

Higiene y Sanidad Ambiental, **11**: 807-814 (2011)

Factores asociados e índice de correlación entre el diagnóstico clínico y de laboratorio de dengue en Tapachula (Chiapas, México)

ASSOCIATED FACTORS AND CORRELATION INDEX BETWEEN CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF DENGUE IN TAPACHULA (CHIAPAS, MÉXICO)

Carlos Iván BRIONES-ROBLERO¹, Sara VÁZQUEZ-CORZO², Luís Alfredo DEL CARPIO-ESTRADA³, Carlos Emilio OROZCO-MAGDALENO¹, Germán PÉREZ-GARCÍA¹, Francisco Javier RAMÍREZ-AGUILAR^{1*}

¹ Cuerpo Académico Medicina y Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chiapas, Tapachula, Chiapas México. ² Jurisdicción Sanitaria No. VII, Instituto de Salud del Estado de Chiapas, Tapachula, Chiapas, México. ³ Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud", Tapachula, Chiapas, México.

Correspondencia: Francisco J. Ramírez-Aguilar; Laboratorio de Enfermedades Emergentes y Zoonóticas, Facultad de Ciencias Químicas, Carretera a Puerto Madero km 1.5, C.P. 30700, Tapachula, Chiapas, México; Universidad Autónoma de Chiapas, México.

Tel/Fax: +(962)6262461; correo electrónico: f_ramirez@prodigy.net.mx

RESUMEN

El dengue es una enfermedad de etiología viral transmitida por mosquitos que en las últimas décadas se ha convertido en un importante problema de salud pública internacional. El objetivo del presente estudio fue evaluar los factores asociados y el índice de correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo y el diagnóstico de laboratorio de dengue en pacientes febriles de Tapachula Chiapas, México. Se desarrolló un estudio transversal de marzo a diciembre del 2007 en el municipio de Tapachula, Chiapas. Se aplicó una encuesta a los pacientes con diagnóstico clínico probable de dengue, se tomaron muestras de sangre venosa, y a partir del suero sanguíneo se realizaron dos ensayos inmunoenzimáticos para captura de anticuerpos M (IgM para serotipos 1-4) y anticuerpos G (serotipo 2) contra dengue. Se analizaron los factores asociados a la infección por dengue mediante la prueba de ji cuadrada (X^2) y se determinó el índice de Kappa. La prevalencia general de IgM contra dengue fue del 20% (10/50), mientras que la prevalencia de IgG para virus del dengue 2 fue del 98% (49/50). La presencia de IgM contra dengue se asoció con la presencia de exantema ($p < 0.05$); las demás variables clínicas y sociodemográficas no mostraron asociación con la presencia de IgM anti dengue. El índice de correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo de dengue clásico y el diagnóstico de dengue confirmado por laboratorio (IgM) fue del 24% (índice de Kappa de -0.01). La alta seroprevalencia de IgG contra el virus del dengue serotipo 2 es un indicador de que éste ha estado circulando en la población estudiada años atrás.

Palabras clave: Dengue, virus, IgM, IgG.

INTRODUCCIÓN

El dengue es un padecimiento infeccioso producido por cualquiera de los cuatro (DEN 1-4) serotipos virales del dengue que pertenecen a la familia *Flaviviridae*.¹ Entre las enfermedades

transmitidas por mosquitos, es la más importante en términos de morbilidad, mortalidad y costos económicos.² Aproximadamente la mitad de la población mundial está expuesta a ese flavivirus y se estima que anualmente ocurren cerca de 100 millones de casos de dengue clásico (DC) y de 250,000 a 500,000 casos

de dengue hemorrágico (DH) y síndrome de choque por dengue (SCD) en todo el mundo, lo que origina casi 24,000 muertes.³ En la región de las Américas, durante el 2008 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó en suma 58,521 casos de DC y DH confirmados por laboratorio clínico de un total de 908,926 casos probables de dengue; en ese panorama regional, México contribuyó con 25,040 casos de DC, 6,114 casos de DH (ambas enfermedades confirmadas por serología) y 24 muertes, que en conjunto representan el 53.2% (31,154/58,521) del total (<http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2008.htm>). En el 2009, el panorama epidemiológico del dengue en México aumentó ya que se presentaron 44,565 y 11,396 casos de DC y DH confirmados. Al observar la distribución por entidad federativa durante el 2009, Chiapas ocupó el octavo lugar con 2,588 casos de DC y el tercer lugar con 1,322 casos de DH (<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem52.pdf>). En esa ocasión, los primeros lugares para DC y DH los ocuparon los estados de Guerrero (4,472 casos) y Veracruz (2,978 casos), respectivamente.

Los principales vectores del virus del dengue son los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, los cuales se encuentran en casi todos los países tropicales y subtropicales del mundo.⁴ En 1960, se consideró que la erradicación de *Aedes aegypti* de la región de las Américas era una meta alcanzable; el tiempo demostró lo contrario y sobrevino una rápida expansión del vector que se vio favorecida por el proceso de urbanización, la migración, la carencia de servicios públicos urbanos, el deficiente manejo de los residuos sólidos y las deficiencias operativas de los programas de vigilancia y control de vectores en la región.⁵ A pesar de la emergencia y reemergencia de este problema sanitario, las medidas de control no han sido efectivas debido a que las campañas de descacharrización, la aplicación de larvicidas en los diversos criaderos, así como la aplicación de insecticidas, no han tenido la continuidad ni la cobertura necesaria para abatir las densidades del *Aedes aegypti* en las zonas urbanas, suburbanas y rurales donde el vector se encuentra establecido.⁶ En México, existe evidencia que durante el año 2008 circularon los serotipos DEN 1, 2 y 3 (<http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2008.htm>).

Por otro lado, el espectro clínico causado por el dengue es amplio, frecuentemente presenta fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, dolor retrocular, náuseas, vómito, debilidad y exantema, y en ciertas ocasiones, también es acompañado por manifestaciones gastrointestinales y respiratorias,^{7,8} lo cual dificulta su diferenciación clínica de otras enfermedades como influenza, rubéola, gastroenteritis, fiebre tifoidea, leptospirosis, etc., que inicialmente también presentan síndrome febril agudo inespecífico.⁹ La similitud del cuadro clínico de dengue con otras patologías trae como consecuencia que la confirmación o no de un

caso sospechoso de dengue se establezca a través del diagnóstico de laboratorio.⁷

En Chile, Martínez-Vega y cols. (2006), determinaron la concordancia entre el diagnóstico clínico presuntivo de dengue y el diagnóstico confirmado por laboratorio. Los resultados, mostraron una muy baja correlación ($Kappa=-0.1$), inclusive menor a la esperada; además de una baja concordancia ($p=0.15$).¹⁰ Otro estudio mostró que la definición de "caso presunto de dengue" sugerida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra muy baja especificidad, por lo que esta definición podría ser útil para tamizaje pero no para diferenciar al dengue de otras enfermedades febriles de etiología diferente.⁸ Otros autores sugieren la necesidad de actualizar las definiciones operacionales para las diferentes formas de dengue, ya que el cuadro clínico puede variar de una área geográfica a otra.^{11,12}

Investigaciones desarrolladas en México, han determinado la importancia relativa de los tipos de criaderos de *Aedes aegypti*,¹³ la abundancia del vector y el aislamiento viral,¹⁴ para entender mejor la epidemiología del dengue. Sin embargo, no se han abordado otros aspectos importantes como: el índice de correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo y el diagnóstico de laboratorio de la infección por dengue; el diseño de nuevos métodos y directrices para la atención de pacientes ambulatorios; la validez, el papel y la accesibilidad de los diagnósticos disponibles; mejores prácticas para el tratamiento precoz para disminuir la gravedad de la enfermedad; dengue durante el embarazo, etc. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo y el diagnóstico de laboratorio, y los factores asociados a dengue en pacientes febriles de Tapachula (Chiapas, México), para contribuir a una comprensión mejor de esta arbovirosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se desarrolló un estudio transversal de marzo a diciembre de 2007 en el municipio de Tapachula, Chiapas, México [coordenadas geográficas: 14° 54' N de latitud, 92° 16' W de longitud y 160 msnm (<http://www.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx>)] (figura 1).

Población de estudio y recolección de la muestra sanguínea

Con la ayuda del Instituto de Salud del Estado de Chiapas (ISECH) se identificaron a las colonias del municipio de Tapachula con casos de dengue. Con una brigada epidemiológica se ubicaron (casa por casa) casos presuntivos de dengue clásico en personas de todas las edades que cumplieron con la condición de haber presentado fiebre asociada a por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: dolor de cabeza, dolor retrocular, mialgia y astralgia. A todos

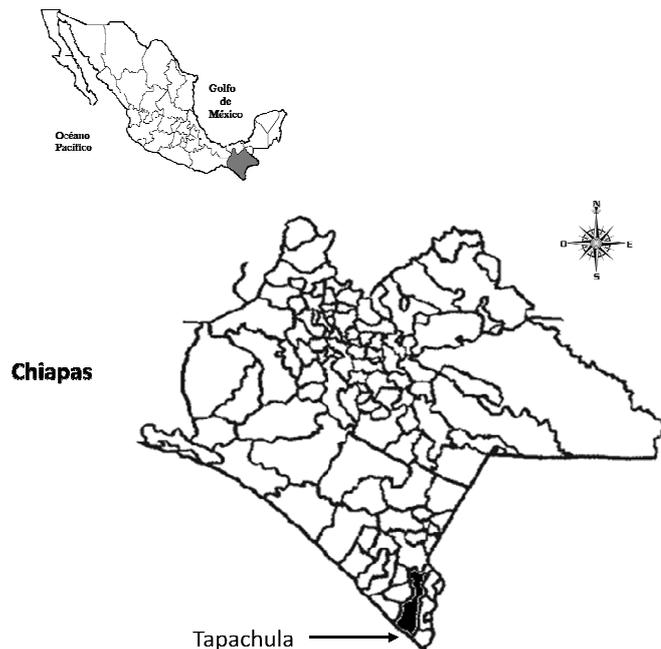


Figura 1. Ubicación del municipio costero de Tapachula, Chiapas, México. El punto gris denota al estado de Chiapas; el punto negro representa a Tapachula, Chiapas.

los pacientes se les explicaron los objetivos del estudio y su participación fue de manera libre e informada. En menores de edad, la aprobación de participar la otorgó el padre o tutor del paciente.

Se aplicó una encuesta a cada paciente para obtener información sociodemográfica, datos sobre signos y síntomas clínicos de dengue. Dentro de los datos sociodemográficos se incluyeron el nombre del paciente, el género, la edad, la localidad, entre otros. Los signos y síntomas clínicos de dengue incluyeron, además de fiebre, la presencia o ausencia cefalea, mialgia, artralgia, dolor retrocular, exantema, escalofríos, náuseas, prurito, dolor abdominal y vómito, etc.; todas las variables independientes anteriores fueron dicotómicas. Como control de calidad interno, no se procesaron muestras de suero sanguíneo hemolizadas, lipémicas, contaminadas con bacterias, con más de una semana de tránsito y conservadas inadecuadamente. Para facilitar el análisis estadístico, la edad se manejó en dos categorías (menores de 18 años y 19 o más años). Las muestras sanguíneas para determinar IgM se tomaron a partir del octavo día de iniciada la fiebre, tal como lo indica la Norma oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector (<http://bibliotecas.salud.gob.mx/gsd/collect/nomssa/index/assoc/HASH0103/8f3996f1.dir/doc.pdf>).

Previo aseo del área de punción, se tomó una muestra de sangre (5 mL) de la vena cefálica. Coagulada la muestra, se centrifugó a 3500 rpm/10 min para extraer y almacenar el suero sanguíneo en crioviales (Nunc Cryotube^{MR} Vials, Denmark) a una temperatura de -70 °C, hasta su procesamiento. Quince días posteriores a la primera toma de sangre, se procedió a colectar una segunda muestra sanguínea. Los sueros de la primera y segunda muestra sirvieron para desarrollar un ensayo inmunoenzimático (ELISA) para determinar la presencia de inmunoglobulinas M (IgM) e inmunoglobulinas G (IgG), respectivamente. Los reactivos comerciales empleados fueron de PanBio [(IgM contra cualquiera de los cuatro serotipos) PanBio^{MR}, Brisbane, Australia] y NovaTec [(IgG contra DEN 2), Nova Tec^{MR}, Germany]. Las muestras se procesaron en el Laboratorio de

Enfermedades Emergentes y Zoonóticas de la Facultad de Ciencias Químicas, en Tapachula (Chiapas, México).

ELISA para captura de IgM e IgG (PanBio)

El suero sanguíneo de cada paciente se diluyó de 1:100 con una solución amortiguadora de fosfatos salina-Tween 20 y Proclin al 0.1% como conservador (pH 7.2-7.6), suministrada en el reactivo comercial. En cada pocillo de poliestireno tratado con una anti-IgM humano, se colocaron 100 µL de suero diluido y se incubaron a 37°C/1 h en una estufa convencional. Simultáneamente se preparó un volumen de antígeno combinado con un anticuerpo monoclonal conjugado con la enzima peroxidasa de rábano (PR). Al término de la primera incubación, se lavaron los pocillos seis veces con solución de lavado de manera automatizada. A los pocillos se les depositaron 100 µL del complejo antígeno-anticuerpo-enzima PR y se incubaron por segunda vez bajo las condiciones antes citadas. Los pocillos se lavaron de nuevo y se les adicionaron 100 µL de 3,3',5,5'-tetrametil bencidina (TMB) con peróxido de hidrógeno incubando durante 10 min a temperatura ambiente. La reacción química se detuvo con 100 µL de ácido fosfórico 1 M. La absorbancia de la muestra procesada se determinó a 450 nm en un lector de microplacas (Dynex MRX, Technologies^{MR}, USA) (filtro de referencia de 620 nm). Simultáneamente se procesaron controles

positivo, negativo y suero calibrador, incluidos en el estuche comercial para IgM o IgG. Los resultados finales se obtuvieron al dividir la absorbancia de la muestra problema entre la absorbancia promedio del suero calibrador multiplicado por 10 y reportadas en unidades PanBio (PBO). Las muestras con nueve o menos unidades PBO fueron interpretadas como IgM negativas, mientras que las muestras con 11 o más unidades PBO fueron reportadas como IgM positivas. La determinación de IgG en suero sanguíneo con el reactivo comercial Nova Tec^{MR} fue similar a la determinación de IgM, salvo variaciones de tiempo para la primera y segunda incubación (en lugar de incubar a 37°C/1 h, se incubó a 37°C/2 h); los resultados de IgG se interpretaron de forma similar, con la diferencia que se expresaron en unidades NovaTec. Los resultados serológicos del presente estudio se sometieron a un control de calidad externo y la concordancia fue del 100%.

Análisis estadístico

Con la información contenida en las encuestas y los resultados de laboratorio clínico se construyó una base de datos codificada. Con el programa estadístico Stata 8.0,¹⁵ se determinaron la asociación (prueba de X^2) entre la presencia de IgM contra dengue y las variables independientes como la edad, fiebre, mialgia, artralgia, etc., con una confianza del 95%, y el índice de Kappa entre el diagnóstico clínico presuntivo y el diagnóstico confirmatorio de dengue en pacientes febriles.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se captaron 50 muestras de suero sanguíneo del mismo número de pacientes con diagnóstico clínico probable de dengue. La distribución de la población por género fue similar (52% correspondió a mujeres). La edad promedio de la población estudiada fue de 32.18 años y osciló entre 7 y 64 años.

La prevalencia general de dengue confirmada por diagnóstico de laboratorio fue del 20% (10/50). En la

tabla 1 se aprecia el número de pacientes con diagnóstico clínico probable de DC y DH y los casos confirmados a través del diagnóstico serológico de laboratorio.

Al observar las asociaciones entre los signos y síntomas clínicos presuntivos de dengue y la presencia de IgM (tabla 2), se encontró que las variables independientes que mostraron un valor de p marginal fueron el dolor abdominal, tos y faringitis ($p>0.05$). Tampoco se observó asociación entre la presencia de IgM para dengue y la edad ($p=0.172$). Aunque más del 60% de los pacientes febriles presuntivos de dengue mostraron escalofríos, dolor retrocular, artralgia, mialgia y cefalea, en no más del 24% de ellos se confirmó la presencia de IgM contra dengue. En la población de estudio presuntiva a dengue, los síntomas desde la presencia de prueba del torniquete hasta la presencia de náuseas oscilaron entre un 4% y 36%, pero de forma estadística no se asociaron a la enfermedad. Interesantemente, se apreció que la presencia de exantema se asoció con la presencia de IgM contra dengue (DEN 1-4) ($p=0.003$, tabla 2).

Por otro lado, el índice de correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo de dengue y el diagnóstico de dengue confirmado por laboratorio (IgM) fue del 24% (índice de Kappa de -0.01), menor que el índice de correlación esperado de 24.80%. La prevalencia general de DEN 2 fue del 98% (49/50).

DISCUSIÓN

El dengue en un problema de salud pública y es la arbovirosis de mayor magnitud en el mundo en los últimos 20 años. El DC es la enfermedad reemergente más importante y el DH es la nueva enfermedad transmitida por vector de mayor trascendencia en América. Bajo ese panorama, el diagnóstico clínico inicial es básico para establecer medidas terapéuticas y epidemiológicas necesarias para el control ambiental y de contactos de ese padecimiento, así como la necesidad de tomar muestras sanguíneas de calidad oportunas para el diagnóstico de laboratorio definitivo.¹⁶

Al analizar solamente los signos y síntomas de pacientes dengue-positivo ($n=10$) se observó que entre el 19% y 24% presentaron escalofríos, dolor retrocular, artralgia, mialgia, cefalea y fiebre. El análisis estadístico no demostró asociación entre IgM anti dengue y las manifestaciones antes citadas, puesto que en el grupo de pacientes dengue-negativo por laboratorio, los seis signos y síntomas mencionados se presentaron entre el 76% y 81% ($p>0.05$). Además, tomando en cuenta que la presencia de

Tabla 1. Distribución de casos confirmados (IgM) por laboratorio de dengue clásico y dengue hemorrágico en la población estudiada.

<i>Diagnóstico clínico presuntivo inicial (n=50)</i>	<i>Diagnóstico de laboratorio confirmatorio</i>		
	<i>ELISA IgM (DEN 1-4)</i>		
	<i>Positivo n (%)</i>	<i>Negativo n (%)</i>	<i>Total n (%)</i>
Dengue clásico	9 (18)	37 (74)	46 (92)
Dengue hemorrágico	1 (2)	3 (6)	4 (8)
Total	10 (20)	40 (80)	50 (100)

N final=50; n para DC=46, n para DH=4.

exantema tiene muy alta probabilidad ($p=0.003$) de presentarse en los casos dengue-positivo, sería conveniente proponer para el diagnóstico presuntivo de dengue el cuadro clínico que incluya fiebre, cefalea, mialgia, artralgia, dolor retrocular y exantema. Un estudio reciente desarrollado por Low y cols. (2011), mostraron que la definición operacional de dengue propuesta por la OMS tiene una buena

sensibilidad en casos sospechosos de dengue, sin embargo, cuando los casos de dengue son estratificados por edad, la presencia de mialgia, artralgia, dolor retrocular y el sangrado de mucosas disminuye conforme se incrementa la edad y como consecuencia la sensibilidad de la definición operacional de dengue de la OMS también se reduce.

Tabla 2. Asociación entre la presencia de IgM contra dengue y las variables independientes, en la población estudiada. Tapachula, Chiapas, México.

Característica	Diagnóstico de laboratorio IgM			p*
	n (%)	positivo (%)	negativo (%)	
Fiebre				
Si	50 (100)	10 (20)	40 (80)	0.614
No	0	0	0	
Cefalea				
Si	48 (96)	10 (21)	38 (79)	0.470
No	2 (4)	0	2 (100)	
Mialgia				
Si	46 (92)	9 (20)	37 (80)	0.794
No	4 (8)	1 (25)	3 (75)	
Artralgia				
Si	46 (92)	9 (20)	37 (80)	0.794
No	4 (8)	1 (25)	3 (75)	
Dolor retrocular				
Si	37 (74)	9 (24)	28 (76)	0.197
No	13 (26)	1 (8)	12 (92)	
Escalofríos				
Si	31 (62)	6 (19)	25 (81)	0.884
No	19 (38)	4 (21)	15 (79)	
Náuseas				
Si	18 (36)	3 (17)	15 (83)	0.659
No	32 (64)	7 (22)	25 (78)	
Dolor abdominal				
Si	17 (34)	1 (6)	16 (94)	0.073
No	33 (66)	9 (27)	24 (73)	
Vómito				
Si	17 (34)	3 (18)	14 (82)	0.765
No	33 (66)	7 (21)	26 (79)	
Adenomegalia				
Si	13 (26)	1 (8)	12 (92)	0.197
No	37 (74)	9 (24)	28 (76)	
Tos				
Si	11 (22)	0	11 (100)	0.060
No	39 (78)	10 (26)	29 (74)	
Faringitis				
Si	10 (20)	0	10 (100)	0.077
No	40 (80)	10 (25)	30 (75)	
Alteración del gusto				
Si	9 (18)	0	9 (100)	0.098
No	41 (82)	10 (24)	31 (76)	
Exantema				
Si	9 (18)	5 (55.5)	4 (44.5)	0.003**
No	41 (82)	5 (12)	36 (88)	

Tabla 2 (continuación). Asociación entre la presencia de IgM contra dengue y las variables independientes, en la población estudiada. Tapachula, Chiapas, México.

<i>Característica</i>	<i>Diagnóstico de laboratorio IgM</i>			<i>p*</i>
	<i>n (%)</i>	<i>positivo (%)</i>	<i>negativo (%)</i>	
Prurito				
Si	8 (16)	3 (37.5)	5 (62.5)	
No	42 (84)	7 (17)	35 (83)	0.177
Diarrea				
Si	8 (16)	2 (25)	6 (75)	
No	42 (84)	8 (19)	34 (81)	0.700
Congestión nasal				
Si	8 (16)	0	8 (100)	
No	42 (84)	10 (24)	32 (76)	0.123
Fotofobia				
Si	6 (12)	0	6 (100)	
No	44 (88)	10 (23)	34 (77)	0.192
Conjuntivitis				
Si	5 (10)	1 (20)	4 (80)	
No	45 (90)	9 (20)	36 (80)	1.000
Rinitis				
Si	5 (10)	0	5 (100)	
No	45 (90)	10 (22)	35 (78)	0.239
Hepatomegalia				
Si	4 (8)	1 (25)	3 (75)	
No	46 (92)	9 (20)	37 (80)	0.794
Escape de líquidos				
Si	3 (6)	1 (33)	2 (67)	
No	47 (94)	9 (19)	38 (81)	0.794
Petequias				
Si	3 (6)	1 (33)	2 (67)	
No	47 (94)	9 (19)	38 (81)	0.552
Esplenomegalia				
Si	2 (4)	0	2 (100)	
No	48 (96)	10 (21)	38 (79)	0.470
Torniquete positivo				
Si	2 (4)	1 (50)	1 (50)	
No	48 (96)	9 (19)	39 (81)	0.279

*intervalo de confianza al 95%; ** significativo.

Algunos autores mencionan que el espectro clínico del dengue es muy amplio, frecuentemente se presenta con cefalea, dolor retroocular, osteomalgias, náuseas, odinofagia, vómito, debilidad y exantema.^{7,8} En ciertas ocasiones, el cuadro clínico también se acompaña de diarrea y síntomas respiratorios,^{7,17} lo cual hace difícil diferenciar clínicamente al dengue de otras enfermedades que se presentan tempranamente como un síndrome febril agudo inespecífico, tales como influenza, rubéola, gastroenteritis, fiebre tifoidea, leptospirosis,^{7,9} y encefalitis equina venezolana (Ramírez Aguilar FJ, Estrada Franco JG, com. pers.), entre otros. Existe evidencia científica de que la epidemiología del dengue puede variar de acuerdo

al área geográfica, al serotipo viral,¹⁸ y a la edad del paciente.¹⁹

La prevalencia general de dengue (IgM) confirmada por laboratorio fue del 20% (10/50), mientras que la concordancia entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico de laboratorio (índice de correlación) fue del 24%, Kappa de -0.01. Es evidente que el virus del dengue no fue el único agente etiológico que produjo los síndromes febriles en la población estudiada, ya que el 80% (n=40) de los pacientes febriles fueron negativos a IgM contra dengue. El estudio de Dhiman y cols. (2009), realizado en la costa de Chiapas, mostró que el 8.5% (121/1481) de los pacientes febriles negativos a dengue por serología fueron positivos *Tripanosoma cruzi*.²⁰ Bajo esas circunstancias, es

necesario incrementar el espectro del diagnóstico diferencial para otros agentes etiológicos como *Plasmodium vivax*, *T. cruzi* y el virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV),²¹ ya que las dependencias de salud locales solo hacen la búsqueda de anticuerpos contra *Leptospira* spp como diagnóstico de laboratorio diferencial. En otro estudio, Ramírez-Aguilar FJ y cols. (2007), han encontrado que ~12% de pacientes (n=1,200) de la costa de Chiapas negativos a IgM contra dengue fueron positivos por laboratorio al VEEV (subtipo IE) (datos no publicados).

Por otro lado, la presencia de exantema se ha encontrado con mayor frecuencia en los pacientes con DC.²²⁻²⁴ En un estudio realizado en Tailandia con pacientes adultos, el exantema fue el más frecuente en los casos de dengue pero no se asoció con esa enfermedad ($p=0.07$):²³ en contraste, en Barbados, Brasil y el sudeste de Asia, se observó que el exantema ($p=0.012$) fue útil para diferenciar el dengue de otras causas de síndrome febril agudo tanto en niños como en adultos.^{25,26} Los resultados obtenidos en este estudio muestran que el exantema podría ser un indicador de esta arbovirosis, independientemente de la presencia de otras manifestaciones y del tiempo de evolución de los síntomas. Estos resultados sugieren la necesidad de revisar la clasificación clínica del DC y del DH, estandarizar las definiciones clínicas de los casos de manera clara y sencilla, caracterizar los signos de alarma clínica y los marcadores de pronóstico, y evaluar las manifestaciones clínicas inusuales en el curso del dengue.

La prevalencia del 98% de IgG contra DEN 2 muestra que este serotipo se ha presentado con anterioridad en Tapachula ya que la seropositividad fue el doble en pacientes de 19 o más años de edad en comparación con los de 18 o menos años. La Secretaría de Salud de México menciona que en 1999 se detectó una cepa de DEN 2 en la costa de Chiapas, procedente de Centroamérica y produjo los primeros brotes de DH particularmente en menores de 15 años.²⁷ Otros estudios han señalado al DEN 2 como el serotipo causante de cuadros más sintomáticos, severos y con mayor predisposición a manifestaciones hemorrágicas.^{28,29} El genotipo asiático de DEN 2 ha sido relacionado con la mayoría de epidemias de DH en el sudeste de Asia y en América (Cuba 1981),³⁰ y el genotipo americano de menor virulencia, no ha llegado a producir casos de fiebre hemorrágica en infecciones secundarias.³¹

CONCLUSIONES

El índice de correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo y el diagnóstico de laboratorio de dengue fue bajo. La presencia de exantema asociada con la presencia de IgM sugiere que el exantema podría ser un indicador de esta arbovirosis, independientemente de la presencia de otras manifestaciones y del tiempo de evolución de los síntomas.

Convendría revisar la clasificación clínica del DC y del DH, estandarizar las definiciones clínicas de los casos de manera clara y sencilla; caracterizar los signos de alarma clínica incluyendo como marcadores pronóstico la presencia de fiebre, cefalea, mialgia, artralgia, dolor retrocular, escalofríos y exantema para fortalecer el Programa de Prevención y Control del Dengue a nivel local.

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes que participaron en el estudio. A las autoridades de la Jurisdicción Sanitaria No. VII del ISECH. En especial a la Q.F.B. Nora Dircio Prudencio representante de DiaSorin de México quién gentilmente donó el reactivo para determinación de IgG (DEN 2) contra dengue. El trabajo de campo fue apoyado en parte por el Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social-CONACyT (Salud 2007-C01-69692) asignado a FJR-A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Review* 1998; 11:480-496.
2. Monath TP. Flaviviruses, En fields BN, Knipe DM editors. *Virology*. New York: Raven Press, Ltd., 1990: 763-814.
3. Stephenson JR. The problem with dengue. *Trans R Soc Med Hyg* 2005; 99:643-646.
4. Liu W, Zuo L, Zhou Y. The distribution of DEN infected people in Dushan and Xingyi area of Yunnan-Guizhou Plateau, China. *Cell Mol Immunol* 2006;3(6):473-476.
5. Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis* 1994; 2:383-393.
6. Escobar-Mesa J, Gómez-Dantés H. Determinantes de la transmisión de dengue en Veracruz: un abordaje ecológico para su control. *Salud Publica Mex* 2003;45:43-53.
7. Guzmán MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: Lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003; 27:1-13.
8. Martínez RA, Díaz FA, Villar LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la OMS. *Biomédica* 2005; 25:412-416.
9. Costa de León L, Estevez J, Mosalve de Castillo F, Callejas D, Echevarría JM. Laboratory diagnosis of patients with exanthematic or febrile syndromes occurring in the Zulia State, Venezuela, during 1998. *Rev Méd Chile* 2004; 132:1078-1084.
10. Martínez-Vega RA, Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. *Rev Méd Chile* 2006; 134(9): 1153-1160.

11. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. Classifying dengue: A review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med and Int Health* 2006;2(8):1238-1255.
12. Torre Cantú R, Villarreal Anaya A, Montalvo Montelongo P, Rosales Velázquez J, Camacho Ramírez RI, Villarreal Reyes RA, Cortés Calderón AM, Brussolos Ceballos R, Navarro Márquez F, Ávila Reyes R. Aspectos clínicos y comportamiento inmunológico del paciente con fiebre por dengue en Tamaulipas. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2007; 8:15-19.
13. Villegas-Trejo A, Che-Mendoza A, González-Fernández M, Guillermo-May G, González-Bejarano H, Dzul-Manzanilla F, Ulloa-García A, Danis-Lozano R, Manrique-Saide P. Control enfocado de *Aedes aegypti* en localidades de alto riesgo de transmisión de dengue en Morelos, México. *Salud Publica Mex* 2011;53:141-151.
14. García-Rejón E, Loroño-Pino MA, Farfán-Ale JA, Flores-Flores LF, López-Urbe MP, Najera-Vazquez MR, Nuñez-Ayala G, Beaty BJ, and Eisen L. Mosquito Infestation and Dengue Virus Infection in *Aedes aegypti* Females in Schools in Mérida, México *Am J Trop Med Hyg* 2011 84:489-496.
15. Stata. *Statistical Data Analysis. Version 8.0.* College Station, TX: Stata Co, 2001.
16. Vielma S, Muñoz M, Pérez-Lo Presti S, Téllez L, Quintero B, Mosqueda N, Pinto Z, Mora M, Sánchez M, Díaz C, Huber A. Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con dengue. Revisión de criterios diagnósticos. *Revista de la Facultad de Farmacia* 2006; 48(1):9-13.
17. WHO. Clinical diagnosis. In: *World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition.* Geneva; 1997. Pag. 12-23.
18. Harris E, Vide E, Pérez L, Sandoval E, Tellez Y, Pérez M de los A, Cuadra R, Rocha J, Idiaquez W, Alonso RE, Delgado MA, Campo LA, Acevedo F, Gonzalez A, Amador JJ, Balmaseda A. Clinical, epidemiologic and virologic Features of Dengue in the 1998 Epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63(1-2):5-11.
19. Low JGH, Ong A, Tan LK, Chaterji S, Chow A, Lim WY, Lee KW, Chua R, Chua CR, Tan SWS, Cheung YB, Hibberd ML, Vasudevan SG, Ng LC, Leo YS, Ooi EE. The early clinical features of dengue in adults: Challenges for early clinical diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(5): e1191. doi:10.1371/journal.pntd.0001191
20. Dhiman M, Estrada-Franco JG, Pando JM, Ramírez-Aguilar FJ, Spratt H, Vazquez-Corzo S, Perez-Molina G, Gallegos-Sandoval R, Moreno R, and Garg NJ. Increased Myeloperoxidase Activity and Protein Nitration Are Indicators of Inflammation in Patients with Chagas' Disease. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16:660-666.
21. Estrada-Franco JG, Navarro-Lopez R, Freier JE, Cordova D, Clements T, Moncayo A, Kang W, Gomez-Hernandez C, Rodriguez-Dominguez G, Ludwig GV, Weaver SC. Venezuelan equine encephalitis virus, southern Mexico. *Emerg Infect Dis* 2004;10(12):2113-2121.
22. Levett PN, Branc L, Eduard CN. Detection of dengue infection in patient investigated for leptospirosis in Barbados. *Am L Trop Med Hyg* 2000;62:112-114.
23. Watt G, Jongsakul K, Chouriyagune C, Paris R. Differentiating dengue virus infection from scrub typhus in Thai adults with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(5):536-538.
24. Nunes-Araújo FR, Ferreira MS, Nishioka SD. Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97(4):415-419.
25. Sung V, O'Brien DP, Matchett E, Brown GV, Torresi J. Dengue Fever in travelers returning from southeast Asia. *J Travel Med* 2003; 10(4):208-13.
26. Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: application of logistic regression analysis. *J Clin Virol* 2006;35(2):147-153.
27. Dirección General de Epidemiología. *Boletines Epidemiológicos Anuales.* Secretaría de Salud, México, D.F., 2001.
28. Guzmán M, Kouri G. Dengue: An update. *Lancet* 2002; 2(9):33-43.
29. Vaughn WD, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Endy TP, Raengsakulrach B, Rothman AL, Ennis FA, Nisalak A. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000;181(1):2-9.
30. Guzmán MG, Deubel V, Pelegrino JL, Rosario D, Marrero M, Sariol C, Kouri G. Partial nucleotide and amino acid sequences of the envelope and the envelope/nonstructural protein-1 gene junction of four dengue-2 virus strains isolated during the 1981 Cuban epidemic. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52(3):241-246.
31. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, Halstead SB. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999; 354(9188):1431-1434.