

El dengue (DEN), es una enfermedad viral febril y aguda, causada por virus pertenecientes al género Flavivirus de la familia Flaviviridae (1,2). El virión de los virus dengue (DENV) es una partícula envuelta que contiene un genoma de una cadena

simple de ARN de sentido positivo y tres proteínas estructurales (E, M y C) y siete no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Existen cinco tipos de DENV (DENV-1 al DENV-5), antigénicamente relacionados, de los cuales el DENV-5 solo se ha demostrado en primates no humanos. Estos virus co-circulan en más de 100 países de las regiones tropicales y subtropicales en donde son endémicos (1-3).

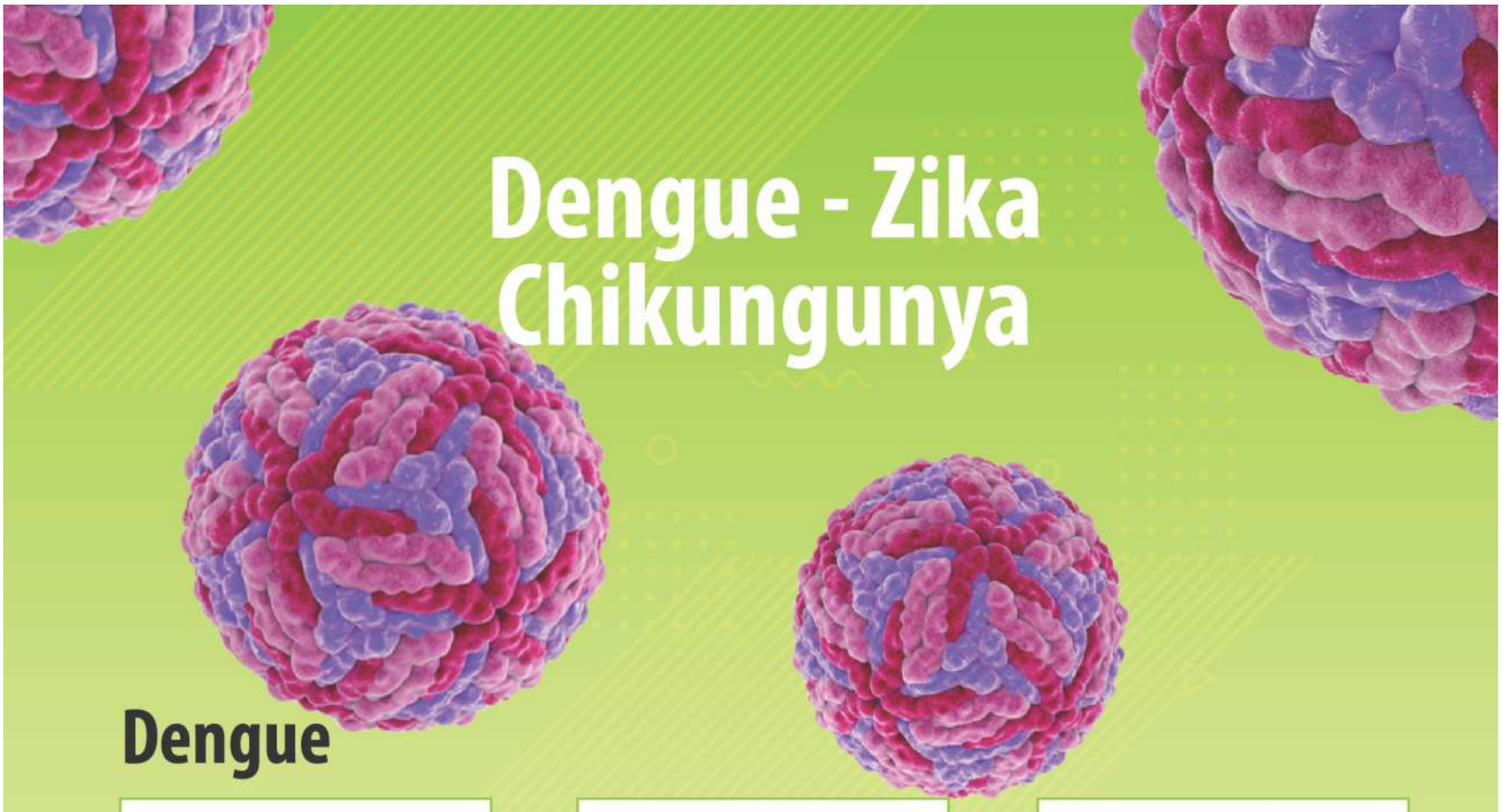
El DEN es la infección por arbovirus con la más alta tasa de incidencia a nivel mundial. Cerca de 100 millones de casos de dengue con signos de alarma (DCSA) y entre 250.000 y 500.000 casos de dengue grave (DG) se registran anualmente (4). En Ecuador, en los últimos cuatro años se han registrado 83.472 casos de DEN. En el año 2017 la tasa de incidencia fue de 67x 100.000 habitantes y una tasa de letalidad de 0,037 y para la semana epidemiológica 7 del año 2018, se han reportado 456 casos confirmados. Los cuatro serotipos del virus han circulado en Ecuador, sin embargo, a partir del 2013, han predominado los serotipos DENV1, 2 y 4. La circulación simultánea de diferentes serotipos en una región podría ser un factor de asociación entre la infección por dengue y la severidad de la enfermedad (5,6).

El inicio de la infección por un virus envuelto se basa en la unión a receptores celulares específicos, seguido por la fusión de la envoltura viral a la membrana plasmática de la célula, que conduce a alteraciones de los lípidos de éstas. Sobre todo, el colesterol que a la fecha se cree que desempeña un papel importante en las diferentes etapas del ciclo viral, incluyendo la entrada del virus a la célula huésped. La infectividad del virus de influenza (7), del virus del moquillo canino (8) y del virus de la hepatitis B (VHB) (9) es sensible al agotamiento de colesterol de la membrana viral, mientras que, el virus de la leucemia murina (10), del Ébola y del virus Marburg (11) son sensibles al agotamiento del colesterol de la membrana celular del huésped. El colesterol de las membranas se requiere para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (12,13), el virus de la gastroenteritis (14,15), el virus de la enfermedad de Borna (16) y los Herpesvirus (17-20); mientras que, la infección por el virus de la estomatitis vesicular, demostró ser independiente del agotamiento del colesterol celular y viral (8, 21). Con respecto al DENV, los resultados sobre la función del colesterol celular para la infección son controvertidos. La entrada de DENV-1 y DENV-2 se encontró independiente del agotamiento de colesterol de la membrana plasmática de células C6/36 de mosquitos (22, 23) así como en células Vero de mono verde africano (25) y en las células endoteliales humanas de tipo ECV304 (26).

Así mismo, las dislipidemias se refieren a un número de desórdenes lipídicos que básicamente incluyen altos niveles en suero de colesterol total, LDL, triglicéridos y bajos niveles de HDL-C. La prevalencia de dislipidemia a nivel mundial varía a través de los grupos poblacionales dependiendo de la raza, edad, factores genéticos, socioeconómicos, culturales y estilo de vida; prevalencia que ha mostrado un aumento con el desarrollo y urbanización de ciudades en el mundo (27). Aguilar-Salinas y col., (28), demostraron una gran variación de los niveles sanguíneos de lípidos en las diferentes poblaciones del mundo, debido a factores genéticos, edad, sexo, raza, hábitos alimentarios, estilo de vida, estatus socio económico, entre otros; por lo que concluyen que es necesario que cada población determine sus propios valores de referencia y no se utilice los realizados en otras latitudes.

En Ecuador, la prevalencia de hipercolesterolemia medida en la población de 10 a 59 años, es el indicador que también se encuentra un aumento progresivo conforme se incrementa la edad. Los valores altos de colesterol total afectan al 24,5%. Entre la segunda y la quinta década, la prevalencia se triplica (17,0% a 51,1%) y entre la tercera y la quinta década es 1,7 veces más (29,9% a 51,1%). El HDL-C bajo afecta al 40,5% de la población de 10 a 59 años, mientras que los valores altos de LDL-C afecta al 20%, con tasas superiores en el rango de edad de 40 a 59 años. La hipertrigliceridemia alcanza al 28,7% del mismo rango de población. Toda esta información conforma un cuadro de dislipidemias alarmante por su dimensión en la población (29).

Estudios transversales han mostrado diferencias en los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos asociados con formas severas de DEN



Dengue - Zika Chikungunya

Dengue

BIO-RAD

- **Platelia Dengue NS1Ag**
  Elisa x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**
  Inmunicromatografía
  Test Rápido x 25 tests

MP Biomedicals

- **MultiSure Dengue IgG,IgA, IgM y NS1Ag**
  Inmunocromatografía
  Test Rápido x 20 tests

NovaTec Immundiagnostica GmbH

- **Dengue IgG**
  Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM**
  Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM captura**
  Elisa x 96 tests

Zika

NovaTec Immundiagnostica GmbH

- **Zika IgM Captura**
  Elisa x 96 tests

Chembio Diagnostic Systems, Inc.

- **DPP Zika IgM/IgG**
  Inmunocromatografía
  Test Rápido x 25 tests

Chikungunya

NovaTec Immundiagnostica GmbH

- **Chikungunya IgG**
  Elisa x 96 tests
- **Chicungunya IgM Captura**
  Elisa x 96 tests

BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

(30). De hecho, se ha descrito que las lipoproteínas desempeñan un papel fisiopatológico en la respuesta inmunitaria del huésped durante la infección severa por dengue (31). Más recientemente Duran y col., (32) demostraron una asociación entre alteraciones del perfil lipídico y la severidad de la infección por DENV, no obstante, no se estableció esta asociación en relación a los serotipos virales causantes de la infección.

Las infecciones por DENV provocan un espectro de enfermedades que varía desde un proceso asintomático, fiebre indiferenciada sin signos de alarma (DSSA) y con signos de alarma (DCSA) hasta dengue grave (DG), presentándose con frecuencia manifestaciones sistémicas debido al marcado tropismo del virus por órganos del sistema monocíticomacrofágico como la médula ósea, bazo, nódulos linfáticos e hígado. En este caso, el DEN puede producir afección en el hígado caracterizada por inflamación y reducción de su capacidad funcional, pudiendo dar lugar a resultados anormales en pruebas de funcionalismo hepático. Diferentes estudios realizados en regiones en las que el dengue es hiperendémico, reportan la presencia de daño hepático en la infección por dengue, específicamente por el DENV-3, con incremento significativo de la alanino aminotransferasa (ALT), con predominio de la aspartato aminotransferasa (AST) y en el examen físico dolor abdominal, ictericia y hepatomegalia, similar a lo encontrado en otras hepatitis causadas por virus hepatotropos clásicos (33, 34).

Existe evidencia directa e indirecta de alteraciones bioquímicas en relación con la gravedad del DEN. Diversos estudios han reportado que los pacientes con DCSA y DG presentan niveles séricos elevados de transaminasas (AST y ALT), amilasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina quinasa (CK); sin embargo, son necesarios estudios que evalúen el mecanismo de afección hepática en relación al serotipo infectante (35-41).

Hasta ahora, es poco lo que se ha reportado en Ecuador en relación a estudios prospectivos de marcadores bioquímicos en las primeras etapas de la infección por los DENVs. Por lo tanto, dada la controversia existente en relación a las alteraciones bioquímicas del perfil lipídico que puede condicionar favorablemente la replicación del virus y fomentar la aparición de las formas clínicas de mayor severidad, se hace oportuno analizar los parámetros séricos de transaminasas (ALT y AST), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), en relación con la severidad clínica de la enfermedad y el tipo viral infectante, considerando que el DENV es uno de los patógenos re-emergentes en Ecuador, país que además refiere una de las casuísticas más elevadas en cuanto a pacientes con dislipidemias se refiere.

Una panorámica general

Salgado y col., (55) han reportado que el compromiso hepático es muy frecuente en la infección por virus Dengue y que enfermedades como la leptospirosis deben ser tenidas en cuenta no sólo en el diagnóstico diferencial del paciente pediátrico febril con compromiso hepático, sino como causa de coinfección en el niño con Dengue en el sur de Colombia.

Larreal y col., (50) en un estudio sobre alteraciones hepáticas en pacientes con Dengue encontraron daño hepático durante el curso de la enfermedad y sugieren que el dengue está involucrado en la disfunción hepática al igual que otros virus hepatotropos.

Valero y col., (53) demostraron un incremento significativo de las concentraciones séricas de aminotransferasas ALT y AST en 60,8% de los pacientes con dengue, con valores similares a los observados en pacientes con hepatitis aguda confirmada por virus B. La elevación de ambas enzimas y la presencia de manifestaciones clínicas hepáticas sugieren una lesión hepatocelular, producto de la infección por virus dengue. Muchas veces la alteración enzimática no se relacionó con manifestaciones clínicas de disfunción hepática.

Duran y col., (54) en un estudio realizado en pacientes con dengue con diferentes grados de severidad, demostraron una correlación positive entre los valores de LDL-C y el contaje plaquetario y una correlación negativa entre las VLDL-C y el contaje plaquetario, por lo que concluyen que las

alteraciones del perfil lipídico encontradas estuvieron relacionadas a la forma grave del dengue.

Bases teóricas

El virus del dengue (DENV) pertenece a la familia Flaviviridae, del género Flavivirus (del latín flavus, amarillo), recibe este nombre por tener como miembro característico de la familia al virus de la fiebre amarilla; antes conocida como arbovirus del grupo B, que incluye 67 virus, de los cuales 29 son patógenos para los humanos. La mayoría son transmitidos por mosquitos o garrapatas, y característicamente no presentan contagio interhumano directo. Está constituido por ARN genómico de sentido positivo, con una cadena sencilla de aproximadamente 10, 7 kb de longitud, son partículas de simetría esférica de 37 a 50 nm de diámetro. Poseen una envoltura lipoproteíca con espigas superficiales cortas y una nucleocápside icosaédrica que contienen la proteína C (cápside).

Los viriones se acumulan en el retículo endoplásmico y son liberados por exocitosis o lisis celular sin gemación. El genoma viral tiene una longitud de 11.000 nucleótidos organizados en un solo y largo marco de lectura abierta que codifica una proteína precursora de gran talla (3.300 aminoácidos). Esta proteína es clivada a posteriori en diez proteínas virales: tres proteínas de estructura y siete proteínas no estructurales. Las proteínas estructurales constituyen la nucleocápside o proteína (C), una proteína asociada a la membrana (M) y una proteína de envoltura (E). Las proteínas no estructurales de los flavivirus se expresan en las células infectadas y constituyen dianas para la producción de anticuerpos, pero también desempeñan un papel en la inmunopatogénesis de la fiebre dengue hemorrágica (1, 2, 42, 43).

Presenta en la naturaleza cinco serotipos antigénicamente relacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) los cuales exhiben secuencias de aminoácidos idénticas en aproximadamente 70%. La infección por alguno de los serotipos no produce inmunidad protectora cruzada, por lo cual la reinfección por otro serotipo es posible y además condicionaría la aparición del dengue hemorrágico. Las cepas aisladas no muestran un comportamiento homogéneo en cuanto a la virulencia y a ciertas características epidemiológicas. Algunos subtipos del serotipo DEN 3 se han asociado con mayor frecuencia al dengue hemorrágico (3). Dentro de cada serotipo de virus Dengue se han reconocido diferentes genotipos, que representan a grupos de virus con una diferencia en sus nucleótidos no mayor al 6%. Algunos datos sugieren que determinados genotipos poseen mayor virulencia y potencial epidémico (44,45,55).

La infección del Dengue constituye un importante problema de salud pública a nivel nacional, donde se ha encontrado que circularon los cuatro serotipos en casi todo el territorio en el Ecuador. Se ha documentado, además, que el DEN en el año 2013, tuvo un comportamiento francamente epidémico para la región de las Américas, con el mayor reporte histórico de casos. En total más de 2.3 millones de casos fueron notificados por los países, con 37.692 casos de DG y 1.280 muertes, para una letalidad promedio del 0,05%, sin tomar en cuenta los casos asintomáticos que ocurren en alrededor del 80% de los individuos afectados por este agente, presentando la forma más benigna de la enfermedad. La incidencia promedio de DEN ha sido de 430,8 x 100 mil habitantes y se ha reportado la circulación de los cuatro serotipos y la circulación simultánea de todos en 11 países y/o territorios (1,2,46-49).

En el año 2014, se habían reportado un total de 275.787 casos de dengue en todo el continente americano con una tasa de incidencia promedio de 52,7 x 100 mil habitantes. La subregión del Cono Sur reportó el mayor número de casos (170.216) e incidencia de DEN (70,2 x 100 mil habitantes), seguido por la subregión Andina con 63.876 casos e incidencia de 62,4 x 100 mil habitantes. Los casos graves de dengue en la región ascienden a 2.494, con el reporte de 63 defunciones, para una letalidad promedio del 0,02%. Los países que han reportado defunciones por DEN han sido: Brasil, República Dominicana, Colombia, Perú, Panamá, Paraguay y El Salvador (5).

El dengue sin signos de alarma (DSSA) representa la forma más benigna de la enfermedad caracterizada por la presencia de signos y síntomas como fiebre náuseas, vómito, erupción, mialgias y artralgias, test del torniquete (+), leucopenia y un signo de alarma. El DCSA se caracteriza por trombocitopenia, hemorragias espontáneas, y pérdida de plasma gradual que puede conducir a DG. Por su parte los casos de DG muestran uno o más de los siguientes hallazgos: escape severo de plasma que lleva al shock (SSD), acumulación de fluidos, insuficiencia respiratoria, hemorragia severa, según evaluación del clínico; daño severo de órgano/s: hígado: alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) ≥1000; SNC: alteración del sensorio, corazón u otros órganos (46). A pesar de su variabilidad clínica, la fase aguda de dengue comienza con fiebre que es indistinguible desde la fase inicial con otras enfermedades infecciosas febriles agudas. Por lo tanto, la infección aguda por dengue es con frecuencia no reconocida hasta la aparición de las formas más graves de la enfermedad. Esta observación conduce a una subestimación de la incidencia real, así como el tratamiento inadecuado o tardío y por ende a un mayor compromiso del estado de salud del paciente (18).

El DENV codifica una glicoproteína no estructural, la NS1, que se asocia con membranas intracelulares y la superficie de las células infectadas. Esta proteína es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso como una proteína monomérica y en un periodo corto se une formando un homodimero. Esta es un resultado de la dimerización o alguna modificación postraduccional. Una vez formado este dímero, la glicoproteína es transportada al aparato de Golgi donde sufre modificaciones y de aquí pasa a la superficie celular, liberándose al medio extracelular. La proteína NS1 es detectable en plasma desde el inicio de la fiebre hasta los primeros días de convalecencia a concentraciones que pueden exceder varias partículas virales por mililitro.

ba bioars

Dificultades globales, soluciones reales

Ensayos PCR, Anticuerpos ELISA y CLIA, Antígenos FIA.
Hisopos, Medios de Transporte y Controles Moleculares.
Extracción Automatizada de Ácidos Nucleicos
para Diagnóstico de
COVID-19

Anatolia geneworks · CerTest BIOTEC · DIA.PRO · QUIDEL · RBC Bioscience · SENTINEL DIAGNOSTICS · vircell MICROBIOLOGISTS

Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina -Tel:+5411 4555 4601
Mail: pl@bioars.com.ar - Web: www.bioars.com.ar

La cantidad de NS1 sérico circulante aparece significativamente más alta en pacientes que desarrollaron fiebre hemorrágica por dengue (FHD), que las que padecieron fiebre dengue (FD), aunque no esté claro si este efecto es una causa directa o una consecuencia de escape del plasma (4).

En los últimos 20 años, se ha evidenciado que los lípidos son moléculas bioactivas importantes que median la cascada de señalización y los eventos de regulación en el interior de la célula. La capacidad de la célula de sintetizar lípidos predispone a un organismo para funcionar como un excelente hospedero, a diferencia de otros que han perdido o carecen de este rasgo. Los virus como parásitos obligados que son, confían exclusivamente su replicación en el hospedero para proporcionar a éstos los lípidos de membrana que son requeridos. Este hecho es especialmente cierto para los virus envueltos que utilizan membranas con lípidos derivados de las células del huésped para facilitar la liberación de las partículas virales por gemación en las células infectadas, así como para infectar nuevas células a través de la fusión de membranas. Los lípidos también forman parte del componente estructural de la partícula viral (46, 55).

Para la mayoría de los virus que se replican en el citoplasma de las células infectadas, los lípidos son esenciales para dicho proceso. Los virus envueltos y no envueltos inducen cambios ultraestructurales extensos en las células infectadas. Las membranas derivadas del hospedero son reorganizadas para proporcionar amplias plataformas que ayudan a ensamblar las partículas virales. Algunas de estas maquinarias son alojadas en compartimentos de membrana especializadas que ayudan a evadir los mecanismos de defensa antiviral del huésped. Estos compartimientos también funcionan para aumentar la concentración local de las moléculas necesarias para una eficiente replicación del ARN viral y el ensamblaje de los viriones (27,50).

Los avances recientes en técnicas de tomografía electrónica han sido fundamentales en proporcionar una perspectiva tridimensional de estas membranas afectadas por los virus. Sin embargo, el costo metabólico para el huésped o vector, la contribución de la biosíntesis de lípidos y el tráfico a la formación de estas fábricas de replicación está aún en sus primeras etapas de investigación. A la fecha sabemos que un perfil lipídico permite verificar los niveles de lípidos en la sangre, evaluando el metabolismo normal o anormal que estas biomoléculas estarían cursando dependiendo del buen control de regulación que la célula disponga y de allí que el mismo da a conocer el riesgo de una persona de padecer enfermedades cardíacas o aterosclerosis (estrechamiento o bloqueo de las arterias) principalmente sin olvidar la amplia regulación que recae sobre las principales vías metabólicas de los lípidos durante la respuesta del sistema inmunitario del hospedero ante un proceso infeccioso (10,12).

Es bien sabido que las dislipidemias son alteraciones metabólicas frecuentes en nuestra región, están comúnmente asociadas a la obesidad, y constituyen un factor de riesgo cardiovascular esencial en el desarrollo de aterosclerosis, teniendo una elevada incidencia en la actualidad y es uno de los focos de acción principales en el control clínico metabólico de la población susceptible, incluyendo individuos aparentemente sanos (21).

Los cambios en el perfil de lipoproteínas durante la infección probablemente son inducidos principalmente por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), las interleucinas (IL) -1, IL-6 e interferones tipo I (IFN). En los pacientes con infecciones bacterianas las lipoproteínas, incluyendo las de muy baja densidad (VLDL), se unen a endotoxinas y de este modo neutralizan los efectos tóxicos de las mismas. Las interacciones entre los microorganismos y los receptores de las lipoproteínas también se producen en las infecciones virales. Algunos virus utilizan el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) para entrar en la célula, lo que implica que las LDL pueden competir con los virus por los receptores celulares expresados sobre la misma. Por lo tanto, niveles altos de LDL pueden ser beneficiosos porque disminuirían el ingreso de virus a las células (54).

>>> CONCLUSIONES

El dengue es una enfermedad viral endémica, que actualmente adquiere cada vez mayor importancia como enfermedad reemergente debido a la cocirculación de serotipos del virus, al incremento en el número de casos y consecuentemente a la expansión de áreas epidémicas y a la aparición de las formas severas de dengue, con infección sistémica diseminada, aparición de signos de alarma y consecuentemente y en un gran porcentaje, daño hepático.

La incidencia en el aumento en niños 0-3 años puede reflejar alta endemia por virus dengue con la adquisición de anticuerpos dengue en una edad temprana. La virulencia aumentada es un factor de riesgo para desarrollar DG en niños independientemente del estado inmunitario previo a la infección. La severidad de la enfermedad se ha documentado asociada a los diferentes serotipos circulantes en una misma área geográfica, como está ocurriendo en Ecuador y otros países de América.

Los lípidos transportados por las lipoproteínas podrían tener la habilidad de modificar la función inflamatoria y la respuesta inmunitaria del huésped durante la infección, lo cual puede conducir a un hipolipidemia en pacientes con enfermedad severa. La presencia de dislipidemias en la población ecuatoriana también podría ser un factor que altere la dinámica de la infección y su severidad. La necesidad de conocer la concentración de las aminotransferasas, y el perfil de lípidos en pacientes infectados por diferentes serotipos del virus Dengue e investigar su correlación con la severidad de la enfermedad, permitirá indagar en el mecanismo fisiopatológico que tienen las grasas en la virulencia de la enfermedad, un campo poco estudiado hasta el momento.

>>> REFERENCIAS

1. Kyle, J.L., Harris, E. 2008. Global spread and persistence of dengue. Annual Review of Microbiology 62, 71–92.
2. Guzmán, M.G., Halstead, S.B., Artsob, H., Buchy, P., Farrar, J., Gubler, D.J., Hunsperger, E., Kroeger, A., Margolis, H.S., Martínez, E., Nathan, M.B., Pelegrino, J.L., Simmons, C., Yoksan, S., Peeling, R.W. 2010. Dengue: a continuing global threat. Nature Reviews Microbiology 8, S7–S16.
3. Normile, D. 2013. Surprising New Dengue Virus Throws A Spanner in Disease Control Efforts. Science; 342:415.
4. Organización Mundial de la Salud. [Fecha de consulta: 19/03/2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf
5. PAHO, Health Information Platform, 2018) disponible en: http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html?showall=&start=1)
6. Ramos-Castañeda J, Barreto dos Santos F, Martìnez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E (2017) Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. PLoS Negl Trop Dis 11(1): e0005224. doi:10.1371/journal.pntd.0005224.
7. Sun, X., Whittaker, G.R. 2003. Role for influenza virus envelope cholesterol in virus entry and infection. Journal of Virology 77, 12543–12551.
8. Imhoff, H., von Messling, V., Herrler, G., Haas, L. 2007. Canine distemper virus infection requires cholesterol in the viral envelope. Journal of Virology 81, 4158–4165.
9. Bremer, C.M., Bung, C., Kott, N., Hardt, M., Glebe, D. 2009. Hepatitis B virus infection is dependent on cholesterol in the viral envelope. Cellular Microbiology 11, 249–260.
10. Lu, X., Xiong, Y., Silver, J. 2002. Asymmetric requirement for cholesterol in receptorbearing but not envelope-bearing membranes for fusion mediated by ecotropic murine leukemia virus. Journal of Virology 76, 6701–6709.
11. Bavari, S., Bosio, C.M., Wiegand, E., Ruthel, G., Will, A.B., Geisbert, T.W., Hevey, M., Schmaljohn, C., Schmaljohn, A., Aman, M.J. 2002. Lipid raft microdomains: agateway for compartmentalized trafficking of Ebola and Marburg viruses. Journal of Experimental Medicine 195, 593–602.
12. Liao, Z., Cimakasky, L.M., Hampton, R., Nguyen, D.H., Hildreth, J.E. 2001. Lipid rafts and HIV pathogenesis: host membrane cholesterol is required for infection by HIV type 1. AIDS Research and Human Retroviruses 17, 1009–1019.
13. Graham, D.R., Chertova, E., Hilburn, J.M., Arthur, L.O., Hildreth, J.E. 2003. Cholesterol depletion of human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus with beta-cyclodextrin inactivates and

MEGANALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

● Serología
● Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
● Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsionantes ● Inmunosupresores

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●
Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día ●

FUNDADO POR 194 BIOQUÍMICOS
22 AÑOS

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar
Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4412355/65 | gerencia@analizar-lab.com.ar

permeabilizes the virions: evidence for virion-associated lipid rafts. Journal of Virology 77, 8237–8248.
14. Ren, X., Glende, J., Yin, J., Schwegmann-Wessels, C., Herrler, G. 2008. Importance of cholesterol for infection of cells by transmissible gastroenteritis virus. Virus Research 137, 220–224.
15. Yin, J., Glende, J., Schwegmann-Wessels, C., Enjuanes, L., Herrler, G., Ren, X. 2010. Cholesterol is important for a post-adsorption step in the entry process of transmisible gastroenteritis virus. Antiviral Research 88, 311–316.
16. Clemente, R., de Parseval, A., Perez, M., de la Torre, J.C. 2009. Borna disease virus requires cholesterol in both cellular membrane and viral envelope for efficient virus entry. Journal of Virology 83, 2655–2662.
17. Bender, F.C., Whitbeck, J.C., Ponce, D.L., Lou, H., Eisenberg, R.J., Cohen, G.H. 2003. Specific association of glycoprotein B with lipid rafts during herpes simplex virus entry. Journal of Virology 77, 9542–9552.
18. Desplanques, A.S., Nauwynck, N.J., Vercauteren, D. Geens, T., Favoreel, H.W. 2008. Plasma membrane cholesterol is required for efficient pseudorabies virus entry. Virology 376, 339–345.
19. Desplanques, A.S., Pontes, M., De Corte, N., Verheyen, N., Nauwynck, N.J. Vercauteren, D., Favoreel, H.W. 2010. Cholesterol depletion affects infectivity and stability of pseudorabies virus. Virus Research 152, 180–183.
20. Hambleton, S., Steinberg, S.P., Gershon, M.D., Gershon, A.A. 2007. Cholesterol dependence of varicella-zoster virion entry into target cells. Journal of Virology 81, 7548–7558.
21. Thorp, E.B., Gallagher, T.M. 2004. Requirements for CEACAMs and cholesterol during murine coronavirus cell entry. Journal of Virology 78, 2682–2692.
22. Acosta, E.G., Castilla, V., Damonte, E.B. 2008. Functional entry of dengue virus into Aedes albopictus mosquito cells is dependent on clathrin-mediated endocitosis. Journal of General Virology 89, 474–484.
23. Acosta, E.G., Castilla, V., Damonte, E.B. 2011. Infectious dengue-1 virus entry into mosquito C6/36 cells. Virus Research 160, 173–179.
24. Mosso, C, Galván-Mendoza, I.J, Ludert, J.E, del Angel, R.M. 2008. Endocytic pathway followed by dengue virus to infect the mosquito cell line C6/36 HT. Virology 378, 193–199.
25. Acosta, E.G., Castilla, V., Damonte, E.B. 2009. Alternative infectious entry pathways for dengue virus serotypes into mammalian cells. Cellular Microbiology 11, 1533–1549.
26. Peng, T., Wang, J.L., Chen, W., Zhang, J.L., Gao, N., Chen, Z.T., Xu, X.F., Fan, D.Y., An, J. 2009. Entry of dengue virus serotype 2 into ECV304 cells depends on clathrindependent endocytosis, but not on caveolae-dependent endocytosis. Canadian Journal of Microbiology 55, 139–145.
27. İlhan ÇETİN, Beytullah YILDIRIM, Şemsettin ŞAHİN, İdris ŞAHİN, İlker ETİKAN. Serum lipid and lipoprotein levels, dyslipidemia prevalence, and the factors that influence these parameters in a Turkish population living in the province of Toka. Turk J Med Sci. 2010; 40 (5): 771-782.
28. Aguilar Salinas C, Francisco Javier Gómez Pérez,* Israel Lerman Garber, Cuauhtémoc Vázquez Chávez, Óscar Pérez Méndez, Carlos Posadas Romero. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 12, No. 1 Enero-Marzo 2004 pp 7-41.
29. Freire W. La Nueva Situación Epidemiológica en el Ecuador. Revista Informativa OPS/OMS Edición 32, 2014.
30. Ray G, Kumar V, Kapoor AK, Dutta AK, Batra S, 1999. Status of antioxidants and other biochemical abnormalities in children with dengue fever. J Trop Pediatr 45: 4–7.
31. Feingold KR, Hardardottir I, Grunfeld C. 1998. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. Z Ernahrungswiss 37(Suppl 1):66–74.
32. Durán A, Bermúdez J, Maldonado MB, Ochoa E, Alcocer S, Levy A, Márquez A, Bermúdez I, Gómez M, Gotera J, Valero N. 2012. Incidencia y circulación del virus dengue en el Estado Zulia, Venezuela (2009-2010). Revista Ciencia 20(1):22-32.
33. Alvarez ME, Ramirez-Ronda CH. 1985. Dengue and hepatic failure. Am J Med 79: 670-674.
34. Torres MC, Mujica AA, Valero, N. Castillo, J, Mosquera, J, Pons, H. Dengue nonstructural protein-1 is not associated to circulating levels of IL-17, PCR and complement in children with acute dengue. J Clin Virol.2013; 56; 199-206.
35. Krippner R, Hanish G, Kretschmer H. 1990. Dengue fever with hemorrhagic manifestations after a stay in Thailand. Dtsch Med Wochenschr 115: 858–862.
36. Wang X, Diaz A, Hao L, Gancarz B, den Boon JA, Ahlquist P. 2011. Intersection of the multivesicular body pathway and lipid homeostasis in RNA replication by a positive-strand RNA virus. J Virol 85: 5494–50.
37. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. 1992. Liver biochemical tests and dengue fever. Am J Trop Med Hyg 47: 265–270.
38. Monath TP. 1997. Early indicators in acute dengue infection. Lancet 350: 1719–1720.
39. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. 1997. The impact of dengue hemorrhagic fever on liver function. Res Virol 148: 273–277.
40. Alvisi G, Madan V, Bartenschlager R. 2011. Hepatitis C virus and host cell lipids: an intimate connection. RNA Biol 8: 258–6.
41. Larreal Y, Espina LM, Andrade E, Cuevas Y, Mendoza A, Montiel M, Levy A, Valero N. 2012. Pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con infección viral aguda. Acta bioquím. clín. latinoam. vol.46, n.1, pp. 38-46.
42. Gaceta Epidemiológica del año 2017. SIVEALERTA SE 52. Ministerio de Salud Publica, Ecuador.
43. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, 3rd edn. 2009. World Health Organization, Geneva. http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf
44. CDC Zika laboratory guidance and testing algorithm may be found on CDC's website: http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html
45. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1992 Mar; 30(3):545-51.
46. Friedewald WT, Levi, RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18:499-502.
47. The National Cholesterol Education Program. NCEP 2001. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf
48. Suvarna J.C, Rane P.P. 2009. Serum lipid profile: a predictor of clinical outcome in dengue infection. Tropical Medicine and International Health. volume 14 no 5 pp 576–585
49. Iribarren, C., Jacobs, DR., Sidney, S., Feingold, KR. 1998. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of Infectious diseases. Epidemiology and Infection; 121: 335-347.
50. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina L, Arias J, Meleán E, Añez G, Atencio R. 2005. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. Invest Clín; 46: 169-78.
51. Spencer CM, Schafer XL, Moorman NJ, Munger J. 2011. Human cytomegalovirus induces the activity and expression of acetyl-coenzyme A carboxylase, a fatty acid biosynthetic enzyme whose inhibition attenuates viral replication. J Virol 85: 5814–24.
52. Palmira Pramparo, Carlos Boissonnet, Herman Schargrodsky, por los Investigadores del estudio CARMELA. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. Revista Argentina de Cardiología / Vol 79 N° 4 / Julio-Agosto 201.
53. Valero N, Reyes I, Larreal Y, Maldonado M. Aminotransferasas séricas en pacientes con Dengue tipo 3. Rev Méd Chile 2007; 135: 1304-1312.
54. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, Valero N. Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. Arch Virol. 2015;160(7):1687-92. doi: 10.1007/s00705-015-2433-z.
55. Salgado D, Acosta Ortiz H, Bayona Ospina M, Rodríguez Rodríguez J, Narváez C, Villar Centeno L, Zabaleta Salazar T. Compromiso Hepático por dengue en niños de Huila, Colombia. Rev. salud pública, Volumen 14, Número 6, p. 978-988, 2012. ISSN electrónico 2539-3596. ISSN impreso 0124-0064.

MONTEBIO

SOLUCIÓN TOTAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19

STANDARD Q

PROXIMAMENTE!

STANDARD Q COVID-19 Ag Test: Es un inmunoensayo cromatográfico diseñado para la detección cualitativa de antígenos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo: 15-30 minutos
- Sensibilidad: 96.52% (111/115, 95% CI 91.33 – 99.04%)
- Especificidad: 99.68% (310/311, 95% 98.22 – 99.99%)
- Muestra: Hisopado nasofaríngeo
- Adecuado para pruebas en el punto de atención. Sin necesidad de equipo adicional
- Presentación: 25 test x kit
- Buffer inactivante viral certificado

STANDARD Q COVID-19 IgM/IgG Combo Test: Es un inmunoensayo cromatográfico diseñado para la detección cualitativa de IgM e IgG específicas para SARS-CoV-2.

- Tiempo: 10-15 minutos
- Sensibilidad: 96.94%
- Especificidad: 95.74%
- Muestra: sangre entera (20 ul) - suero/plasma (10 ul)
- Adecuado para pruebas en el punto de atención. Sin necesidad de equipo adicional
- Presentación: 40 test x kit (en un mismo cassette)

STANDARD F

Los **Analizadores STANDARD F** son sistemas de inmunoensayo fluorescentes cualitativos y cuantitativos diseñados para la medición fácil y fiable de diversos parámetros. La línea STANDARD F ofrece 3 modelos diferentes que pueden ser utilizados en función de su flujo de trabajo.

PROXIMAMENTE!

STANDARD F COVID-19 Ag FIA: Es un inmunoensayo fluorescente para la detección semicuantitativa con Cut off index de antígenos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo de espera: menos de 30 mins
- Tipo de muestra: Hisopado nasofaríngeo
- T° de almacenamiento: 2-30°C
- Inmunoensayo Fluorescente (Europio)
- Mayor sensibilidad que un Test rápido
- Equipo necesario: Versatilidad. F2400 (70 test/hora), F200, F100
- Presentación: 25 Tests/kit
- Buffer inactivante viral certificado

PROXIMAMENTE!

STANDARD F COVID-19 IgG/IgM Combo FIA: Es un inmunoensayo fluorescente para la detección semicuantitativa con Cut off index de anticuerpos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo de espera: menos de 30 mins
- Tipo de muestra: Sangre entera / Suero / Plasma
- T° de almacenamiento: 2-30°C
- Inmunoensayo Fluorescente (Europio)
- Mayor sensibilidad que un Test rápido
- Equipo necesario: Versatilidad. F2400 (70 test/hora), F200, F100
- Presentación: 40 Tests/kit

STANDARD M

- **nCoV Real-Time Detection kit:** Detección e identificación de ácidos nucleicos del nuevo coronavirus (2019-nCoV) en muestras de hisopados nasofaríngeos y de fauces.
- Compatible con equipos Lightcycler 480 (Roche), CFX96 DX System (Bio-rad), Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR (Thermo Fisher Scientific).
- Presentación: 96 Test / Kit.

MONTEBIO

Oficina y Depósito: Vera 575 (Capital Federal) | **Tel/FAX:** (+54 11) 4858-0636 (Rotativas)
info@montebio.com.ar | **www.montebio.com.ar**