



Dengue y parámetros hematológicos, bioquímicos en pacientes del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja, 2023

Dengue and hematological and biochemical parameters in patients at the Outpatient Clinical Surgical Center of the Nueva Loja Day Hospital, 2023

Dengue e parâmetros hematológicos e bioquímicos em doentes do Centro Clínico Cirúrgico Ambulatório Hospital del Día Nueva Loja, 2023

María Belén Aleaga-Trujillo ^I

aleaga-maria0466@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0008-7534-6176>

Karina Maricela Merchán-Villafuerte ^{II}

Karina.merchan@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-8059-7518>

Correspondencia: aleaga-maria0466@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 20 de octubre de 2024 * **Aceptado:** 01 de noviembre de 2024 * **Publicado:** 30 de diciembre de 2024

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

En los últimos 20 años, el número de casos y muertes por dengue notificados se ha multiplicado por más de ocho y cuatro veces, respectivamente. Es necesaria la identificación temprana de pacientes considerándose la ayuda diagnóstica y diferencial de parámetros hematológicos y bioquímicos de rutina que faciliten su diferenciación y diagnóstico oportuno. El objetivo fue evaluar el dengue y parámetros hematológicos, bioquímicos en pacientes del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja, 2023. Se realizó un estudio observacional de tipo analítico, transversal y retrospectivo. La muestra fue de 250 pacientes con dengue confirmado distribuidos en 126 niños y 124 adultos. La prevalencia del dengue en el grupo de pacientes fue de 18,6% en el año 2023. El análisis de los parámetros hematológicos demostró linfocitosis, eosinofilia, monocitosis, leucopenia y trombocitopenia en frecuencias variables. Los parámetros bioquímicos evidenciaron concentraciones séricas significativamente altas para las aminotransferasas, colesterol total y triglicéridos. Se encontró asociación entre los recuentos de leucocitos totales, monocitos y plaquetas; así como colesterol y triglicéridos con el marcador serológico NS1; mientras que los linfocitos y triglicéridos estuvieron asociados a los anticuerpos IgM/IgG anti-dengue. Se demuestra, además de la utilidad que tienen los parámetros hematológicos como el conteo plaquetario, de leucocitos totales, linfocitos y monocitos y bioquímicos como aminotransferasas junto al colesterol y triglicéridos, su potencial valor predictivo en el diagnóstico del dengue y su gravedad durante una infección activa.

Palabras clave: Biometría hemática; Ecuador; funcionalismo hepático; serología.

Abstract

In the last 20 years, the number of reported dengue cases and deaths has multiplied by more than eight and four times, respectively. Early identification of patients is necessary, considering the diagnostic and differential help of routine hematological and biochemical parameters that facilitate their differentiation and timely diagnosis. The objective was to evaluate dengue and hematological and biochemical parameters in patients at the Outpatient Clinical Surgical Center of the Nueva Loja Day Hospital, 2023. An observational, analytical, cross-sectional and retrospective study was carried out. The sample consisted of 250 patients with confirmed dengue distributed in 126 children and 124 adults. The prevalence of dengue in the patient group was 18.6% in 2023. The analysis of hematological parameters showed lymphocytosis, eosinophilia, monocytosis, leukopenia and

thrombocytopenia in variable frequencies. Biochemical parameters showed significantly high serum concentrations of aminotransferases, total cholesterol and triglycerides. An association was found between total leukocyte, monocyte and platelet counts; as well as cholesterol and triglycerides with the serological marker NS1; while lymphocytes and triglycerides were associated with anti-dengue IgM/IgG antibodies. In addition to the usefulness of hematological parameters such as platelet count, total leukocyte, lymphocyte and monocyte counts and biochemical parameters such as aminotransferases along with cholesterol and triglycerides, their potential predictive value in the diagnosis of dengue and its severity during an active infection is demonstrated.

Keywords: Hematic biometry; Ecuador; liver function; serology.

Resumo

Nos últimos 20 anos, o número de casos notificados de dengue e de mortes aumentou mais de oito e quatro vezes, respetivamente. A identificação precoce dos doentes é necessária, considerando o auxílio diagnóstico e diferencial de parâmetros hematológicos e bioquímicos de rotina que facilitam a sua diferenciação e diagnóstico atempado. O objetivo foi avaliar a dengue e os parâmetros hematológicos e bioquímicos em doentes do Centro Cirúrgico Clínico Ambulatório do Hospital del Día Nueva Loja, 2023. Foi realizado um estudo observacional analítico, transversal e retrospectivo. A amostra foi de 250 doentes com dengue confirmada distribuídos por 126 crianças e 124 adultos. A prevalência de dengue no grupo de doentes foi de 18,6% em 2023. A análise dos parâmetros hematológicos demonstrou linfocitose, eosinofilia, monocitose, leucopenia e trombocitopenia em frequências variáveis. Os parâmetros bioquímicos apresentaram concentrações séricas significativamente elevadas para as aminotransferases, colesterol total e triglicéridos. Foi encontrada uma associação entre as contagens totais de leucócitos, monócitos e plaquetas; bem como colesterol e triglicéridos com marcador serológico NS1; enquanto os linfócitos e os triglicéridos foram associados a anticorpos IgM/IgG anti-dengue. Demonstra-se, para além da utilidade de parâmetros hematológicos como a contagem de plaquetas, o total de leucócitos, linfócitos e monócitos e de bioquímicos como as aminotransferases juntamente com o colesterol e os triglicéridos, o seu potencial valor preditivo no diagnóstico da dengue e a sua gravidade durante uma infecção activa.

Palavras-chave: Biometria hemática; Equador; funcionalismo hepático; sorologia.

Introducción

El Dengue (DEN) es una enfermedad febril que afecta a lactantes, niños y adultos, con síntomas que van desde una fiebre moderada a una fiebre alta incapacitante. Es causada por un virus perteneciente al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. El virión del virus dengue (DENV) es una partícula envuelta que contiene un genoma de una cadena simple de ARN de sentido positivo y tres proteínas estructurales y siete no estructurales. Existen cinco tipos de DENV (DENV-1 al DENV-5), antigénicamente relacionados, de los cuales el DENV-5 solo se ha demostrado en primates no humanos. Estos virus co-circulan en más de 120 países de las regiones tropicales y subtropicales (1).

Esta infección se transmite por la picadura de mosquitos hembras hematófagas del género *Aedes* infectadas con uno de los serotipos del DENV. La enfermedad puede evolucionar a DEN grave, caracterizado por choque, dificultad para respirar, sangrado severo y complicaciones orgánicas. Según un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el aumento del número de casos ha convertido al DEN en la enfermedad grave causada por un virus después de la COVID-19. Es endémica en muchos países de las regiones de África, América, el Mediterráneo oriental, Asia, Australia y el Pacífico occidental, aunque América, Asia sudoriental y el Pacífico occidental son las más gravemente afectadas y Asia representa aproximadamente el 70% de la carga mundial de enfermedad por el DEN (2).

La falta de un esfuerzo unificado y coordinado a nivel regional para iniciar una vigilancia epidemiológica basada en la población con objetivos operativos claros conduce a diferencias en los informes de carga dentro de las regiones, de allí surge la imperativa necesidad de un seguimiento epidemiológico en cada región. En Colombia en el 2022 se reportaron 13.701 casos de DEN. Nicaragua registró 22.887 casos. Lo mismo ocurrió en México, donde se notificaron 12.842 casos. Mientras que en Ecuador el número de casos de DEN (11.897) fue inferior a los reportados en 2021 (14.499) y ligeramente superior a los reportados en 2020 (11.799) durante el mismo período (3).

El hecho de que Ecuador sea una zona endémica para el DENV, hace que los riesgos de contagio sean altos principalmente en la estación invernal donde se eleva la incidencia de casos. Además, se ha reportado que las actividades de los servicios de salud y los programas de control se ven obstaculizados por la influencia de diversos factores y consecuentemente estas actividades no son sostenibles, lo que agrava la situación epidemiológica (4).

En Perú, Rojas-Jaimes y Ramos-Castillo (5) describieron en la mayoría de pacientes hospitalizados con DG, elevación sérica de transaminasas y creatinina, con recuentos plaquetarios normales, a excepción del grupo de 10 a 19 años que presentó plaquetopenia. Por otro lado, Rosenberger y col. (6) como parte del Consorcio Internacional de Investigación sobre Evaluación, Gestión y Vigilancia del Riesgo del Dengue, preocupados por esta problemática, evaluaron el rendimiento de modelos de regresión mediante medidas estándar de valores de diagnóstico en 7.428 pacientes y confirmaron el importante papel de los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos en el diagnóstico del DEN y la importancia de las mediciones seriadas durante los días siguientes.

Otros autores como Bhattarai y col. (7) estudiaron la asociación de parámetros hematológicos y bioquímicos con marcadores serológicos de la infección aguda durante el brote de dengue de 2022 en Nepal y concluyen que la trombocitopenia, la enzima hepática aspartato aminotransferasa (AST) elevada, el nivel alto de glucosa, la leucopenia con monocitosis y la leucopenia con linfopenia pueden predecir el diagnóstico de DEN y su gravedad durante una infección activa. Por lo tanto, estos parámetros de laboratorio pueden usarse para complementar pruebas rápidas menos sensibles, mejorar el diagnóstico y ayudar con el manejo adecuado del paciente con DEN.

En países en vías de desarrollo, los sistemas de vigilancia para arbovirus son más reactivos que proactivos o preventivos, lo que evidencia la necesidad de desarrollar protocolos de investigación que permitan conocer la prevalencia del DEN y la simplificación de los algoritmos diagnósticos. Además, la posibilidad de una segunda infección por DENV, eleva el riesgo de sufrir la forma más grave de la enfermedad, de allí que el principal aspecto por analizar en esta investigación retrospectiva es la evaluación de la prevalencia del dengue y su asociación a parámetros hematológicos y bioquímicos rutinarios en pacientes atendidos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja durante el año 2023, lo que permitiría conocer el estado serológico y la susceptibilidad a evolucionar a un cuadro más grave, en la búsqueda de marcadores de severidad y de ayuda diagnóstica para el dengue.

Situación problemática

Los arbovirus (traducción del inglés 'arthropod-borne', o virus transmitidos por artrópodos) son una gran amenaza para la salud pública en las regiones tropicales y abarcan más de 534 especies distintas, 134 de las cuales son capaces de causar enfermedades en humanos. Entre estos, el DENV

se destaca como el más prevalente, afectando anualmente a aproximadamente 16,2 millones de personas sólo en las Américas (8).

Los niños se ven significativamente afectados por las epidemias de DEN en América del Sur y el Caribe. En un estudio reciente en Jamaica con 339 niños que fueron hospitalizados durante la epidemia de 2018–2019, 78,9% tuvieron una confirmación de laboratorio positiva para el antígeno NS1, 6,8% positivos para la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y una superposición de 7,5% con RT-PCR y antígeno NS1 positivos. Utilizando la clasificación de DEN de la OMS/OPS, 20,1% del total de casos tenían dengue grave (DG), de los cuales 58,8% tuvieron hemorragia. 64,3% tenían dengue con signos de alarma (DCSA) y 15,6% dengue sin signos de alarma (DSSA). Los niños de 1 a 10 años fueron los más afectados (72,3%) (9).

Un estudio realizado por Veliz- Castro y col. (10) en 110 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por DENV encontraron, al comparar con un grupo control, diferencias significativas en los valores de colesterol total; mientras que la frecuencia de elevación de ambas aminotransferasas (AST y ALT) fue alta en pacientes con DEN, no obstante, al comparar cuantitativamente los valores séricos no arrojaron cambios significativos, ni asociación. Asimismo, Mahmood y col. (11) investigaron predictores de mortalidad en pacientes con DEN encontrando que la edad mayor de 45 años, la leucocitosis y la lesión renal aguda medida por creatinina ($> 1,5$ mg/dL) aumentaron la probabilidad de mortalidad por DEN en este estudio, mientras que el sexo, la duración de la estancia hospitalaria, la trombocitopenia y la lesión hepática aguda no afectaron las probabilidades de mortalidad.

En los últimos 20 años, el número de casos y muertes por DEN notificados a la OMS se ha multiplicado por más de ocho y cuatro veces, respectivamente. Los casos notificados aumentaron de 505.430 en 2000 a más de 2,4 millones en 2010 y a más de 5,2 millones de casos en 2019, donde las muertes notificadas aumentaron de 960 en 2000 a 4.032 en 2015 (2). Además, los casos de DEN han pasado de afectar principalmente a niños hace 40 a 50 años, a afectar a todos los grupos de edad (12). Durante los años 2020-2021, el número total de casos y muertes notificados pareció disminuir. Sin embargo, los datos aún no se habían completado y la pandemia de COVID-19 obstaculizó la notificación en varios países. No obstante, en septiembre de 2022, países como Singapur reportaron 27.283 casos, mientras respondía a la pandemia de COVID-19, superando otra ola de infecciones con 281.977 casos registrados en los últimos dos meses de ese año (13).

En un estudio donde evaluaron las características clínicas y marcadores de laboratorio de la infección por el DENV, se detectaron anticuerpos IgM e IgG junto al antígeno NS1 en los casos con sospecha clínica de DEN, demostrando que la infección puede diagnosticarse tempranamente sobre la base de las características clínicas y con la detección de NS1 específico junto con anticuerpos IgG e IgM (14). Asimismo, en Nepal se compararon determinaciones hematológicas y bioquímicas entre participantes NS1 y/o IgM positivos a DEN, en los cuales se demostró trombocitopenia, AST elevada, nivel alto de glucosa, leucopenia con monocitosis y leucopenia con linfopenia, sugiriendo que éstos pueden predecir el diagnóstico de DEN y su gravedad durante una infección activa (7).

Una investigación reciente sobre la NS1 y parámetros hematológicos como predictores de la gravedad de la infección por DENV en Indonesia, evaluaron el papel de NS1 como predictor de la gravedad del DEN, demostraron que las infecciones secundarias tuvieron condiciones clínicas más graves que las primarias y los niveles de leucocitos y plaquetas tuvieron un efecto significativo sobre la positividad de NS1. Estos hallazgos sugieren que el valor NS1 tiene valor predictivo para la gravedad de la infección por DENV en niños, pero no en el grupo de adultos; asimismo, los niveles de leucocitos y plaquetas influyeron en el valor de NS1 (15).

Khan y col. (16) en una revisión sistémica actualizada sobre el panorama general del DEN, indican que comprender las características del virus y la epidemiología es esencial para obtener conocimientos básicos y clínicos, así como el patrón y el estado de diseminación del DEN. Se cree que diferentes factores y mecanismos están involucrados en la presentación de DCSA y DSS, incluida la mejora dependiente de anticuerpos, la desregulación inmune, la virulencia viral, la susceptibilidad genética del huésped y los anticuerpos preexistentes contra el DENV, por lo que es urgente la necesidad de analizar la patogénesis y los factores de riesgo en la infección por DENV. A pesar de que los informes de casos y muertes por DEN han ido creciendo en amplias ubicaciones geográficas y en todas las edades de las poblaciones, la distribución global actual sigue siendo muy incierta (17). La epidemiología mundial del DEN pone de manifiesto que se necesitan con urgencia mejoras en el diagnóstico temprano, especialmente en entornos de recursos limitados donde la distinción entre el DEN y otras enfermedades febriles es crucial para el tratamiento y abordaje integral del paciente. Desafortunadamente, las herramientas de diagnóstico confirmatorio de laboratorio a menudo no están disponibles en entornos endémicos, muchas veces solo se disponen

de las pruebas de diagnóstico rápido, las cuales han mostrado resultados mixtos, incluida una baja sensibilidad (18).

La confianza en el diagnóstico clínico está muy extendida en los países donde el DEN es endémico, a pesar de las similitudes en los síntomas clínicos entre el DEN y muchas otras enfermedades febriles, por lo que proporcionar algoritmos mejorados para diferenciar el DEN durante la fase febril temprana utilizando parámetros clínicos y de laboratorio fácilmente disponibles, debe constituirse en una meta por alcanzar en el futuro cercano. Sin un diagnóstico formal, el abordaje de los pacientes puede verse afectado negativamente y la respuesta de salud pública a los brotes de DEN se percibe comprometida. Es necesaria la identificación temprana de pacientes graves para el manejo adecuado del DEN (19).

El DEN sigue siendo un desafío de salud importante y se debe considerar la ayuda de parámetros hematológicos y bioquímicos de rutina que faciliten su diferenciación y diagnóstico oportuno, en especial en entornos rurales, de alta endemicidad y con cocirculación de otros arbovirus (20); como ocurre en Ecuador (4). En Ecuador durante el año 2022 se notificaron 16.017 casos confirmados de DEN, de los cuales 14.133 (88,23%) fueron dengue sin signos de alarma (DSSA), 1.775 casos (11,08%) dengue con signos de alarma (DCSA) y 109 casos (0,68%) de dengue grave (DG), con serotipos circulantes DENV-1 y DENV-2. Para el año 2023, en el SE 50 se notificaron 26.847 casos, mayormente asociados a DSSA (21). Los cuatro serotipos del virus han circulado en Ecuador, sin embargo, a partir del 2013, han predominado los serotipos DENV-1, 2 y 4. La circulación simultánea de diferentes serotipos en una región podría ser un factor de asociación entre la infección por dengue y la severidad de la enfermedad (22).

Existe evidencia directa e indirecta de alteraciones bioquímicas y hematológicas en relación con la gravedad del DEN, dado la compleja fisiopatología de esta infección y el amplio espectro en la severidad clínica del DEN. Diversos estudios han reportado que los pacientes con DCSA y DG presentan niveles séricos elevados de transaminasas (AST y ALT), amilasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina quinasa (CK), PCR, trombocitopenia, leucocitosis y monocitosis; sin embargo, son necesarios estudios que evalúen el mecanismo de afección hepática y sistémica como indicador de ayuda a la evolución grave de la enfermedad. Hasta ahora, es poco lo que se ha reportado en Ecuador en relación a estudios de marcadores bioquímicos y hematológicos en las primeras etapas de la infección por los DENV (19,23).

Estos antecedentes tienen implicaciones importantes desde el punto de vista de salud pública en Ecuador, y constituyen el eje para el diseño de políticas de salud y de interés en investigación y pone de manifiesto la importancia de la identificación temprana de pacientes graves para el manejo adecuado de la enfermedad. El DEN sigue siendo un desafío de salud importante y se debe considerar la ayuda diagnóstica y diferencial de parámetros hematológicos y bioquímicos de rutina que faciliten su diferenciación y diagnóstico oportuno, en especial en entornos rurales, de alta endemicidad y con cocirculación de otros arbovirus, aspectos planteados como base fundamental de la presente propuesta de investigación.

Es de destacar que la presente investigación permitirá profundizar en el conocimiento de la etiología de las infecciones causadas por el virus dengue y los cambios en los analitos bioquímicos y hematológicos que causa esta infección que ha demostrado ser compleja con un curso propio por múltiples mecanismos, basándose en el equilibrio de la genética y antecedentes inmunológicos del huésped, información de interés no solo nacional sino mundial, dado que se necesitan con urgencia mejoras en el diagnóstico temprano, especialmente en entornos de recursos limitados donde la distinción entre el DEN y otras enfermedades febriles son estrictamente necesarios.

Esta propuesta investigativa además del interés científico, también aporta al cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (24); además, se aporta al fortalecimiento del Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025 del Ecuador (25).

Por lo tanto, estos parámetros pueden ser beneficiosos como pruebas de apoyo para el diagnóstico del DEN. Además, solo pocos estudios han comparado y asociado los parámetros de laboratorio con marcadores serológicos. Este estudio proporciona un análisis de diferentes pruebas hematológicas y bioquímicas y su asociación a pruebas serológicas de infección aguda por DENV en un grupo poblacional de Nueva Loja atendidos en el año 2023, al tiempo que se calculó la prevalencia del según sexo y edad, y se establecieron las concentraciones séricas de aminotransferasas, urea, creatinina y perfil lipídico en los pacientes con infección confirmada por DENV.

Antecedentes

En el año 2019, Haroon y col. (14) publicaron la investigación observacional prospectiva sobre características clínicas y marcadores de laboratorio de la infección por el virus dengue en el brote en Peshawar- Pakistan. El objetivo de caracterizar la epidemiología, manifestaciones clínicas y los

marcadores de laboratorio de la infección por dengue. Durante el estudio, se examinaron 2.000 casos sospechosos de DEN. Se realizaron pruebas ELISA para antígeno NS1 y de IgG e IgM para la confirmación de la infección. 21% de los casos, incluidos 74% hombres y 25% mujeres, fueron positivos para la infección DENV. La prevalencia más alta se observó en el grupo de 21 a 40 años con 38%. Se concluyó que la infección por DENV puede diagnosticarse tempranamente sobre la base de las características clínicas y con la detección de NS1 específico junto con anticuerpos IgG e IgM.

Vuong y col. (26) publicaron en el año 2020, el estudio observacional en varios países sobre la Proteína C reactiva (PCR) como biomarcador potencial para la progresión del DEN. Investigaron el valor de la PCR en DEN y otras enfermedades febriles (OFI). Fue un estudio de casos y controles anidado que incluyó 8.000 participantes que presentaron una enfermedad similar al DEN en centros de 8 países de Asia y América Latina. Se compararon 281 casos con DG con 836 pacientes con DSSA, como controles, y con 394 pacientes con OFI. Los niveles más altos de PCR en los primeros 3 días de la enfermedad se asociaron con un mayor riesgo de resultados graves o intermedios. En conclusión, la PCR medida en los primeros 3 días de la enfermedad podría ser un biomarcador útil para la predicción temprana del riesgo de DEN y puede ayudar a diferenciarlo de otras enfermedades febriles.

Petzold y col. (19) en su investigación publicada en el año 2022 sobre algoritmos del dengue integrados en las directrices AIEPI: una evaluación actualizada en cinco países del sudeste asiático. Realizaron una encuesta de expertos para obtener opiniones sobre la integración del DEN y la extensión del rango de edad en AIEPI y compararon los hallazgos con datos de un gran estudio prospectivo multicéntrico sobre enfermedades febriles agudas. Encontraron una heterogeneidad considerable entre las guías AIEPI específicas de cada país en los algoritmos del DEN, así como en los esquemas de clasificación. La mayoría de las guías no diferenciaron entre los algoritmos de diagnóstico para la detección del DEN versus otras enfermedades febriles y las señales de alarma de progresión a DG. En conclusión, este estudio respalda la extensión del rango de edad AIEPI más allá de los 5 años.

Rehman y col. (27) en la investigación descriptiva publicada en el año 2022 sobre incidencia de la fiebre del dengue, serotipos, características clínicas y marcadores de laboratorio: un estudio de caso del brote de 2019 en Pakistán, determinaron la epidemiología por serotipos de DENV, características clínicas y marcadores para el diagnóstico primario de la infección en pacientes

hospitalizados. 691 sospechosos fueron diagnosticados. La infección fue más prevalente en el grupo masculino (68,09%) que en el femenino (31,1%). El serotipo más frecuente fue DENV-3 (56,60%) y DENV-4 fue el menos prevalente (1,88%). Se concluye que las posibles razones por las que el DEN es abrumador en el área de estudio podrían ser la falta de concientización, el manejo inadecuado de las aguas residuales y la falta de estrategias efectivas de control de vectores.

Shen y col. (28) en una investigación experimental publicada en el año 2022 y desarrollada en Taiwán, evidenciaron que la hiperglucemia exagera la infección por el DENV al facilitar la traducción viral mediada por la proteína de unión poli(A). Postulan que la diabetes mellitus (DM) tiene una alta comorbilidad con el DG; sin embargo, los mecanismos subyacentes no están claros. Los pacientes con DM tienen un riesgo 1,61 veces mayor de desarrollar DEN hemorrágico. En la búsqueda de factores del huésped involucrados en la infección por el DENV, utilizaron un tratamiento con alto contenido de glucosa (HG) y demostramos que la HG aumentaba la expresión de proteínas virales y la liberación de viriones. En conclusión, el estrés hiperglucémico facilita la infección por DENV al fortalecer la traducción viral.

Mukherjee y col. (29) en la investigación publicada en el año 2022 sobre la importancia clínica de las firmas séricas diferenciales para la predicción temprana del DG entre pacientes de la India oriental, plantean la necesidad de identificar tempranamente pacientes con DG para el manejo adecuado de la enfermedad. Se examinaron 168 pacientes sintomáticos diagnosticados mediante qRT-PCR, IgM anti-dengue y ELISA IgG. En 87 pacientes con DEN se detectaron niveles significativamente más altos de proteínas de fase aguda, marcadores endoteliales (Ang2, VEGF) y niveles bajos de fibrinógeno en casos de DG en comparación con DSSA. Concluyen que los niveles séricos de VEGF, Ang2, ApoA1, AST y ALT podrían actuar como biomarcadores potenciales para predecir la gravedad del DEN durante la etapa temprana.

En el año 2023, Rosenberg y col. (6) publicaron el estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de indicadores de diagnóstico temprano del DEN versus otras enfermedades febriles en Asia y América Latina. Incluyeron pacientes desde 5 años con fiebre al momento de presentarse en 26 centros ambulatorios en ocho países (Bangladesh, Brasil, Camboya, El Salvador, Indonesia, Malasia, Venezuela y Vietnam). Se reclutaron 7.428 pacientes, de los cuales 36% fueron diagnosticados con DEN y 34% con otras enfermedades febriles. El recuento de plaquetas, el recuento de glóbulos blancos y el cambio en estas variables con respecto al día anterior de la enfermedad tuvieron una fuerte asociación con el DEN. Se concluye que estos resultados

confirman el importante papel de los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos en el diagnóstico del DEN.

Bhattacharai y col. (7) en la investigación analítica publicada en el 2023 sobre la asociación de parámetros hematológicos y bioquímicos con marcadores serológicos de la infección aguda durante el brote de dengue de 2022 en Nepal, se plantearon el objetivo de encontrar parámetros hematológicos y bioquímicos predictivos en cada fase serológica de la infección por DENV (NS1 e IgM) que pueden ayudar en el diagnóstico y la severidad mediante pruebas serológicas rápidas. Se compararon pruebas hematológicas y bioquímicas entre participantes NS1 y/o IgM positivos. Se demostró trombocitopenia, leucopenia, nivel de glucosa, AST y monocitosis como parámetros significativos en el grupo positivo para NS1. Concluyen que la trombocitopenia, AST alta, hiperglucemia, leucopenia con monocitosis y con linfopenia pueden predecir el diagnóstico de DEN y su gravedad.

Mahmood y col. (11) en el estudio publicado en el año 2023 de análisis comparativo sobre predictores de mortalidad en pacientes con dengue, determinaron predictores clínicos y bioquímicos de mortalidad en pacientes con DEN en Pakistán. De 115 pacientes, la mayoría (71,3%) tenía hasta 45 años y la edad media fue de $38,40 \pm 18,1$ años. 91,3% sobrevivieron. La leucocitosis y la lesión renal aguda fueron predictores independientes significativos de mortalidad. En conclusión, la edad mayor de 45 años, leucocitosis y lesión renal aguda en el momento de la presentación, aumentaron la probabilidad de mortalidad por DEN en este estudio. El sexo, la duración de la estancia hospitalaria, la trombocitopenia y la lesión hepática aguda no afectaron las probabilidades de mortalidad.

Soni y col. (12) en el estudio documental publicado en el año 2023 sobre Dengue, Chikungunya y Zika: las causas y amenazas de las enfermedades arbovirales, proporcionan un resumen de la comprensión actual de la transmisión, las características clínicas, el diagnóstico, la carga global y la probabilidad de futuras epidemias de estos virus. Los arbovirus transmitidos por mosquitos son difíciles de diagnosticar y pueden tener complicaciones clínicas sorprendentes. El DEN, el Chikungunya y el Zika son las enfermedades causadas por arbovirus más importantes a nivel mundial, especialmente en las regiones tropicales y subtropicales. Un diagnóstico rápido y preciso es fundamental para controlar eficazmente los brotes de DEN. Concluyen que, al no existir vacunación ni tratamiento específico, el control de vectores es la única solución integral disponible.

Sunari y col. (15) en la investigación publicada en el año 2023 sobre la NS1 y los parámetros hematológicos como predictores de la gravedad de la infección por DENV en Indonesia, evaluaron el papel de NS1 como predictor de la gravedad del DEN. Utilizaron muestras confirmadas por PCR y emplearon ELISA semicuantitativo de NS1Ag. Incluyeron pacientes de entre 1 y 65 años. Las infecciones secundarias tuvieron condiciones clínicas más graves que las infecciones primarias. Los niveles de leucocitos y plaquetas mostraron un efecto significativo sobre la positividad de NS1 ($p < 0,001$; $p = 0,015$; respectivamente). Concluyen que el valor NS1 puede utilizarse como predictor para la gravedad de la infección por DENV en niños, pero no en el grupo de adultos. Los niveles de leucocitos y plaquetas influyeron en el valor de NS1.

Khan y col. (16) publicaron en el año 2023 una revisión sistémica actualizada sobre el panorama general del DEN, siguiendo las pautas PRISMA. Los resultados indican que comprender las características del virus y la epidemiología es esencial para obtener conocimientos básicos y clínicos, así como el patrón y el estado de diseminación del DEN. Diferentes factores y mecanismos están involucrados en la presentación de DCSA y DSS, incluida la mejora dependiente de anticuerpos, la desregulación inmune, la virulencia viral, la susceptibilidad genética del huésped y los anticuerpos preexistentes contra el DENV. Este estudio concluye que se necesita con urgencia analizar la patogénesis y los factores de riesgo, así como desarrollar diferentes tipos de estrategias terapéuticas y de control contra la infección por DENV.

Bressan y col. (30) en el estudio publicado en el año 2023 sobre desafíos del diagnóstico de enfermedades febriles agudas en un centro nacional de enfermedades infecciosas en Río de Janeiro, basado en la experiencia de 16 años de vigilancia sindrómica, describieron las etiologías más comunes diagnosticadas durante ese período. Fueron elegibles 3591 pacientes con enfermedades febriles agudas y/o exantema. Se solicitaron exámenes para investigación etiológica. Los arbovirus endémicos como chikungunya (21%), DENV (15%) y zika (6%) fueron los diagnósticos confirmados, junto con malaria relacionada con viajes (11%). Concluyen que muchos pacientes no tenían un diagnóstico etiológico definitivo y la clasificación tuvo una precisión moderada, es necesario incorporar nuevas tecnologías diagnósticas para mejorarla junto a la capacidad de vigilancia.

Luvira y col. (31) en la investigación publicada en el año 2023 sobre desempeño diagnóstico de Dengue NS1 y anticuerpos por técnica de concentración sérica en Tailandia, plantean que la falta de métodos de diagnóstico sensibles en la fase temprana de la enfermedad es uno de los problemas

desafiantes en las prácticas clínicas. Se analizaron 86 sueros de pacientes febriles agudos (DEN y no DEN), para estudiar el rendimiento diagnóstico. En comparación con la detección por PCR, la detección de NS1 por ELISA tuvo la mayor sensibilidad de 82,4% (con 94,3% de especificidad), mientras que NS1 como diagnóstico rápido tuvo 76,5% sensibilidad. En conclusión, la concentración sérica por el método de ultrafiltración es una técnica sencilla y aplicable, podría aumentar el rendimiento diagnóstico del DEN en el punto de atención.

Zerfu y col. (32) publicaron en el año 2023 una revisión exhaustiva de la literatura sobre la epidemiología, biología, patogénesis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la infección por el DENV y su tendencia en Etiopía. Describen que la fiebre DEN es una infección emergente y representa una amenaza para la salud pública mundial. Casi la mitad de la población mundial corre riesgo de contraer DEN, incluidos países sin historia previa, como Etiopía. Sin embargo, se sabe poco sobre la epidemiología y el impacto de la enfermedad. Se revisaron 139 informes que muestran aproximadamente 390 millones de nuevas infecciones y alrededor de 100 millones desarrollan las características clínicas del DEN, y miles de personas mueren anualmente a causa del DG en 129 países. Concluyen que, la detección poblacional para un diagnóstico temprano reduce la mortalidad.

Fundamentos teóricos

Virus Dengue e infección

El virus dengue (DENV) pertenece a la familia *Flaviviridae*, del género *Flavivirus* (del latín *flavus*, amarillo), recibe este nombre por tener como miembro característico de la familia al virus de la fiebre amarilla; antes conocida como arbovirus del grupo B, que incluye 67 virus, de los cuales 29 son patógenos para los humanos. La mayoría son transmitidos por mosquitos o garrapatas, y característicamente no presentan contagio interhumano directo (1). Está constituido por ARN genómico de sentido positivo, con una cadena sencilla de aproximadamente 10,7 kb de longitud son partículas de simetría esférica de 37 a 50 nm de diámetro. Poseen una envoltura lipoproteica con espigas superficiales cortas y una nucleocápside icosaédrica que contienen la proteína C (cápside). Los viriones se acumulan en el retículo endoplásmico y son liberados por exocitosis o lisis celular sin gemación. El genoma viral tiene una longitud de 11.000 nucleótidos organizados en un solo y largo marco de lectura abierta que codifica una proteína precursora de gran talla (3.300

aminoácidos). Esta proteína es clivada a posteriori en diez proteínas virales: tres proteínas de estructura y siete proteínas no estructurales (2).

Las proteínas estructurales constituyen la nucleocápside o proteína (C), una proteína asociada a la membrana (M) y una proteína de envoltura (E). Las proteínas no estructurales de los flavivirus se expresan en las células infectadas y constituyen dianas para la producción de anticuerpos, pero también desempeñan un papel en la inmunopatogénesis de la fiebre hemorrágica por dengue. El virus se diferencia en cinco serotipos antigénicamente relacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 y DENV-5) los cuales exhiben secuencias de aminoácidos idénticas en aproximadamente el 70% (33).

La infección por alguno de los serotipos no produce inmunidad protectora cruzada, por lo cual la reinfección por otro serotipo es posible y además condicionaría la aparición del DEN hemorrágico. Las cepas aisladas no muestran un comportamiento homogéneo en cuanto a la virulencia y a ciertas características epidemiológicas. Algunos subtipos del serotipo DENV-3 se han asociado con mayor frecuencia al DEN hemorrágico. Dentro de cada serotipo de DENV se han reconocido diferentes genotipos, que representan a grupos de virus con una diferencia en sus nucleótidos no mayor al 6%. Algunos datos sugieren que determinados genotipos poseen mayor virulencia y potencial epidémico (5).

Clasificación clínica del dengue

El dengue se caracteriza por tener un espectro de severidad muy variable por lo que la Organización Mundial de la Salud ha publicado una guía que desde el año 2009 ha venido siendo utilizada para la clasificación de casos de dengue en la mayoría de los países del mundo (3).

El dengue sin signos de alarma (DSSA) representa la forma más benigna de la enfermedad caracterizada por la presencia de signos y síntomas como fiebre náuseas, vómito, erupción, mialgias y artralgias, test del torniquete (+), leucopenia y un signo de alarma. El DCSA se caracteriza por trombocitopenia, hemorragias espontáneas, y pérdida de plasma gradual que puede conducir a DG. Por su parte los casos de DG muestran uno o más de los siguientes hallazgos: escape severo de plasma que lleva al shock (SSD), acumulación de fluidos, insuficiencia respiratoria, hemorragia severa, según evaluación del clínico; daño severo de órgano/s: hígado: alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) ≥ 1000 ; SNC: alteración del sensorio, corazón u otros órganos (3, 33).

Clásicamente, la enfermedad progresa en tres fases: febril, crítica y de recuperación, aunque estas fases no siempre están bien definidas en la práctica clínica. Durante la fase febril, después del período de incubación de 3 a 10 días, los pacientes experimentan un inicio abrupto de fiebre, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, dolor retroorbitario y anorexia. También pueden presentarse náuseas, vómitos, dolor de garganta y faringitis. El dolor abdominal y la diarrea son más comunes en niños, aunque estos síntomas también pueden aparecer en pacientes adolescentes y adultos. Durante esta primera fase, los niveles de leucocitos y plaquetas pueden descender y pueden aparecer petequias (pequeñas manchas sangrantes en la piel) y equimosis (grandes manchas sangrantes subcutáneas). También es frecuente el eritema morbiliforme generalizado (blanqueamiento con la presión) (9). Después de 2 a 5 días, los pacientes experimentan defervescencia, caracterizada por una caída repentina de la fiebre, y aquellos sin problemas de permeabilidad vascular comenzarán a recuperarse. Sin embargo, la fase crítica comienza para aquellos que experimentan un aumento de la permeabilidad vascular, y su estado clínico puede deteriorarse rápidamente. El plasma se filtra al espacio extravascular, causando hemoconcentración, caracterizada por un aumento del 20% o más en los niveles de hematocrito con leucopenia y trombocitopenia. Si la fuga de plasma continúa, el volumen intravascular se reducirá y el paciente puede progresar al shock. Hay un aumento en el riesgo de hemorragia, especialmente en el tracto gastrointestinal. La hipoperfusión persistente puede conducir a deterioro orgánico, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada (CID). En aquellos que se recuperan, esta fase dura 24 a 48 h (6).

Durante la etapa final, se produce una convalecencia con una reabsorción gradual del líquido extravascular, asociada a una mejoría del estado clínico. Los pacientes experimentan un aumento de la diuresis y del apetito, con niveles de leucocitos y plaquetas normales. Algunos pacientes pueden experimentar una erupción cutánea generalizada con picazón, conocida como “erupción de recuperación”, debido a la liberación de histamina por los mastocitos. Algunos pacientes pueden persistir con síntomas como dolor de cabeza, mialgia, artralgia, anorexia, alopecia e insomnio, durante más de dos años. El estado inmunológico y los polimorfismos genéticos pueden estar relacionados con estos síntomas persistentes (15).

La nueva clasificación para los casos de dengue, reemplazando los términos anteriores “Fiebre Hemorrágica del Dengue” y “Síndrome de Shock por Dengue” por DSSA, DCSA y DG. Aunque los términos anteriores todavía se utilizan, varios estudios han demostrado que la nueva clasificación refleja mejor la progresión natural de la enfermedad y tiene una mayor sensibilidad y

especificidad para identificar a los pacientes en riesgo de DG. Además, la nueva clasificación facilita la derivación temprana de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos (UCI), lo que permite una mejor gestión del posible deterioro (20).

Epidemiología del dengue

En el año 2022, la infección por DENV vuelve a invadir la región de las Américas. En 2021, esta región reportó 1262.674 casos, entre casos confirmados, sospechosos y probables. En 2022, después de solo 27 Semanas Epidemiológicas (SE), el número de casos se disparó a un nivel asombroso de 1.894.668, lo que representa un millón adicional al número registrado en el mismo período de 2021 (34).

Brasil representó el mayor número de casos en la región, con 1.716.898 casos reportados hasta el momento. Los DENV-1, DENV-2 y DENV-4 han asolado Brasil dejando atrás 1.068 casos de DG y 669 muertes con una tasa de letalidad de 0,039. Estas cifras pueden ser aún peores debido al agotamiento de reactivos utilizados en la prueba de confirmación de dengue, chikungunya y zika, distribuida por el Ministerio de Salud de Brasil. Se ha sugerido que varios factores, como las fuertes lluvias que experimentó el país ese año y el cambio hacia la circulación de DENV-1 después de tres años hacia un predominio real de DENV-2, se encuentran entre las principales razones detrás de este brote generalizado, además, de tener que enfrentar otras enfermedades contagiosas como el coronavirus y la viruela símica (35).

En Perú se registraron 55.000 casos en 2022, DENV -1 y DENV-2 son los serotipos circulantes en el país que reportaron 65 casos fatales. Si bien varios países endémicos para DEN experimentaron una disminución en el número de casos en el 2020, presumiblemente debido a las medidas de contención impuestas para combatir la pandemia de COVID-19, Perú (al igual que Brasil) fue una de las excepciones. El número de casos aumentó aún más durante los primeros meses de 2021 en comparación con el mismo período de 2020, y se discutieron los factores subyacentes que llevaron a este repunte. La interrupción de los programas de vigilancia, la disminución de las campañas de fumigación y control de vectores y la suspensión de los esfuerzos educativos se encuentran entre los factores que podrían haber contribuido a este resultado (36).

Asimismo, con los 4 serotipos cocirculando en El Salvador, se notificaron 9.860 casos hasta el SE 2, 7.529 casos más en comparación con el mismo período de 2021. El aumento de casos durante este período del año está asociado al clima lluvioso y húmedo del país entre mayo y octubre, que

resulta en un probable aumento en el número de mosquitos *Aedes* transmisores. El Ministerio de Salud de ese país lanzó una campaña multisectorial destinada a controlar los vectores de arbovirus, mediante el despliegue de personal en todo el país con la tarea de combatir el vector, destruir los criaderos y crear conciencia sobre la enfermedad (37).

Hasta el momento, el desarrollo de vacunas contra el DENV ha sido un gran desafío en la terapéutica del dengue debido a la complicación de sus cuatro serotipos antigénicamente distintos que pueden causar infección y los medicamentos terapéuticos específicos para la infección por DENV aún no están disponibles. Por lo tanto, la investigación profunda es crucial y el diagnóstico preciso es necesario para proporcionar una intervención oportuna a las personas infectadas con el DENV. La prevención y el control del DEN debe ser intersectorial, por lo que el conocimiento de la seroprevalencia del DEN parece ser una herramienta estratégica para monitorear la circulación del virus, especialmente en países endémicos y permite mejorar el conocimiento epidemiológico para anticipar eventos epidémicos, tomando en cuenta que la infección es clínicamente manifiesta en el 80% de los pacientes que padecen (14).

Marcadores serológicos de infección por virus dengue

A pesar de su variabilidad clínica, la fase aguda de dengue comienza con fiebre que es indistinguible desde la fase inicial con otras enfermedades infecciosas febriles agudas. Por lo tanto, la infección aguda por dengue es con frecuencia no reconocida hasta la aparición de las formas más graves de la enfermedad. Esta observación conduce a una subestimación de la incidencia real, así como el tratamiento inadecuado o tardío y por ende a un mayor compromiso del estado de salud del paciente (8).

El DENV codifica una glicoproteína no estructural, la NS1, que se asocia con membranas intracelulares y la superficie de las células infectadas. Esta proteína es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso como una proteína monomérica y en un periodo corto se une formando un homodímero. Una vez formado este dímero, la glicoproteína es transportada al aparato de Golgi donde sufre modificaciones y de aquí pasa a la superficie celular, liberándose al medio extracelular. La proteína NS1 es detectable en plasma desde el inicio de la fiebre hasta los primeros días de convalecencia a concentraciones que pueden exceder varias partículas virales por mililitro. La cantidad de NS1 sérico circulante aparece significativamente más alta en pacientes con fiebre

hemorrágica por dengue (FHD), que las que padecieron fiebre dengue (FD), aunque no esté claro si este efecto es una causa directa o una consecuencia de escape del plasma (18).

La prueba de NS1 detecta la proteína no estructural NS1 del virus del dengue. Esta proteína se secreta a la sangre durante la infección por dengue. La proteína NS1 del DENV es secretada por las células infectadas y puede detectarse en suero en individuos con una infección activa. En general, la concentración de la proteína NS1 en suero disminuye a lo largo de la infección y, en simultáneo, se reduce la sensibilidad de la detección. Si bien la cinética temporal de la proteína NS1 varía entre las infecciones y entre los serotipos de DENV. La proteína NS1 del DENV se puede detectar en el laboratorio por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por su sigla en inglés). También hay pruebas inmunocromatográficas para detectar la proteína, pero son menos sensibles que las de ELISA y, por lo general, no se recomiendan para los laboratorios de referencia (5).

Los métodos serológicos se basan en la detección de la respuesta inmunitaria a la infección viral, en particular, los anticuerpos que se detectan principalmente en suero (y LCR en los casos de afectación neurológica). La sensibilidad de estos métodos depende de la dinámica en la producción de anticuerpos. En la infección primaria (causada cuando se está en contacto por primera vez con el DENV), los anticuerpos IgM anti-DENV aumentan gradualmente en la primera semana después del inicio de los síntomas, mientras que las IgG se pueden detectar entre el quinto y el séptimo día de inicio de los síntomas. En comparación, durante una infección secundaria por DENV (infecciones posteriores a la primaria), los anticuerpos IgG se producen antes y alcanzan niveles más altos, mientras que los niveles de anticuerpos IgM suelen ser más bajos que en la infección primaria (38).

Los anticuerpos IgM o IgG anti-DENV pueden detectarse por ELISA, principalmente mediante la prueba de captura de anticuerpos (MAC-ELISA, por sus siglas en inglés), por inmunofluorescencia indirecta (IFI) e inmunocromatografía. Varios laboratorios han elaborado procedimientos no comerciales de MAC-ELISA con virus inactivados o proteínas recombinantes como antígenos. La detección de IgM se realiza en suero o en LCR. En estos casos, se recomienda procesar en paralelo las muestras de suero y LCR. La muestra de LCR se estudia pura o poco diluida (dilución máxima de 1:5). La presencia de IgM en el LCR confirma una infección reciente del sistema nervioso central (SNC) teniendo siempre en cuenta la potencial persistencia de los anticuerpos IgM y la potencial reactividad cruzada entre virus de un mismo género (19).

En general, los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) se detectan por ELISA, inmunofluorescencia, la fijación del complemento y la inhibición de la hemaglutinación, al igual que los inmunoensayos por microesferas (MIA, por su sigla en inglés). Dado que los anticuerpos IgG son de larga duración, el valor diagnóstico de las mediciones de IgG en una única muestra es limitado. Para confirmar la infección es necesario detectar seroconversión de IgG o un aumento de cuatro veces o más de los títulos de IgG entre la muestra de la etapa aguda y la de convalecencia. Para la titulación se necesita una prueba de IgG cuantitativa, aunque la mayoría de las pruebas comerciales de IgG son cualitativas. No obstante, estudios recientes sugieren que los anticuerpos contra la NS1 muestran una mejor especificidad que los anticuerpos contra la proteína de la envoltura, lo cual podría ayudar al diagnóstico (14).

Debido a las limitaciones mencionadas de los métodos serológicos, siempre que sea posible deberá darse prioridad a los métodos virológicos, en especial a los moleculares, con la debida consideración de costos y eficiencia. También habría que realizar el análisis de muestras pareadas de las fases aguda y convaleciente. Este abordaje puede facilitar la determinación del agente etiológico por serología; asimismo, es indispensable para evaluar el desempeño de las pruebas de diagnóstico serológico y es especialmente relevante en presencia de un nuevo brote. Por último, en la situación epidemiológica actual, en la que circulan simultáneamente varios alfavirus y flavivirus, el análisis con métodos serológicos de la respuesta inmunitaria en muestras pareadas, junto con la detección molecular, podrían ser necesarios para la caracterización de los brotes (18).

Parámetros hematológicos y bioquímicos de interés en la infección por virus Dengue

Dentro de los parámetros hematológicos de importancia en el DEN, la de mayor importancia son las plaquetas, dado que la trombocitopenia (conteo de plaquetas menor de $150 \times 10^9/l$) altera alguna de las pruebas de la hemostasia como la prueba del torniquete y el tiempo de sangrado se alarga consecuentemente. La trombocitopenia es uno de los signos de alarma más importantes y, se comienza a ver un descenso paulatino de los valores numéricos de plaquetas; algunos investigadores consideran que uno de los mecanismos de la trombocitopenia en el FDH es la supresión directa que ejerce el virus sobre el megacariocito; para otros, es el incremento del atrapamiento de las plaquetas en los vasos viscerales distendidos y congestionados. La disminución del número de plaquetas coincidió con el DG, cuando mejora el cuadro, se produce una rápida recuperación de las plaquetas (23).

Otras variables hematológicas de importancia son hemoglobina y el hematocrito. Está claro que si el paciente sangra abundantemente disminuyen la hemoglobina y el hematocrito, pero en el caso del hematocrito no se comporta así, al analizarlo por sí solo, resulta de alarma al incrementarse; en los pacientes complicados se produce el cambio fisiopatológico principal que determina la gravedad de la enfermedad en el DCSA y, lo que lo distingue del DSSA, es el fenómeno de la extravasación de plasma, puesta de manifiesto por un incremento del hematocrito y una hemoconcentración ascendente (15).

Al producirse la evidencia objetiva de permeabilidad capilar aumentada se observa la ya mencionada extravasación plasmática a serosas, la que se aprecia a nivel de laboratorio por la hemoconcentración caracterizada por un incremento del hematocrito de \geq el 20% de la media normal para la edad, el sexo y la población; este fenómeno genera los derrames serosos. Así existen dos hechos fundamentales en la fisiopatología del DEN: el aumento de la permeabilidad vascular y los trastornos de la hemostasia responsable de la poli-serositis y la hemoconcentración en estos enfermos. El análisis de laboratorio que evidencia esta etapa es el hematocrito, que aumenta de forma progresiva, por ello se debe realizar de una forma seriada para observar sus posibles aumentos (14).

Los leucocitos y la fórmula diferencial en su conteo global, se comportan con una disminución (leucopenia); la que podría reflejarse en los tres primeros días y es ligera y, a los cinco días de la enfermedad, está presente en la mayoría de los pacientes; en las formas más graves, la leucopenia es mucho más intensa y marcada. Lo más notable y característico en estos pacientes es el cuadro diferencial con linfocitosis, monocitosis y presencia de células atípicas. En los casos de DCSA y DG esto ocurre de una forma muy intensa, en el 100% de los pacientes. Se han realizado estudios de la función fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en pacientes con DEN, en los que se ha encontrado disminución en la capacidad de adherirse (33).

El predominio linfocítico es importante. Los monocitos infectados generan factores solubles que activan las células endoteliales y, a través de la expresión de moléculas de adhesión, conducen a la liberación de moléculas vasoactivas y producen un aumento en la permeabilidad vascular. Observaciones recientes indican una activación masiva de las células T en el curso de la FHD, fenómeno que pudiera explicar, total o parcialmente, el mecanismo de permeabilidad vascular debido a la liberación de citoquinas y mediadores químicos por la lisis de las células infectadas (15).

La activación del complemento como resultado de inmunocomplejos (virus-anticuerpo) o por la activación inmune y la producción de citoquinas puede estar también involucrada en el mecanismo de permeabilidad vascular. Las células diana de la infección por el virus del dengue son las células de la línea monocito/macrófago. Se describió en muy baja proporción en los pacientes enfermos la presencia de leucocitosis $\geq 10000/\text{mm}^3$, con predominio de neutrófilos (39).

En DCSA y DG se han confirmado la disminución del fibrinógeno y, en los casos más complicados, se hallaron evidencias de coagulación intravascular diseminada (CID) en un pequeño número de pacientes; otras alteraciones encontradas han sido la disminución del plasminógeno, los factores VIII y IX y la prolongación de los tiempos de la coagulación. El DENV presenta un marcado tropismo por órganos del sistema reticuloendotelial como la médula ósea, el bazo, el hígado y los nódulos linfáticos, en los que puede realizarse la detección intracelular de antígeno viral por varios métodos inmunológicos (11).

Las alteraciones que produce este virus en los cuadros más graves de la infección, son consecuencia de la respuesta inmunológica amplificadas, que ocurre en una infección secundaria heterotípica. Las reacciones que tienen lugar entre anticuerpos macrófagos y linfocitos producen la liberación de diversos factores como las linfoquinas, que van a actuar en el nivel del sistema de coagulación y la permeabilidad vascular y que dan origen al cuadro hemorrágico y al choque que caracterizan esta enfermedad (35).

En cuanto a los parámetros bioquímicos, el aumento de transaminasas hepáticas (AST y ALT) aparece en variada intensidad. La lesión hepática pudiera constituir un criterio de mal pronóstico y, si se incrementa, es un elemento llamativo que entorpece la evolución; este hallazgo suele suceder en el DCSA y DG. El seguimiento permitió apreciar, en muchos pacientes, una rápida recuperación clínica y de las transaminasas, pero se observaron una persistencia de hipoalbuminemia y la inversión del índice serina-globulina (10).

En la evolución del virus suelen aparecer focos de necrosis en el hígado en los casos que no evolucionan correctamente y en los que se inician cambios citopáticos precoces y una extensa muerte celular por apoptosis, vinculada con la aparición de los antígenos virales en el interior de las células. Esto ha sido demostrado *in vivo* e *in vitro*, así como también se ha observado la eliminación de los cuerpos apoptóticos por las células fagocíticas, lo que provoca cambios clínicos de insospechada evolución; los mecanismos de defensa del huésped median en este desequilibrio (16).

Las manifestaciones clínicas del daño hepático asociado con el dengue hemorrágico se superponen al cuadro clínico de esta enfermedad y puede observarse una hepatitis anictérica unida al hecho de que, evolutivamente, la enfermedad es muy variada en casos de dengue complicado, además de la elevación de las enzimas hepáticas, y pueden suceder, en estos casos muy complejos, alteraciones renales donde aumentan los niveles séricos de urea, de creatinina y, clínicamente, en los enfermos más comprometidos se ha observado síndrome de Reye y síndrome hemolítico urémico (8, 39).

En los últimos 20 años, se ha evidenciado que los lípidos son moléculas bioactivas importantes que median la cascada de señalización y los eventos de regulación en el interior de la célula. La capacidad de la célula de sintetizar lípidos predispone a un organismo para funcionar como un excelente hospedero, a diferencia de otros que han perdido o carecen de este rasgo. Los virus como parásitos obligados que son confían exclusivamente su replicación en el hospedero para proporcionar a éstos los lípidos de membrana que son requeridos. Los lípidos también forman parte del componente estructural de la partícula viral. A pesar de los avances recientes, el costo metabólico para el huésped o vector, la contribución de la biosíntesis de lípidos y el tráfico a la formación de estas fábricas de replicación está aún en sus primeras etapas de investigación (40).

A la fecha se sabe que un perfil lipídico permite verificar los niveles de lípidos en la sangre, evaluando el metabolismo normal o anormal que estas biomoléculas estarían cursando dependiendo del buen control de regulación que la célula disponga y de allí que el mismo da a conocer el riesgo de una persona de padecer enfermedades cardíacas o aterosclerosis (estrechamiento o bloqueo de las arterias) principalmente sin olvidar la amplia regulación que recae sobre las principales vías metabólicas de los lípidos durante la respuesta del sistema inmunitario del hospedero ante un proceso infeccioso (6).

Es bien sabido que las dislipidemias son alteraciones metabólicas frecuentes en nuestra región, están comúnmente asociadas a la obesidad, y constituyen un factor de riesgo cardiovascular esencial en el desarrollo de la aterosclerosis, teniendo una elevada incidencia en la actualidad y es uno de los focos de acción principales en el control clínico metabólico de la población susceptible, incluyendo individuos aparentemente sanos. Los cambios en el perfil de lipoproteínas durante la infección probablemente son inducidos principalmente por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas (IL) -1, IL-6 e interferones tipo I (IFN) (16).

En los pacientes con infecciones bacterianas las lipoproteínas, incluyendo las de muy baja densidad (VLDL), se unen a endotoxinas y de este modo neutralizan los efectos tóxicos de las mismas. Las

interacciones entre los microorganismos y los receptores de las lipoproteínas también se producen en las infecciones virales. Algunos virus utilizan el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) para entrar en la célula, lo que implica que las LDL pueden competir con los virus por los receptores celulares expresados sobre la misma. Por lo tanto, niveles altos de LDL pueden ser beneficiosos porque disminuirían el ingreso de virus a las células (40).

Los signos de alarma introducidos en la clasificación de 2009 han demostrado ser una herramienta valiosa para predecir pacientes con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Aunque los signos de alarma individuales tienen un bajo valor predictivo positivo, su combinación produce una mayor precisión y debe utilizarse para un seguimiento estrecho. Estudios recientes han identificado nuevos marcadores potenciales que podrían añadirse a esta lista para mejorar la precisión. Esto incluye signos clínicos en las primeras etapas de la enfermedad (menos de siete días), como estado mental alterado, taquicardia, derrame pleural y ascitis, así como biomarcadores como niveles elevados de bilirrubina total, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) y una disminución de los niveles de albúmina (6).

El DG se define como una pérdida grave de plasma en un paciente, que produce shock (definido como taquicardia, estrechamiento de la presión del pulso [una diferencia entre la presión sistólica y diastólica inferior a 20 mmHg], llenado capilar retardado e hipotensión y acumulación de líquido pulmonar con dificultad respiratoria, sangrado grave o afectación grave de órganos, especialmente el SNC), el hígado y el corazón (29).

En áreas endémicas, donde hay transmisión de otros flavivirus como el virus Zika, el virus Chikungunya y el virus de la fiebre amarilla, el diagnóstico diferencial puede ser difícil porque las manifestaciones clínicas son similares y las pruebas serológicas pueden reaccionar de forma cruzada con la infección o vacunación previa. En tales casos, se recomienda el diagnóstico molecular con RT-PCR si es posible. Si la única evidencia de dengue es una prueba positiva de IgM anti-DENV, se puede realizar una prueba de neutralización por reducción de placa para cuantificar los títulos de anticuerpos específicos del virus y confirmar el diagnóstico. Sin embargo, esta prueba rara vez está disponible en los laboratorios clínicos (17).

El aislamiento viral, cuando el DENV se aísla después de la inoculación de muestras clínicas, como sangre completa o tejido, en líneas celulares, es la prueba más específica. Sin embargo, su aplicabilidad está limitada por el costo (requiere laboratorios específicos con personal bien capacitado) y el tiempo (el período de ventana de recolección de muestras es corto y depende del

nivel de viremia, y las pruebas requieren al menos 7 días). Por lo tanto, su uso se reserva para fines de investigación (18).

En la evaluación general de los pacientes con sospecha o confirmación de dengue, la OMS recomienda realizar pruebas de laboratorio de rutina. En los establecimientos donde esté disponible, se debe realizar un hemograma completo en la primera visita y repetirlo diariamente, o al menos después del tercer y quinto día de síntomas. Establecer los niveles basales de hematocrito en la fase febril temprana es crucial, ya que cualquier aumento posterior puede sugerir fuga de plasma. La leucopenia, a menudo acompañada de un aumento de linfocitos atípicos, y la trombocitopenia son muy comunes y preceden a la fase crítica. También puede ocurrir neutropenia, aunque no suele asociarse con infecciones bacterianas secundarias, por lo tanto, no se recomiendan antibióticos profilácticos (20).

Puede haber transaminasas elevadas e hipoalbuminemia, lo que refleja la afectación hepática y predice una posible progresión grave. A menudo se produce un aumento de la creatina quinasa sérica y podría ser un marcador de miositis. Las fugas vasculares suelen ocurrir preferentemente en el espacio pleural y peritoneal. Por lo tanto, se recomienda una evaluación temprana mediante ecografía en el punto de atención para detectar derrame pleural, edema de la pared de la vesícula biliar, ascitis y acumulación de líquido peri-colecístico como signo de colecistitis aguda (23).

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó un estudio con diseño observacional, de tipo analítico, transversal y retrospectivo.

Población y muestra

Por ser un estudio retrospectivo, la muestra fue censal a partir de todos los pacientes atendidos en el año 2023, atendidos en el Laboratorio del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS- Central Loja) de la Ciudad de Nueva Loja, Cantón Lago Agrio en la provincia de Sucumbíos, Ecuador. La muestra correspondió a un total de 250 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Se aplicaron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

Fueron seleccionados sin discriminación de sexo, etnia o procedencia, pacientes de todos los rangos etarios, que resultaron positivos al diagnóstico serológico para Dengue, que tengan sus registros completos para la recolección de los resultados de las pruebas de biometría hemática, bioquímicas y serológicas para dengue de interés en el estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes cuyos registros estuvieron incompletos, embarazadas, aquellos con condiciones declaradas de inmunosupresión o bajo tratamiento con fármacos inmunosupresores u oncológicos.

Consideraciones éticas

Se emitieron oficios de solicitud de autorización para realizar el estudio dirigido a las autoridades de las instituciones participantes, las cuales fueron la Dirección del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS-Central Loja) y la Universidad Estatal del Sur de Manabí, para asegurar el cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (41).

Asimismo, para cumplir con las normativas éticas nacionales e internacionales estipuladas para la investigación en seres humanos (42), el proyecto se sometió a la consideración para su aprobación ante el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) del Instituto Superior Tecnológico Portoviejo (ITSUP), autorizado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, dándose constancia de ello en el acta de aprobación codificada bajo el N° 1723779994, de fecha 19 de octubre de 2024.

Igualmente, antes del inicio de la ejecución se socializó la importancia junto a la problematización y justificación del proyecto, dando a conocer los objetivos establecidos ante las instituciones participantes.

Cada paciente incluido en el estudio fue sometido a la recolección de muestras de sangre con y sin anticoagulante, para las determinaciones pertinentes siguiendo el procedimiento de rutina.

Instrumento de recolección de datos

Una vez identificados los casos que cumplieran con los criterios de selección se procedió a la recolección de datos, en una matriz que fue codificada con una numeración arábica seguida del seudónimo “paciente” y del año de recolección de la muestra (1-paciente-2023), a fin de asegurar el uso de datos anónimos o sin información personal o que permita la identificación del paciente. En dicha base de dato se incluyeron también datos demográficos como la edad y sexo, además de los resultados obtenidos de los parámetros necesarios para el estudio (valores hemáticos y bioquímicos, pruebas serológicas para dengue).

Biometría hemática

El personal autorizado determinó de manera automatizada y utilizando reactivos estandarizados para el analizador de hematología automático (BF-6900CRP Dirui®, China). Se aplicaron los siguientes valores de referencia:

Leucocitos: $4.5-10 \times 10^3/\text{ul}$; Linfocitos: 28-45%; Neutrófilos: 50-65%; Monocitos: 0-8%;
Plaquetas: $150-450 \times 10^3/\text{ul}$

Determinaciones bioquímicas

Todos los parámetros bioquímicos (aminotransferasas, urea, creatinina, perfil lipídico) se realizaron en el laboratorio a través de un autoanalizador de alto rendimiento CS-600B (Dirui®, China).

Para la correcta interpretación de los resultados se utilizaron los valores de referencia:

AST: Hombres: $< a 37 \text{ U/L}$; Mujeres: $< a 31 \text{ U/L}$

ALT: Hombres: $< a 45 \text{ U/L}$; Mujeres: $< a 34 \text{ U/L}$

Colesterol: Hasta 200 mg/dl

Triglicéridos: Hasta 150 mg/dl

Urea: $10 - 50 \text{ mg/dl}$

Creatinina: Hombres $0.6 - 1.3 \text{ mg/dl}$; Mujeres $0.6 - 1.1 \text{ mg/dl}$; Niños $0.3 - 1.1 \text{ mg/dl}$

Determinación de anticuerpos séricos IgM e IgG anti-Dengue y antígeno NS1

Para detectar cualitativamente los anticuerpos IgG e IgM y el antígeno NS1 del virus dengue en las muestras para el diagnóstico de la infección, se utilizó la prueba de inmunocromatografía de tipo cassette o prueba rápida del dengue (ALL TEST™, China).

Todas las muestras fueron procesadas en el Laboratorio del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja y una vez obtenidos los resultados, las muestras fueron eliminadas como desechos infecciosos y cortopunzantes de acuerdo a la normativa vigente desde el 2019 en el Ecuador (43).

Cálculo de la prevalencia

Se aplicó la siguiente fórmula:

Prevalencia: Número de casos presentes de dengue/Total de la población estudiada durante el periodo de tiempo del estudio x 100. Se reportó en valores porcentuales y relativos de acuerdo a edad y sexo de los pacientes.

Análisis estadístico

En el análisis de los resultados mediante estadística descriptiva, los datos fueron expresados en valores de frecuencias relativas y absolutas, tabulados y analizados mediante el uso apropiado del programa estadístico Graph Pad Prism 8.0®. La asociación de las variables o estadística inferencial fue analizada por la prueba del Ji-cuadrado, con test exacto de Fisher para variables cualitativas. El nivel de significancia considerado fue de $p < 0,05$.

Resultados

Para calcular la prevalencia del Dengue según el sexo y edad de los pacientes, se registraron un total de 1342 casos atendidos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja en el año 2023 con sospecha clínica de dengue, de ese total se seleccionaron 300 registros de infección confirmada por laboratorio, de los cuales al aplicar los criterios de selección permanecieron 250 pacientes, distribuidos en 126 niños y adolescentes de 1 a 18 años y 124 adultos de 19 a 84 años, lo que permitió calcular la prevalencia según la siguiente fórmula:

Prevalencia de periodo: Número de casos confirmados de dengue /Total de pacientes atendidos durante el periodo de tiempo del estudio x 100, sustituyendo:

Prevalencia de dengue: $250/1342 \times 100 = 0,186 \times 100 = 18,6\%$

Prevalencia de dengue en niños y adolescentes: $126 /1342 \times 100 = 0,094 \times 100 = 9,4\%$

Prevalencia de dengue en adultos: $124/1342 \times 100 = 0,092 \times 100 = 9,2\%$

Tabla 1: Prevalencia de infección por dengue según la edad y el sexo de los pacientes atendidos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja en el año 2023.

Clasificación por edad (años)	Pacientes con dengue					
	Femenino		Masculino		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Lactante mayor (1-2)	2	2,9	3	5,4	5	3,9
Preescolar (3-5)	10	14,3	7	12,5	17	13,5
Escolar (6-11)	30*	42,8	24*	42,8	54	42,8
Pubertad (12-14)	20	28,6	10	17,8	30	23,8
Adolescente (15-18)	8	11,4	12	21,4	20	15,9
19-49	36*	63,2	45*	67,2	81	65,3
50-64	19	33,3	15	22,4	34	27,4
>65	2	3,5	7	10,4	9	7,3
TOTAL	127	50,8	123	49,2	250	100

**p<0,05 con respecto al resto de los grupos etarios del mismo sexo*

Con el fin de caracterizar la prevalencia del dengue durante el año 2023, la cual correspondió a 18,6%, distribuida en 9,4% en niños y 9,2% en adultos; se determinó que la edad de estos pacientes estuvo en un rango de 1 a 84 años con una media y desviación estándar de 28 ± 19 años. La prevalencia del dengue según el sexo y la edad, evidenció una frecuencia ligeramente mayor en la población femenina que en la masculina, tanto en los niños como en los adultos, sin diferencias por sexo; mientras que la prevalencia según la edad de la población, fue significativamente mayor

($p < 0,001$) en el grupo de escolares de 6-11 años y en los adultos jóvenes y medio de 19 a 49 años al comparar con el resto de los grupos dentro del mismo sexo (Tabla 1).

Al describir los parámetros hematológicos en los pacientes con dengue seleccionados durante el periodo del estudio, se observó que las concentraciones expresadas en promedio y desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$) correspondientes a linfocitos, eosinófilos, monocitos y plaquetas fueron significativamente diferentes ($p = 0,001$) en el grupo de pacientes cuyos valores estuvieron alterados o fuera del rango de referencia respectivo, al comparar con sus respectivos concentraciones basales o normales, con incremento marcado en las subpoblaciones de linfocitos, eosinófilos y monocitos. También se observó un descenso en los leucocitos y las plaquetas. La mayoría de los pacientes estuvieron dentro del rango de referencia, sin embargo, al evaluar la frecuencia de pacientes con valores alterados dentro de los parámetros estudiados, los mayores porcentajes se observaron para linfocitos (49,6%), monocitos (38,0%) y leucocitos totales (36,0%) (Tabla 2).

Tabla 2: Parámetros hematológicos en pacientes con dengue atendidos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja en el año 2023.

Parámetro	Normal		Alterado	
	$\bar{x} \pm DE$	%	$\bar{x} \pm DE$	%
Leucocitos totales (4,5-10 x 10 ³ /μL)	8,4±1,04	64,0	3,1±1,40*	36,0
Neutrófilos (50- 65%)	48±8,20	70,0	67,5± 2,02	30,0
Linfocitos (28-45%)	35,5± 6,54	50,4	60,1± 6,69*	49,6
Eosinófilos (0,5-5%)	3,24±1,20	72,0	8,06±2,23*	28,0
Monocitos (0-8%)	5,28±2,01	62,0	10,2±1,20*	38,0
Plaquetas (150-450 x 10 ³ /μL)	203±40,8	69,6	100,2±40,7*	30,4

* $p = 0,001$ con respecto al grupo basal respectivo

En cuanto a los parámetros bioquímicos analizados en los pacientes con dengue, fue evidente un incremento significativo ($p < 0,05$) en las concentraciones séricas para ambas aminotransferasas (AST y ALT) y para el colesterol total y los triglicéridos con respecto a sus valores basales o de

referencia respectivos. La frecuencia de valores alterados en estos pacientes fue mayor en los triglicéridos (42,0%), AST (38,0%) y colesterol (34,4%) (Tabla 3).

Tabla 3: Concentraciones séricas de parámetros bioquímicos en pacientes con infección confirmada por virus Dengue.

Parámetro		Normal		Alterado	
		□±DE	%	□±DE	%
Aspartato transferasa/AST	amino	26,3±4,4	62,0	75,4±5,40*	38,0
Alanino transferasa/ALT	amino	30,3±2,2	72,0	67,5± 2,02*	28,0
Urea		25,2± 5,6	88,4	52,1± 1,9	11,6
Creatinina		0,8±1,5	78,0	1,5±0,3	22,0
Colesterol		185,7±12,51	65,6	215,2±9,20*	34,4
Triglicéridos		135,6±10,7	58,0	180,8±20,6*	42,0

*p<0,05 con respecto al grupo basal respectivo

Para dar cumplimiento al cuarto objetivo específico se determinó la asociación estadística entre los parámetros hematológicos y bioquímicos con los marcadores serológicos de infección aplicados en la confirmación diagnóstica en los pacientes seleccionados en el estudio. Para ello se evaluó la frecuencia de valores normales y alterados detectados con la positividad en los marcadores serológicos (NS1 e IgM/IgG) encontrándose asociación significativa entre los recuentos de leucocitos totales, monocitos y plaquetas; así como colesterol y triglicéridos con el antígeno NS1 del DENV; mientras que los linfocitos y triglicéridos estuvieron asociados a los anticuerpos IgM/IgG anti-dengue (Tabla 4).

Tabla 4: Asociación de parámetros hematológicos y bioquímicos con los marcadores serológicos de infección por virus Dengue.

Subpoblación leucocitaria	Condición	Marcadores serológicos		χ ²
		NS1 n=180	IgM/IgG n=250	

Leucocitos totales	Normal	120	160	p=0,05
	Alterado	60*	90	
Neutrófilos	Normal	130	175	p=0,562
	Alterado	50	75	
Linfocitos	Normal	97	126	p=0,030
	Alterado	83	124*	
Eosinófilos	Normal	135	180	p=0,440
	Alterado	45	70	
Monocitos	Normal	99	155	*p=0,001
	Alterado	81*	95	
Plaquetas	Normal	105	174	p=0,004
	Alterado	75*	76	
Aspartato transferasa/AST	amino Normal	115	155	p=0,670
	Alterado	65	95	
Alanino transferasa/ALT	amino Normal	130	180	p=0,890
	Alterado	50	70	
Urea	Normal	168	221	p=0,710
	Alterado	12	29	
Creatinina	Normal	172	215	p=0,322
	Alterado	8	86	
Triglicéridos	Normal	84	145	*p=0,021
	Alterado	97*	105*	
Colesterol	Normal	95	164	*p=0,001
	Alterado	85*	86	

Discusión

Actualmente, el DEN es un problema en más de 120 países, y 2.5 mil millones de personas en todo el mundo podrían contraer la enfermedad. En algunos países, como Ecuador, la enfermedad ha alcanzado estado de endemidad, induciendo complicaciones de salud significativas en la población (3). El espectro clínico incluye formas más severas de la enfermedad como el dengue con signos de alarma (DCSA) y dengue grave (DG) que conducen a complicaciones potencialmente fatales. La presentación clínica tanto en adultos como en niños varía y depende de la gravedad de la infección, el estado inmunológico, la edad y los antecedentes genéticos (13,16). Según estudios previos, la infección por DEN altera las células sanguíneas y modifica los

parámetros hematológicos (44). También se ha informado sobre múltiples parámetros bioquímicos, con resultados contradictorios en cuanto a su valor predictivo en DEN (7,8). En la presente investigación retrospectiva se determinó la prevalencia del DEN y su asociación a parámetros hematológicos y bioquímicos rutinarios en pacientes de todas las edades atendidos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja en Ecuador, durante el año 2023.

La prevalencia general del DEN en el periodo del estudio fue del 18,6%, distribuida homogéneamente en 9,4% en niños y 9,2% en adultos. Al caracterizar demográficamente esta prevalencia según sexo y edad, se evidenció un ligero predominio de niñas en comparación con los niños y de hombres versus las mujeres en los adultos, mientras que las edades mayormente afectadas fueron los escolares y adultos jóvenes y medios seleccionados en el estudio. Estos resultados, permitieron conocer el estado serológico de los pacientes de Nueva Loja, donde como parte de la Amazonía ecuatoriana, se ha descrito una baja prevalencia del DEN, destacándose que, en esa zona, las provincias de mayor prevalencia son Morona Santiago, Pastaza y Orellana (45), y está asociada a factores como una mayor humedad y periodo de precipitación más alta (46).

La prevalencia encontrada resulta baja en un país endémico como Ecuador, sin embargo, hay que tomar en cuenta que se estudió una zona con antecedentes de baja prevalencia para el DEN; no obstante, es comparable al comparar con la reportada en el estudio de Ouédraogo y col. (47) donde la prevalencia del DEN se calculó en 8,16% (en adultos de Burkina Faso en África Occidental. También resulta baja al comparar con países como Vietnam donde se han descrito prevalencias significativamente altas en todas las edades, alcanzando hasta 89,7% de transmisión comunitaria (48). Estos estudios al igual que el presente ponen en relieve la necesidad de una vigilancia continua y de medidas de control específicas.

Un estudio en Argentina llevado a cabo por Kantor (49) evidenció que la mayor prevalencia de casos fue en edades de 10 a 39 años, con un 27% de los casos en menores de 20 años, con 42 fallecidos. El presente estudio la prevalencia fue similar entre adultos y niños; sin embargo, es coincidente la edad de escolares y adultos jóvenes y medios como los mayormente afectados. En Brasil Pinotti y col. (50) han observado recientemente, que la incidencia del DENV se concentró en individuos más jóvenes durante el resurgimiento del DEN después de la pandemia de COVID-19 y la aparición del ZIKV. Con respecto al sexo, Rehman y col. (27) encontraron que la infección por el DENV fue más prevalente en el grupo masculino (68,09%) que en el femenino (31,1%), al

comparar con las observadas en este estudio de 54,0% en hombres y 46,0% en mujeres, son más bajas, pero coincidentes en el sexo más frecuentemente afectado por el DEN.

En la búsqueda de marcadores de severidad y de ayuda diagnóstica para el dengue, se evaluaron parámetros hematológicos y bioquímicos determinados rutinariamente en el laboratorio. En cuanto a los hallazgos hematológicos, se observó que la mayoría de los pacientes estuvieron dentro de rango de referencia, sin embargo, al evaluar la frecuencia de pacientes con valores alterados dentro de los parámetros estudiados, los mayores porcentajes de anormalidad se observaron para los contajes linfocitarios (49,6%) para linfocitosis, de monocitos (38,0%) para monocitosis y en leucocitos totales (36,0%) para leucopenia. Sin dejar de mencionar la trombocitopenia observada en el 30,4% de los pacientes con DEN.

A este respecto se ha informado en concordancia, que la leucopenia es uno de los cambios hematológicos que resultan en un recuento menor a $2 \times 10^3/\mu\text{L}$ mientras que la trombocitopenia puede ocurrir en el 88% de los pacientes con DEN. Estos autores evidenciaron que tanto la leucopenia como la trombocitopenia son más graves en las etapas febril y crítica, mientras que la neutrofilia y la linfopenia son predominantemente graves en la etapa febril. Estos resultados implican que las consecuencias asociadas con la infección por DENV son más graves en las primeras etapas y tienden a mejorar a medida que el paciente progresa hacia la recuperación (51). En la presente investigación no se dio seguimiento según las etapas clínicas del DEN ni según la clasificación clínica propuesta por la OMS (2), lo que podría considerarse una limitación; sin embargo por ser un estudio retrospectivo, el control de variables es difícil y la información desde el punto de vista clínico no siempre está disponible; es por ello que se recomienda la realización de estudios prospectivos correlacionales que permitan dar seguimiento a la evolución del paciente por etapas y la correcta interpretación de los parámetros de laboratorio analizados.

Asimismo, Rosenberg y col. (5) evaluaron indicadores de diagnóstico temprano del DEN versus otras enfermedades febriles en Asia y América Latina, encontraron una prevalencia de 36% de DEN y 34% con otras enfermedades febriles. El recuento de plaquetas y de leucocitos tuvieron una fuerte asociación con el DEN y destacan que estos resultados confirman el importante papel de los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos en el diagnóstico del DEN. Un estudio realizado por Mahmood y col. (9) sobre predictores clínicos y bioquímicos de mortalidad en pacientes con DEN, determinaron que la leucocitosis y la lesión renal aguda fueron predictores independientes significativos de mortalidad. Sin embargo; en la presente investigación no se observó leucocitosis

en ninguno de los pacientes estudiados, y los parámetros de urea y creatinina fueron moderadamente alterados, esto podría deberse a que eran pacientes ambulatorios, probablemente con una forma clínica menos severa, sin estancia hospitalaria registrada.

Los parámetros bioquímicos evaluados en este estudio permitieron demostrar un aumento significativo en las concentraciones séricas de ambas aminotransferasas (AST y ALT) y para el colesterol total y los triglicéridos con respecto a sus valores basales respectivos, mientras que las concentraciones de urea y creatinina resultaron ligeramente incrementadas en el 11,6% y 22,0% de los pacientes. La frecuencia de valores alterados en los pacientes con DEN fue mayor en los triglicéridos (42,0%), AST (38,0%) y colesterol (34,4%). En comparación a ello, Rojas-Jaimes y Ramos-Castillo (6) reportaron en la mayoría de pacientes hospitalizados con DG, elevación sérica de transaminasas y creatinina, mientras que el recuento de plaquetas fue normal, pero existió plaquetopenia en el grupo de 10 a 19 años.

Veliz- Castro y col. (8) en 110 pacientes ecuatorianos con diagnóstico confirmado de infección por DENV, encontraron, al comparar con un grupo control, diferencias significativas en los valores de colesterol total y la frecuencia de elevación de ambas aminotransferasas (AST y ALT) fue alta en pacientes con DEN. También Mukherjee y col. (29) plantearon la necesidad de identificar tempranamente pacientes con DG para el manejo adecuado del DEN y detectaron niveles significativamente más altos de proteínas de fase aguda, AST y ALT que podrían actuar como biomarcadores potenciales para predecir la gravedad del DEN durante la etapa temprana.

Tal como se evidencia en este estudio, se ha descrito que el DENV también puede causar disfunción hepática que varía desde lesión leve hasta lesión grave de los hepatocitos. En el reporte de caso reportado recientemente por Álvarez-García y col. (52) en España, destacan en los hallazgos de laboratorio, anemia y trombocitopenia, así como niveles muy elevados de ambas transaminasas. Estos resultados evidencian que el hígado es uno de los órganos más afectado en el DEN, lo que suele provocar cambios en los parámetros de las pruebas de función hepática. Pokharel y col. (53) en 220 pacientes adultos con DEN de Nepal, con 51,36% hombres y 49,64% mujeres, observaron niveles elevados de AST y ALT sérica en el 55% y 36,36% de los pacientes, respectivamente. También encontraron trombocitopenia en una frecuencia de 41,82% y leucopenia en 40% y un nivel bajo de hemoglobina en 14,09% de los participantes. Estos autores, así como los resultados obtenidos en la presente investigación, confirman que el aumento de los niveles de transaminasas séricas y la trombocitopenia son hallazgos de laboratorio comunes en pacientes con DEN.

La falta de métodos de diagnóstico sensibles en la fase temprana de la enfermedad es uno de los problemas desafiantes en las prácticas clínicas. En el DEN esta búsqueda ha sido ampliamente estudiada, en especial porque la mayoría de los pacientes están ubicados en países de bajos y medianos ingresos y el diagnóstico con pruebas rápidas es una herramienta muy utilizada (5,18). En este estudio se determinó la relación entre los parámetros hematológicos y bioquímicos con los marcadores serológicos (NS1 e IgM/IgG) de infección por virus Dengue aplicados en la confirmación diagnóstica en los pacientes seleccionados en el estudio, encontrándose asociación significativa entre los recuentos de leucocitos totales, monocitos, plaquetas, colesterol y triglicéridos con el antígeno NS1 del DENV; mientras que los linfocitos y triglicéridos estuvieron asociados a los anticuerpos IgM/IgG anti-dengue.

Comparando con estos hallazgos, Luvira y col. (31) al estudiar el rendimiento diagnóstico de diferentes pruebas en comparación con la detección por PCR, la NS1 tuvo 76,5% sensibilidad, sin embargo, se considera una técnica sencilla y aplicable que podría aumentar el rendimiento diagnóstico del DEN en el punto de atención, en especial en entornos rurales. Otro estudio llevado a cabo por Bhattarai y col. (7) sobre la asociación de parámetros hematológicos y bioquímicos con marcadores serológicos de la infección aguda por DENV, compararon determinaciones hematológicas y bioquímicas entre participantes NS1 y/o IgM positivos. Se demostró trombocitopenia, leucopenia, nivel de glucosa, AST y monocitosis como parámetros significativos en el grupo positivo solo para NS1. También, Sunari y col. (15) al evaluar la NS1 y los parámetros hematológicos como predictores de la gravedad de la infección por DENV encontraron que los niveles de leucocitos y plaquetas mostraron un efecto significativo sobre la positividad de NS1 en niños, lo que permite confirmar que el antígeno NS1 puede utilizarse como predictor para la gravedad de la infección por DENV en niños, sin embargo en la presente investigación se encontró asociación independientemente de la edad del paciente, sentando las bases para futuras investigaciones donde se recomienda se profundice este aspecto en poblaciones de adultos, a partir de los hallazgos encontrados.

Notablemente, en esta investigación se encontró una asociación entre las variables del estudio que permiten confirmar la hipótesis de trabajo, al tiempo que se aportan evidencias concisas y claras del valor predictivo que parámetros hematológicos y bioquímicos de rutina y de relativo bajo costo, pueden aportar a la evolución y el diagnóstico del DEN, sin dejar de mencionar la importancia de continuar en la búsqueda, e incluir las manifestaciones clínicas y la fase de evolución de la

enfermedad, lo que permitirá enriquecer futuras investigaciones en un tan importante tema de salud como es el DEN, no solo a nivel local o nacional sino mundial.

Conclusiones

La prevalencia del dengue durante el año 2023 en el grupo de pacientes atendidos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja fue de 18,6%, con más casos registrados de dengue en los grupos etarios de escolares y los adultos jóvenes independientemente del sexo de los pacientes con infección confirmada.

La mayoría de los pacientes con dengue, seleccionados durante el periodo del estudio, presentaron contajes de los parámetros hematológicos dentro del rango de referencia, sin embargo, en el grupo de pacientes cuyos valores resultaron alterados, cursaron con linfocitosis, eosinofilia, monocitosis, leucopenia y trombocitopenia en frecuencias variables.

En cuanto a los parámetros bioquímicos analizados en los pacientes con dengue, se evidenciaron concentraciones séricas significativamente altas para las aminotransferasas (AST y ALT), colesterol total y triglicéridos, confirmando afectación hepática y desregulación en el metabolismo de los lípidos durante la infección.

Se encontró asociación entre los recuentos de leucocitos totales, monocitos y plaquetas; así como colesterol y triglicéridos con el marcador serológico NS1; mientras que los linfocitos y triglicéridos estuvieron asociados a los anticuerpos IgM/IgG anti-dengue. Estos hallazgos en conjunto sugieren el potencial uso de estos parámetros como marcadores pronósticos en la fase aguda, especialmente en entornos con recursos limitados donde las pruebas rápidas representan una herramienta muy útil.

Recomendaciones

A partir de los presentes hallazgos, realizar investigaciones futuras prospectivas longitudinales que incluyan el seguimiento de los pacientes de acuerdo a la fase y el tipo de dengue, y realizar análisis comparativo en poblaciones de adultos, donde el uso de pruebas rutinarias como parámetros de valor predictivo todavía plantean algunos vacíos científicos.

Divulgar los resultados de la presente investigación, no solo a la comunidad científica sino a la comunidad médica, a fin de promover la aplicación de los parámetros hematológicos y bioquímicos

encontrados como potenciales indicadores predictivos de riesgo de aparición de manifestaciones clínicas de mayor severidad y en especial por su disponibilidad, al ser de detección rutinaria en el laboratorio clínico.

Aplicar y fortalecer estrategias de prevención y seguimiento de la gravedad del dengue en las poblaciones vulnerables con riesgo a padecer infecciones secundarias, a fin de fortalecer la vigilancia y el subregistro de casos.

Referencias

1. Balière C, Calvez E, Thiberge JM, Somlor S, Vandebogaert M, Grandadam M, et al Six Years (2010-2016) Longitudinal Survey of the Four Serotypes of Dengue Viruses in Lao PDR. *Microorganisms*. 2023;11(2):243. doi: 10.3390/microorganisms11020243. PMID: 36838207; PMCID: PMC9959689.
2. Organización Mundial de la Salud. OMS. Dengue y dengue grave. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
3. Pan American Health Organization/World Health Organization. PAHO/WHO. Data—Dengue cases. 2022. Disponible en: <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html>.
4. Stewart-Ibarra AM, Romero M, Hinds AQJ, Lowe R, Mahon R, Van Meerbeeck CJ, et al. Co-developing climate services for public health: Stakeholder needs and perceptions for the prevention and control of Aedes-transmitted diseases in the Caribbean. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):e0007772. doi: 10.1371/journal.pntd.0007772. PMID: 31658267; PMCID: PMC6837543.
5. Rojas-Jaimes J, Ramos-Castillo J. Características de los exámenes de laboratorio en pacientes con dengue grave en un hospital de Puerto Maldonado - Perú. *An Fac Med*. 2014; 75(3): 259-263. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v75i3.9782>.
6. Rosenberger KD, Phung Khanh L, Tobian F, Chanpheaktra N, Kumar V, Lum LCS, et al; International Research Consortium on Dengue Risk Assessment, Management, and Surveillance Investigators. Early diagnostic indicators of dengue versus other febrile illnesses in Asia and Latin America (IDAMS study): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Glob Health*. 2023;11(3): e361-e372. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00514-9. PMID: 36796983.

7. Bhattarai BR, Mishra A, Aryal S, Chhusyabaga M, Bhujel R. Association of Hematological and Biochemical Parameters with Serological Markers of Acute Dengue Infection during the 2022 Dengue Outbreak in Nepal. *J Trop Med.* 2023; 2023:2904422. doi: 10.1155/2023/2904422. PMID: 36873099; PMCID: PMC9981284.
8. Côrtes N, Lira A, Prates-Syed W, Dinis Silva J, Vuitika L, Cabral-Miranda W, et al. Integrated control strategies for dengue, Zika, and Chikungunya virus infections. *Front Immunol.* 2023; 14:1281667. doi: 10.3389/fimmu.2023.1281667. PMID: 38196945; PMCID: PMC10775689.
9. Lue AM, Richards-Dawson MEH, Gordon-Strachan GM, Kodilinye SM, Dunkley-Thompson JAT, James-Powell TD, et al. Severity and Outcomes of Dengue in Hospitalized Jamaican Children in 2018-2019 During an Epidemic Surge in the Americas. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9:889998. doi: 10.3389/fmed.2022.889998. PMID: 35801209; PMCID: PMC9254731.
10. Veliz Castro TI, Valero Cedeño NJ, Alexandra PP, Mariana TP. Aminotransferasas y perfil lipídico en pacientes ecuatorianos con infección activa por virus dengue. *Kasmera.* 2022; 50: e5036015. <https://doi.org/10.56903/kasmera.5036015>
11. Mahmood A, Haq AU, Amin S, Rahim F, Noor M, Gul H, et al. Predictors of mortality in patients with dengue fever: insights from a comparative analysis. *Cureus.* 2023;15(3): e36040. doi: 10.7759/cureus.36040. PMID: 37056528; PMCID: PMC10088565.
12. Soni S, Gill VJS, Anusheel, Singh J, Chhabra J, Gill GJS, Bakshi R. Dengue, Chikungunya, and Zika: The Causes and Threats of Emerging and Re-emerging Arboviral Diseases. *Cureus.* 2023; 15(7): e41717. doi: 10.7759/cureus.41717. PMID: 37575782; PMCID: PMC10422058.
13. Cheema HA, Mujtaba RS, Siddiqui A, Vohra LI, Shahid A, Shah J, et al. Singapore's Dengue Outbreak Amidst the COVID-19 Pandemic: Challenges, Responses, and Lessons. *Infect Drug Resist.* 2023; 16:1081-1085. doi: 10.2147/IDR.S397407. PMID: 36861014; PMCID: PMC9968779.
14. Haroon M, Jan H, Faisal S, Ali N, Kamran M, Ullah F. Dengue Outbreak in Peshawar: Clinical Features and Laboratory Markers of Dengue Virus Infection. *J Infect Public Health.* 2019;12(2):258-262. doi: 10.1016/j.jiph.2018.10.138. PMID: 30466902.

15. Sunari IGAAEP, Aryati A, Hakim FKN, Tanzilia MF, Zuroidah N, Wrahatnala BJ, et al. Non-structural protein 1 and hematology parameters as predictors of dengue virus infection severity in Indonesia. *J Med Life*. 2023;16(10):1546-1551. doi: 10.25122/jml-2022-0300. PMID: 38313186; PMCID: PMC10835564.
16. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, et al. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health*. 2023;16(10):1625-1642. doi: 10.1016/j.jiph.2023.08.001. PMID: 37595484.
17. Barreto FKA, Alencar CH, Araújo FMC, Oliveira RMAB, Cavalcante JW, Lemos DRQ, et al. Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):881. doi: 10.1186/s12879-020-05611-5. PMID: 33234110; PMCID: PMC7685300
18. Osorio L, Uribe M, Ardila GI, Orejuela Y, Velasco M, Bonelo A, Parra B. The use of rapid dengue diagnostic tests in a routine clinical setting in a dengue-endemic area of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):510-6. doi: 10.1590/0074-02760140359. PMID: 25993399; PMCID: PMC4501415.
19. Petzold S, Rosenberger KD, Wills B, Deen J, Weber MW, Jaenisch T; IDAMS IMCI study group. Dengue algorithms integrated into the IMCI guidelines: An updated assessment in five Southeast-Asian countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(10): e0010832. doi: 10.1371/journal.pntd.0010832. PMID: 36219610; PMCID: PMC9586355
20. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res*. 2023; 324:199018. doi: 10.1016/j.virusres.2022.199018. PMID: 36493993.
21. Ministerio de Salud Pública. Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Gaceta Epidemiológica año 2023. SIVEALERTA SE 50. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/12/Gaceta-de-Vectoriales-SE-50.pdf>
22. Ramos-Castañeda J, Barreto dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(1): e0005224. Disponible en:

- <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005224> DOI: 10.1371/journal.pntd.0005224 PMID 28068335 PMCID PMC5221820.
23. Hurtado-Landázuri AR, Coronado-Lara AE, Batista-Garcet Y. Alteraciones leucocitarias en las infecciones virales: valor semiológico y pronóstico. Revisión Sistemática. *Kasmera*. 2021;49(Supl-1):e49S136036. doi: 10.5281/zenodo.5564989
 24. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. ODS agenda 2030. 2015. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
 25. Secretaria Nacional de Planificación. República del Ecuador. 2021. Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025. Disponible en: <https://www.planificacion.gob.ec/wp-content/uploads/2021/09/Plan-de-Creacio%CC%81n-de-Oportunidades-2021-2025-Aprobado.pdf>
 26. Vuong NL, Le Duyen HT, Lam PK, Tam DTH, Vinh Chau NV, Van Kinh N, et al. C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: a multi-country observational study. *BMC Med*. 2020;18(1):35. doi: 10.1186/s12916-020-1496-1. PMID: 32063229; PMCID: PMC7025413.
 27. Rehman AU, Anwar F, Tayyab M, Haq I, Haq M, Ahmed A, et al. Incidence of Dengue fever, serotypes, clinical features, and laboratory markers: a case study of 2019 outbreak at district Shangla, KP, Pakistan. *Afr Health Sci*. 2022; 22(1):521-531. doi: 10.4314/ahs.v22i1.61. PMID: 36032477; PMCID: PMC9382532.
 28. Shen TJ, Chen CL, Tsai TT, Jhan MK, Bai CH, Yen YC, et al. Hyperglycemia exacerbates dengue virus infection by facilitating poly(A)-binding protein-mediated viral translation. *JCI Insight*. 2022;7(21): e142805. doi: 10.1172/jci.insight.142805. PMID: 36125898; PMCID: PMC9675471
 29. Mukherjee S, Saha B, Tripathi A. Clinical significance of differential serum-signatures for early prediction of severe dengue among Eastern Indian patients. *Clin Exp Immunol*. 2022;208(1):72-82. doi: 10.1093/cei/uxac018. PMID: 35348620; PMCID: PMC9113256.
 30. Bressan CDS, Teixeira MLB, Gouvêa MIFDS, de Pina-Costa A, Santos HFP, Calvet GA, et al. Challenges of acute febrile illness diagnosis in a national infectious diseases center in Rio de Janeiro: 16-year experience of syndromic surveillance. *PLoS Negl Trop Dis*.

- 2023;17(4): e0011232. doi: 10.1371/journal.pntd.0011232. PMID: 37011087; PMCID: PMC10101631.
31. Luvira V, Thawornkuno C, Lawpoolsri S, Thippornchai N, Duangdee C, Ngamprasertchai T, et al. Diagnostic Performance of Dengue NS1 and Antibodies by Serum Concentration Technique. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(2):117. doi: 10.3390/tropicalmed8020117. PMID: 36828533; PMCID: PMC9963119.
 32. Zerfu B, Kassa T, Legesse M. Epidemiology, biology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of dengue virus infection, and its trend in Ethiopia: a comprehensive literature review. *Trop Med Health.* 2023;51(1):11. doi: 10.1186/s41182-023-00504-0. PMID: 36829222; PMCID: PMC9950709.
 33. World Health Organization, Geneva. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, 3rd edn. 2009. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
 34. Alied M, Endo PT, Aquino VH, Vadduri VV, Huy NT. Latin America in the clutches of an old foe: Dengue. *Braz J Infect Dis.* 2023; 27(4):102788. doi: 10.1016/j.bjid.2023.102788. PMID: 37442196; PMCID: PMC10404553.
 35. Codeco CT, Oliveira SS, Ferreira DAC, Riback TIS, Bastos LS, Lana RM, et al. Fast expansion of dengue in Brazil. *Lancet Reg Health Am.* 2022; 12:100274. doi: 10.1016/j.lana.2022.100274. PMID: 36776428; PMCID: PMC9904033.
 36. Hasan MM, Hernández-Yépez PJ, de Los Angeles Rivera-Cabrera M, Sarkar A, Dos Santos Costa AC, Essar MY. Concurrent epidemics of dengue and COVID-19 in Peru: Which way forward? *Lancet Reg Health Am.* 2022; 12:100277. doi: 10.1016/j.lana.2022.100277. PMID: 36776431; PMCID: PMC9903762.
 37. Ministerio de Salud. República de El Salvador. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semana 26 (del 26 de junio al 2 de julio 2022). Situación epidemiológica del Dengue. 2022. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/v954f#:~:text=A%20la%20SE04%20del%202023,con%20631%20casos%20en%202022>.
 38. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones para la detección y el diagnóstico por laboratorio de infecciones por arbovirus en la Región de las Américas. Washington, D.C.; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325872>.

39. Pliego Zamora A, Kim J, Vajjhala PR, Thygesen SJ, Watterson D, Modhiran N, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey KJ. Kinetics of severe dengue virus infection and development of gut pathology in mice. *J Virol.* 2023;97(11):e0125123. doi: 10.1128/jvi.01251-23. PMID: 37850747; PMCID: PMC10688336.
40. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, Valero N. Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. *Arch Virol.* 2015;160(7):1687-92. doi: 10.1007/s00705-015-2433-z.
41. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. 2021. Disponible en: <https://www.telecomunicaciones.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Ley-Organica-de-Datos-Personales.pdf>
42. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos. 2020. Disponible en <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
43. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual: Gestión interna de los residuos y desechos generados en los establecimientos de salud. Quito. 2019. Disponible en: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC00036-2019.pdf>
44. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksopha C, Rattarittamrong E, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. *BMC Hematol.* 2018; 18:20. doi: 10.1186/s12878-018-0116-1. PMID: 30181881; PMCID: PMC6114047.
45. Estrada Zamora E, Trujillo Chávez M, Molina Altamiranoa, Llamuca Carrera B. Características epidemiológicas del dengue en el Ecuador – año 2022. Revisión bibliográfica. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, Asunción, Paraguay.* 2024; V (1): 2134 – 2149. <https://doi.org/10.56712/latam.v5i1.1732>
46. Varela A, Ron S. Geografía y clima del Ecuador. *BIOWEB.* 2022. Disponible en: <https://bioweb.bio/faunaweb/amphibiaweb/GeografiaClima/>.
47. Ouédraogo JCRP, Ilboudo S, Compaoré TR, Bado P, Nitiéma M, Ouédraogo WT, et al. Determinants and prevalence of symptomatic dengue fever among adults in the Central

- Region of Burkina Faso: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):22. doi: 10.1186/s12879-023-08932-3. PMID: 38166653; PMCID: PMC10763060.
48. Jafari Y, Brady OJ, Biggs JR, Lien LT, Mai HK, Nguyen HAT, et al. Could prophylactic antivirals reduce dengue incidence in a high-prevalence endemic area? *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(7): e0012334. doi: 10.1371/journal.pntd.0012334. PMID: 39074158; PMCID: PMC11309446.
49. Kantor IN. El dengue en Argentina y las estrategias actuales para su control. *Medicina.* 2024;84(4):787-790. Spanish. PMID: 39172584.
50. Pinotti F, Giovanetti M, de Lima MM, de Cerqueira EM, Alcantara LCJ, Gupta S, Recker M, Lourenço J. Shifting patterns of dengue three years after Zika virus emergence in Brazil. *Nat Commun.* 2024;15(1):632. doi: 10.1038/s41467-024-44799-x. PMID: 38245500; PMCID: PMC10799945.
51. Zeb F, Haleem KS, Almuqbil M, Rashid M, Hussain W, Maqbool F, et al. Age, gender, and infectious status-wise assessments of hematological parameters among patients with dengue infection. *Heliyon.* 2024;10(13):e34053. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34053. PMID: 39055808; PMCID: PMC11269918.
52. Álvarez-García M, Otegui L, Ortega Larrodé A, Calvo Hernández R. Liver enzyme alteration in response to dengue virus. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023. doi: 10.17235/reed.2023.10102/2023. PMID: 38095160.
53. Pokharel A, Pokhrel B, Bhattarai R, Khanal M. Changes in the Liver Function and Hematological Parameters in Dengue Patients at a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2024; 62(274):382-386. doi: 10.31729/jnma.8616. PMID: 39356862; PMCID: PMC11185305.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).