

IMPORTANCIA DE NS1, IgM E IgG COMO MARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DE DENGUE

IMPORTANCE OF NS1, IgM AND IgG AS MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF DENGUE

Christian-Junior Campos-Monteza^{1,a},
Lizzie-Karen Becerra-Gutiérrez^{2,b}

Sr. Editor. Desde su reingreso a Perú a comienzos de los años 90, el Dengue continua siendo hasta la actualidad una enfermedad endemo – epidémica a pesar de las diferentes estrategias empleadas para su control, alrededor del 50 % de nuestra población se encuentra en riesgo de contraerla⁽¹⁾. En la región Lambayeque los casos van en aumento según el reporte de la red nacional de epidemiología se han confirmado 25 casos de Dengue correspondientes al 2013, 147 casos en el 2014 y 1088 casos en el 2015⁽²⁾. En el Hospital Regional Lambayeque (HRL), desde el 2014, se detectó sólo 1 caso de infección reciente y 2 pasadas, en el 2015, 21 infecciones recientes, 6 pasadas y 1 reinfección; y en el 2016 hasta el momento ya se han reportado 62 infecciones recientes, 20 infecciones pasadas y 4 reinfecciones.

El virus del dengue pertenece a la familia flaviviridae, es un arbovirus y en nuestro país se encuentran circulando los 4 serotipos: DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4 cuyas características antigénicas y/o serológicas son diferentes. El virión es infeccioso y se caracteriza por presentar 3 proteínas estructurales: E (envoltura), M (Membrana), C (cápside) y adicionalmente presenta 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5)⁽³⁾.

Como en la mayoría de enfermedades de etiología viral, la confirmación del diagnóstico de Dengue se basa en pruebas que puedan detectar la presencia de virus o la determinación de anticuerpos a través de pruebas serológicas. Sólo los laboratorios de salud pública regional, tienen la capacidad de confirmar los casos por serología (IgM, IgG), virología (presencia de antígeno NS1) y molecular (genoma viral) de casos probables⁽⁴⁾. Consideramos importante que en los establecimientos de salud se realice el diagnóstico definitivo de dengue por serología, a través de marcadores que nos permitiría establecer el estado del paciente según la variedad clínica, la cual está relacionada con la respuesta inmunológica del huésped que se detecta en los niveles de anticuerpos, la exposición previa de la enfermedad detectando antígeno NS1, así como dar un resultado negativo que nos permita dar paso al diagnóstico diferencial.

Una de las razones por las cuales se falla en la confirmación del diagnóstico de Dengue, es que no se cuenta con todos los marcadores necesarios para determinar una infección reciente, infección pasada y reinfección. Asimismo, los criterios considerados en la ficha epidemiológica (establecida por el MINSA), es llenada con datos propiciados por el mismo

paciente, lo cual puede en varios casos conllevar al error cuando se registra el inicio de síntomas, induciendo a que el personal de laboratorio no procese todos los marcadores.

Entre los marcadores utilizados para el diagnóstico de dengue, la detección del NS1, nos permite detectar la infección antes que tenga lugar la seroconversión, debido a que estará presente en el suero desde el día 1 del inicio de la fiebre hasta el día 5, estableciendo la fase aguda e incluso algunos estudios establecen una relación de niveles altos de este marcador con la evolución a formas graves de la enfermedad. Además, el diagnóstico precoz por NS1 permitirá administrar un tratamiento sintomático y una monitorización temprana. Se ha encontrado reportes donde se resalta la importancia del NS1 debido a su detección de 1 hasta los 8 días de la enfermedad en comparación con la técnica de aislamiento viral, el cual solo resulta positivo entre el 1 y 3 día; es importante aclarar que la proteína NS1 no se detecta en pacientes con infección por otros flavivirus siendo específica para Dengue⁽³⁾.

En cuanto a la detección del marcador serológico IgM nos servirá para detectar tanto una infección primaria como secundaria de dengue y sus niveles detectables de este tipo de anticuerpos se da a partir de los 3 días de infección sin fiebre y persisten durante 1-2 meses tras la infección; aunque también hay que considerar las limitaciones que presenta, como la baja sensibilidad en la detección de anticuerpos entre el primer y el cuarto día de enfermedad detectándose en la mayoría de pacientes a partir del quinto día. En la reinfección y vacunación previa por fiebre amarilla, los niveles de IgM no son tan elevados y es posible que no se detecten en algunos casos. Además la sola detección de IgM en una muestra es muy sugestiva de 1 caso de dengue pero no determina si es una infección reciente o si la enfermedad está en fase aguda requiriendo todos los cuidados necesarios. Por otro lado, los anticuerpos de tipo IgG si bien son detectados aproximadamente 14 días tras el comienzo de la infección primaria, en las infecciones secundarias con el virus dengue, estos tienen un rápido incremento de sus niveles⁽³⁾.

En el Hospital regional de Lambayeque, en los meses de Enero- Abril del 2016 se procesaron 204 muestras para el diagnóstico de Dengue, mediante la técnica de ELISA. Considerando de 1 a 5 días de inicio de síntomas, se encontró 79 casos sospechosos para diagnóstico de Dengue, al utilizar los tres marcadores, se confirmó que 34 (43,04 %) casos eran positivos para Dengue y 45 (56,96%) casos negativos. Sin embargo, si solamente se hubiera utilizado el marcador AgNS1, se confirmaría sólo 18(22,78 %) casos positivos del total evaluado. Al analizar los 34 (43,04 %) casos positivos, se observó que 06 (17,64%) casos correspondieron a infecciones pasadas, 28 (82,36%) a infecciones recientes y 6 (17,64%) a reinfecciones. Si se considera los días de inicio de síntomas, de los 28 (82,36 %) casos positivos detectados por los marcadores NS1 y IgM, sólo 18 (64,28%) se hubiesen detectado por NS1 y 10(35,71%) por IgM.

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

² Laboratorio de Inmunología y Virología, Dirección de Investigación, Hospital Regional Lambayeque, Lambayeque -Perú.

³ Biólogo Microbiólogo.

⁴ Doctor en Microbiología, Docente Universidad San Martín de Porres - Filial Norte, Chiclayo-Perú.

Cabe resaltar que de estos últimos 10 casos diagnosticados por IgM, 4 (40%) se detectaron dentro de los dos primeros días de inicio de síntomas, algo incongruente con la literatura, debido a que esta sugiere que la IgM se detecta a partir del tercer día de inicio de síntomas.

Dentro del mismo periodo de evaluación, se evidenció que a partir del tercer día hasta los dos meses, utilizando los tres marcadores, se registraron 53 (45,69%) casos positivos y 63 casos negativos (54,31%), de solo haber utilizado el marcador IgM se hubieran detectado únicamente 39 (33,62%) casos positivos. Considerando los 53 (45,69 %) casos positivos, 8 (15,09%) correspondieron a infecciones por dengue pasadas, 45 (84,91%) infecciones recientes y 11 (20,75%) reinfecciones. De los 45 casos de infección por Dengue reciente sólo se detectó el marcador IgM en 86.66 % y el resto 13,34% el Ag NS1. Es importante recalcar que el marcador Ag NS1 ayudó a detectar 4 casos de infección aguda a pesar que ya habían pasado más de 5 días de inicio de síntomas. Así mismo, considerando como tiempo 14 días de inicio de síntomas en adelante de los 18 (100 %) casos evaluados con los tres marcadores, se obtuvieron 3 (16,66%) casos positivos a infecciones pasadas.

Por otro lado, en el mismo periodo se evaluaron 31 casos, en los cuales no se especificaron los días de inicio de síntomas; Sin embargo, al utilizar los tres marcadores para el diagnóstico de Dengue, se encontró que 13 (59,09%) correspondieron a casos positivos y 9 (40,91%) casos negativos. De los 13 (59,09 %) casos positivos, 1 (7,69%) correspondió a infección pasada, 12 (92,31 %) a infecciones recientes, dentro de este último grupo se encontró que 3 (23,07%) casos correspondieron a reinfecciones y 4 (30,76%) casos fueron infecciones agudas.

Por lo tanto, de un total de 204 muestras analizadas para el diagnóstico de Dengue durante el primer trimestre del 2016 en el Hospital Regional Lambayeque, se encontró que utilizando los tres marcadores IgM, IgG y NS1; 97 (47,54%) casos fueron positivos para Dengue. Sin embargo, considerando el tiempo de inicio de síntomas, si solo se hubiera utilizado el marcador Ag NS1 se hubiera detectado 26 (12,74%) casos positivos, utilizando solo el marcador IgM se hubiera detectado 64 (31,37%) casos positivos, utilizando solo el marcador IgG se hubiera detectado 33 (16,17%) casos positivos, utilizando solo el marcador IgG mas el IgM se hubiera detectado 88 (43,13%) casos positivos, utilizando solo el marcador IgG mas el Ag NS1 se hubiera detectado 64 (31,37%) casos positivos, utilizando solo el marcador IgM mas el Ag NS1 se hubiera detectado 77 (37,74%) casos positivos.

Considerando lo anterior, podemos afirmar que los datos clínicos guían el diagnóstico y sirve como una herramienta de apoyo pero existen casos que no cumplen con los criterios clínicos y presentan síntomas inusuales que dificultan el diagnóstico oportuno. Por esto, surge la necesidad de tener y utilizar marcadores correctos para el diagnóstico definitivo de Dengue.

Finalmente basados en estas razones y en nuestra experiencia debemos tener en cuenta el dato exacto de fecha de inicio de síntomas para validar en gran medida nuestros resultados. Asimismo, sugerimos que es crucial aplicar el uso de los tres marcadores NS1, IgM, IgG que nos permitirá obtener resultados sensibles y específicos en los primeros días de la enfermedad, aun cuando los síntomas son inespecíficos, así también dar paso a un diagnóstico diferencial con otras enfermedades y establecer pautas de manejo que eviten las complicaciones o la muerte del paciente. Además, resaltamos que la aplicación simultánea de estos tres marcadores nos posibilitará determinar correctamente una infección aguda, infección reciente, infección pasada y reinfección, disminuyendo la probabilidad de resultados falsos positivos o negativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabezas C. Dengue en el Perú: Aportes para su diagnóstico y control. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Revista en línea]. 2005 [Consultado 20 Junio 2016]; 22(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342005000300009.
2. Dirección general de epidemiología [Página principal en Internet], Lima: Dirección general de epidemiología; 2016 [actualizada en Mayo de 2016; acceso 30 mayo de 2016]. <http://www.dge.gob.pe/>
3. Pantoja EI. Sensibilidad de las pruebas serológicas para la detección temprana del dengue. [Tesis]. México: Universidad Veracruzana. Departamento de estudios de postgrado; 2014.
4. Guía de práctica clínica para la atención de casos de Dengue en el Perú. RM N° 087-2011/MINSA. (02-02-2011).

Revisión de pares: Recibido: 7/07/16 Aceptado: 05/09/16