

Ensayo

Virología

Kasmera 48(1):e48131764. Enero-Junio, 2020

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

<https://doi.org/10.5281/zenodo.3766279>



Lípidos, Desnutrición e infección por Dengue: ¿Asociación o repercusión?

Lipids, Malnutrition and Dengue Infection: Association or repercussion?

Valero-Cedeño Nereida Josefina ^{1,2}, Veliz-Castro Teresa Isabel ¹, Pincay-Parrales Edison Gastón ¹, Merchán-Villafuerte Karina Maricela ¹, Gotera Jennifer ³

¹Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. ²Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette. Sección de Virología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. ³Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento Salud Pública y Social. Maracaibo-Zulia. Venezuela

Introducción

El dengue ha sido reconocido como una de las arbovirosis más importantes en la actualidad. Aunque esta enfermedad cursa como una infección autolimitada en la mayoría de los casos, algunos pacientes pueden desarrollar desde la forma leve definida como dengue sin signos de alarma (DSSA) a formas más severas, el dengue con signos de alarma (DCSA) y el dengue grave (DG) potencialmente mortal. Se han propuesto varias hipótesis derivadas de investigaciones *in vivo* e *in vitro*, donde destacan como factores de riesgo para enfermedad severa la infección secuencial de dengue, la raza, edad, género, genética poblacional y el estado nutricional del huésped; sin dejar de mencionar las características propias inherentes a la cepa viral infectante, mecanismos de evasión del sistema inmunológico, las reacciones de citotoxicidad mediada por anticuerpos, la activación de proteínas del sistema de complemento, factores activadores y de consumo plaquetario, así como también la cascada de citocinas. La inmunoamplificación mediada por anticuerpos (ADE, por sus siglas en inglés) ha sido propuesta como el principal factor predisponente del DG ^(1,2); sin embargo, no todos los casos pueden explicarse con esta teoría, sugiriendo la participación de otros mecanismos. En la patogénesis de esta infección existen aún muchas interrogantes por responder y la identificación oportuna de pacientes con alto riesgo a desarrollar DG sigue siendo un reto.

Lípidos e infección por DENV

Una vez que el virus dengue DENV penetra la célula, el ciclo viral completo se lleva a cabo en el citoplasma celular, en íntima asociación con membranas y organelos celulares. En estudios previos en modelos *in vitro*, han asociado la molécula de colesterol con la fusión, replicación y ensamblaje viral, por lo cual han surgido indicadores importantes desde que existe el interés científico en estudiar esta asociación. Existen drogas experimentales contra la obesidad que reducen la cantidad de lípidos que producen las células. Cuando se trataron cultivos de células con drogas inhibitoras de la síntesis de ácidos grasos, la producción de partículas virales se redujo cien veces el valor del control ⁽²⁾.

Recibido: 23-04-2020

Aceptado: 30-04-2020

Publicado: 12-05-2020

Como Citar: Valero-Cedeño NJ, Veliz-Castro TI, Pincay-Parrales EG, Merchán-Villafuerte KM, Gotera J. Lípidos, Desnutrición e infección por Dengue: ¿Asociación o repercusión? Kasmera. 2020;48(1):e48131764. doi: 10.5281/zenodo.3766279

Autor de Correspondencia: Valero-Cedeño Nereida Josefina. E-mail: nereida.valero@unesum.edu.ec

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2020. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Uno de los trabajos pioneros sobre la asociación entre lípidos y las infecciones virales es el de Kielian y col. (3) en el que en un modelo de infección por el virus del bosque de Semliki concluyen que el colesterol juega un papel principal en la fusión viral con la membrana de la célula blanco. van Gorp y col. (4) observaron una disminución en los niveles plasmáticos del colesterol total, lipoproteínas de alta densidad y baja densidad en pacientes con Fiebre Hemorrágica por Dengue, comparado con los pacientes con Dengue Clásico y los controles, sugiriendo que podrían ser usados como predictores potenciales de la evolución clínica. Seema y Jain en el 2005 (5) describieron que la presencia de colesterol en la membrana de la célula facilita la fusión viral, pero que no era absolutamente necesaria para ello.

Estudios realizados por Rothwell y col. (6) establecieron que la infección por DENV en macrófagos humanos activa la Jun NH (2)-Kinasa terminal (JNK) y las vías de las p38 MAPK y que la inhibición resultó en una reducción significativa de la síntesis de proteínas virales. Adicional a ello, la disrupción de las balsas lipídicas indujo a una fuerte inhibición de la activación de la JNK. Estos resultados sugieren que, en etapas tempranas posteriores a la infección del virus, las vías de la MAPKs son activadas y necesarias para la posterior entrada de más virus. En el mismo estudio, los autores pudieron demostrar que la himeglusina y el ácido zaragócico A inhiben la replicación del DENV-2 en células K562, mientras que la lovastatina (LOV) inhibió la replicación del DENV-2 en células mononucleares humanas de sangre periférica.

Martínez-Gutiérrez y col. (7) estudiaron la replicación del DENV y observaron que la LOV al parecer tiene un mayor efecto en el ensamblaje que en la replicación viral. Posteriormente, obtienen resultados que sugieren que los efectos de la LOV en la viremia, dependen del tiempo de tratamiento y del número de dosis administradas, al observar un incremento en la tasa de supervivencia en ratones infectados, en ambos casos, debido a un retraso en la progresión de la enfermedad (8). En humanos, a pesar de que Whitehorn y col. (9) publican un protocolo para un ensayo clínico aleatorio controlado donde la LOV fue seleccionada para ser usada en pacientes adultos con dengue, ningún resultado ha sido publicado hasta la fecha.

Reis y col. (10) estudiaron neuroinflamación en malaria cerebral y a pesar de que la etiopatogenia de esta enfermedad difiere completamente del contexto viral, es importante destacar que los autores sugieren que las estatinas (fármacos reguladores de los lípidos plasmáticos, que inhiben de manera competitiva la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, enzima que interviene en la síntesis del colesterol, sobre todo en el hígado) tienen efectos neuroprotectores en síndromes infecto-contagiosos severos. De la misma forma, se observó que un tratamiento con estatinas previene la neuroinflamación y la disfunción de la barrera hemato-encefálica en estudios experimentales de malaria cerebral y otras condiciones relacionadas que son asociadas a secuelas cognitivas. También, que podría ser

considerado un valioso adyuvante terapéutico para la prevención del deterioro cognitivo en pacientes que sobreviven un episodio de malaria cerebral.

Carro y Damonte (11), describen que la envoltura viral del DENV requiere colesterol en el proceso de fusión para llevar a cabo la infección celular. La disminución de metil-beta-ciclodextrina (MCD) conocido también como nistatina condujo a una infectividad viral reducida en una forma dependiente de la dosis administrada. En contraste, el pretratamiento de diversas líneas celulares humanas con MCD no afectó la infección por el DENV.

Durán y col. (12) reportaron una asociación entre la alteración del perfil lipídico y las formas severas de dengue en humanos, encontrando un descenso en el colesterol total, en todas las formas de dengue y los valores más bajos de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) en DG.

En un metaanálisis más reciente se demuestra que los niveles de colesterol total y LDL-c deben explorarse como marcadores de laboratorio de rutina para la gravedad del dengue, ya que ayudan a emplear una terapia adecuada para el paciente y, por lo tanto, optimizan el uso de los recursos disponibles (13). No obstante, Gotera y col. (14) no observaron diferencias entre los anticuerpos IgG e IgM contra DENV en los pacientes con dislipidemias y el grupo control, al comparar el perfil serológico contra el virus en pacientes con dislipidemias. Sugieren, que se necesitan futuros estudios para evidenciar en áreas de menor endemia para el DENV si efectivamente la alteración del perfil lipídico modifica la intensidad de respuesta ante la infección.

Martín-Acebes y col. (15) concluyen en su investigación que teniendo en cuenta que el metabolismo de los lípidos es una de las principales vías celulares adecuadas para la intervención farmacológica, la idea de reposicionar los fármacos dirigidos al metabolismo de los lípidos como candidatos antivirales está ganando fuerza, especialmente en infección por Zika y otros flavivirus.

Desnutrición e infección por DENV

Thisyakorn y col. (16) reportaron en un grupo de niños con desnutrición proteico-calórica grado 2 y 3, un grado de protección contra la vasculopatía de la enfermedad severa causada por el DENV, mientras que un grupo de niños bien nutridos resultaron altamente susceptible a DG. Se han determinado beneficios de una dieta baja en colesterol para toda persona a fin de prevenir ataques cardiovasculares, ateromas, cálculos en la vesícula biliar, entre otras patologías, pero también pudiera jugar un papel benéfico en el ser humano infectado con el DENV. Los cambios dietéticos logran reducciones del 10 al 15% del colesterol plasmático.

Tanto la experiencia clínica, como la experimental, señalan que la desnutrición y la infección se entrelazan íntimamente potenciando sus efectos en forma recíproca. Es así, como en la desnutrición aumenta la incidencia y gravedad de las infecciones y éstas últimas

al repetirse agravan la desnutrición, determinándose un círculo difícil de romper. Infecciones que son banales en el sujeto eutrófico constituyen, en cambio, un alto riesgo de morir en pacientes de aquellas zonas en que la desnutrición es prevalente; no obstante, en el caso del dengue, se discute si el estado nutricional (factor de gran importancia en la respuesta del huésped), ejerce alguna acción sobre la aparición de complicaciones, en especial DG.

Halstead (17), indicó que, en ausencia de estudios nutricionales adecuados, no existen datos que inculpen a la desnutrición como la base para la fiebre hemorrágica. Quince años más tarde, el mismo autor señaló una fuerte asociación entre el buen estado nutricional del niño y un riesgo más alto de desarrollar la forma más severa del dengue.

A este respecto, estudios de meta-análisis sobre factores que pueden influir en las formas del dengue, indican que la desnutrición tiene una asociación inversa con el DCSA y DG (18,19). Se podría entonces, paradójicamente pensar que la desnutrición ofrece un estado de protección frente al desarrollo de la forma grave de la enfermedad.

Estos hallazgos apoyan un seguimiento clínico más cercano de los pacientes obesos que presentan infecciones por DENV, ya que esta cohorte de pacientes puede tener una mayor tendencia a desarrollar manifestaciones clínicas más graves, en comparación con los pacientes no obesos (20). En un estudio previo, se reveló que los niños obesos eran más susceptibles a contraer la infección por DENV en comparación con los no obesos (21). De igual forma, una investigación que tuvo como objetivo examinar la influencia de la obesidad en diversos parámetros clínicos y de laboratorio entre pacientes con infección por DENV, realizado en 335 hospitalizados > 12 años de edad, que eran antígenos positivos a la proteína 1 no estructural (NS1) del DENV, comparó entre pacientes con y sin obesidad. Se encontró que la obesidad se asoció significativamente con la hospitalización de > 3 días (AOR: 1.990, IC 95%: 1.134-3.494) y la presencia de hematocrito creciente con disminución de las plaquetas (AOR: 2.134, IC 95% = 1.235-3.688). La evaluación en serie de los datos de laboratorio reveló que el pico de hematocrito era significativamente más alto y que los niveles de plaquetas eran marcadamente más bajos en pacientes obesos. Estos hallazgos respaldan una monitorización clínica más estrecha de los pacientes obesos que se presentan con infecciones por DENV, ya que esta cohorte de pacientes puede tener una mayor tendencia a desarrollar manifestaciones clínicas más graves de infecciones por DENV en comparación con pacientes no obesos (20). Los adipocitos y macrófagos del tejido adiposo se han identificado como potenciales objetivos para la infección y producción de DENV (22), una explicación plausible de esta asociación.

Finkelstein y col. (23), al evaluar la antropometría; biomarcadores nutricionales que incluyeron ferritina sérica, receptor de transferrina soluble, proteína de unión a retinol (RBP), 25-hidroxi vitamina D, ácido fólico, vitamina

B12 y un panel de marcadores de respuesta inmune, comparando estas medidas en 4 categorías de enfermedades: control saludable, dengue no febril, otras enfermedades febriles (OFI) y dengue aparente, usando modelos de regresión logística polinómica multivariante en 142 participantes. Después de ajustar la respuesta de fase aguda, las concentraciones séricas de ferritina y RBP se asociaron con dengue aparente y concluyen que pueden representar biomarcadores de importancia clínica en el contexto del dengue. Asimismo, Valero y col. (24) observaron niveles aumentados de ferritina e IL-18 (p <0,0001) en pacientes con dengue, no asociados con la expresión de NS1 o el tipo de infección (primaria o secundaria). Los valores más altos de ambas moléculas se observaron en el DCSA y DG. Se observó un efecto diferencial sobre la producción de IL-18 / ferritina asociado a la infección por serotipo viral. No hubo correlaciones entre la producción de ferritina vs. IL-18, el estado de ferritina vs. NS1 y el estado de IL-18 vs. NS1. Concluyen que el aumento de la ferritina circulante y la IL-18 se expresan en niños infectados por diferentes serotipos de DENV asociados con la gravedad del dengue.

Tomando en cuenta estos hallazgos, el estudio detallado de mecanismos moleculares que relacionen el DENV, colesterol y vías de señalización celulares, podrá servir como base para el desarrollo de terapias anti-Dengue específicas, dirigidas contra potenciales blancos terapéuticos y en poblaciones de riesgo identificadas.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Simmons CP, Halstead SB, Rothman A, Harris E, Srean G, Rico-Hesse R, et al. WORKING PAPER 4.1. Understanding pathogenesis, immune response and viral factors. En: Report of the Scientific Working Group on Dengue. World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, editor [Internet]. 2007. Geneva:World Health Organization; p. 54-60. Disponible en: https://www.who.int/tdr/publications/documents/swg_dengue_2.pdf
2. Valero N, Veliz T, Reyes J, Merchán K, Pincay M, Castro J, et al. Lípidos y virus: un camino al entendimiento de la inmunofisiopatología de la infección viral [Internet]. Valero N, editor. Maracaibo:Ediciones Astro Data S.A.; 2019. 165 p. Disponible en: https://b487d07e-cd39-4654-883a-ca03aa217cddb.filesusr.com/ugd/31263e_c34f71f85bfd4be38a0c024563e9be07.pdf
3. Kielian MC, Keränen S, Kääriäinen L, Helenius A. Membrane fusion mutants of Semliki Forest virus. J Cell Biol [Internet]. 1 de enero de 1984;98(1):139-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1083/jcb.98.1.139> DOI: 10.1083/jcb.98.1.139 PMID 6707081 PMCID PMC2112989 [Google Académico](#)
4. van Gorp ECM, Suharti C, Mairuhu ATA, Dolmans WM V, van der Ven J, Demacker PNM, et al. Changes in the Plasma Lipid Profile as a Potential Predictor of Clinical Outcome in

- Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002;34(8):1150-3. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/339539> DOI: [10.1086/339539](https://doi.org/10.1086/339539) PMID [11915007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11915007/) [Google Académico](#)
5. Seema, Jain SK. Molecular mechanism of pathogenesis of dengue virus: Entry and fusion with target cell. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. julio de 2005;20(2):92-103. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02867407> DOI: [10.1007/BF02867407](https://doi.org/10.1007/BF02867407) PMID [23105540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23105540/) PMCID [PMC3453834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3453834/) [Google Académico](#)
 6. Rothwell C, LeBreton A, Young Ng C, Lim JYH, Liu W, Vasudevan S, et al. Cholesterol biosynthesis modulation regulates dengue viral replication. *Virology* [Internet]. 2009;389(1):8-19. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682209002025> DOI: [10.1016/j.virol.2009.03.025](https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.03.025) PMID [19419745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19419745/) [Google Académico](#)
 7. Martínez-Gutiérrez M, Castellanos JE, Gallego-Gómez JC. Statins reduce dengue virus production via decreased virion assembly. *Intervirology* [Internet]. 2011;54(4):202-16. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/321892#> DOI: [10.1159/000321892](https://doi.org/10.1159/000321892) PMID [21293097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293097/) [Google Académico](#)
 8. Martínez-Gutiérrez M, Correa-Londoño LA, Castellanos JE, Gallego-Gómez JC, Osorio JE. Lovastatin Delays Infection and Increases Survival Rates in AG129 Mice Infected with Dengue Virus Serotype 2. *PLoS One* [Internet]. 21 de febrero de 2014;9(2):e87412. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087412> DOI: [10.1371/journal.pone.0087412](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087412) PMID [24586275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586275/) PMCID [PMC3931612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3931612/) [Google Académico](#)
 9. Whitehorn J, Chau NVV, Truong NT, Tai LTH, Van Hao N, Hien TT, et al. Lovastatin for adult patients with dengue: protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2012;13(1):203. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-203> DOI: [10.1186/1745-6215-13-203](https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-203) PMID [23114081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114081/) PMCID [PMC3495012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3495012/) [Google Académico](#)
 10. Reis PA, Estato V, da Silva TI, D'Avila JC, Siqueira LD, Assis EF, et al. Statins Decrease Neuroinflammation and Prevent Cognitive Impairment after Cerebral Malaria. *PLOS Pathog* [Internet]. 27 de diciembre de 2012;8(12):e1003099. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003099> DOI: [10.1371/journal.ppat.1003099](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003099) PMID [23300448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300448/) PMCID [PMC3531520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3531520/) [Google Académico](#)
 11. Carro AC, Damonte EB. Requirement of cholesterol in the viral envelope for dengue virus infection. *Virus Res* [Internet]. 2013;174(1):78-87. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170213000804> DOI: [10.1016/j.virusres.2013.03.005](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.03.005) PMID [23517753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23517753/) [Google Académico](#)
 12. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, et al. Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. *Arch Virol* [Internet]. 2015;160(7):1687-92. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00705-015-2433-z> DOI: [10.1007/s00705-015-2433-z](https://doi.org/10.1007/s00705-015-2433-z) PMID [25936955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25936955/) [Google Académico](#)
 13. Lima WG, Souza NA, Fernandes SOA, Cardoso VN, Godói IP. Serum lipid profile as a predictor of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 1 de septiembre de 2019;29(5):e2056. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2056> DOI: [10.1002/rmv.2056](https://doi.org/10.1002/rmv.2056) PMID [31172625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172625/) [Google Académico](#)
 14. Gotera J, Valero-Cedeño NJ, Avila-Larreal A, Linares J, Mosquera J, Bermúdez V, et al. Anticuerpos contra el virus del dengue en pacientes con dislipidemias. *Kasmera* [Internet]. 2019;47(2):131-7. Disponible en: <http://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/29647> DOI: [10.5281/zenodo.3479187](https://doi.org/10.5281/zenodo.3479187) [LILACS-BVS DOAJ](#) [Google Académico](#)
 15. Martín-Acebes AM, Jiménez de Oya N, Saiz J-C. Lipid Metabolism as a Source of Druggable Targets for Antiviral Discovery against Zika and Other Flaviviruses. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2019;12(2):97. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/12/2/97> DOI: [10.3390/ph12020097](https://doi.org/10.3390/ph12020097) PMID [31234348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234348/) PMCID [PMC6631711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6631711/) [Google Académico](#)
 16. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional Status of Children with Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de febrero de 1993;16(2):295-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/clind/16.2.295> DOI: [10.1093/clind/16.2.295](https://doi.org/10.1093/clind/16.2.295) PMID [8443312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8443312/) [Google Académico](#)
 17. Halstead SB. The Alexander D. Langmuir Lecture The pathogenesis of dengue: molecular epidemiology in infectious disease. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1 de noviembre de 1981;114(5):632-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113235> DOI: [10.1093/oxfordjournals.aje.a113235](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113235) PMID [6272572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6272572/) [Google Académico](#)
 18. Trang NTH, Long NP, Hue TTM, Hung LP, Trung TD, Dinh DN, et al. Association between nutritional status and dengue infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):172. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1498-y> DOI: [10.1186/s12879-016-1498-y](https://doi.org/10.1186/s12879-016-1498-y) PMID [27097934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097934/) PMCID [PMC4839161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4839161/) [Google Académico](#)
 19. Huy NT, Van Giang T, Thuy DHD, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 26 de septiembre de 2013;7(9):e2412. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002412> DOI: [10.1371/journal.pntd.0002412](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002412) PMID [24086778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086778/) PMCID [PMC3784477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3784477/) [Google Académico](#)
 20. Tan VPK, Ngim CF, Lee EZ, Ramadas A, Pong LY, Ng JJ, et al. The association between obesity and dengue virus (DENV) infection in hospitalised patients. *PLoS One* [Internet]. 17 de julio de 2018;13(7):e0200698. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200698> DOI: [10.1371/journal.pone.0200698](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200698) PMID [30016369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016369/) PMCID [PMC6049924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6049924/) [Google Académico](#)
 21. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Is dengue severity related to nutritional status? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* [Internet]. marzo de 2005;36(2):378-84. Disponible en: https://www.tmmahidol.ac.th/seameo/2005_36_2/14-3386.pdf PMID [15916044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916044/) [Google Académico](#)
 22. Libraty DH, Wang P, Guo Z, Bigcas V, Brion JD, Capeding RZ. The Pattern of Adipose Tissue Accumulation during Early Infancy Provides an Environment for the Development of Dengue Hemorrhagic Fever. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 4 de diciembre de 2015;9(12):e0004267. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004267> DOI: [10.1371/journal.pntd.0004267](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004267) PMID [26636570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26636570/) PMCID [PMC4670217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4670217/) [Google Académico](#)
 23. Finkelstein JL, Colt S, Layden AJ, Krisher JT, Stewart-Ibarra AM, Polhemus M, et al. Micronutrients, Immunological Parameters, and Dengue Virus Infection in Coastal Ecuador: A Nested Case-Control Study in an Infectious Disease Surveillance Program. *J Infect Dis* [Internet]. 20 de agosto de 2019;221(1):91-101. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiz427> DOI: [10.1093/infdis/jiz427](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz427)
 PMID [31428794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31428794/) PMCID [PMC6910873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6910873/) [Google Académico](#)

24. Valero N, Mosquera J, Torres M, Duran A, Velastegui M, Reyes J, et al. Increased serum ferritin and interleukin-18 levels in children with dengue. *Brazilian J Microbiol* [Internet]. 2019;50(3):649-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00105-2> DOI: [10.1007/s42770-019-00105-2](https://doi.org/10.1007/s42770-019-00105-2) PMID [31243722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243722/) PMCID [PMC6863311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6863311/) [Google Académico](#)

Autores:

Correspondencia: Valero-Cedeño Nereida Josefina. <https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette. Sección de Virología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Dirección Postal: Km 1½ Vía Jipijapa-Noboa-Campus Los Ángeles 130650 Teléfono: +593963024414. E-mail: nereida.valero@unesum.edu.ec

Veliz-Castro Teresa Isabel. <https://orcid.org/0000-0002-0324-775X>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: teresa.veliz@unesum.edu.ec

Pincay-Parrales Edison Gastón. <https://orcid.org/0000-0001-6161-3327>. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: edison.pincay@unesum.edu.ec

Merchán-Villafuerte Karina Maricela. <https://orcid.org/0000-0003-1500-7304>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: karina.merchan@unesum.edu.ec

Gotera Jennifer. <https://orcid.org/0000-0002-2386-0842>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento Salud Pública y Social. Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: jennifergotera@hotmail.com

Contribución de los Autores:

VCNJ: conceptualización, metodología, validación, análisis formal, curación de datos, redacción-preparación del borrador original, redacción-revisión y edición. **VCTI, PPEG, MVKM** y **JG:** conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, curación de datos, redacción-revisión y edición.