

Características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable, en un hospital de Lambayeque, Perú

Percy Eduardo Torres–Coronado ^{1,a}, Génesis Guevara-Vásquez ^{1,a}, Franklin Rómulo Aguilar-Gamboá ^{1,a}

RESUMEN

Introducción: El dengue es la enfermedad arboviral más importante a nivel mundial, incluido el Perú, con ciclos de transmisión endémicos y epidémicos. **Objetivo:** Determinar las características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable, en un hospital de Lambayeque, Perú. **Materiales y métodos:** Estudio observacional retrospectivo en 709 pacientes admitidos en el Hospital Regional Lambayeque, durante enero de 2016 a junio del 2017. Los marcadores serológicos (anticuerpos IgM e IgG anti dengue, y antígeno viral NS1), y las características epidemiológicas se obtuvieron mediante análisis documental del registro de Laboratorio de Inmunología y Virología y las fichas clínico-epidemiológicas, respectivamente. **Resultados:** En el 28,0% de la muestra se observó infección activa, con mayor frecuencia de infección reciente y reinfección en los distritos de Tumán y Pátapo, provincias de Chiclayo. Así mismo, se observó un 24,1% de pacientes positivos para NS1 después del quinto día de iniciado los síntomas y 35,3% con IgM antes o a partir del quinto día. **Conclusiones:** El mayor porcentaje de infección reciente y reinfección hallado en Tumán y Pátapo revela que en estos distritos se dan las condiciones propicias para el desarrollo y diseminación exitosa de la enfermedad, así como la mayor susceptibilidad a presentar casos complicados. Se requiere de la combinación de los tres marcadores (NS1, IgM e IgG) para aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico y determinar con mayor eficacia una infección reciente, infección pasada y reinfección.

Palabras clave: Dengue, Epidemiología, Inmunoglobulina M, Inmunoglobulina G, pruebas diagnósticas de rutina. (Fuente:DeC BIREME)

¹ Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú.

² Dirección de Investigación, Hospital Regional Lambayeque, Lambayeque, Perú.

³ Laboratorio de Inmunología y virología, Hospital Regional Lambayeque, Lambayeque, Perú.

^a Bachiller en Biología.

^b Estadístico.

^c Biólogo Microbiólogo, especialista en Microbiología Clínica.

Correspondencia: Percy Eduardo Torres-Coronado

Correo: torres_sagitario28@hotmail.com

<https://doi.org/10.37065/rem.v5i1.323>

Epidemiological and serological characteristics of patients with probable dengue, in a Lambayeque hospital, Peru

ABSTRACT

Introduction: Dengue is the most important arboviral disease worldwide, including Peru, with endemic and epidemic transmission cycles. Objective: To determine the epidemiological and serological characteristics of patients with probable dengue, in a hospital in Lambayeque, Peru. **Materials and methods:** Retrospective observational study in 709 patients admitted to the Hospital Regional Lambayeque, from January 2016 to June 2017. Serological markers (IgM and IgG anti dengue antibodies, and NS1 viral antigen), and epidemiological characteristics were obtained through documentary analysis of the Immunology and Virology Laboratory registry and the clinical-epidemiological files, respectively. **Results:** Active infection was observed in 28.0% of the sample, with a higher frequency of recent infection and reinfection in the districts of Tután and Pátapo, provinces of Chiclayo. Likewise, 24.1% of patients positive for NS1 were observed after the fifth day of the onset of symptoms and 35.3% with IgM before or after the fifth day. **Conclusions:** The highest percentage of recurrent infection and reinfection found in Tután and Pátapo reveals that in these districts the conditions are favorable for the development and successful dissemination of the disease, as well as the greater susceptibility to presenting complicated cases. The combination of the three markers (NS1, IgM and IgG) is required to increase the sensitivity and specificity of the diagnosis and to determine more effectively a recent infection, past infection and reinfection.

Keywords: Dengue, Epidemiology, Immunoglobulin M, Immunoglobulin G, diagnostic test routine. (Fuente: MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

El dengue continúa siendo un problema de salud pública que afecta principalmente a áreas tropicales y subtropicales de países endémicos como Perú, Colombia, Venezuela y Brasil ^(1,2). Así mismo la enfermedad ha ido ganando terreno en Latinoamérica, tal es el caso de Uruguay donde en 1997 reapareció el vector *Aedes aegypti* y en febrero del 2016 notificó los primeros 26 casos autóctonos de dengue ⁽³⁾. De este modo esta enfermedad ha tomado mayor protagonismo y en los últimos años otros lugares, que no eran afectados, también lo han notificado. Tal es el caso de Florida en Estados Unidos ⁽⁴⁾, la provincia de Yunnan en China ⁽⁵⁾, y en Japón después de un silencio epidemiológico de más de 70 años ⁽⁶⁾. Todos estos hechos reafirman su vigencia e impacto a nivel mundial.

El dengue es una enfermedad viral aguda, endemo-epidémica, transmitida por el mosquito hembra del género *Aedes*; principalmente *A. aegypti*, el cual presenta mayor distribución y es menos susceptible al virus por lo que requiere una mayor carga viral para lograr una transmisión al huésped humano.

Así, esta menor susceptibilidad seleccionaría a las cepas más virulentas para lograr la infección, lo cual explicaría la mayor relación con dengue grave de esta especie. Por el contrario, el vector *A. albopictus* es más susceptible a la infección por el virus, por lo cual requiere menor carga viral, lo que da como resultado una enfermedad clínicamente menos evidente o grave ⁽⁷⁾.

El virus del dengue posee ARN monocatenario de sentido positivo. Está constituido por partículas esféricas de 40 a 50 nm de diámetro que contiene tres proteínas estructurales (envoltura, membrana y cápside), y 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Pertenecen a la familia Flaviviridae del género *Flavivirus*, consta de cuatro serotipos antigénicamente diferentes (DENV-1 a DENV-4) que afectan al ser humano y que comparten analogías estructurales y patogénicas ⁽⁸⁾; los cuales circulan ampliamente en el Perú ^(1,9).

En el Perú se produjo un incremento sostenido de casos de dengue principalmente en los departamentos de Tumbes, Piura, Lambayeque, La Libertad y Ancash, que fueron afectados severamente por el fenómeno de “El Niño Costero” a principios del 2017 ⁽¹⁰⁾. En este periodo, el diagnóstico precoz del dengue fue de vital importancia para el tratamiento oportuno, sin embargo se hizo necesario la confirmación de casos probables de dengue; la cual se puede realizar en base a pruebas serológicas que detectan la presencia del virus (antígeno NS1) o de anticuerpos IgM e IgG anti dengue necesarios para determinar una infección reciente, infección pasada o reinfección, permitiendo al médico de atención primaria brindarle un seguimiento adecuado y manejo del paciente ⁽⁷⁾.

Sin embargo, es importante indicar que la aparición de los diferentes marcadores serológicos depende de variables como virulencia de la cepa, el serotipo viral y hasta de las

características propias del sistema inmunitario del individuo⁽⁷⁾. Y durante este periodo del evento de “El Niño Costero”, se pudo observar que los pacientes que asistían bajo sospecha clínica de dengue presentaban algunas particularidades en cuanto a su procedencia y reactividad serológica, principalmente a los marcadores NS1 e IgM. Ante ello, el motivo del presente estudio fue determinar las características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable, que asistieron al Hospital Regional Lambayeque (HRL), durante enero del 2016 a junio del 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de Investigación

La presente investigación fue de tipo observacional, transversal y retrospectivo. El diseño de investigación fue de tipo prevalencia.

Población y muestra

La población fue todos los pacientes con dengue probable que acudieron al Hospital Regional Lambayeque durante los meses enero 2016 a junio 2017. El estudio fue censal, incluyendo un total 709 pacientes. Se excluyeron aquellos pacientes cuya información en no estuvo completa en los registros.

Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para obtener los datos se revisaron las fichas clínico-epidemiológicas y los registros del laboratorio de Inmunología – Virología de las fechas de enero del 2016 a junio del 2017. Se recolectaron datos de las variables sexo, edad, procedencia, tiempo de inicio de síntomas y los resultados de las pruebas NS1, IgM e IgG los cuales fueron expresados para motivos de la presente investigación como positivo o negativo.

Análisis de datos

Para el análisis de los datos obtenidos se realizó una estadística descriptiva en base a porcentajes y frecuencia de cada una de las variables evaluadas y de sus posibles combinaciones. Para el procesamiento de datos se hizo uso de los programas estadísticos, creando una base de datos en el programa Microsoft Excel 2016 y de esta forma poder analizarlos en el Programa SPSS Statistics-24.

Consideraciones éticas

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del mismo del hospital donde se realizó la investigación.

RESULTADOS

De los 709 pacientes con sospecha de dengue que asistieron al HRL durante los meses de enero del 2016 a junio 2017, 199(28,0%) tuvieron infección activa por el virus dengue. De estos, 174(24,5%) presentaron infección reciente, la cual se

definió como aquellos pacientes con marcador IgM o NS1 reactivo en ausencia de IgG; 25(3,5%) con reinfección, para los que se consideraron a los que presentaron IgM o NS1 reactivo con presencia de IgG; 35(4,9%) con infección pasada, en aquellos que sólo se halló IgG reactiva y con 8(11,8%) y con 8(11,8%) y 4(23,5%) casos respectivamente. Por otro lado la mayor proporción de casos negativos provinieron de Chiclayo y JLO (Ver tabla 02). Así mismo se determinó la frecuencia de los marcadores NS1, IgM e IgG con resultados positivos para el virus del dengue según el tiempo de inicio de síntomas (Ver tabla 03).

que constituyen factores para relacionados la diseminación
Tabla 01. Características clínico-epidemiológicas de los 709 pacientes con diagnóstico presuntivo de dengue durante el periodo de enero 2016 a junio 2017.

Variable	N	%
Genero		
Masculino	358	50,5
Femenino	351	49,5
NS1		
Positivo	108	15,2
Negativo	601	84,8
IgM		
Positivo	136	19,2
Negativo	573	80,8
IgG		
Positivo	61	8,6
Negativo	648	91,4
Infección		
Reciente	174	24,5
Pasada	35	4,9
Reinfección	25	3,5
Sin infección	475	67,0
Departamento de Procedencia		
Lambayeque	578	81,5
Cajamarca	50	7,1
Piura	30	4,2
Amazonas	23	3,2
La libertad	13	1,8
Tumbes	6	0,8
Lima	4	0,6
San Martín	3	0,4
Loreto	2	0,3

De los pacientes que asistieron al HRL, 81,5% procedían de Lambayeque y 66,6% de la provincia de Chiclayo. De estos últimos, 68(14,4%) pertenecían al distrito de Tuman, 230(48,7%) a Chiclayo y 70(14,8%) a José Leonardo Ortiz

(JLO), considerándose como los tres distritos con mayor número de casos sospechosos en el diagnóstico de Dengue.

Así mismo 130(27,5%) pacientes presentaron infección reciente (IgM o NS1 positivos) por el virus del dengue principalmente en aquellos que procedían del distrito de Tumán. Tanto en este distrito como en el de Pátapo se observaron los mayores porcentajes de reinfección en

toda la región con 8(11,8%) y 4(23,5%) casos respectivamente. Por otro lado la mayor proporción de casos negativos provinieron de Chiclayo y JLO (Ver tabla 02). Así mismo se determinó la frecuencia de los marcadores NS1, IgM e IgG con resultados positivos para el virus del dengue según el tiempo de inicio de síntomas (Ver tabla 03).

Tabla 2: Frecuencia de infección del dengue en los distintos distritos de la Provincia de Chiclayo.

Distritos	Inf. Reciente		Inf. Pasada		Reinfección		Sin infección		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Tumán	44	64,7	2	2,9	8	11,8	14	20,6	68	14,4
Chiclayo	38	16,5	12	5,2	2	0,9	178	77,4	230	48,7
Jlo	19	27,1	1	1,4	1	1,4	49	70,0	70	14,8
La Victoria	13	38,2	1	2,9	1	2,9	19	55,9	34	7,2
Pátapo	6	35,3	0	0,0	4	23,5	7	41,2	17	3,6
otros	10	18,9	3	5,7	0	0,0	40	75,5	53	11,2
Total	130	27,5	19	4,0	16	3,4	307	65,0	472	100,0

Tabla 3: Resultados de pruebas serológicas NS1, IgM e IgG positivas, días de evolución de pacientes.

Días de iniciado síntomas	NS1		IgM		IgG	
	N	%	N	%	N	%
Menor o igual 5	82	75,9	48	35,3	22	36,1
Mayor a 5	26	24,1	88	64,7	39	63,9
Total	108	100,0	136	100,0	61	100,0

DISCUSIÓN

El dengue es una infección que puede cursar en forma asintomática o expresarse con un espectro clínico amplio que incluye formas graves. Si bien el dengue se puede diagnosticar clínicamente, las pruebas de laboratorio permiten confirmar o asegurar un diagnóstico definitivo; estas pruebas son: el Aislamiento viral por cultivo celular. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), ELISA Antígeno NS1 y la Detección de anticuerpos IgM⁽¹¹⁾; siendo las dos últimas las más usadas para la confirmación de casos y las que empleamos en el presente estudio para determinar la infección activa en 199 (28.0%) de las 709 muestras de pacientes con

sospecha de dengue que asistieron al HRL.

De las muestras procesadas en el Hospital Regional Lambayeque 472 (66.6%) pacientes pertenecían a la provincia de Chiclayo presentándose un 30.9% de casos positivos para dengue. Estos datos reafirman a esta provincia como endémica para esta enfermedad tal y como ya se fue presentada en los documentos técnicos del Ministerio de salud⁽¹¹⁾.

El porcentaje hallado puede estar influenciado por el aumento de los viajes terrestres y aéreos, el agua estancada producto de actividades agrícolas, lluvias intensas e incremento de temperaturas; que caracterizan a esta provincia y

del *Aedes aegypti* ⁽¹²⁾.

En cuanto a la procedencia de los pacientes dentro de la provincia de Chiclayo se tuvo que los distritos de Tután y Chiclayo presentaron el mayor número de casos con infección reciente, esto no solo pone en evidencia la elevada presencia del vector en estos distritos sino el riesgo que presenta esta población, sin embargo hay que considerar que esto motiva a mejorar las condiciones o medidas de contención frente al vector, sobre todo en la zona urbana del distrito de Chiclayo, la cual está atravesada por numerosos drenes y rodeado por zonas agrícolas lo cual contribuye a empeorar este panorama.

En el presente trabajo se observó que el mayor porcentaje de reinfección se presentó en los distritos de Tután y Pátapo de la provincia de Chiclayo con 11.8% y 23.5%, respectivamente. Este es un dato importante a tener en cuenta debido al riesgo de manifestaciones hemorrágicas al cual estarían expuestos ⁽⁷⁾. Por lo tanto deberíamos considerar pacientes procedentes de ambos distritos como potenciales casos de dengue grave.

En cuanto a las características serológicas del dengue se conoce que el antígeno NS1 está presente en el suero desde el día 1 del inicio de la fiebre hasta el día 5 ⁽¹⁾; en cuanto a la detección del marcador serológico IgM, en la mayoría de los pacientes se detecta después del 3º a 5º día de inicio de los síntomas y persisten hasta 30-90 días. Después de 2 a 7 días de la aparición de los anticuerpos de tipo IgM se pueden detectar IgG, el cual persiste por muchos años ^(13,14). Este anticuerpo confiere resistencia a la reinfección por el mismo serotipo, pero no por los otros serotipos, lo cual genera que cualquiera de estos pueda producir las formas graves de la enfermedad ⁽¹⁵⁾. En nuestro estudio consideramos el empleo de los tres marcadores serológicos para el diagnóstico de dengue, indistintamente de la fecha de inicio de síntomas tomando algunas experiencias de otros estudios ^(13,16).

Según lo establecido por el Ministerio de salud la detección del antígeno NS1 se debe realizar a pacientes con un tiempo de enfermedad igual o menor a cinco días en periodo virémico y el marcador IgM a pacientes con un tiempo de enfermedad mayor a los cinco días ⁽¹¹⁾. Si bien es cierto esta recomendación se apoya en el hecho de que la sensibilidad de la prueba NS1 disminuye a partir de este punto de corte, eso implica que, si un NS1 es negativo y la muestra se obtuvo alrededor del quinto día, no se puede descartar el caso. Del mismo modo sucede con el marcador IgM, por lo que inclusive se recomienda una segunda muestra para detección de IgM en menos de 10 días de iniciado los síntomas si todavía existe sospecha de dengue ⁽¹¹⁾.

Es por ello que en el presente estudio se evaluó los marca

dores IgM, NS1 e IgG indistintamente de la fecha de inicio de síntomas, para determinar la frecuencia con que estos no siguen estrictamente estos puntos de corte (cinco días). De este modo hallamos que un 24,1% de pacientes fueron positivos para NS1 después de los cinco días y 35,3% tuvieron IgM antes o a partir de los cinco días. Este hallazgo para nosotros es muy relevante, debido a que la proporción de pacientes obtenida que no cumplen con el punto de corte pudieron representar falsos negativos si es que hubiésemos seguido la indicación de los cinco días, esto no solo produciría sub-diagnósticos sino motivaría una nueva toma de muestra y retraso en la confirmación del caso lo cual podría tener repercusiones en el manejo clínico.

Nuestros hallazgos concuerdan con otros estudios donde la prueba de anticuerpos contra el dengue (IgM) detectó un 22,2% de positividad en suero de pacientes con infección por este virus con un tiempo de enfermedad menor a los cinco días ⁽¹⁷⁾ y la prueba de antígeno NS1 dengue en 17,4% después de los cinco días de inicio de síntomas ⁽¹⁸⁾.

Por lo expuesto, se concluye que es importante tener en cuenta el criterio del punto de corte de los cinco días como regla general para establecer etapa virémica serológica; sin embargo, esto no debería de emplearse como un criterio que descarte el uso de otro marcador, debido a que es posible que no se de dicha relación en todos los casos.

La combinación del antígeno NS1 y las pruebas frente a anticuerpos IgG e IgM podrían aumentar la eficacia diagnóstica para el diagnóstico precoz de la infección por dengue y determinar con mayor eficiencia una infección reciente, infección pasada y reinfección.

Fuentes de financiamiento. Autofinanciado.

Conflicto de interés. Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabezas C, Fiestas V, García M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue en el Perú: A un cuarto de siglo de su reemergencia. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2015; 32(1): 146-56.
2. Kourí G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. Rev Panam Salud Pública. 2006; 19(3):143-5.
3. Basso C, da Rosa R, Gularte A, García da Rosa E, Roche I, Kroeger A, et al. Scaling Up of an innovative intervention to reduce risk of dengue, chikungunya, and zika transmission in Uruguay in the framework of an intersectoral approach with and without community participation. Am J Trop Med Hyg. 2017; 97(5):1428-36.
4. Rey JR. Dengue in Florida (USA). Insects. 2014; 5(4):991-1000.
5. Hu T-S, Zhang H-L, Feng Y, Fan J-H, Tang T, Liu Y-H, et al. Epidemiological and molecular characteristics of emergent dengue virus in Yunnan Province near the China-Myanmar-Laos border, 2013-2015. BMC Infect Dis. 2017; 17(1):331.
6. Yuan B, Nishiura H. Estimating the actual importation risk of dengue virus infection among Japanese travelers. PLoS One. 2018; 13(6):e0198734.
7. Tuiskunen A, Lundkvist A. Dengue viruses -an overview. Rev. Infection Ecology & Epidemiology. 2013; 1(3):1-21.
8. Velandía M, Castellanos J. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. Revista de la Asociación Colombiana de Infectología. 2011; 15(1):33-43.
9. Mamani E, Figuero D, García M, Garaycochea M, Pozo E. Infecciones

- concurrentes por dos serotipos del virus dengue durante un brote en el noroeste de Perú, 2008. *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*.2010; 27(1): 16-21.
10. Guzmán J. Situación Epidemiológica de dengue en el Perú, a la SE 9-2017; 26(9): 1456 – 1458.
11. Ministerio de salud del Perú. Norma técnica de salud para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico de laboratorio de dengue, chikungunya, zika y otras arbovirosis en el Perú [Internet]. 2016. (NTS N° 12.5 - MINSA/2016/CDC4NS). Report No.: 982–2016/ MINSA. Available from: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/dengue/RM982-2016-MINSA.pdf>
12. Montalvo A, Mora A. Influencia de los determinantes de salud en la distribución geodemográfica del dengue. *Rev. Multimed*. 2016; 20(5): 163-78.
13. Kassim F, Izati M, Tg Rogayah T, Apandi Y, Saat Z. Use of dengue NS1 antigen for early diagnosis of dengue virus infection. *Rev. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2011; 42(3):562-9.
14. León C, Betancourt J, Nicolau E, Torres K. Biomarcadores para la predicción de la gravedad del dengue. *Revista Correo científico médico*. 2016; 20(2): 305-21.
15. Espinoza F, Osuna J, Newton O, Delgado I, De La Cruz M, Melnikov V. Presencia de anticuerpos IgG maternos anti dengue en un grupo de recién nacidos en Colima, México. *Rev. Waxapa*. 2011; 1(4): 15-19.
16. Hu D, Di B, Ding X, Wang Y, Chen Y, Pan Y, et al. Kinetics of non-structural protein 1, IgM and IgG antibodies in dengue type 1 primary infection. *Rev. Virology Journal*. 2011; 8(47): 1-4.
17. Vasquez C, Villalba S, Gamarra M, Oviedo E, Oviedo A, Ortega M, et al. Características Viroológicas y Serológicas de pacientes con Dengue Grave y Fallecidos por Dengue durante la epidemia del año 2011 en Paraguay. *Rev. Inst. Med. Trop*.2012; 7(1): 8-18.
18. Sudipta P. Detection of NS1 Antigen in Serologically Confirmed Dengue cases at least after 5 days of infection. *Rev. Anatomy Physiol. Biochem*. 2018; 4(2): 555-632.

Revisión de pares: Recibido: 01/02/ 2019 Aceptado: 10/04/2019