



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DENGUE EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEÓN FRANCO PAREJA DE CARTAGENA- COLOMBIA

### *CLINICAL CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS OF ACUTE KIDNEY INJURE IN INPATIENTS WITH DENGUE AT HOSPITAL INFANTIL NAPOLEÓN FRANCO PAREJA IN CARTAGENA-COLOMBIA*

Buendía-De-Ávila María Elena<sup>1</sup>

Julio-Barrios Emil<sup>2</sup>

Correspondencia: maryelenab@gmail.com

Recibido para evaluación: marzo – 15 – 2015. Aceptado para publicación: noviembre – 21 – 2016

### RESUMEN

**Introducción:** la lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente de la infección por el virus del dengue que ha sido poco estudiada, especialmente en pacientes pediátricos. Se ha descrito que está asociada a mayor mortalidad y estancia hospitalaria, sin embargo, los estudios que evalúan su incidencia, factores de riesgo y desenlaces son escasos.

**Objetivos:** determinar las características, los factores de riesgo y los desenlaces de los pacientes pediátricos con LRA hospitalizados por dengue con signos de alarma o dengue grave.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo en el cual se analizaron y compararon las características clínicas de los pacientes hospitalizados por dengue grave o con signos de alarma en un hospital infantil del Caribe colombiano. Se evaluaron potenciales factores de riesgo asociados a LRA.

**Resultados:** se recopiló información de 122 pacientes, de los cuales 16.3% presentaron insuficiencia renal aguda. El análisis comparativo mostró que los pacientes con LRA presentaron con mayor frecuencia resequedad de mucosas, aspecto anormal de la piel, presencia de derrame pleural o ascitis. Los niveles séricos de nitrógeno ureico, transaminasa glutámica, transaminasa pirúvica, así como el recuento leucocitario total, tiempo de protrombina y de tromboplastina también fueron mayores. El análisis de regresión logística univariante y multivariante permitió confirmar la oliguria como el único factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y tendencia a la asociación con la presencia de ascitis o derrame pleural.

1 Médico. Estudiante de Postgrado. Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

2 Médico. Nefrólogo Pediatra. Docente del Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

**Conclusión:** en el presente estudio la incidencia de LRA fue alta, en comparación con estudios previos. Se asoció con mayor estancia hospitalaria y necesidad de manejo en cuidados intensivos. El único factor de riesgo identificable fue la oliguria. **Rev.cienc.biomed. 2016;7(2):223-233.**

### **PALABRAS CLAVE**

Dengue; Falla renal aguda; Lesión renal aguda; Pediatría; Virus del dengue.

### **SUMMARY**

**Introduction:** acute kidney injury is a frequent but poorly studied complication of dengue virus infection, mainly, in pediatric population. It has been associated with longer hospital stay and mortality, however, the studies that assessment its incidence, risk factors and clinical outcomes are scarce.

**Objective:** to assess clinical characteristics, risk factors, and clinical outcomes in pediatric inpatients with dengue virus-associated with acute kidney injury.

**Material and methods:** a prospective observational cohort study was carried out to assess and compare the clinical characteristics in inpatients with severe and hemorrhagic dengue virus infection from a Colombian pediatric hospital, as well, to check the risk factors for dengue virus-associated with acute kidney injury.

**Results:** data from 122 patients were obtained; 16.3% of them presented acute kidney injury. Comparative analysis showed that patients with acute kidney injury, dry mucosae, abnormal skin aspect, pleural effusion or ascites, serum levels of ureic nitrogen, glutamic transaminase, pyruvic transaminase, as well as total leucocyte count, prothrombin time and thromboplastin time were higher in patients with acute kidney injury. Univariate and multivariate logistic regression models showed that oliguria was the unique risk factor associated with dengue virus-associated acute kidney injury, and there was a trend to association with pleural effusion or ascites.

**Conclusion:** the incidence of dengue virus-associated with acute kidney injury was high, compared with previous studies. It was related to a longer hospital stay and need for intensive care. In the present study, oliguria was the unique independent risk factor for dengue virus-associated with acute kidney injury. **Rev.cienc.biomed. 2016;7(2):223-233.**

### **KEYWORDS**

Acute kidney injury; Acute kidney failure; Dengue fever; Pediatrics; Dengue virus.

## **INTRODUCCIÓN**

La infección por virus del dengue ha emergido a nivel mundial como la enfermedad transmitida por artrópodos más frecuente y con mayor relevancia clínica en términos de morbilidad y mortalidad. Su curso clínico exhibe varios patrones de comportamiento, con progresión y desenlaces impredecibles, que pueden ir desde formas asintomáticas hasta manifestaciones hemorrágicas severas, choque, e incluso la muerte (1).

La lesión renal aguda (LRA) es una de las complicaciones más frecuentes de la infección por el virus del dengue, con una incidencia reportada entre 1.3 a 60% en diferentes estudios, lo cual varía de acuerdo a la población estudiada y los criterios de diagnósticos utilizados para definir la LRA (2,3). No obstante, su presentación se

asocia con mayor duración de la estancia hospitalaria, requerimientos de cuidados intensivos, necesidad de terapia de reemplazo renal, complicaciones sistémicas y mortalidad (2,4,5).

El compromiso renal asociado al virus del dengue puede manifestarse en forma de glomerulonefritis, proteinuria aislada, síndrome hemolítico-urémico o LRA. En su patogénesis han sido descritos varios mecanismos mediante los cuales el virus puede lesionar directamente estructuras renales o generar alteraciones sistémicas que pueden alterar su fisiología, como la rhabdomiólisis, la inestabilidad hemodinámica y la redistribución del líquido intravascular (1,6-9).

El tratamiento de la LRA asociada al dengue está basado en medidas de soporte y su éxito está asociado con la oportunidad de

instaurar el manejo de las alteraciones sistémicas que genera el virus (1,4,5). Se ha demostrado que los pacientes adultos en quienes se instaura tardíamente el tratamiento hospitalario tienen mayor riesgo de LRA y sus complicaciones relacionadas, que aquellos identificados y manejados oportunamente (10).

No obstante, los estudios enfocados a establecer variables que permitan identificar los pacientes con mayor riesgo de daño renal son escasos, más aún en la población pediátrica (4). Al parecer no existen estudios realizados en Colombia que evalúen el comportamiento clínico de los pacientes pediátricos con LRA asociada al dengue, por lo que se planteó evaluar la incidencia, características clínicas, factores de riesgo, comportamiento clínico y desenlaces de los pacientes pediátricos admitidos en un hospital infantil del Caribe colombiano.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo en el cual se revisaron los datos de los pacientes con diagnóstico serológico de dengue con signos de alarma o dengue grave de acuerdo a los criterios publicados en 2009 por la Organización Mundial de la Salud, que fueron hospitalizados en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja durante el período comprendido entre junio y diciembre del año 2015.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 30 días y menores de 18 años de edad, cuyos padres o acudientes hayan otorgado el consentimiento informado para la participación en el estudio. Fueron excluidos los pacientes con patología renal o genitourinaria concomitante que pudiera aumentar el riesgo de falla renal, tales como hidronefrosis, glomerulonefritis, agenesia renal, tumores renales, entre otros. Asimismo, también se excluyeron aquellos con otras comorbilidades sistémicas crónicas.

Los datos se obtuvieron de fuentes primarias (historia clínica e información suministrada por acudiente). Las variables clínicas fueron género, edad, duración de la estancia hospitalaria en días, estado vital del paciente

al egreso, antecedente de dengue, motivo principal de consulta, síntomas al inicio de la enfermedad, frecuencia cardíaca, velocidad de llenado capilar, tensión arterial, temperatura, peso, talla, índice de masa corporal, gasto urinario, presencia de hepatomegalia o exantema, estado de mucosas, aspecto de la piel de las extremidades y estado de conciencia. Las variables obtenidas a partir de paraclínicos fueron: recuento absoluto de linfocitos y neutrófilos, porcentaje diferencial de linfocitos y neutrófilos, recuento absoluto de plaquetas, relación hematocrito/hemoglobina, proteínas totales albúmina sérica, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, creatinina sérica, nitrógeno ureico, tasa de filtración glomerular (calculada por fórmula de Schwartz), niveles de transaminasas glutámica y pirúvica, y presencia de derrame pleural o ascitis en la radiografía de tórax o en ecografía abdominal. La presencia de LRA se estableció con base en los criterios propuestos por la Acute Kidney Injury Network (AKIN) (11).

## Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados a una base de datos del software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 17,0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA); las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Las comparaciones entre ellas se realizaron mediante las pruebas de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según fuese apropiado. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov a todas las variables continuas para determinar si su distribución era normal. Las variables continuas con distribución normal se presentaron en forma de medias con sus correspondientes desviaciones estándar (DE), mientras que las que no mostraron distribución paramétrica se agruparon en cuartiles y se presentaron como medianas con su respectivo rango intercuartílico (RIC).

La comparación de las variables de los pacientes que presentaron LRA con aquellos sin lesión renal se realizó mediante la prueba exacta de Fisher, con la prueba de Mann-Whitney o ANOVA, según la normalidad en la distribución de los datos. Para todos los análisis comparativos, un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

Con el fin de determinar la posible asociación entre cada una de las variables de estudio y el desarrollo de LRA, inicialmente se realizó un análisis de regresión univariante, con el cual se calculó el riesgo relativo (RR), con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%). Cuando el análisis comparativo arrojó un valor de  $p < 0.20$ , la variable se consideró un factor predictor potencial y fue incluida en una regresión logística multivariante (12,13).

### Consideraciones éticas

Por su diseño de estudio observacional, esta investigación carece de limitaciones éticas respecto a las indicaciones de tratamientos, por lo que fue considerada de riesgo mínimo (14). La recolección de los datos se obtuvo bajo consentimiento por parte de los familiares de los pacientes. Adicionalmente, con la metodología se garantizó la aplicación de las normas científicas y técnicas nacionales para la investigación en seres humanos (Resolución N° 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia) y los principios de buena práctica clínica (International Conference on Harmonisation / Good Clinical Practice).

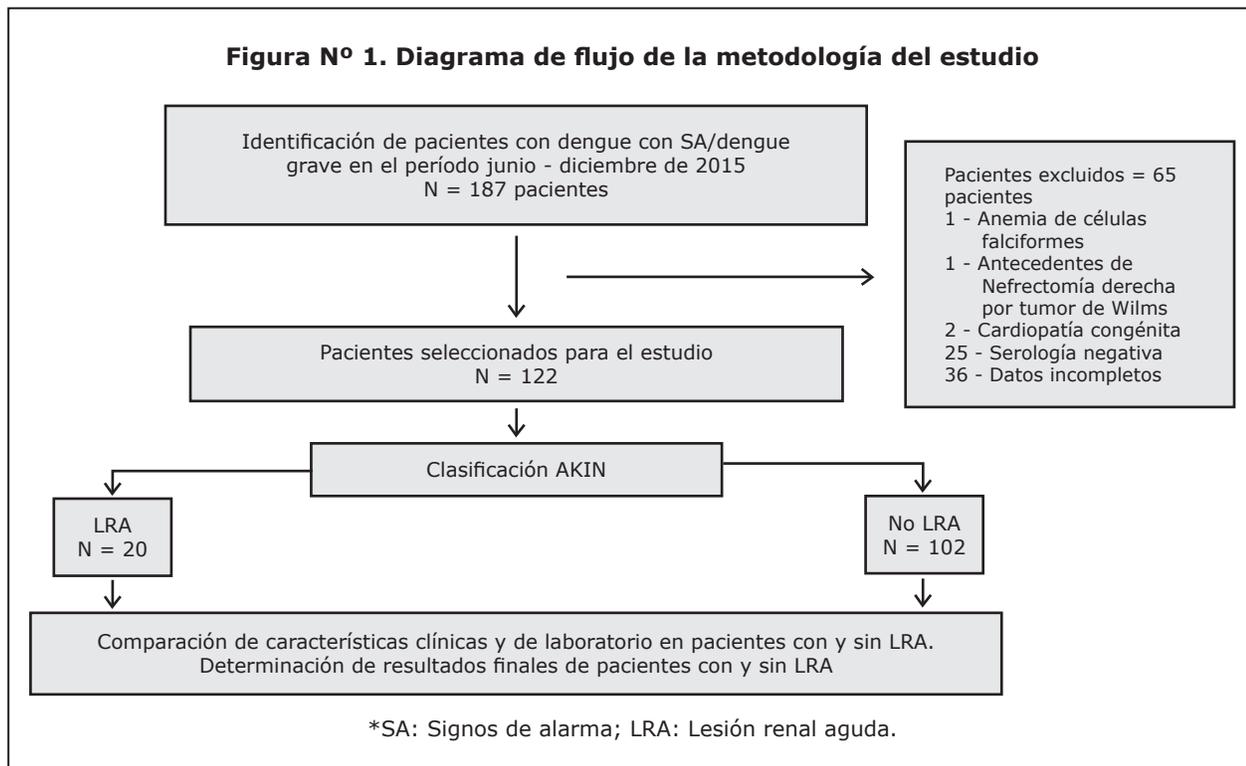
### RESULTADOS

Se recopiló información de un total de 122 pacientes tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión (ver Figura N°1), de los cuales 4.1% tenía antecedente de infección por el virus del dengue. La incidencia de LRA fue de 16.3%, de los cuales un 85% correspondió a AKIN-I, 10% a AKIN-2, y 5% a AKIN- III.

La edad promedio de la población fue  $8.2 \pm 4.1$  años, el 50% estuvo conformado por sujetos del género masculino. Las principales manifestaciones clínicas fueron fiebre (99.2%), vómitos (62.3%), dolor abdominal (57.4%), retraso del llenado capilar (51.2%), osteomiasias (38.5%), exantema (30.3%), sangrado (18.9%), hepatomegalia (18.9%), resequeadad en mucosas (5.7%) y resequeadad en piel (3.3%). La presencia de derrame pleural o ascitis se identificó en el 73.7% de los pacientes. Ver Tabla N° 1.

El análisis comparativo mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes que desarrollaron LRA con respecto a las proporciones de pacientes con resequeadad de mucosas, aspecto

**Figura N° 1. Diagrama de flujo de la metodología del estudio**



**TABLA N°1.  
CARACTERÍSTICAS DE LOS HALLAZGOS PARACLÍNICOS DE  
LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	
Antígeno NS1 (+)	122	56 (45.9%)
IgM (+)	122	97 (79.5%)
IgG (+)	122	94 (77%)
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	122	5600 (RIC. 3700-8550)
Neutrófilos (%)	122	31.5 (RIC. 23-46.5%)
RAN (células/mm <sup>3</sup> )	122	1745 (RIC. 1109-2856)
Linfocitos (%)	122	55.1 ± 17.5
RAL (células/mm <sup>3</sup> )	122	2826 (RIC, 1769-5348)
Hemoglobina (g/dl)	122	12.9 ± 1.7
Hematocrito (%)	122	37.8 ± 1.9
HCTO/HGB	122	2.9 ± 0.1
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	122	84700 ± 57355
Proteínas totales séricas (g/dl)	83	5.7 ± 1.0
Albúmina sérica (g/dl)	84	3 ± 0.6
TP (segundos)	118	15.6 (RIC. 13.8-18.7)
TPT (segundos)	118	36.4 (RIC. 30.9-44.5)
BUN (mg/dl)	121	8.3 (RIC. 6-10.8)
Creatinina sérica (mg/dl)	122	0.6 ± 0.1
GOT (mg/dl)	120	144.5 (RIC. 90-233.2)
GPT (mg/dl)	120	66 (RIC. 42.5-1282.5)

\*IgM: inmunoglobina M contra virus del dengue; IgG: inmunoglobina M contra virus del dengue; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; RAL: recuento absoluto de linfocitos; HCTO/HGB: relación hematocrito/hemoglobina; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina; BUN: nitrógeno ureico sérico; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica.

anormal de la piel, presencia de derrame pleural o ascitis. Asimismo, el gasto urinario fue significativamente menor en pacientes que presentaron LRA. Los niveles séricos de nitrógeno ureico, transaminasa glutámica, transaminasa pirúvica, así como el recuento leucocitario total, tiempo de protrombina y de tromboplastina fueron mayores en los casos de LRA. Las comparaciones de proporciones y medidas de tendencia central entre ambos grupos se presentan en la Tabla N° 2.

El análisis de regresión logística univariante permitió determinar que en el género

masculino la presencia de exantema, gasto urinario bajo, antígeno NS1 positivo, ascitis o derrame pleural y las alteraciones del llenado capilar eran potenciales factores de riesgo de LRA (valor de  $P < 0.2$ ), motivo por el cual fueron incluidas en una regresión multivariante. Este análisis permitió confirmar el gasto urinario bajo como único factor de riesgo independiente para el desarrollo de LRA. No obstante, la presencia de ascitis o derrame pleural mostró tendencia a la asociación con el desenlace final ( $P = 0.05$ ). Los resultados de las regresiones logísticas univariante y multivariante se muestran en las Tablas N° 3 y N° 4, respectivamente.

**TABLA N°2.  
COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO ESTRATIFICADAS  
DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE LRA**

	Sin LRA, n (%)	Con LRA, n (%)	Valor de p
Sexo masculino	55 (53.9)	6 (30.0)	0.05
Edad (años)	8.3 ± 3.9	8.2 ± 4.1	0.44
Procedencia rural	28 (27.5)	6 (30)	0.5
Antecedente de dengue	4 (3.9)	1 (0.8)	0.82
Osteomalgias	42 (41.2)	5 (25)	0.17
Dengue grave	7 (35)	13 (65)	<0.001*
Dolor abdominal	57 (55.9)	13 (65)	0.45
Vómitos	65 (63.7)	11 (55)	0.46
Sangrado	21 (20.6)	2 (10)	0.27
Hepatomegalia	17 (16.7)	6 (30)	0.16
Presencia de exantema	71 (69)	14 (70)	0.97
Frecuencia cardíaca (lpm)	96 ± 17.7	102.8 ± 27.8	0.16
Frecuencia respiratoria (rpm)	22.0 (RIC. 20-26)	23.0 (RIC. 20-28)	0.11
Temperatura (°c)	36.9 ± 0.8	37 ± 1.1	0.56
IMC (Kg/m2)	17.2 ± 4.7	19.4 ± 6.6	0.08
Mucosas secas	3 (2.9)	4 (20)	0.003*
Piel fría al ingreso	1 (1)	3 (15)	0.001*
Llenado capilar lento	51 (50)	12 (60)	0.41
Diuresis (cc/Kg/hora)	2.6 ± 2.3	0.7 ± 0.9	<0.001*
TFG (ml/min/1.73m2) †	107.1 ± 25.3	97.3 ± 27.8	0.12
Antígeno NS1 (+)	45 (44.1)	11 (55)	0.58
IgM (+)	82 (84.1)	15 (75)	0.59
IgG (+)	77 (75.5)	17 (85)	0.36
Leucocitos (células/mm3)	5600 (RIC.3800-8100)	8700(RIC.3600-14200)	0.03*
Neutrófilos (%)	33 (RIC. 24-48)	32 (RIC. 23-54)	0.88
RAN (células/mm3)	1734(RIC.1218-2720)	2537 (RIC. 1416-7400)	0.05
Linfocitos (%)	55.6 ± 17.2	52.8 ± 18.8	0.51
RAL (células/mm3)	2926(RIC.1717-5220)	668 (RIC.1770-8200)	0.22
Hemoglobina (g/dl)	12.8 ± 1.5	12.6 ± 2.2	0.72
Hematocrito (%)	37.9 ± 4.2	37.2 ± 7.5	0.56
Plaquetas (células/mm3)	88656 ± 58528	64630 ± 47246	0.09
Proteínas totales (g/dl)	5.8 ± 1	5.4± 0.9	0.13
Albúmina (g/dl)	3.1 ± 0.5	2.8± 0.5	0.09
TP (segundos)	15 (RIC. 13.7-18.4)	18 (RIC. 15-24)	0.03*
TPT (segundos)	35.1(RIC. 29.9-42.5)	44,3 (RIC. 38-58.1)	0.002*
BUN (mg/dl)	8 (RIC. 5.8-10.2)	10,3 (RIC. 8.1-15.3)	0.005*
Creatinina sérica (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.7± 0.3	0.13
GOT (mg/dl)	135 (RIC. 89-218)	215 (RIC. 136-622)	0.002*
GPT (mg/dl)	64 (RIC. 40-114)	139 (RIC. 57-410)	0.002*
HCTO/HGB	3 ± 0.15	2.9± 0.2	0.45

Sigue

Continúa Tabla N° 2.

Fuga plasmática presente §	39 (67.2)	17 (94.4)	0.02*
Estancia hospitalaria (días)	4 (RIC. 3-5)	6 (RIC. 4-9)	<0.001*
Necesidad de manejo en UCI	24 (23.5)	12 (60)	0.002*
Mortalidad	0	1 (0.8)	0.52

\*Estadísticamente significativo.

† IMC: índice de masa muscular; TFG: tasa de filtración glomerular; IgM: inmunoglobina M contra virus del dengue; IgG: inmunoglobina M contra virus del dengue; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; RAL: recuento absoluto de linfocitos; HCTO/HGB: relación hematocrito/hemoglobina; TP: tiempo de Protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina; BUN: nitrógeno ureico sérico; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GOT: transaminasa glutámico pirúvica.

‡ La tasa de filtración glomerular se calculó con la fórmula original de Schwartz (Pediatr 1985 Mar;106(3):522-6).

§ La presencia de fuga plasmática se definió como la aparición de derrame pleural o ascitis, clínicamente o por imagenología (radiografía de tórax o ecografía abdominal).

**TABLA N° 3.  
RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS UNIVARIANTES  
EN RELACIÓN A LA PRESENTACIÓN DE LRA**

Variable	RR	IC95%	Valor de P
Sexo masculino	17.8	0.63-511	0.09*
Antecedente de dengue	0.1	0.0-12.7	0.35
Osteomiasias	0.3	0.01-5.3	0.41
Dolor abdominal	4.7	0.3-73.2	0.27
Vómitos	0.6	0.1-9.4	0.75
Sangrado	1.6	0.4-69.6	0.83
Hepatomegalia	2.8	0.1-91.9	0.56
Exantema	9.7	0.3-314.3	0.2*
Mucosas secas	2.1	0.2-240.6	0.76
Piel fría	0.2	0.1-53.9	0.57
Oliguria	90.7	20.7-397.8	<0.001*
Antígeno NS1 (+)	0.02	0.01-0.4	0.01*
IgM (+)	0.6	0.5-7.4	0.68
IgG (+)	0.7	0.15-10.1	0.82
Fuga plasmática presente ‡	9.5	1.2-78.7	0.04*
Llenado capilar lento	2.5	0.8-8.1	0.11*

\* Variables a incluir en modelo de regresión logística multivariante. IC95% = intervalo de confianza del 95%.

RR = riesgo relativo.

† IgM: inmunoglobina M contra virus del dengue; IgG: inmunoglobina M contra virus del dengue; TFG: tasa de filtración glomerular.

‡ La presencia de fuga plasmática se definió como la aparición de derrame pleural o ascitis, clínicamente o por imagenología (radiografía de tórax o ecografía abdominal).

**TABLA N° 4.  
RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE EN RELACIÓN A  
LA PRESENTACIÓN DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS**

Variable	RR	IC95%	Valor de P
Sexo masculino	0.2	0.2-1.6	0.12
Presencia de exantema	0.4	0.03-4.5	0.43
Gasto urinario bajo	179.9	14.3-2262.4	<0.001*
Antígeno NS1 positivo	2.9	0.3-24.1	0.33
Presencia de ascitis o derrame pleural	21.2	0.9-474.1	0.05
Alteración del llenado capilar	2.2	0.3-16.4	0.46

\* Estadísticamente significativo.

IC95% = intervalo de confianza del 95% RR = riesgo relativo.

## DISCUSIÓN

El presente estudio corresponde a la primera evaluación realizada en Colombia de la incidencia, características clínicas, factores de riesgo, comportamiento clínico y desenlaces de la LRA en pacientes pediátricos hospitalizados. En Colombia como referente solo existe el estudio realizado por Méndez y González, quienes presentaron un análisis de 617 pacientes pediátricos con dengue hemorrágico (clasificados así de acuerdo a la clasificación de dengue de la Organización Mundial de la Salud), atendidos durante un período de 10 años. El estudio se limitó a realizar una descripción de la población y de las complicaciones intrahospitalarias.

En su casuística describieron una prevalencia de LRA de 1.6%, sin embargo, no informaron los criterios que utilizaron para identificar los casos (15). En este trabajo, utilizando los criterios de la AKIN, la incidencia fue del 16.3% en todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de dengue con signos de alarma o dengue grave. Estas diferencias pueden ser atribuibles a la inclusión de pacientes que presentaban algún grado de inestabilidad hemodinámica con alto riesgo de LRA, y a la utilización de una definición de caso más sensible, que es menos disímil que la prevalencia de 14.2% descrita por Malhi, *et al.*, quienes evaluaron 667 pacientes de Malasia con edad promedio de 30.6 años y características sociodemográficas similares a esta cohorte, donde la población provenía en un 71% de áreas rurales, y en el 97% de los casos pertenecían a los estratos socioeconómicos 1 y 2 (5,16,17).

Otras series de casos que han evaluado la presentación de LRA en pacientes con dengue, pero sin tener en cuenta la severidad, han documentado LRA entre el 0.9% y hasta el 13.3%, poniendo en evidencia la falta de homogeneidad en el diseño de los estudios realizados previamente, especialmente en lo concerniente a los criterios de selección, definiciones de caso y determinación de la creatinina basal (4,18-20).

Se han descrito diferentes mecanismos de LRA por este virus: por acción directa del virus, causando nefritis intersticial; por

inestabilidad hemodinámica, que cause necrosis tubular aguda y por rabdomiólisis o hemólisis (1,8,9,21-23).

Aunque con los datos del presente estudio no es posible elucidar el mecanismo fisiopatológico principal, el 25% de los pacientes con LRA presentó una relación nitrógeno ureico/creatinina  $>20$ , con un promedio de esta relación en todos los pacientes con LRA de 18.2, lo que sugiere un rol preponderante de las causas prerrenales y en especial, de las alteraciones hemodinámicas. De forma similar, el análisis multivariante mostró una tendencia a la asociación entre la LRA y la presencia de derrames pleurales o ascitis, lo cual puede reflejar redistribución de fluidos corporales, con reducción del espacio intravascular y por tanto, disminución de la perfusión renal (24,25). Por otra parte, aunque varios estudios han demostrado la importancia de la rabdomiólisis en la patogénesis de la LRA asociada al virus del dengue, en esta investigación no fue posible evaluar el impacto de esta variable, dado que solo 14 pacientes (11.4%) contaban con valores de creatinofosfoquinasa, impidiendo un análisis más confiable (22,24).

De todos los factores de riesgo evaluados para desarrollar LRA asociada a dengue, en este trabajo solo la oliguria se logró corroborar como un factor de riesgo independiente, cosa que se esperaba debido a que hace parte de los criterios de clasificación de la LRA (26). Asimismo, en estudios previos se ha documentado que la presencia de oliguria es un parámetro más sensible que la elevación de la creatinina sérica para identificar los casos, lo cual se corroboró en la presente serie, donde ninguno de los pacientes presentó creatinina sérica mayor de 2 mg/dL (22,24,27).

Al realizar el análisis comparativo entre los subgrupos, se encontró que los pacientes con LRA presentaban tiempos de coagulación mayores y niveles de transaminasas séricas más altas, datos que habían sido descritos en estudios previos y que posiblemente reflejen disfunción hepática que puede estar asociada a reducción del flujo esplácnico o lesión hepática directamente inducida por el virus, cuyo tropismo hepático ya ha sido reconocido (5,28,29).

La incidencia de la LRA varió de acuerdo a la severidad del dengue siendo más frecuente en los pacientes con dengue grave (donde se incluyen las definiciones previas de fiebre del dengue hemorrágico y choque por dengue), que en aquellos que solo presentaban signos de alarma. Se encontró una tasa de prevalencia de 35% de LRA en pacientes con dengue con signos de alarma vs. 65% en pacientes con dengue grave, lo que se apoya en hallazgos informados por otros autores, que han evidenciado hasta OR de ocho para pacientes con dengue grave (30).

Estudios previos han documentado infecciones concomitantes con el cuadro de dengue, hasta en un 5.5% de los casos, especialmente bacteremias (31), lo cual es similar a lo observado en la población total del presente estudio (4.9%), en el que se incluyeron neumonías, infecciones de vías urinarias y celulitis de las extremidades (seis casos en total). Sin embargo, las infecciones concomitantes fueron más frecuentes (cuatro casos) en los pacientes con LRA, por lo que es recomendable descartar focos infecciosos simultáneos, dado que podrían empeorar el compromiso hemodinámico y aumentar el riesgo de daño renal.

En los pacientes que presentaron LRA se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia hospitalaria, siendo mayor que en los pacientes sin daño renal (seis días vs. cuatro días,  $p < 0.001$ ). Adicionalmente, los pacientes con compromiso renal requirieron con mayor frecuencia manejo en la unidad de cuidados intensivos (60% vs. 23.5%,  $p < 0.001$ ). Estos datos ya habían sido presentados en estudios previos, como el realizado por Khalil, *et al.*, donde se documentó que la LRA es un factor de riesgo independiente para estancias hospitalarias prolongadas con un OR de 2.98 (2).

Estudios retrospectivos de series de casos han demostrado que la aparición de LRA está asociada con una mayor tasa de mortalidad que oscila entre 11.3% y 64% (4,18,29), dado que la mayoría se han realizado en pacientes con dengue grave o fiebre por dengue hemorrágico. El único paciente fallecido correspondió al grupo que

presentó LRA e inclusive requirió terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal, lo cual es equivalente a una mortalidad total de 0.8%. Se estableció como causa del deceso el choque por dengue, asociado a complicaciones renales.

En el estudio realizado por Laoprasopwattana *et al.*, la mortalidad en los pacientes con LRA fue de 64%, un porcentaje mayor en comparación con el de este estudio, dado que únicamente incluyeron como casos aquellos pacientes con aumento súbito de los niveles de creatinina sérica por encima de 2 mg/dL o incremento al doble de los valores previos para la edad del paciente, lo cual corresponde con los casos más graves de acuerdo con la clasificación de la AKIN (4).

La presente investigación mostró varias limitaciones. Se trató de un estudio monocéntrico, y a pesar de tener un diseño prospectivo, existieron muchos datos faltantes. Pese a que en las primeras fases del estudio se realizó una socialización del protocolo para solicitar los diferentes exámenes complementarios, posteriormente solo fueron solicitados a discreción del especialista tratante.

Adicionalmente, no fue posible determinar los factores etiológicos de la LRA, puesto que no se realizaron pruebas complementarias para documentar causa renal o prerenal (fracción de excreción de sodio, fracción de excreción de urea, medición de osmolaridad urinaria, índice de falla renal, niveles de complemento sérico, entre otras) o para determinar la presencia de rhabdomiólisis o hemólisis.

Finalmente, a pesar de que se constató que todos los pacientes con LRA recuperaron la función renal intra-hospitalariamente con restablecimiento de una adecuada rata urinaria, y una normalización de la creatinina sérica, no existió seguimiento de los pacientes con LRA a mediano ni largo plazo. Este estudio ofrece un punto de partida para futuras investigaciones en búsqueda de la identificación de otros potenciales factores de riesgo que puedan alertar al clínico para la realización de una estratificación temprana del riesgo de LRA en los pacientes con dengue.

## CONCLUSIÓN

La incidencia de la LRA por dengue fue de 16.3%, mayor a la descrita en otras series de casos; generó aumentos en la estancia hospitalaria y requerimientos de cuidados intensivos. De todas las variables evaluadas, el único factor de riesgo independiente

para LRA fue la oliguria, parámetro que ha demostrado ser más sensible para definir la LRA que la elevación de la creatinina sérica.

**CONFLICTO DE INTERESES:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** recursos propios de los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vachvanichsanong P, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. *Arch Virol.* 2016;161:771-8.
2. Khalil MA, Tan J, Awan S, Rangasami M. Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan University Hospital Pakistan. *BMC Res Notes.* 2014;7:473.
3. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med.* 2005;353:924-32.
4. Laoprasopwattana K, Pruekprasert P, Dissaneewate P, Geater A, Vachvanichsanong P. Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children. *J Pediatr.* 2010;157:303-9.
5. Mallhi TH, Khan AH, Adnan AS, Sarrieff A, Khan YH, Jummaat F. Incidence, characteristics and risk factors of acute kidney injury among dengue patients: a retrospective analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0138465.
6. Lima EQ, Gorayeb FS, Zanon JR, Nogueira ML, Ramalho HJ, Burdmann EA. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3322-6.
7. Wiersinga WJ, Scheepstra CG, Kasanardjo JS, de Vries PJ, Zaaijer H, Geerlings SE. Dengue fever-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Infect Dis.* 2006;43:800-1.
8. Puerta-Guardo H, Raya-Sandino A, Gonzalez-Mariscal L, Rosales VH, Ayala-Davila J, Chavez-Mungia B, et al. The cytokine response of U937-derived macrophages infected through antibody-dependent enhancement of dengue virus disrupts cell apical-junction complexes and increases vascular permeability. *J Virol.* 2013;87:7486-501.
9. Pagliari C, Simoes Quaresma JA, Kanashiro-Galo L, de Carvalho LV, Vitoria WO, da Silva WL, et al. Human kidney damage in fatal dengue hemorrhagic fever results of glomeruli injury mainly induced by IL17. *J Clin Virol.* 2016;75:16-20.
10. Guzmán MG, Alvarez M, Rodríguez R, Rosario D, Vázquez S, Valdés L. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *Intern J Infect Dis.* 1999;3:130-5.
11. Endre ZH. Acute kidney injury: definitions and new paradigms. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:213-21.
12. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, Jr., Habbema JD. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med.* 2000;19:1059-79.
13. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, Jr., Habbema JD. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Making.* 2001;21:45-56.
14. Moser B, Roggla G. Should observational clinical studies require ethics committee approval? *J Sci Med Sport.* 2008;11:518.
15. Méndez A, González G. Dengue haemorrhagic fever in children: ten years of clinical experience. *Biomédica.* 2003;23:180-93.
16. Mallhi TH, Sarrieff A, Adnan AS, Khan YH, Hamzah AA, Jummaat F, et al. Dengue-induced Acute Kidney Injury (DAKI): a neglected and fatal complication of dengue viral infection--A Systematic Review. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25:828-34.
17. Mehra N, Patel A, Abraham G, Reddy YN. Acute kidney injury in dengue fever using Acute Kidney Injury Network criteria: incidence and risk factors. *Trop Doct.* 2012;42:160-2.
18. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80:651-5.
19. Bhaskar ME, Moorthy S, Kumar NS, Arthur P. Dengue haemorrhagic fever among adults--an observational study in Chennai, south India. *Indian J Med Res.* 2010;132:738-40.
20. Kuo MC, Lu PL, Chang JM, Lin MY, Tsai JJ, Chen YH, et al. Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1350-6.
21. Oliveira JF, Burdmann EA. Dengue-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2015;8:681-5.

22. Mishra A, Singh VK, Nanda S. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in dengue fever. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
23. Upadhaya BK, Sharma A, Khaira A, Dinda AK, Agarwal SK, Tiwari SC. Transient IgA nephropathy with acute kidney injury in a patient with dengue fever. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21:521-5.
24. Huang SY, Lee IK, Liu JW, Kung CT, Wang L. Clinical features of and risk factors for rhabdomyolysis among adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92:75-81.
25. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79:149-53.
26. Mallhi TH, Khan AH, Sarriff A, Adnan AS, Khan YH, Jummaat F. Defining acute kidney injury in dengue viral infection by conventional and novel classification systems (AKIN and RIFLE): a comparative analysis. *Postgrad Med J.* 2016;92:78-86.
27. Solomon AW, Kirwan CJ, Alexander ND, Nimako K, Jurukov A, Forth RJ, *et al.* Urine output on an intensive care unit: case-control study. *BMJ.* 2010;341:c6761.
28. Wang XJ, Wei HX, Jiang SC, He C, Xu XJ, Peng HJ. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. *Acta Trop.* 2016;156:130-6.
29. Khalil MA, Sarwar S, Chaudry MA, Maqbool B, Khalil Z, Tan J, *et al.* Acute kidney injury in dengue virus infection. *Clin Kidney J.* 2012;5:390-4.
30. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ.* 2002;324:1563-6.
31. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:221-6.



**Universidad  
de Cartagena**  
Fundada en 1827

**REVISTA CIENCIAS  
BIOMÉDICAS**

Es el órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Colombia.

Publique su trabajo en esta revista enviando su manuscrito a:  
revistacienciasbiomedicas@unicartagena.edu.co  
<http://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cienciasbiomedicas>  
[www.revistacienciasbiomedicas.com.co](http://www.revistacienciasbiomedicas.com.co)

Revista ciencias Biomédicas es una publicación independiente, imparcial, abierta, revisada por pares, de elevada visibilidad internacional, con circulación online e impresa. Publica artículos en todas las modalidades universalmente aceptadas, en inglés y en español, de temas referentes a las

ciencias biomédicas, incluyendo ámbitos clínicos, epidemiológicos o estudios básicos.

El sistema de gestión de manuscritos es rápido y justo.

Revista Ciencias Biomédicas está incluida en varias bases de datos latinoamericanas e internacionales.

Antes de enviar su manuscrito, revise las recomendaciones para los autores, presentes en:  
<http://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cienciasbiomedicas>  
[www.revistacienciasbiomedicas.com.co](http://www.revistacienciasbiomedicas.com.co)