

## Evaluación de marcadores bioquímicos y hematológicos clásicos en el diagnóstico diferencial por dengue y otras enfermedades febriles

### Evaluation of classic biochemical and hematological markers in the differential diagnosis of dengue and other febrile diseases

Jeferson Leonel Campos Téllez ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9465-6573>

Fernando Salazar Antón ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9767-3601>

Autor de correspondencia: [jeferson.campos@cm.unanleon.edu.ni](mailto:jeferson.campos@cm.unanleon.edu.ni)

Licenciado en Bioanálisis Clínico. Investigador. Estudiante de Maestría en Bioquímica Clínica. Docente del Departamento de Área Básica, Área de Conocimiento de Ciencias Médicas, UNAN-León.

PhD en Biología Molecular. Director de la Carrera de Bioanálisis Clínico. Docente de la Carrera de Bioanálisis Clínico, Área de Conocimiento de Ciencias Médicas, UNAN-León.

Recibido: 13-06-2024

Aceptado: 28-06-2024

#### Resumen

El dengue es una enfermedad viral prevalente a nivel mundial, los casos notificados a la OMS han pasado de 505,430 en 2000 a 5,2 millones en 2019, esta enfermedad causa un alto porcentaje de morbilidad y mortalidad entre los pacientes de todas las edades. La alteración de los niveles de biomarcadores durante la infección por dengue aporta información sobre el diagnóstico temprano y evolución de la enfermedad. En este estudio se determinó la concentración de biomarcadores y se evaluó su utilidad en el diagnóstico diferencial de las infecciones por dengue y otras enfermedades febriles. Fue un estudio descriptivo analítico de casos y controles anidado en pacientes febriles, se obtuvo información relacionada al cuadro clínico de los pacientes, se seleccionaron pacientes positivos de dengue (43) por medio de pruebas moleculares y pacientes febriles con diagnóstico negativo para dengue (45), se recolectó una muestra sanguínea durante la fase aguda de la enfermedad, para determinar los niveles de calcio sérico e iónico, proteínas totales albumina, hematocrito, plaquetas entre otros parámetros hematológicos.

Se analizaron las variables sociodemográficas y clínicas. Se encontró que la edad promedio fue de 21.0 en los casos de dengue. Los síntomas más frecuentes fueron: dolor de cabeza ( $p=0.02$ ), dolor articular ( $p=0.049$ ), dolor retroorbital ( $p=0.045$ ), el rash ( $p=0.009$ ) y epistaxis ( $p=0.009$ ). Se encontraron diferencias significativas entre las medias de los casos y los controles en los siguientes parámetros: recuento de glóbulos blancos ( $p=0.011$ ), recuento de plaquetas ( $p < 0.001$ ), VCM ( $p=0.021$ ), porcentaje de linfocitos ( $p=0.001$ ), porcentaje de neutrófilos ( $p < 0.001$ ) y proteínas totales ( $p=0.011$ ). El mejor predictor de dengue en la fase aguda de la infección fue el recuento de plaquetas con una sensibilidad (88%), especificidad (70%) tomando como referencia un valor de corte  $<175,500 \text{ mm}^3$ . El porcentaje de neutrófilos y linfocitos presentó una sensibilidad igual o mayor al 70%.

Palabras claves: Biomarcadores, Dengue, Enfermedades Febriles.

#### Abstract

Dengue is a prevalent viral disease worldwide, with reported cases to the WHO increasing from 505,430 in 2000 to 5.2 million in 2019. This disease contributes significantly to morbidity and mortality across all age groups. Alterations in biomarker levels during dengue infection provide valuable insights into early diagnosis and disease progression. This study aimed to evaluate the utility of biomarkers in distinguishing dengue infections from other febrile illnesses. We conducted a descriptive analytical study using a nested case-control design among febrile patients. Clinical data were obtained through epidemiological forms, and dengue-positive patients ( $n=43$ ) confirmed by molecular tests were compared with febrile patients ( $n=45$ ) negative for dengue. Blood samples were collected during the acute phase of illness to assess levels of serum electrolytes, total proteins, hematocrit, platelets, and other hematological parameters. Using statistical tests, we analyzed sociodemographic, clinical, and laboratory variables in the population. We found that the average age among dengue cases was 21.0 years with a standard deviation of 12.9.

The most frequent symptoms observed in cases were headache ( $p=0.02$ ), joint pain ( $p=0.049$ ), retro-orbital pain ( $p=0.045$ ), rash ( $p=0.009$ ), and epistaxis ( $p=0.009$ ). Significant differences were observed between the means of cases and controls in several parameters: white blood cell count ( $p=0.011$ ), platelet count ( $p < 0.001$ ), mean corpuscular volume (MCV) ( $p=0.021$ ), lymphocyte percentage ( $p < 0.001$ ), neutrophil percentage ( $p < 0.001$ ), and total proteins ( $p=0.011$ ). The platelet count was identified as the best predictor of dengue in the acute phase of infection, with a sensitivity of 88% and specificity of 70% using a cut-off value of  $<175,500 \text{ mm}^3$ . The percentage of neutrophils and lymphocytes also showed sensitivity values equal to or greater than 70%.

Keywords: Biomarkers, Dengue, Febrile Diseases.

## Introducción

El virus del dengue (DENV) es un flavivirus potencialmente mortal que se transmite por mosquitos *Aedes* hembra, especialmente *A. aegypti*, *A. albopictus* y *A. vitattus*. (Cabrera y Taylor, 2019; Castrillón et al., 2015) y además incluye cuatro serotipos diferentes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) (Halstead, 1988; Kurane, 2007). El DENV es un virus esférico y envuelto con una capa proteica externa bien organizada en la superficie de una bicapa lipídica y una nucleocápside interna (Kuhn et al., 2002). Los síntomas clínicos del dengue varían desde fiebre leve hasta dengue hemorrágico grave (DHF) o síndrome de shock por dengue (DSS), con trombocitopenia, leucopenia y aumento de la permeabilidad vascular. (CDC, 2023; Roy y Bhattacharjee, 2021)

Aunque la infección primaria provoca la activación de las respuestas inmunitarias contra los serotipos de DENV, la gravedad de la enfermedad aumenta mediante la infección heterotópica por varios serotipos, así como por la amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE). (Rothman y Ennis, 1999; Roy y Bhattacharjee, 2021). Se estima que aproximadamente 100 millones de personas padecen cada año la enfermedad de forma sintomática y tres cuartas partes de los 390 millones de infecciones que ocurren cada año, son clínicamente inaparentes (Duong et al., 2015; Iqbal y Islam, 2017).

En Nicaragua el dengue ha sido un problema de salud pública constante, se han reportado epidemias de dengue con casos graves y muertes. La Organización Panamericana de Salud (OPS) reportó hasta la semana 36 de 2023, los siguientes datos en nuestro país: de los 94.576 casos de dengue notificados, 2.797 (2,95%) fueron confirmados por laboratorio y 12 (0,01%) fueron clasificados como dengue grave. Los casos reportados a la semana 36 del 2023 son 83% superiores en comparación con el mismo periodo del 2022 y 1,87 veces superiores en comparación al promedio de los últimos 5 años. En el mismo periodo, se notificó una defunción (TL: 0,001%). (OPS, 2023)

Uno de los principales problemas en el manejo del dengue es la dificultad para distinguir tempranamente esta arbovirosis de otras causas de síndrome febril agudo, además de superponerse geográficamente y por vectores en común, causan infecciones importantes con síntomas inespecíficos (p. ej., enfermedad febril, con exantema, mialgia y/o artralgia). El diagnóstico diferencial del dengue incluye enfermedades como influenza, enfermedad diarreica, rubéola, fiebre tifoidea y leptospirosis, entre otras entidades infecciosas, cuya presentación clínica es muy similar (Conroy et al., 2014; Díaz et al., 2006; Le Turnier et al., 2019).

Debido a la baja especificidad de sus síntomas, para la vigilancia epidemiológica del dengue se ha hecho énfasis en la identificación de anticuerpos específicos y en el aislamiento del virus. (Dengue, 2009) Sin embargo, dado que los resultados de estas pruebas no están disponibles en los primeros días de la enfermedad, cuando se requieren para establecer pautas de manejo, es necesario encontrar herramientas clínicas que permitan un diagnóstico temprano.

La enfermedad del dengue se caracteriza por manifestaciones complejas, en donde la clave del éxito en su manejo consiste en la identificación temprana de los signos y síntomas, con la consecuente comprensión de los problemas clínicos durante las diferentes fases de la enfermedad, lo cual hace necesario contar con marcadores de laboratorio que permitan identificar los diferentes momentos de evolución de la enfermedad a fin de aplicar un enfoque racional de su abordaje. Este estudio tiene como principal objetivo determinar la concentración de biomarcadores y evaluar su utilidad en el diagnóstico diferencial de las infecciones por dengue y otras enfermedades febriles.

## Diseño metodológico

Se realizó un estudio analítico de casos y controles anidado en pacientes mayores de 1 año, que asistieron al Hospital Público de Atención Primaria, que fueron enrolados en el estudio de cohorte del proyecto de investigación sobre Enfermedades Febriles Agudas (AFI) de la UNAN-LEON, donde se determinó la prevalencia de fiebre causada por virus como: dengue, zika y chikungunya, influenza y/o bacterias como *Rickettsiae*, *Leptospira*, además de otros agentes patógenos que afectan a la comunidad.

Se realizó un muestreo aleatorio y se seleccionaron 43 casos de dengue tipo 4 confirmados por RT-PCR Trioplex, más PCR convencional para tipificación y 45 controles que presentaban fiebre aguda por causas diferentes. Los pacientes en los casos y controles cumplían con los criterios de inclusión en este estudio, ser mayor de un año de vida, presentar fiebre menor de 10 días de evolución y presentar fiebre  $\geq 38$  °C. La fuente de información fue secundaria, ya que los datos de los pacientes se obtuvieron a través de la revisión de expedientes clínicos, fichas epidemiológicas y resultados de laboratorio: RT-PCR Trioplex y convencional para dengue más tipificación y biometría hemática completa y análisis químicos por espectrofotometría.

## Análisis Estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados en el software SPSS versión 22. Se calcularon frecuencias y porcentajes para describir características socioepidemiológicas de la población, además se calculó el promedio y desviación estándar para la variable edad. Se utilizaron tablas de 2x2 para la asociación de los hallazgos clínicos y el perfil hematológico de los casos y los controles, la prueba de estadístico de Chi cuadrado para el estudio de variables categóricas como: escalofríos, vomito, dolor abdominal, dolor de cabeza, dolor articular, dolor muscular, rash, dolor retroorbital y epistaxis y para el estudio de variables cuantitativas como: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos, calcio total, calcio iónico, proteínas totales y albumina se emplearon pruebas de normalidad. Las variables que seguían una distribución normal fueron analizadas mediante el estadístico T-student para dos muestras independientes y las que no fueron analizadas mediante U de Mann Whitney. Se utilizaron análisis de curvas ROC para evaluar la utilidad de los parámetros hematológicos y bioquímicos, conocer el área bajo la curva y establecer el punto de corte de cada uno, se recodificaron las variables numéricas y se estable-

cieron relaciones entre la variable de agrupación de casos y controles con las variables recodificadas de los marcadores en tablas de 2x2, para el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, usando el «diagnostic test calculator».

#### Consideraciones éticas

El proyecto de investigación científica AFI ha sido aprobado por el comité de investigaciones biomédicas de la UNAN-León en acta No. 23. A todas los participantes se les explicó los objetivos del estudio y se les solicitó la firma de un consentimiento informado. Todos los pacientes que asisten al hospital y cumplan con los criterios de inclusión, tienen igual oportunidad de participar en este estudio.

#### Resultados y discusión

Se estudiaron las características socioepidemiológicas de la población en estudio, se encontró un predominio del sexo masculino 28 (65%) en los casos y 25 (66%) en controles, distribuidos en un porcentaje similar en ambos grupos. En cuanto a la procedencia, la urbana obtuvo el predominio con 38 (88%) para los casos y 43 (92%) para los controles. La mayoría de los casos tenían un nivel de educación primaria con 32 (74%) y en los controles con 19 (42%), seguido de universitario con 15 (33%). La profesión predominante en los casos fue estudiante con 27 (63%) y también en los controles con 23 (51%). El promedio de la edad para los casos fue de 21 con una desviación estándar de 12.9 en cambio los controles tuvieron un promedio de 23 y una desviación estándar de 17.8. Tabla 1

Tabla 1: Características socio epidemiológicas de la población en estudio.

|                  |                              | Casos    |      | Controles |      |
|------------------|------------------------------|----------|------|-----------|------|
|                  |                              | F        | %    | F         | %    |
| Sexo             | Femenino                     | 15       | 35   | 20        | 44   |
|                  | Masculino                    | 28       | 65   | 25        | 56   |
| Procedencia      | Urbano                       | 38       | 88   | 43        | 92   |
|                  | Rural                        | 5        | 12   | 3         | 8    |
| Escolaridad      | Preescolar                   | 0        | 0    | 4         | 9    |
|                  | Primaria                     | 32       | 74   | 19        | 42   |
|                  | Secundaria                   | 5        | 12   | 3         | 7    |
|                  | Universitario                | 5        | 12   | 15        | 33   |
|                  | Analfabetizado               | 1        | 2    | 4         | 9    |
| Oficio/Profesión | Estudiante                   | 27       | 63   | 23        | 51   |
|                  | Ama de casa                  | 3        | 7    | 6         | 13   |
|                  | Pensionado                   | 1        | 2    | 0         | 0    |
|                  | Oficina/maestro/sector salud | 2        | 5    | 5         | 11   |
|                  | Comerciante                  | 2        | 5    | 4         | 9    |
|                  | Otros                        | 8        | 19   | 7         | 16   |
|                  |                              | Promedio | DE   | Promedio  | DE   |
| Edad             |                              | 21       | 12.8 | 23        | 17.8 |

Se relacionaron las variables sexo y edad con cada uno de los síntomas y biomarcadores de manera individual para ver si había asociación estadística, ninguno de estos parámetros mostró una relación con el sexo o la edad, por tanto, se puede concluir que la frecuencia de los síntomas y los valores de los biomarcadores en esta población no están relacionados con estas variables. En este estudio, los síntomas más frecuentes en personas con dengue fueron: escalofríos, dolor de cabeza, dolor articular, dolor muscular, el rash y epistaxis (Tabla 2).

Estos resultados concuerdan con las directrices de la OMS/OPS que describen el cuadro clínico de los pacientes con esta infección vírica (Bickel, 1993),(OPS, 2016). Los síntomas mostraron patrones particulares asociados con la positividad de dengue durante este brote; el rash ( $p=0.009$ ) o erupción cutánea es un signo común en dengue y se incluye en las directrices para esta infección viral publicadas por la OMS de 1997 y 2009, el dolor retroorbital ( $p=0.045$ ), también mostró probabilidades de positividad para dengue los cual concuerda con la definición de caso de la OMS.(Dengue, 2009) En un estudio realizado en Burkina Faso durante un brote de dengue para el año 2016 también se encontró que, la erupción ( $p=0.002$ ) y el dolor retroorbital ( $p < 0.001$ ) eran síntomas comunes y muy relacionados a la positividad por dengue.

Aunque en este estudio el dolor retroorbital mostró una mayor correlación probablemente se deba a que en este estudio se analizó una mayor cantidad de casos positivos ( $n= 540$ ). Los datos de este estudio tenían un menor número de casos ( $n=43$ ), pero muestran que el dolor retroorbital y el rash, son síntomas muy frecuentes en la infección por dengue y hay que tenerlos en cuenta a la hora del diagnóstico clínico diferencial.(Lim et al., 2019). Los síntomas en los que se presenta sangrado son representativos de los casos de dengue y de la gravedad de este, por tanto, es importante la observación de estos signos y síntomas(Díaz-Quijano, 2008).

En el presente estudio se encontró que la epistaxis es un signo relacionado con la positividad por dengue ( $p= 0.009$ ), éste no se presentó en ninguno de los pacientes que dieron negativos para dengue (controles). Los resultados concuerdan con un estudio realizado en Tailandia entre el año 2011 a 2016 en el cual destaca que la hematemesis y el sangrado de encías, entre otras hemorragias tienen mayor probabilidad de presentarse en dengue confirmado(Lim et al., 2021). No fue posible relacionar estos síntomas como predictores de gravedad debido a que solo dos de los pacientes fueron clasificados como dengue con signos de alarma y ninguno de estos presentó complicaciones de dengue grave (DHF o SSD), esto probablemente por la detección temprana y el buen manejo de estos casos por el sistema de salud.

Con relación a síntomas respiratorios como rinorrea o goteo nasal, tos seca y tos productiva, en este estudio demostraron una correlación significativa ( $p < 0.001$ ), porque estos son más frecuentes en pacientes negativos para dengue (controles), por tanto, estos síntomas pueden relacionarse a otras enfermedades febriles que circulan y son prevalentes en Nicaragua como COVID-19 o Influenza. Es de interés mencionar un estudio realizado en Puerto Rico donde se comparó el perfil clínico de Covid-19 y dengue, la presencia de síntomas respiratorios tanto superiores como inferiores (p. ej., tos, dificultad para respirar) favoreció un diagnóstico de laboratorio de COVID-19, como se esperaría de un virus que infecta principalmente el tracto respiratorio. Numerosas molestias musculoesqueléticas características de la «fiebre rompeshuesos» (dengue) y molestias sistémicas como escalofríos o náuseas favorecieron al dengue, también es comparable con los resultados de este estudio donde el dolor muscular y articular presentó una frecuencia del 67 % y

63 % respectivamente, los escalofríos un 86 %. Las náuseas o vómitos tuvieron una frecuencia baja del 16 % esto debido a que estos últimos síntomas se asocian al desarrollo de dengue con signos de alarma y sus complicaciones, en este estudio ninguno de los pacientes desarrollo estas presentaciones clínicas (Wong et al., 2023).

El enrojecimiento facial se considera un marcador sensible y específico de la enfermedad por dengue. En este estudio se encontró una asociación muy fuerte entre el rash y los casos de dengue ( $p=0.009$ ), el estudio anteriormente mencionado afirma que este signo clínico se presentó en aproximadamente la mitad de los casos de dengue (Wong et al., 2023). Estos resultados podrían respaldar el diagnóstico de dengue si se solicitara regularmente durante la entrevista al paciente. Además de estos síntomas, este estudio informó que los casos confirmados de dengue tenían más probabilidades de presentar una temperatura corporal más alta  $\geq 38.7$  °C ( $p=0.003$ ) al momento del reclutamiento que los pacientes sin dengue (controles), esto concuerda con el estudio realizado que demostraron que los casos de dengue tenían una temperatura corporal  $\geq 38.3$  °C, en comparación con los casos negativos para dengue (Lim et al., 2021; Yoon et al., 2013).

Los hallazgos clínicos en los casos de dengue en nuestra población según los hallazgos encontrados en este estudio son comparables a los encontrados por Megan E. Reller también en la población nicaragüense en el año 2016, donde aquellos con dengue agudo tenían características clínicas similares a aquellos con otras enfermedades febriles agudas. Los únicos síntomas y signos asociados independientemente con dengue agudo con respecto a otras enfermedades febriles agudas fueron presencia de dolor en las articulaciones y un exantema petequial, que fue poco común, y ausencia de linfadenopatía. El dolor abdominal, la hepatomegalia, la ictericia, el letargo y la trombocitopenia con hemoconcentración fueron raros, lo que es consistente con el dengue sin signos de alarma. (Reller et al., 2016a)

Tabla 2: Asociación de los síntomas clínicos en los casos y controles.

| Hallazgos Clínicos |    | Casos |    | Controles |     | P      |
|--------------------|----|-------|----|-----------|-----|--------|
|                    |    | N     | %  | N         | %   |        |
| Escalofríos        | Sí | 37    | 86 | 33        | 73  | 0.139  |
|                    | No | 6     | 14 | 8         | 27  |        |
| Rinorrea           | Sí | 6     | 14 | 34        | 76  | <0.001 |
|                    | No | 37    | 86 | 11        | 24  |        |
| Tos seca           | Sí | 3     | 7  | 20        | 44  | <0.001 |
|                    | No | 40    | 93 | 25        | 56  |        |
| Dolor de cabeza    | Sí | 39    | 91 | 32        | 71  | 0.020  |
|                    | No | 4     | 9  | 13        | 29  |        |
| Dolor articular    | Sí | 29    | 67 | 21        | 47  | 0.049  |
|                    | No | 14    | 33 | 24        | 53  |        |
| Dolor muscular     | Sí | 27    | 63 | 22        | 49  | 0.189  |
|                    | No | 16    | 37 | 23        | 51  |        |
| Rash               | Sí | 6     | 14 | 0         | 0   | 0.009  |
|                    | No | 37    | 86 | 45        | 100 |        |
| Dolor retroorbital | Sí | 21    | 49 | 13        | 29  | 0.045  |
|                    | No | 22    | 51 | 32        | 71  |        |
| Epistaxis          | Sí | 6     | 14 | 0         | 0   | 0.009  |
|                    | No | 37    | 86 | 45        | 100 |        |
| Tos productiva     | Sí | 2     | 5  | 26        | 58  | <0.001 |
|                    | No | 41    | 95 | 19        | 42  |        |
| Vomito             | Sí | 7     | 16 | 11        | 24  | 0.343  |
|                    | No | 36    | 84 | 34        | 76  |        |
| Diarrea            | Sí | 10    | 23 | 11        | 24  | 0.896  |
|                    | No | 33    | 77 | 34        | 76  |        |

Al comparar las medias de las concentraciones de biomarcadores hematológicos y bioquímicos se encontró diferencias significativas en los siguientes parámetros: recuento de glóbulos blancos ( $p < .011$ ), recuento de plaquetas ( $p < 0.001$ ), VCM ( $p < .021$ ), porcentaje de linfocitos ( $p < .001$ ), porcentaje de neutrófilos ( $p < 0.001$ ) y proteínas totales ( $p < .011$ ) (Tabla 3).

Tabla 3: Asociación entre la Concentración de Biomarcadores en los casos y controles.

| Biomarcadores               | Casos          |                  | Controles      |                  | P      |
|-----------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|--------|
|                             | Promedio       | DE               | Promedio       | DE               |        |
| Hematocrito (%)             | 38.68          | 4.39             | 37.36          | 4.25             | 0.156  |
| G. rojos ( $10^6$ )         | 4.629          | 0.5436           | 4.636          | 0.5119           | 0.954  |
| VCM (fl)                    | 82.8           | 5.49             | 80.2           | 4.74             | 0.021  |
| Neutrófilos (%)             | 65.8           | 16.72            | 53.1           | 12.13            | <0.001 |
| Linfocitos (%)              | 32.5           | 17.1             | 43.8           | 11.8             | <0.001 |
| Plaquetas ( $mm^3$ )        | 145,002        | 25,675           | 202,475        | 46,678           | <0.001 |
| Ca. Total (mg/dl)           | 9.8            | 0.934            | 10.2           | 1.138            | 0.057  |
| Ca. Iónico (mg/dl)          | 4.1            | 0.603            | 4.0            | 0.544            | 0.371  |
| Proteínas (g/dl)            | 7.8            | 1.613            | 8.7            | 1.553            | 0.011  |
| Albumina (g/dl)             | 4.7            | 0.583            | 4.5            | 0.577            | 0.082  |
|                             | <b>Mediana</b> | <b>(Q1 - Q3)</b> | <b>Mediana</b> | <b>(Q1 - Q3)</b> |        |
| Hemoglobina (g/dL)          | 13.3           | (4 - 17)         | 12.7           | (11 - 16)        | 0.707  |
| G. blancos ( $mm^3$ )       | 5,500          | (2,100-13,400)   | 6,900          | (3,800-15,200)   | 0.011  |
| Temperatura ( $^{\circ}C$ ) | 38.7           | (37.0 - 42.0)    | 38             | (36.4 - 40.0)    | 0.003  |

En otros estudios mencionan que el parámetro hematológico más asociado a dengue es un recuento bajo de plaquetas  $<150,000$   $mm^3$  (Trombocitopenia), tiene mucha importancia en esta enfermedad y altera alguna de las pruebas de la hemostasia como la prueba del lazo (que se hace positiva) y los tiempos de coagulación (TP y TPT), estos marcadores pueden analizarse en futuros estudios para valorar el perfil de la hemostasia en casos de dengue. La media de plaquetas en este estudio fue de  $145,002$   $mm^3$  en los casos y  $202,475$   $mm^3$  en los controles, el descenso de plaquetas en los casos mostro una fuerte asociación ( $p < 0.001$ ) como predictor en la fase aguda de esta infección viral, lo que concuerda con otros estudios. En un estudio realizado en Nicaragua también demostró que las plaquetas muestran una asociación como factor predictor ( $p=0.03$ ), una media en los casos de  $230,000$   $mm^3$  y  $274,000$   $mm^3$  en los controles. (Chang et al., 2013; Miranda, Montero, 2021; Reller et al., 2016b).

Otros marcadores que desempeña un papel importante en la enfermedad son la 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 pues esta variable resulta de alarma al incrementarse; en los pacientes complicados se produce el cambio fisiopatológico principal que determina la gravedad de la enfermedad en el dengue hemorrágico y lo que lo distingue del dengue clásico, es el fenómeno de la extravasación de plasma, puesta de manifiesto por un incremento del hematocrito y una hemoconcentración ascendente. En este estudio el hematocrito y la hemoglobina no mostró diferencias significativas entre los casos y controles esto debido a que ninguno de los casos avanzo a dengue grave por tanto es poco probable que estos marcadores sufran alteraciones.

En un estudio para valorar biomarcadores predictores de gravedad el hematocrito y la hemoglobina pueden ser buenos candidatos.(Chang et al., 2013). Los leucocitos, en su conteo global, se comportan con una disminución (leucopenia); la disminución de leucocitos totales comienza 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 de la dolencia la leucopenia es mucho más intensa y marcada.(Chang et al., 2013; Wilson Salazar, 2018) En un estudio realizado por Miranda y Montero para el año 2021, encontraron que los pacientes con dengue presentaban alteraciones en el recuento leucocitario siendo la leucopenia, la más prevalente con 68% en mujeres y 58% en hombres.

Este estudio en el conteo de glóbulos blancos presento una media más baja (5,500 mm<sup>3</sup>) que los controles (6,900 mm<sup>3</sup>), estos datos sugieren que la leucopenia es significativa (p=0.011) en los casos positivos de dengue. El porcentaje de linfocitos y neutrófilos en este estudio mostro una fuerte asociación en los casos positivos de dengue (p <0,001), el comportamiento de estos parámetros fue un aumento de neutrófilos en los casos en comparación con los controles y una disminución de linfocitos, estos hallazgos concuerdan con otros estudios donde se observa generalmente una disminución de linfocitos (Linfopenia) en la enfermedad temprana.(Srisuphanunt et al., 2022; Verma et al., 2014)

Tabla 4: Utilidad diagnóstica de los diferentes biomarcadores para la identificación de fiebre por dengue. El diagnóstico temprano de dengue sigue siendo una problemática de salud y más aún cuando el signo clínico y de alerta en la etapa aguda de la enfermedad es la fiebre y esta puede estar presente en muchas otras enfermedades de etiología diversa, por tanto, es de especial interés la evaluación de marcadores tempranos que nos permitan distinguir entre fiebre por dengue y otras enfermedades febriles agudas.

En este estudio a través de un análisis de curvas ROC se evaluó la capacidad diagnóstica de 12 marcadores clásicos que generalmente se envían en la evaluación rutinaria de cualquier paciente que ingresa a una unidad de salud, 7 presentaron un área bajo la curva (ABC) >0.6 y una sensibilidad diagnóstica >60% (Tabla 4)

Estos valores estadísticos permiten tener presente su disminución (Proteínas totales, Calcio

| Biomarcador | Punto de corte           | Sens. (%) | Espec. (%) | VPP (%) | VPN (%) | ABC   |
|-------------|--------------------------|-----------|------------|---------|---------|-------|
| Ca. Total   | <10.05 mg/dl             | 65        | 49         | 61      | 64      | 0.625 |
| Ca. iónico  | <4.18 mg/dl              | 47        | 31         | 39      | 38      | 0.417 |
| Proteínas   | <7.95 gr/dl              | 67        | 56         | 59      | 64      | 0.675 |
| Albumina    | <4.55 gr/dl              | 49        | 49         | 48      | 50      | 0.420 |
| Hb          | >13.2 gr/dl              | 51        | 60         | 55      | 56      | 0.523 |
| Hto         | >36.5 %                  | 60        | 53         | 55      | 59      | 0.595 |
| G. Rojos    | >4.6050 x10 <sup>6</sup> | 51        | 56         | 52      | 54      | 0.517 |
| G. Blancos  | <6,650 mm <sup>3</sup>   | 65        | 56         | 58      | 63      | 0.658 |
| VCM         | >80.3 fl                 | 65        | 56         | 58      | 63      | 0.640 |
| Neutrófilos | >53.5%                   | 72        | 49         | 57      | 65      | 0.717 |
| Linfocitos  | <43.5%                   | 70        | 47         | 55      | 62      | 0.702 |
| Plaquetas   | <175,500 mm <sup>3</sup> | 88        | 70         | 73      | 86      | 0.866 |

total, plaquetas, linfocitos y glóbulos blancos) o aumento (VCM y neutrófilos) tomando como referencia el punto de corte de cada uno de estos parámetros de laboratorio en el diagnóstico precoz de dengue (Tabla 4). En un estudio realizado en Colombia se evaluó la capacidad discriminadora de un modelo en conjunto que incluía leucopenia, el exantema y el mareo el cual presento un ABC= 0.81, sensibilidad= 61 % y especificidad= 88 % (Conroy et al., 2014). En este estudio se evaluó de manera individual el conteo de glóbulos blancos, presento un ABC= 0.658, sensibilidad= 65 % y especificidad= 55 %, además el porcentaje de linfocitos y neutrófilos presentaron una sensibilidad del 70 % y 72 % respectivamente. Un modelo combinado de estos tres marcadores puede ser una herramienta útil para el diagnóstico temprano de dengue, utilizando los puntos de corte de estos parámetros mostrados en la tabla 4.

En este estudio el recuento plaquetas mostraron ser el mejor biomarcador para predecir infección por dengue con un punto de corte <175,500 mm<sup>3</sup>, presenta una sensibilidad de 88% y especificidad de 70% en el diagnóstico de dengue. En un estudio realizado por Alexander y Diaz; destacó que los recuentos de plaquetas y leucocitos (entre las 48 y las 96 primeras horas de enfermedad) fueron significativamente menores en los pacientes con dengue que en aquellos con síndrome febril agudo de otra etiología. Para las plaquetas en este estudio asumieron un punto de corte de 180.000/mm<sup>3</sup>, valor intermedio entre las medias de ambos grupos que mostró la más fuerte asociación con la infección por dengue (p<0,0001). Para los leucocitos se escogió un valor inferior o igual a 4.000/mm<sup>3</sup>, que permite identificar a los pacientes con dengue con una sensibilidad de 73.6 % y una especificidad de 71.4 %.(Díaz et al., 2006).

### Conclusiones

El estudio determinó que los casos confirmados de dengue se asociaron significativamente con mayores probabilidades de presentar: erupción cutánea o rash, dolor de cabeza, epistaxis, dolor retroorbital y dolor articular, mientras que los pacientes confirmados de dengue se asociaron significativamente con menores probabilidades de presentar: rinorrea, tos seca y tos productiva, en comparación con los pacientes sin dengue.

Los biomarcadores hematológicos y bioquímicos mostraron diferencias significativas en los casos y los controles: recuento de glóbulos blancos (p=0.011), recuento de plaquetas (p <0.001), VCM (p=0.021), porcentaje de linfocitos (p=0.001), porcentaje de neutrófilos (p <0.001) y proteínas totales (p=0.011). Se evaluó la capacidad diagnóstica de 12 marcadores clásicos que generalmente se envían en la evaluación rutinaria de cualquier paciente que ingresa a una unidad de salud, el mejor predictor de dengue fue el recuento de plaquetas con una sensibilidad (88%), especificidad (70 %) tomando como referencia un valor de corte <175,500 mm<sup>3</sup>. El porcentaje de neutrófilos y linfocitos presento una sensibilidad igual o mayor al 70%. Estos resultados sugieren que los síntomas clínicos y biomarcadores clásicos del huésped pueden ser útiles para diferenciar entre el dengue y otras enfermedades clínicamente similares, pero de diferente etiología.

## Referencias bibliográficas

- Bickel, M. (1993). The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *Journal of Periodontology*, 64(5 Suppl), 456-460.
- Cabrera, M., & Taylor, G. (2019). Modelling spatio-temporal data of dengue fever using generalized additive mixed models. *Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology*, 28, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2018.11.006>
- Castrillón, J. C., Castaño, J. C., & Urcuqui, S. (2015). Dengue en Colombia: Diez años de evolución. *Revista chilena de infectología*, 32(2), 142-149. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000300002>
- CDC. (2023, abril 13). Dengue Clinical Presentation | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/clinical-presentation.html>
- Chang, C. X. M., Rodríguez, L. P. de A., & Pérez, D. M. (2013). Estudios hematológicos y bioquímicos de laboratorio en el dengue. *Acta Médica del Centro*, 7(3), Article 3.
- Conroy, A. L., Gélvez, M., Hawkes, M., Rajwans, N., Liles, W. C., Villar-Centeno, L. A., & Kain, K. C. (2014). Host biomarkers distinguish dengue from leptospirosis in Colombia: A case-control study. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-35>
- Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control; 2009 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (2009, agosto 19). <https://www.paho.org/es/documentos/dengue-guias-para-diagnostico-tratamiento-prevencion-control-2009>
- Díaz, F. A., Martínez, R. A., & Villar, L. A. (2006). Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica*, 26(1), 22-30.
- Díaz-Quijano, F. A. (2008). Predictores de sangrado espontáneo en dengue: Una revisión sistemática de la literatura. *Investigación Clínica*, 49(1), 111-122.
- Duong, V., Lambrechts, L., Paul, R. E., Ly, S., Lay, R. S., Long, K. C., Huy, R., Tarantola, A., Scott, T. W., Sakuntabhai, A., & Buchy, P. (2015). Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(47), 14688-14693. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508114112>
- Halstead, S. B. (1988). Pathogenesis of dengue: Challenges to molecular biology. *Science (New York, N.Y.)*, 239(4839), 476-481. <https://doi.org/10.1126/science.3277268>
- Iqbal, N., & Islam, M. (2017). Machine learning for dengue outbreak prediction: An outlook. *International Journal of Advanced Research in Computer Science*, 8, 93-102.
- Miranda\_Montero (2001). Recuperado 3 de julio de 2024, de <https://repositorio.continental.edu.pe/bitstream/20.500.12394/9786/4/1>
- Kuhn, R. J., Zhang, W., Rossmann, M. G., Pletnev, S. V., Corver, J., Lenches, E., Jones, C. T., Mukhopadhyay, S., Chipman, P. R., Strauss, E. G., Baker, T. S., & Strauss, J. H. (2002). Structure of dengue virus: Implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*, 108(5), 717-725. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00660-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00660-8)
- Kurane, I. (2007). Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 30(5-6), 329-340. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2007.05.010>

- Le Turnier, P., Bonifay, T., Mosnier, E., Schaub, R., Jolivet, A., Demar, M., Bourhy, P., Nacher, M., Djossou, F., & Epelboin, L. (2019). Usefulness of C-Reactive Protein in Differentiating Acute Leptospirosis and Dengue Fever in French Guiana. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(9), ofz323. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz323>.
- Lim, J. K., Chanthavanich, P., Limkittikul, K., Lee, J.-S., Sirivichayakul, C., Lee, K. S., Lim, S.-K., Yoon, I.-K., & Hattasingh, W. (2021). Clinical and epidemiologic characteristics associated with dengue fever in 2011–2016 in Bang Phae district, Ratchaburi province, Thailand. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009513>
- Lim, J. K., Seydou, Y., Carabali, M., Barro, A., Dahourou, D. L., Lee, K. S., Nikiema, T., Namkung, S., Lee, J.-S., Shin, M. Y., Bonnet, E., Kagone, T., Kaba, L., Edwards, T., Somé, P.-A., Yang, J. S., Alexander, N., Yoon, I.-K., & Ridde, V. (2019). Clinical and epidemiologic characteristics associated with dengue during and outside the 2016 outbreak identified in health facility-based surveillance in Ouagadougou, Burkina Faso. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(12), e0007882. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007882>
- OPS. (2016). *Dengue: Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas*. Organización Panamericana de la Salud., 2da Edición(1), 144.
- OPS. (2023). *Alerta Epidemiológica Aumento de casos de en América Central y el Caribe*. Organización Panamericana de la Salud., Edición 2023, 5.
- Reller, M. E., de Silva, A. M., Miles, J. J., Jadi, R. S., Broadwater, A., Walker, K., Woods, C., Mayorga, O., & Matute, A. (2016a). Unsuspected Dengue as a Cause of Acute Febrile Illness in Children and Adults in Western Nicaragua. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(10), e0005026. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005026>
- Rothman, A. L., & Ennis, F. A. (1999). Immunopathogenesis of Dengue hemorrhagic fever. *Virology*, 257(1), 1-6. <https://doi.org/10.1006/viro.1999.9656>
- Roy, S. K., & Bhattacharjee, S. (2021). Dengue virus: Epidemiology, biology, and disease aetiology. *Canadian Journal of Microbiology*, 67(10), 687-702. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0572>
- Srisuphanunt, M., Puttaruk, P., Kooltheat, N., Katzenmeier, G., & Wilairatana, P. (2022). Prognostic Indicators for the Early Prediction of Severe Dengue Infection: A Retrospective Study in a University Hospital in Thailand. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 7(8), 162. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7080162>
- Verma, S., Kanga, A., Singh, D., Verma, G. K., Mokta, K., Ganju, S. A., & Sharma, V. (2014). Emergence of travel: Associated dengue fever in a non-endemic, hilly state. *Advanced Biomedical Research*, 3, 239. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.145744>
- Wilson Salazar, E. (2018). Dengue: Hallazgos hematológicos y de imagen. *Revista Medica Sinergia*, 3(12), 8-12. <https://doi.org/10.31434/rms.v3i12.160>
- Wong, J. M., Volkman, H. R., Adams, L. E., Oliveras García, C., Martínez-Quiñones, A., Pérez-Padilla, J., Bertrán-Pasarell, J., Sainz de la Peña, D., Tosado-Acevedo, R., Santiago, G. A., Muñoz-Jordán, J. L., Torres-Velásquez, B. C., Lorenzi, O., Sánchez-González, L., Rivera-Amill, V., & Paz-Bailey, G. (2023). Clinical Features of COVID-19, Dengue, and Influenza among Adults Presenting to Emergency Departments and Urgent Care Clinics—Puerto Rico, 2012–2021. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 108(1), 107-114. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0149>
- Yoon, I.-K., Srikiatkachorn, A., Hermann, L., Buddhari, D., Scott, T. W., Jarman, R. G., Aldstadt, J., Nisalak, A., Thammapalo, S., Bhooniboonchoo, P., Mammen, M. P., Green, S., Gibbons, R. V., Endy, T. P., & Rothman, A. L. (2013). Characteristics of Mild Dengue Virus Infection in Thai Children. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(6), 1081. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0424>