

## Actividad en suero de CK y CK-MB en pacientes con infección por el virus dengue

### Serum activity of CK and CK-MB in patients with dengue virus infection

Ivony Y. Agudelo-Salas, Nini Quinceno, Juliana Duque,  
Irene Bosch y Berta N. Restrepo

Recibido 22 agosto 2014 / Enviado para modificación 27 noviembre 2016 / Aceptado 12 mayo 2017

#### RESUMEN

IA: Bs.C. M. Sc. Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, Sabaneta, Colombia. [iyagudelo@ces.edu.co](mailto:iyagudelo@ces.edu.co)  
NQ: Bs.C. Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. Medellín, Colombia. [janaqv2486@hotmail.com](mailto:janaqv2486@hotmail.com)  
JD: MD. Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, Sabaneta, Colombia. [duquejuly@yahoo.com](mailto:duquejuly@yahoo.com)  
IB: MD. Ph. D. Massachusetts Institute of Technology. Massachusetts, USA. Irene. [bosch@umassmed.edu](mailto:bosch@umassmed.edu)  
BR: MD. M. Sc. Instituto Colombiano de Medicina Tropical- Universidad CES, Sabaneta, Colombia. [brestrepo@ces.edu.co](mailto:brestrepo@ces.edu.co)

**Objetivo** Determinar la actividad en suero de CK y CK-MB en pacientes con dengue. **Métodos** Se realizó un estudio de corte en el Departamento de Antioquia. La población de estudio estuvo constituida por 54 pacientes con diagnóstico de dengue y por 10 controles sanos. A todos los participantes se les tomó muestra de suero para confirmar la infección por dengue y para hacer la medición de la actividad de CK y CK-MB.

**Resultados** La mediana de la edad de los casos de dengue fue 18 años y la de los controles fue 28,5 años. La mitad de los pacientes con dengue (50,9 %) y ninguno del grupo control presentaron CK-MB elevada. Ningún paciente presentó miocarditis, sin embargo, se observó CK-MB elevada en 33,3 %, 44,4 % y 40 % de los casos con bradicardia, taquicardia e hipotensión respectivamente. En 29,6 % de los pacientes con dengue se detectó CK elevada, en contraste con 10 % en el grupo control. Se observó actividad de CK en pacientes con dengue con presencia de síntomas como vómito, hematemesis y dolor abdominal, 87,5 %, 60 % y 50 % respectivamente.

**Conclusiones** En este estudio ningún paciente con dengue presentó cardiopatía o miocarditis, sin embargo, el hecho de encontrar mayor frecuencia de CK y CK-MB elevadas en los pacientes con dengue con respecto al grupo control, sugiere compromiso del músculo estriado y cardíaco en este grupo. Por esta razón sería pertinente el monitoreo de estas enzimas en pacientes con dengue como parte de la evolución de la enfermedad.

**Palabras Clave:** Dengue, creatina (*fuentes: DeCS, BIREME*).

#### ABSTRACT

**Objective** To determine the serum activity of CK and CK-MB in patients with dengue infection.

**Methods** A cross section study was conducted in the State of Antioquia, Colombia. The study population consisted in 54 patients with diagnosis of dengue infection and 10 healthy controls. A blood sample was taken from all participants to confirm dengue infection and to measure the activity of CK and CK-MB.

**Results** The median age of dengue cases was 18 years and the median age of healthy controls was 28.5 years. Half of dengue patients (50.9 %) had elevated levels of CK-MB, in contrast with the healthy controls in which none presented increase of this enzyme. No patient presented myocarditis; however, elevated CK-MB was observed in 33.3 %, 44.4 % and 40 % of cases with bradycardia, tachycardia and hypotension respectively. In 29.6 % of the dengue patients, high level of CK was detected, in contrast to 10 % in the control group. Activity of CK elevated was observed in dengue patients with symptoms such as vomiting, hematemesis and abdominal pain, 87.5 %, 60 % and 50 %, respectively.

**Conclusions** In this study, no patient with dengue infection had heart disease or myocarditis; however, the finding of a higher frequency of elevated level CK and CK-MB in the dengue patients compared to the control group suggests the involvement of the striated muscle and of the cardiac muscle in this group. For this reason, the monitoring of these enzymes should be considered as part of the monitoring of patients with dengue.

**Key Words:** Dengue, creatine (source: MeSH, NLM).

El dengue es una enfermedad febril aguda producida por los cuatro serotipos del virus del dengue, los cuales son transmitidos por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Se estima que al año se presentan 390 millones de infecciones en el mundo. (1). En Colombia durante el 2010 se reportaron 157 152 casos, de los cuales 9 482 eran dengue grave (2).

El dengue puede cursar en forma asintomática y subclínica, hasta cuadros clínicos graves con compromiso de órganos que aumentan la morbi-mortalidad (3). Unos de los órganos afectados es el corazón (4-7) y el músculo estriado. (8 y 9).

La creatincinasa (CK) es una enzima presente en varios tejidos con predominio en el músculo cardíaco y estriado y en menor concentración en cerebro, tracto gastrointestinal y genitourinario. Se distinguen tres isoenzimas: CKBB, CK-MB y CK-MM. La medición de CK se emplea en el diagnóstico de lesiones cardíacas como infarto agudo de miocardio y en enfermedades inflamatorias del músculo esquelético (10,11). En pacientes con diagnóstico de miocarditis causada por el virus del dengue, se ha observado elevación de CK-MB (5), en contraste con otros autores que describen niveles normales de esta enzima (12). En pacientes con miositis por dengue se ha observado niveles elevados de CK (9) y para algunos autores la medición de esta enzima es un indicador temprano de la severidad de la infección por este virus (13).

Por lo anterior, se propuso este estudio, con el objetivo de medir los niveles séricos de la enzima CK total y la isoenzima CK-MB en pacientes diagnosticados con infección por virus dengue comparado con un grupo de pacientes sanos, con el propósito de evaluar en forma indirecta el posible compromiso del músculo cardíaco y estriado producido por esta infección viral, lo cual es un aporte al conocimiento de marcadores de severidad de esta infección.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte, entre septiembre de 2010 a enero de 2013, en el Departamento de Antioquia, Colombia. La población de estudio estuvo conformada por 54 pacientes con dengue que cumplían con la definición de caso de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3) y 10 controles aparentemente sanos.

Los casos de dengue fueron captados en Instituciones de Salud, a través de la vigilancia de síndrome febril de 7 días o menos de evolución, con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias y erupción. Los controles fueron captados en

la población general del Área Metropolitana de Medellín. Los pacientes con diagnóstico de infección bacteriana o parasitaria fueron excluidos del estudio.

Toma de muestra. A todos los participantes les fue tomada una muestra de 5 a 7 ml de sangre en tubos estériles sin anticoagulante, marca VACUETTE®. Las muestras fueron transportadas en forma inmediata al Instituto Colombiano de Medicina Tropical/Universidad-CES, conservando la cadena de frío. Las muestras se procesaron antes de dos horas de haber sido tomada la muestra.

Pruebas de laboratorio. 1) El diagnóstico de dengue se hizo por detección de anticuerpos IgM contra el virus del dengue o por la presencia del antígeno NS1 en la muestra de sangre. Los anticuerpos IgM fueron medidos utilizando los siguientes estuches comerciales: Panbio® Dengue Duo Cassette (Panbio - Brisbane, Australia), Hexagon Dengue (HUMAN Diagnostics Wiesbaden, Germany) y Dengue DUO Rapid Test (Standard Diagnostics, South Korea). La infección secundaria fue determinada mediante la detección de anticuerpos IgG contra el virus del dengue, utilizando las pruebas antes descritas. El procesamiento se hizo siguiendo los protocolos de los fabricantes. 2) Los niveles en suero de la actividad total de la enzima CK se hizo utilizando dos estuches comerciales: CKL Creatine Kinase Cobas® Roche Diagnostics GmbH (Indianapolis, USA) y CK SL ELitech (Francia). Los valores de referencia del primer estuche para individuos sanos son 39-308 U/L en hombres y 26-192 U/L en mujeres. Para el segundo estuche el valor de referencia es 20-145 U/L. Ambos estuches proporcionan información cuantitativa de la enzima en suero. La medición en suero de la actividad de la creatincinasa isoenzima MB (CK-MB) se hizo utilizando dos estuches comerciales: CKMBL Creatine Kinase Cobas® Roche Diagnostics GmbH (Indianapolis, USA) y por CK-MB SL ELitech (Francia). El valor de referencia de ambos estuches es menor de 25 U/L.

Definición de casos. Paciente con dengue positivo por laboratorio, fue un caso con síndrome febril en el cual se detectó la presencia de anticuerpos IgM contra el virus del dengue o la presencia de antígeno NS1. Infección secundaria fueron los casos de dengue confirmados por laboratorio, en los cuales fueron detectados anticuerpos IgG contra el virus del dengue en la muestra de sangre. La forma clínica del dengue se determinó acorde a los criterios establecidos por la OMS (3). Se consideró Control a un individuo aparentemente sano.

Análisis estadístico. La base de datos fue realizada en Microsoft Office Excel 2007. El análisis estadístico fue realizado en SPSS (SPSS®, versión 18, Inc.01., Chicago,

ILL). A las variables cuantitativas se les calculó mediana y rango. A las variables cualitativas se les calcularon medidas de frecuencia absoluta y relativa. Las diferencias de las variables cualitativas entre grupos fueron realizadas mediante la prueba Chi cuadrado. La significancia estadística aceptada fue un valor de  $p < 0,05$ .

Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES.

## RESULTADOS

Características demográficas de los participantes Fueron captados 54 pacientes con diagnóstico de dengue confirmado por laboratorio, con una mediana de edad de 18 años (rango = 1 a 89). La mitad de los casos eran mujeres. La mediana de la edad de los controles fue 28,5 años (rango = 19 a 43), 70 % eran mujeres (Tabla 1).

Aspectos clínicos y de laboratorio de los pacientes con dengue Fueron clasificados como dengue sin signos de alarma (DSSA) 22,2 % [12/54] de los pacientes; 70,4 % [38] como dengue con signos de alarma (DCSA) y 7,4 % [4] fueron dengue grave (DG). Para el análisis de los datos se definieron dos grupos, uno conformado por los casos de DSSA y otro conformado por los casos de DCSA más los casos de DG (DCSA+DG). Esta agrupación se hizo por el escaso número de pacientes con DG (Tabla 1).

La frecuencia de las dos formas clínicas fue semejante en ambos sexos. La proporción de casos de DCSA+DG fue mayor en el grupo de 15 o más años (86,7 % vs. 66,7 %,  $p=0,079$ ). Se observó mayor frecuencia de infección primaria en los casos de DCSA+DG ( $p=0,008$ ) (Tabla 1).

Los signos y síntomas clínicos generales con frecuencias mayores de 70 % fueron escalofrío, astenia, mial-

gias, artralgias, dolor retroocular, anorexia y erupción. La manifestación hemorrágica más frecuente fue petequias. Los signos de extravasación más reportados fueron hemoconcentración, 36,8 % y edemas, 20,4 %. Se observó trombocitopenia y leucopenia en 61,1 % y 59,3 % de los pacientes (Tabla 2). Las transaminasas glutámico oxalacético (TGO) y glutámico pirúvico (TGP), estuvieron por encima de 150 UI/L en 38,5 % y en 29,2 % de los casos respectivamente. Fueron hospitalizados 62,9 % de los pacientes. Ninguno falleció.

Los cuatro pacientes con dengue grave se describen a continuación. Un hombre de 18 años presentó hepatitis, el nivel de TGO fue mayor de 1 000 UI/L y de bilirrubina fue 0,68 mg/ml. Una mujer de 14 años desarrolló derrame pleural derecho, atelectasia derecha, ascitis y hepatopatía. El nivel de TGO fue 674 UI/L y la bilirrubina fue 1,29 mg/ml. Otra mujer de 24 años presentó colecistitis acalculosa, derrame pleural bilateral y neumonía y otra paciente de 33 años de edad presentó esteatosis hepática, colecistitis acalculosa y ascitis.

### Actividad en suero de CK y CK-MB según formas clínicas, tipo de infección, signos clínicos y hallazgos de laboratorio

Actividad de CK. En 29,6 % de los pacientes con dengue (Tabla 3) y en 10 % del grupo control se observó presencia de CK elevada. En hombres la proporción de CK elevada fue más frecuente que en mujeres (33,3 % vs. 25,9 %) y en el grupo  $\geq 15$  años que en el menor de 15 años (30,0 % vs. 29,2 %). La proporción de casos con CK elevada fue mayor en el grupo con DSSA que aquellos con DCSA+DG (33,3 % vs. 28,6 %) y en los pacientes con infección primaria que con infección secundaria (35,7 % vs. 23,1 %). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa (Tabla 3).

**Tabla 1.** Características demográficas, formas clínicas y tipo de infección en pacientes con dengue. Antioquia, Colombia

Características	DSSA <sup>a</sup>	DCSA <sup>b</sup> +DG <sup>c</sup>	Valor p	Total n=54	Valor p			
<b>Sexo, n (%)</b>								
Masculino	6	22,2	21	77,8	27	50,0		
Femenino	6	22,2	21	77,8	100	27	50,0	0,847
Total	12	22,2	42	77,8	54	100,0		
<b>Edad (años)</b>								
Mediana (Rango)	14	(2-59)	19,5	(1-89)	0,211	18	(1-89)	
<b>Grupos de edad n (%)</b>								
<15 años	8	33,3	16	66,7	0,079	24	44,4	0,335
$\geq 15$ años	4	13,3	26	86,7		30	55,6	
<b>Tipo de infección, n (%)</b>								
Primaria	2	7,1	26	92,9	0,008	28	51,9	0,847
Secundaria	10	38,5	16	61,5		26	48,1	

<sup>a</sup> Dengue sin signos de alarma. <sup>b</sup> Dengue con signos de alarma. <sup>c</sup> Dengue grave

**Tabla 2.** Frecuencia de la actividad en suero de CK y CK-MB según signos y síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio en pacientes con dengue. Antioquia, Colombia

Signos y síntomas	CK <sup>a</sup>				CK-MB <sup>b</sup>				Total	
	Elevada		Normal		Elevada		Normal		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>Generales</b>										
Mialgias	14	31,1	31	68,9	20	44,4	25	55,6	45	83,3
Artralgias	13	30,2	30	69,8	19	44,2	24	55,8	43	79,6
Cefalea	10	30,3	23	69,7	14	42,4	19	57,6	33	61,1
Dolor retro ocular	11	28,2	28	71,8	18	46,2	21	53,8	39	72,2
Astenia	14	29,8	33	70,2	23	48,9	24	51,1	47	87,0
Escalofrío	11	22,9	37	77,1	21	43,8	27	56,3	48	88,9
Mareo o lipotimia	6	20,0	24	80,0	9	30,0	21	70,0	30	55,6
<b>Gastrointestinal</b>										
Anorexia	11	26,8	30	73,2	20	48,8	21	51,2	41	75,9
Vómitos frecuentes	7	87,5	1	12,5	3	37,5	5	62,5	8	14,8
Dolor abdominal	13	35,1	24	64,9	19	51,4	18	48,6	37	68,5
Dolor abdominal intenso/persistente	2	50,0	2	50,0	3	75,0	1	25,0	4	7,4
Diarrea	9	30,0	21	70,0	15	50,0	15	50,0	30	55,6
Hepatomegalia	0	0,0	4	100,0	2	50,0	2	50,0	4	7,4
Esplenomegalia	0	0,0	2	100,0	1	50,0	1	50,0	2	3,7
Ictericia	1	20,0	4	80,0	2	40,0	3	60,0	5	9,3
<b>Respiratorio</b>										
Congestión nasal/faríngea	7	33,3	14	66,7	10	47,6	11	52,4	21	38,9
Dolor de garganta	5	23,8	16	76,2	10	47,6	11	52,4	21	38,9
<b>Cardíacos</b>										
Arritmia	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100	1	1,9
Miocardopatía	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100	1	1,9
<b>Dermatológicos</b>										
Erupción	13	31,7	28	68,3	21	51,2	20	48,8	41	75,9
<b>Neurológicos</b>										
Convulsión	0	0,0	2	100,0	1	50,0	1	50,0	2	3,7
Letargia	6	27,3	16	72,7	11	50,0	11	50,0	22	40,7
Irritabilidad	6	30,0	14	70,0	11	55,0	9	45,0	20	37,0
<b>Hepáticos</b>										
Hepatitis	1	14,3	6	85,7	3	42,9	4	57,1	7	13,0
<b>Extravasación</b>										
Derrame pleural	0	0,0	4	100,0	2	50,0	2	50,0	4	7,4
Ascitis	1	16,7	5	83,3	4	66,7	2	33,3	6	11,1
Edemas cara/extremidades/anasarca	3	21,4	11	78,6	6	46,2	7	53,8	14	20,4
Hemoconcentración <sup>c</sup>	4	28,6	10	71,4	8	57,1	6	42,9	14	36,8
<b>Signos hemorragia</b>										
Petequias	11	33,3	22	66,7	16	48,5	17	51,5	33	61,1
Púrpura/ Equimosis	3	50,0	3	50,0	4	66,7	2	33,3	6	11,1
Epistaxis	1	8,3	11	91,7	3	25,0	9	75,0	12	22,2
Hemorragia gingival	2	16,7	10	83,3	5	41,7	7	58,3	12	22,2
Hematemesis	3	60,0	2	40,0	3	60,0	2	40,0	5	9,3
Melenas	1	20,0	4	80,0	3	60,0	2	40,0	5	9,3
Hematuria	2	22,2	7	77,8	4	44,4	5	55,6	9	16,7
<b>Otros hallazgos clínicos y laboratorio</b>										
Bradicardia <sup>d</sup>	0	0,0	6	100,0	2	33,3	4	66,7	6	11,1
Taquicardia <sup>e</sup>	2	22,2	7	77,8	4	44,4	5	55,6	9	16,7
Hipotensión <sup>f</sup>	1	20,0	4	80,0	2	40,0	3	60,0	5	9,3
Trombocitopenia <sup>g</sup>	10	30,3	23	69,7	16	48,5	17	51,5	33	61,1
Leucopenia <sup>h</sup>	8	25,0	24	75,0	14	43,8	18	56,3	32	59,3

<sup>a</sup> Creatinincinasa, <sup>b</sup> Creatinincinasa isoenzima MB, <sup>c</sup> Hemoconcentración >10 %. 16 pacientes sin dato, <sup>d</sup> Frecuencia Cardíaca, 60 latidos/min. 15 pacientes sin dato, <sup>e</sup> Frecuencia cardíaca >100 latidos/min. 15 pacientes sin dato, <sup>f</sup> Presión arterial, sistólica <90 mmHg. 15 pacientes sin dato, <sup>g</sup> Recuento de plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup>. 8 pacientes sin dato, <sup>h</sup> Recuento de leucocitos < 4000 mm<sup>3</sup>. 8 pacientes sin dato

**Tabla 3.** Comportamiento de CK y CK-MB según características demográficas, formas clínicas, tipo de infección en pacientes con dengue. Antioquia, Colombia

Características	CK					CK-MB <sup>a</sup>					Total	
	Elevada		Normal		Valor p	Elevada		Normal		Valor p	n	%
	n	%	n	%		n	%	n	%			
<b>Sexo</b>												
Masculino	9	33,3	18	66,7	0,551	12	44,4	15	55,6	0,335	27	50,0
Femenino	7	25,9	20	74,1		15	55,6	11	40,7		27	50,0
<b>Edad</b>												
<15 años	7	29,2	17	70,8	0,947	14	58,3	10	41,7	0,328	24	44,4
≥15 años	9	30,0	21	70,0		13	43,3	16	53,3		30	55,6
<b>Forma clínica</b>												
DSSA <sup>b</sup>	4	33,3	8	66,7	0,968	6	50,0	6	50,0	0,328	12	22,2
DCSA <sup>c</sup> +DG <sup>d</sup>	12	28,6	30	71,4		21	50,0	20	47,6		42	77,8
<b>Tipo de infección</b>												
Primaria	10	37,0	18	66,7	0,310	13	48,1	14	51,9	0,678	27	50,9
Secundaria	6	23,1	20	76,9		14	53,8	12	46,2		26	49,1
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>29,6</b>	<b>38</b>	<b>70,4</b>		<b>27</b>	<b>50,9</b>	<b>26</b>	<b>49,1</b>		<b>53</b>	

<sup>a</sup> No se tiene dato de CK-MB de un paciente. <sup>b</sup> Dengue sin signos de alarma. <sup>c</sup> Dengue con signos de alarma. <sup>d</sup> Dengue grave

En la mayoría de los pacientes fue más frecuente la presencia de CK normal para todos los signos y síntomas con excepción de vómitos frecuentes y hematemesis en que 87,5 % y 60 % de los casos tuvieron CK elevada y para dolor abdominal intenso y persistente y púrpura en el que la mitad de los casos tuvieron CK elevada.

En los pacientes con, trombocitopenia, leucopenia y hemoconcentración se observó CK elevada en el, 30,3 % [10/33], 25 % [8/32] y 28,6 % [4/14] respectivamente. De los nueve pacientes con taquicardia y de los cinco con hipotensión solo dos casos y uno respectivamente presentaron CK elevada (Tabla 2).

Actividad de CK-MB. La mitad de los pacientes con dengue presentaron CK-MB elevada, (Tabla 3) contrario a los controles en los que ninguno tuvo niveles elevados de esta enzima. La proporción de pacientes con CK-MB elevado en los menores de 15 años de edad fue mayor (58,3 % vs. 43,3 %) y en las mujeres comparado con los hombres (55,6 % vs. 44,4 %). En 50 % de los pacientes con DSSA y en 47,6 % de los pacientes con DCSA+DG se observó CK-MB elevada. Los pacientes con infección secundaria presentaron mayor frecuencia de CK-MB elevada (53,8 % vs. 46,4 %). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa (Tabla 3).

Una frecuencia mayor del 40% de pacientes con CKMB elevada fue observada para la mayoría de los signos y síntomas de dengue, con excepción de mareo, vómitos frecuentes y epistaxis en los que fue más frecuente la presencia de CK-MB normal. Los pacientes con hallazgos cardiacos como bradicardia, taquicardia e hipotensión, presentaron CK-MB elevada en el 33,3 %, 44,4 % y 40,0 % respectivamente. En los pacientes con trombocitopenia, leucopenia y hemoconcentración, se

observó CK-MB elevada en el 48,5 %, 43,8 % y 57,1 % respectivamente. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de la actividad en suero de CK-MB y CK en pacientes con diagnóstico de dengue, para evaluar un posible compromiso del músculo cardíaco y estriado durante esta infección. Para ello a un total de 54 pacientes con diagnóstico confirmado de dengue se le realizó la medición de las respectivas enzimas y fue comparada su actividad con un grupo de 10 pacientes aparentemente sanos.

La infección por el virus del dengue se ha asociado a compromiso cardíaco. Hay reportes de miocarditis aguda, pericarditis y trastornos del ritmo cardíaco durante la infección por dengue (14). Kabra y cols, (15) describen una frecuencia del 16,6 % de disfunción miocárdica en menores de doce años. Promphan y cols, (16) reportan el primer caso de disfunción del nodo sinusal en un niño de trece años, quien desarrolló hipotensión y bradicardia después de recuperarse de dengue hemorrágico (DH). En Colombia se detectó miocarditis en 10,7 % de niños con DH (5). En Sri Lanka, de 133 pacientes adultos con dengue, 10 desarrollaron compromiso cardíaco, nueve de ellos tenían infección primaria (17). En Brasil se describen dos casos de miocarditis en adultos (18,19). En Taiwán, un paciente adulto con miocarditis desencadena una cardiomegalia progresiva con edema pulmonar (20). En Singapur, de dos casos de pacientes adultos con miocarditis, uno fallece y se le confirma necrosis del miocardio (14). Arora y cols, (7) observaron anormalidad del

ritmo cardíaco en 15,8 % de 120 pacientes con dengue y de estos, 37,5 % tuvieron miocarditis. Zea y cols, (21), describen un caso de un paciente adulto con dengue que desarrolla miocarditis con bloqueo de rama izquierda.

En el presente estudio ningún paciente tuvo diagnóstico de miocarditis, sin embargo, síntomas como bradicardia, hipotensión y taquicardia fueron encontrados en 15,4 %, 12,8 % y 23,1 % de los pacientes respectivamente. Estos síntomas fueron más frecuentes que los descritos por otros autores que encontraron 8,8 % de bradicardia sinusal y 1,9 % de taquiarritmias tanto supraventricular como ventricular en pacientes con dengue (5) y como se describió antes, estos síntomas predominan en los pacientes con miocarditis por dengue (14,19,20,22). Los resultados del presente estudio sugieren un posible compromiso cardíaco.

Son pocos los estudios donde se evalúa el daño cardíaco por dengue mediante la determinación de los valores de CK-MB y los resultados son a veces contradictorios. En Singapore los niveles de CK-MB en un paciente con miocarditis por dengue fueron normales (12). Para Satarasinghe y cols, (23) los valores de CK-MB no son útiles en el diagnóstico de daño al miocardio. Sin embargo, los hallazgos de otros autores sugieren lo contrario. Wichman y cols, (17) demostraron un aumento de CK-MB en 16,4 % de los casos de dengue con compromiso cardíaco. Salgado DM y cols (5), diagnosticaron miocarditis en 11 de 102 pacientes con dengue, seis de los cuales presentaron niveles elevados de la enzima CK-MB. Misra y cols, (24) encontraron CK-MB elevada en 48 % de pacientes con dengue y sugiere un posible compromiso cardíaco. Miranda y cols, 2013 (19) en un reporte de caso con miocarditis fatal por dengue, describieron un aumento sérico de CKMB. Zea y cols, (21) observaron niveles elevados de CKMB en un paciente con miocarditis por dengue. Pahadiya y cols, (25) describen un paciente de 20 años con DH que desarrolla fibrilación auricular posiblemente asociada a miocarditis. Los niveles de CPK-MB fueron elevados.

En el presente estudio, la mitad de los pacientes con dengue presentaron CK-MB elevada, contrario a los controles en los que ninguno tuvo niveles elevados de esta enzima. Este hallazgo sugiere un posible compromiso del músculo cardíaco ocasionado por la infección viral. Los pacientes con hallazgos cardíacos como bradicardia, taquicardia e hipotensión, presentaron CK-MB elevada en el 33,3 %, 44,4 % y 40,0 % respectivamente y en los casos con infección secundaria fue más frecuente la presencia de CK-MB elevada, que los pacientes con infección primaria. Sin embargo, no es posible determinar la influencia de la infección secundaria por el virus del dengue en la activación de CK-MB por el escaso número de estudios alrededor del tema.

El compromiso cardíaco durante la infección por dengue se ha explicado por invasión directa del virus al músculo o por respuesta inmune con producción de citoquinas y otros mediadores que pueden dar como resultado la miocarditis (26). La mayoría de los casos con compromiso cardíaco evolucionan favorablemente, pero en algunos casos puede llegar a ser fatal.

La infección por el virus del dengue también se asociado a compromiso del músculo estriado. Hay reportes de miositis benigna (24,27). Misra y cols, (24) encontraron 79,4 % de pacientes con debilidad muscular y disfunción muscular transitoria diagnosticada por electromiografía (EMG). Acharya y cols, (8) describieron el caso de un hombre de 40 años con miositis grave por dengue quien desarrolló tetraparesia e insuficiencia respiratoria. Paliwal y cols, (9) encontraron mialgias severas en siete pacientes, dos de ellos presentaron cuadriplejía y cuatro cuadriparesia. Tres de estos pacientes tuvieron dificultad respiratoria. Kalita y cols, (28) describen miositis aguda benigna de la infancia en 40 niños, de los cuales 20 tenían infección por el virus del dengue.

En el presente estudio ningún paciente tuvo diagnóstico de miositis o de rabdomiolisis. Los síntomas clínicos relacionados con compromiso de músculo estriado como mialgias y artralgias fueron observados en más de 80 % de los casos y la actividad de CK fue elevada en 29,6 % de los pacientes con dengue y en 10 % del grupo control. Estos resultados sugieren un posible compromiso del músculo estriado. La medición de CK para evaluar el compromiso del músculo estriado se ha descrito por algunos autores. Villar-Centeno y cols (13), en un estudio en 112 pacientes con dengue encontraron aumento de los valores de la CK por encima de 190 u/l y consideran que esta medición puede ser un indicador temprano de la severidad de la infección por dengue y del daño en el músculo esquelético. Otros autores también observaron niveles aumentados altos CK en pacientes con miositis por dengue (9). Verma y cols, (29) observaron elevación en suero de CK en 14 pacientes con dengue. La evolución a la mejoría se correlacionó con menor nivel de esta enzima. Siriyakorn y cols, (30) describen un caso de rabdomiolisis y severa lesión renal aguda, 12 días después del inicio de la fiebre en un joven de 17 años con dengue. Los niveles de CK fueron elevados. Repizo y cols, (31) reportaron un caso de dengue con rabdomiolisis y lesión renal aguda en un hombre de 28 años de edad. El paciente presentó niveles elevados de CK, además estos autores relacionaron otros cuatro casos de rabdomiolisis por dengue con niveles elevados de CK, algunos con compromiso renal. Varios autores consideran que la medición de la actividad de la CK debe ser considerada una herramienta útil en el diag-

nóstico precoz del compromiso muscular ocasionado por el virus del dengue, lo que puede permitir la adecuación de medidas de protección renal (8,9,24,31,32).

En el presente estudio no se observaron diferencias en la actividad de CK y CK-MB de acuerdo a la forma clínica. La frecuencia de pacientes con actividad de CK-MB fue mayor que la actividad de CK, relación que se conserva para todos los signos y síntomas clínicos evaluados, con excepción de vómitos frecuentes en los que la actividad de CK elevada fue mayor. Estos hallazgos sugieren la participación de otro compromiso orgánico en el aumento de la actividad de estas enzimas, pero se requiere realizar nuevos estudios.

En conclusión, en ningún paciente fue detectada cardiopatía o miositis asociada con dengue, sin embargo la mayor frecuencia de estas enzimas elevadas en el grupo con dengue comparada con el grupo control, sugiere que durante esta infección existe algún compromiso del músculo cardíaco y estriado, y como se dijo antes el monitoreo de estas enzimas debería hacer parte de la evaluación de los pacientes con infección por dengue y ser considerado su uso como predictor de severidad de esta enfermedad ❖

**Agradecimientos:** Financiación: Dirección de Gestión del conocimiento de la Universidad CES, código: 201003DIO4. Se agradece al personal de la Clínica CES, del Hospital General de Medellín y del Hospital Marco Fidel Suárez de Bello y a la Bacterióloga Paola Ríos del Laboratorio UNLAB de Apartadó por la captación de pacientes.

## REFERENCIAS

- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496(7446): 504-507.
- Instituto Nacional de Salud. Colombia. Boletín Epidemiológico Semanal. Enfermedades Transmitidas por Vectores. Disponible en: <https://goo.gl/D9CkzV>. Consultado Julio del 2017.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR). Dengue Guías para el diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control. 2009. Disponible en: <https://goo.gl/o8qvtr>. Consultado Septiembre del 2010.
- Pamo Reyna OG, Caballero J, Lema J, Orihuela Y, Llamocca P. Rbdomiolisis y miocarditis asociados con infección por el virus dengue. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2008;25(3):340-342.
- Salgado DM, Panqueba CA, Castro D, Vega MR, Rodríguez JA. Miocarditis en Niños con Fiebre por Dengue Hemorrágico en un hospital Universitario de Colombia. *Rev. salud pública (Bogotá)*. 2009;11(4):591-600
- Promphan W, Sopontammarak S, Pruekprasert P, Kajornwattanakul W, Kongpattanyothin A. Dengue myocarditis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004; 35(3):611-3.
- Arora M, Patil RS. Cardiac Manifestation in Dengue Fever. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(7):40-4.
- Acharya S, Shukla S, Mahajan SN, Diwan SK. Acute dengue myositis with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010; 13(3):221-2.
- Paliwal VK, Garg RK, Juyal R, Husain N, Verma R, Sharma PK et al. Acute dengue virus myositis: a report of seven patients of varying clinical severity including two cases with severe fulminant myositis. *J Neurol Sci*. 2011; 300(1-2):14-8.
- Malheiros SM, Oliveira AS, Schmidt B, Lima JG, Gabbai AA. Dengue. Muscle biopsy findings in 15 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51(2):159-164.
- Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. *Clin Chem* 1980; 26:1241-1250.
- Neo HY, Wong RC, Seto KY, Yip JW, Yang H, Ling LH. Non-compaction cardiomyopathy presenting with congestive heart failure during intercurrent dengue viral illness: importance of phenotypic recognition. *Int J Cardiol*. 2006. 8;107(1):123-5.
- Villar-Centeno LA, Diaz-Quijano FA, Martinez-Vega RA. Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(3):370-4.
- Marques N, Gan VC, Leo YS. Dengue myocarditis in Singapore: two case reports. *Infection*. 2013;41(3):709-14.
- Kabra SK, Juneja R, Madhulika, Jain Y, Singhal T, Dar L et al. Myocardial dysfunction in children with dengue haemorrhagic fever. *Natl Med J India*. 1998; 11:59-61.
- Promphan W, Sopontammarak S, Pruekprasert P, Kajornwattanakul W, Kongpattanyothin A. Dengue myocarditis. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2004; 35:611-13.
- Wichmann D, Kularatne S, Ehrhardt S, Wijesinghe S, Brattig NW, Abel W et al. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009; 40(4):727- 30.
- Horta Veloso H, Ferreira Júnior JA, Braga de Paiva JM, Faria Honório J, Junqueira Bellei NC, Vicenzo de Paola AA. Acute atrial fibrillation during dengue hemorrhagic fever. *Braz J Infect Dis*. 2003;7(6):418-22.
- Miranda CH, Borges MD, Matsuno AK, Vilar FC, Gali LG, Volpe GJ et al. Evaluation of Cardiac Involvement during Dengue Viral Infection. *Clin Infect Dis*. 2013;57(6):812-19.
- Lee IK, Lee WH, Liu JW, Yang KD. Acute myocarditis in dengue hemorrhagic fever: a case report and review of cardiac complications in dengue-affected patients. *Int J Infect Dis*. 2010;14(10):919-22.
- Zea D, Foley K, Carey J. Myocarditis in a traveler returning from the Dominican Republic: an unusual presentation of dengue fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(1):156-8.
- Salgado DM, Vega M, Panqueba C, Garzón M, Rodríguez J. Síndrome de disfunción multi-orgánica por virus dengue 3 en niños de Neiva, Huila Colombia. *Rev Fac Med*. 2008;56:147- 155.
- Satarasinghe RL, Arulnithy K, Amerasena NL, Bulugahapitiya U, Sahayam DV. Asymptomatic myocardial involvement in acute dengue virus infection in a cohort of adult Sri Lankans admitted to a tertiary referral centre. *J Cardiol*. 2007;14:171- 3.
- Misra UK, Kalita J, Maurya PK, Kumar P, Shankar SK, Mahadevan A. Dengue-associated transient muscle dysfunction: clinical, electromyography and histopathological changes. *Infection*. 2012;40(2):125-30.
- Pahadiya HR, Parmar V, Kumar H, Sagar A. Atrial Fibrillation Due to Acute Myocarditis During Dengue Haemorrhagic Fever. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(9):OL01-2. doi: 10.7860/JCDR/2015/13375.6514. Epub 2015 Sep 1.
- Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR et al. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Disease Journal*. 2010; 29(3):238-42.

27. Finsterer J, Kongchan K. Severe, persisting, steroid-responsive Dengue myositis. *J Clin Virol*. 2006;35(4):426-8.
28. Kalita J, Misra UK, Mahadevan A, Shankar SK. Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis? *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2005;45(6):357-61.
29. Verma R, Holla VV, Kumar V, Jain A, Husain N, Malhotra KP et al. A study of acute muscle dysfunction with particular reference to dengue myopathy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(1):13-22. doi: 10.4103/0972-2327.199914.
30. Siriyakorn N, Insiripong S. Fatal rhabdomyolysis in dengue hemorrhagic fever: a case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46 Suppl 1:149-52.
31. Repizo LP, Malheiros DM, Yu L, Barros RT, Burdmann EA. Biopsy proven acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis in a dengue fever patient: a case report and review of literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56(1):85-8. doi: 10.1590/S0036-46652014000100014.
32. Rajajee S, Ezhilarasi S, Rajarajan K. Benign acute childhood myositis. *Indian J Pediatr*. 2005; 72(5):399-400.