



Estudio serotípico del virus del dengue y características clínicas en pacientes con enfermedad febril aguda

Serotypical study of dengue virus and clinical characteristics in patients with febrile sharp disease

Rafael-Heredia, Arturo¹

Acosta-Quiroz, Johana²

Iglesias-Osores, Sebastian^{2*}

Zuñiga-Valdera, Gabriel²

¹Universidad Nacional de Ucayali, Ucayali, Perú

²Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú

Recibido: 17 Ago. 2022 | Aceptado: 28 Nov. 2022 | Publicado: 20 Ene. 2023

Autor de correspondencia*: sebasiglo@gmail.com

Como citar este artículo: Rafael-Heredia, A., Iglesias-Osores, S., Zuñiga-Valdera, G. & Acosta-Quiroz (2023). Estudio serotípico del virus del dengue y características clínicas en pacientes con enfermedad febril aguda. *Revista Salud Amazónica y Bienestar* 2(1), e518. <https://doi.org/10.51252/rsayb.v2i1.518>

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de los serotipos del virus Dengue (DENV) y describir su presentación clínica en pacientes con enfermedad febril aguda, enero-junio del 2020, Perú. De un total de muestras de suero de los centros de salud se estudió la presencia de DENV mediante RT-PCR, antígeno NS1 y anticuerpos IgM. Se usó un cuestionario estandarizado para recolectar la información de síntomas clínicos. Dentro de la evaluación de 496 pacientes con enfermedad febril aguda (AFI) y con dengue sospechosos se estudiaron, consecutivamente entre los meses de enero a junio. Dentro de los síntomas evaluados, 495 (99 %) pacientes entre mujeres y hombre presentaron fiebre y solo 1 persona lo contrario. Los siguientes síntomas fueron evaluados según la incidencia de casos: artralgias presentes en 372 (75 %) personas; mialgias en 340 (68,5 %), cefaleas en 341 (68,8 %), dolor ocular en 321 (64,7 %), dolor lumbar en 303 (61,1 %), rash extrema en 189 (38,1 %) presentando incidencia en adolescentes, cuadro de conjuntivitis en 92 (18,5 %) y náuseas en 185 (37,3 %). El diagnóstico de Dengue demostró que el NS1 y la IgM anti DENV tiene su sensibilidad y especifica válida.

Palabras clave: artralgias; dolor ocular; fiebre hemorrágica; mialgias

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the frequency of Dengue virus (DENV) serotypes and describe its clinical presentation in patients with acute febrile illness, January-June 2020, Peru. From a total of serum samples from health centers, the presence of DENV was studied using RT-PCR, NS1 antigen and IgM antibodies. A standardized questionnaire was used to collect information on clinical symptoms. Within the evaluation of 496 patients with acute febrile illness (AFI) and suspected dengue were studied, consecutively between the months of January to June. Within the symptoms evaluated, 495 (99%) patients between women and men presented fever, and only 1 person did the opposite. The following symptoms were evaluated according to the incidence of cases: arthralgia present in 372 (75%) people; myalgia in 340 (68.5%), headaches in 341 (68.8%), eye pain in 321 (64.7%), low back pain in 303 (61.1%), extreme rash in 189 (38.1%) presenting incidence in adolescents, conjunctivitis symptoms in 92 (18.5%) and nausea in 185 (37.3%). The Dengue diagnosis demonstrated that the NS1 and the IgM anti-DENV have valid sensitivity and specificity.

Keywords: arthralgia; eye pain; hemorrhagic fever; myalgias



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* (hembras del subgénero *Stegomyia*) llamada dengue, representa uno de los problemas más importantes en el sector salud con millones de personas que corren riesgos de infección por dengue (DENV) (1)(2), las estimaciones publicadas reportan anualmente millones de casos en más de 100 países tropicales y subtropicales (3)(4).

DENV pertenece al género Flavivirus sienta de naturaleza ARN, de sentido positivo de ~ 11 kb que codifica para tres proteínas estructurales, a saber, cápside (C), premembrana (prM), envoltura (E) y 7 proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 (5), y se encuentra distribuido en cinco serotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, DENV-5), siendo esta última reportada en el año 2013 (6).

La Hiperendemicidad en América del Sur, asociada a nuevos genotipos patogénicamente altos (7)(8), nos hace entender la importancia que comprende el papel de cada serotipo en los resultados clínicos de la infección (9)(10). Así pues, la infección por dengue a menudo no presenta sintomatología o solo se presenta como un cuadro de fiebre inespecífica (5); sin embargo, un grupo reducido de paciente puede desarrollar las fases graves de la enfermedad como la fiebre hemorrágica del dengue (DHF) o también llamado como el síndrome de shock del dengue (DSS).

Cabe destacar que la fiebre del dengue clásica es comúnmente presente en la infección asociada con fiebre (11) (12), migrañas, dolor ocular y dolores en huesos y músculos relacionados con el malestar general; no obstante, también puede presentarse síntomas como los que afectan al sistema nervioso, respiratorio y gastrointestinal, entre otros (1).

El laboratorio cumple una de las funciones primordiales en el diagnóstico para la diferenciación de otras enfermedades febriles agudas tal es el caso de la malaria, leptospirosis, sarampión, etc; con el objetivo de diferenciarlas del dengue (13) por métodos de diagnósticos estandarizados que implica el aislamientos del virus para hacer una ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA); sin embargo, las pruebas rápidas para la detección de antígenos NS1 o anti-DENV IgM se han vuelto de uso rutinarios en los últimos años, a pesar de no tener una alta sensibilidad y especificidad (14)(15).

La realización de técnicas molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) permite obtener valores con un alto índices de sensibilidad y especificad al momentos de evaluar la enfermedad llamada dengue (16), es así que esta técnica se ha convertido esencialmente para la evaluación de vigilancia en salud pública por DENV (17); de modo que, la detección de ARN DENV ha tenido buenos avances al realizarlas en los laboratorios de países endémicos de dengue, pero esta técnica aún no está del todo especificada en los laboratorios ya que tiene que seguir una serie de formatos para su realización.

En el Perú, en los años 90' se notificaron los primeros casos de dengue (18) y para el año 2001 tenían reconocidos los serotipos 1 a 4 en casi todo el norte y este del país (19), como sabemos Perú es considerado uno de los países donde el dengue es endémico en muchas regiones (20), reportándose así más del 50 % de casos anualmente, debido a que no contaban con los medios económicos para poder realizarse un tamizaje o ignoraban sobre la enfermedad (21).

En estos últimos años y azotados por la pandemia del COVID-19 (22), esta enfermedad ha pasado hacer un problema por el descuido en el control y vigilancia epidemiológica, observándose un aumento preocupante; así pues bien recordemos que en el año 2015 se obtuvo casi más de 30 mil casos reportados de dengue en toda la población peruana (23), pero debido a los recursos escasos en los programa de vigilancia para el diagnóstico molecular solo se confirmaron la mitad de casos, observando así el descuido epidemiológico de esta enfermedad. Además, en ese mismo año se generó un brote con un gran impacto en la región de Piura, siendo declarada en emergencia.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de los serotipos del virus Dengue (DENV) y describir su presentación clínica en pacientes con enfermedad febril aguda y con sospecha de dengue, enero-junio del 2020, Perú.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo, realizado en un hospital de Pucallpa – Perú, en donde se evaluaron 496 historias clínicas de pacientes sospechosos de dengue, durante el periodo comprendido entre enero y junio 2020. Se seleccionaron todos los pacientes con enfermedad febril aguda y con sospecha de dengue sospechosos, Se excluyó de este estudio pacientes cuyas historias clínicas estaban incompletas y mal llenadas.

Las historias clínicas fueron analizadas teniendo en cuenta variables como el sexo, la edad, la sintomatología presentada y los resultados de las pruebas de laboratorio, estos datos fueron ingresados al programa Excel. No se determinó el tamaño de muestra y el tipo de muestreo fue por conveniencia.

Se contó con la aprobación del comité de ética de la facultad de medicina humana de la de la Universidad Nacional de Ucayali. Los datos fueron procesados en el programa InfoStat, se usó estadística descriptiva y la prueba de Chi-cuadrado y la prueba de Tukey con un intervalo de confianza del 95 % para la comparación de porcentajes.

3. RESULTADOS

Dentro de la evaluación de 496 pacientes con enfermedad febril aguda (AFI) y con dengue sospechosos se estudiaron, consecutivamente entre los meses de enero a junio. Se presentó que 237 (47,8%) fueron varones y 259 fueron mujeres (52,2%) con edades de 1 a 75 años siendo así las personas de 53 años las que obtuvieron mayores incidencias. Así pues, dentro de los síntomas evaluados 495 (99%) pacientes entre mujeres y hombre presentaron fiebre, lo siguientes síntomas fueron evaluados de acuerdo con la incidencia de casos (Tabla 1).

Tabla 1. Sintomatología presentada en pacientes con AFI

Síntoma	Si	No
Artralgias	372 (75 %)	124 (25 %)
Mialgias	340 (68,5 %)	156 (31,5 %)
Cefaleas	341 (68,8 %)	155 (31,3 %)
Dolor ocular	321 (64,7 %)	175 (35,3 %)
Dolor lumbar	303 (61,1 %)	193 (38,9 %)
Rash	189 (38,1%)	307 (61,9%)
Conjuntivitis	92 (18,5%)	404 (81,5%)
Náuseas	185 (37,3%)	131 (62,7%)
Otros*	56 (11,3%)	440 (88,7%)

Nota: *sangre en las encías y en la nariz, debilidad general, tos, dolor de garganta y glándulas inflamadas.

El tamizaje para los pacientes sospechosos por dengue se evaluó durante todos los meses indicados de enero a junio mediante pruebas rápidas, ELISA NS1, ELISA a IgG, ELISA IgM y ocasionalmente aplicación del RT-PCR; así pues, se obtuvo en la prueba rápida 249 (50,2%) casos positivos y 247 caso negativos (49,8%) analizándose 496 muestras de suero. En la evaluación y detección de la proteína NS1 se analizaron 424 muestras de las cuales 146 fueron positivas y 275 negativas y 3 indeterminadas; para determinar la sensibilidad y especificidad en la detección de anticuerpos IgM e IgG se obtuvieron valores de 66 casos positivos y 113 negativos para IgM al contrario de la detección de IgG que no se encontraron presentes. De esta manera se hace un análisis global de todos los meses evaluados con todos los marcadores que se

detectan en la prueba (NS1, IgM y IgG) así pues se observó un aumento de la sensibilidad de 57,75 a 93,81 % cuando se incorporó junto con el análisis de la proteína NS1 el de los anticuerpos IgM y cuando se incorporó el de la respuesta de IgG la especificidad disminuyó ligeramente de 98,89 % hasta 25,83 % (Tabla 1).

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los últimos años Perú ha sido catalogado como uno de los países con índices de dengue altos debido a que siempre está experimentando un aumento considerable del virus (DENV) y la presencia de las diferentes serovariedades que este presenta con el DENV-2 y DENV-3 (24). Lo que demuestra que hay una concordancia con la aparición de brotes en las regiones del estado peruano (6)(23). Así bien tenemos ya estudios dados en nuestro país que demuestran la circulación de muchos serotipos en varias regiones del Perú (25) lo que predispone a que tenga este patógeno una variabilidad genética que sea causante de un alza en la presentación grave de la enfermedad (26)(3).

El Ministerio de Salud peruano y la NAMRU llevan estudios de vigilancia en casos de enfermedades febriles con es el DENV uno de ellos ya que es un virus de notificación obligatoria (23); sin embargo, esto no se lleva a cabo en todas las regiones del país y más de la mitad de las muestras de pacientes sospechosos por DENV no son confirmadas por el Instituto Nacional de Salud (15), siendo el único encargado y autorizado para la confirmación molecular de este virus, es así que se tiene en claro las carencias y limitaciones (21), de la mano con las barrera (27) que se oponen al hacer el diagnóstico lo que ocasiona que se haga una estimación irreal del DENV en Perú (26).

La detección temprana del dengue es esencial para garantizar una evolución favorable de la enfermedad y evitar la aparición de formas graves (28), el diagnóstico precoz del DENV se realiza entre los 5 días después del inicio de la enfermedad es decir durante la fase aguda donde se puede detectar el ARN viral o el antígeno NS1, el IgM anti-DENV es detectable de 4 o 5 días después del inicio de los síntomas (29). En la actualidad las técnicas basadas en PCR son las únicas pruebas que permiten determinar el serotipo infeccioso durante la fase aguda de la enfermedad (30).

En estudio presentamos a una población de 496 pacientes entre varones y mujeres de edades de 1 a 65 años presentado la gran mayoría de estos el estado febril, donde las personas de 50 años en adelante fueron los que se registraron en mayor cantidad, con un predominio de pruebas rápidas positivas, pero para la identificación de anticuerpos solo encontramos el NS1 y la IgM siendo estos 2 parámetros los más observados (31), cabe destacar como ya mencionamos solo molecularmente por RT-PCR se logró identificar al serotipo DENV-1 y DENV-2, debido al trámite documentario y limitaciones para enviar al Instituto Nacional de Salud. En Perú la enfermedad del dengue esta entre el 5,6 y en más del 20% de pacientes con fiebre y en su gran mayoría en zonas endémicas de dengue (32)(26), entonces tengamos en cuenta que este patógeno se clasifica muchas veces erróneamente porque no se logra confirmar los casos ya evaluados en una prueba rápida. Por el contrario, un estudio anterior en 2012 señaló que Piura (33) y Tumbes tenían la mayor prevalencia de DENV-1 ($p = 0.001$) en comparación con otras áreas endémicas en Perú, mientras que todas las infecciones por DENV-2 y la mayoría de DENV-3 se detectaron en Puerto Maldonado, una ciudad ubicada al sureste de la Amazonía peruana (2).

Entonces es importante valorar el hecho de para la detección del antígeno NS1 se realizó generalmente entre las primeras semanas después del cuadro de fiebre. Por el contrario para la evaluación de IgM anti-DENV se realizó entre 3 a 7 días después del cuadro de fiebre; por lo tanto, la gran diferencia entre el número de pacientes con antígeno NS1 positivo versus el número de muestras positivas de anticuerpos IgM puede estar relacionada con el hecho de que solo incluimos pacientes con enfermedad febril aguda, definida como fiebre de menos de 7 días, si Los títulos de NS1 son más altos y el sistema inmunitario está

comenzando a producir IgM anti-DENV, quiere decir que en este caso el cuerpo está generando una respuesta inmune, pero no siempre es de esta manera (5).

En un estudio se compararon pruebas comerciales para diagnosticar DENV, así pues, obtuvieron que las NS1 era más sensible en fase aguda, mientras que IgM anti DENV es menos sensible en infecciones secundaria (18). En consecuencia, ya teniendo estudios realizados en un diagnóstico para dengue en laboratorio sería la identificación de ARN de RT-PCR (16) o en su defecto la detección del NS1 un antígeno presente durante el periodo de fiebre hasta 5 a 6 días después (1)(31). En Perú se han presentados en estos últimos 2 años muchos reportes y boletines dando a conocer los casos de dengues con signos de alarmas casi más de 3 mil pacientes fueron infectados por dengue (18)(26)(32); sin embargo, en Perú si se ha llegado a tomar los casos de dengue graves como el hemorrágico, pero no se ha prestado atención a la sintomatología y su relación con el DENV.

Ya en un estudio realizado en países de América donde se incluye a Perú vemos que los síntomas más comunes (34), asociados al dengue son pues el malestar general en su gran mayoría seguidos de dolores de cabeza, dolores musculares y articulares, dolor en la zona ocular, siendo estos los que más se presentaron en los pacientes evaluados(25), pero tenemos que también estos síntomas fueron reconocidos en personas que tras realizarse la prueba rápida arrojaron negativo (32), siendo así uno de los factores que juega en contra a la hora de detectar el dengue (21), ya que no existe una prueba específica que detecte de manera rápida y específica al DENV (15), lo que nos lleva a dar un diagnóstico en su momento errado y reportes erróneos (11), debido a la no confirmación molecular siendo esta la única aprobada para su confirmación y validez.

La evolución a dengue grave se da en un pequeño porcentaje de pacientes que se caracteriza por la acumulación de líquido, dificultad respiratoria y hemorragia grave, aun no se conoce del todo las circunstancias que hacen posible la progresión de la enfermedad de un caso leve a grave, probablemente se deba a factores biológicos como la cepa del virus o la inmunidad del huésped (35) En reportes sudamericanos, la gran mayoría de pacientes con diagnóstico de DENV-3 reportaron tener muchos dolores en músculos y huesos de las zonas inferiores y superiores, también cuadros de diarreas, mientras que los pacientes a los que se les detectaron el DENV-4 tuvieron más prevalencia sintomática en lo que corresponde a rash y complicaciones respiratorias (3)(11).

Además, otros estudios que demuestran que en DENV-2, se observa en la gran mayoría de pacientes, un dolor de huesos pronunciado, muy diferente del DENV-1 que se presenta con cuadros de erupciones cutáneas, además de rash en toda la zona lumbar, seguidos de dolores de cabezas; entonces tenemos que las limitaciones para reconocer y diagnosticar dicha enfermedad nos deja un amplio camino en su estudio debido a que en todos los serovariedades representa síntomas que no son tan ligados el uno del otro pero que si podría generarse una data de estudios amplia donde pueda definirse bien los síntomas al menos 2 serovariedades en Perú (36), cabe destacar la incertidumbre que aun genera el uso de pruebas rápidas para el reconocimientos de DENV-anti IgG e IgM, siendo estos tomados como una evaluación en el paciente, para la presencia de anticuerpos y el estado en que se encontrara desde el punto de vista inmunológico, no dando un confirmatorio para el DENV ya que también podría darse reacciones cruzadas por Malaria o Bartonella. Las pruebas rápidas junto con un diagnóstico clínico de probable dengue tienen una gran utilidad en la vigilancia de esta enfermedad, especialmente en lugares de escasos recursos, sin embargo, aún no se ha demostrado la fiabilidad de estas pruebas (28).

En estudio contribuimos a demostrar que clínicamente los síntomas relacionados con dengue no son de todos claros aún menos en el reconocimiento de serovariedades ya que se encontró personas que tenía la gran mayoría de síntomas pero que al realizarse el tamizaje de pruebas rápida no dieron positivo, generando así una controversia. Sin embargo, debido a la relación costo beneficio y tiempo en la realización de la prueba rápida para el diagnóstico pues queda demostrado que el NS1 Y la IgM anti DENV tiene su

sensibilidad y especificidad válida siempre y cuando se llegue a confirmar molecularmente, siendo entonces considerada una herramienta práctica en el diagnóstico de casos de dengue. Así bien en el Perú las políticas de salud, para la realización del RT-PCR como método confiable para la detección confirmatoria del DENV no permite que sea alcanzado en todas las regiones del territorio peruano quedando aun la incógnita de la evaluación de nuevas serovariedades y la detección por un método que sea realmente confiable.

FINANCIAMIENTO

Ninguno.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún tipo de conflicto de interés relacionado con la materia del trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización: Rafael-Heredia, A., Iglesias-Osores, S. y Zuñiga-Valdera, G.

Curación de datos: Acosta-Quiroz, J.

Análisis formal: Rafael-Heredia, A. y Iglesias-Osores, S.

Investigación: Rafael-Heredia, A., Iglesias-Osores, S., Zuñiga-Valdera, G. y Acosta-Quiroz, J.

Metodología: Zuñiga-Valdera, G.

Supervisión: Acosta-Quiroz, J. y Iglesias-Osores, S.

Redacción - borrador original: Acosta-Quiroz, J.

Redacción - revisión y edición: Rafael-Heredia, A., Iglesias-Osores, S. y Zuñiga-Valdera, G.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of Commercially Available Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus NS1 Antigen and Anti-Dengue Virus IgM Antibody. Morrison AC, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Oct 16;8(10):e3171. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003171>
2. Halsey ES, Williams M, Laguna-Torres VA, Vilcarrromero S, Ocanã V, Kochel TJ, et al. Occurrence and correlates of symptom persistence following acute dengue fever in Peru. Am J Trop Med Hyg. 2014 Mar;90(3):449–56. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0544>
3. Forshey BM, Reiner RC, Olkowski S, Morrison AC, Espinoza A, Long KC, et al. Incomplete Protection against Dengue Virus Type 2 Re-infection in Peru. Messer WB, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2016 Feb;10(2):e0004398. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004398>
4. Halsey ES, Marks MA, Gotuzzo E, Fiestas V, Suarez L, Vargas J, et al. Correlation of serotype-specific dengue virus infection with clinical manifestations. Singh SK, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2012 May;6(5):e1638. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001638>
5. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. J Immunol Res. 2016;2016:1–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/6803098>
6. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. Med J Armed Forces India. 2015 Jan;71(1):67–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.09.011>
7. Williams M, Mayer S V, Johnson WL, Chen R, Volkova E, Vilcarrromero S, et al. Lineage II of southeast Asian/American DENV-2 is associated with a severe dengue outbreak in the Peruvian

- Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(3):611–20. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0600>
8. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun;16(6):712–23. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8)
 9. Oviya S, Kaviya S, Udhaya S. Dengue fever: Causes, complications, and vaccine strategies – A review. *GSC Biol Pharm Sci.* 2019 Mar 30;6(3):016–23. Disponible en: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.6.3.0024>
 10. Wiwanitkit V. Rectus palsy and dengue. *Med J Armed Forces India.* 2016 Apr;72(2):193–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2015.08.006>
 11. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Clinical Profile of Atypical Manifestations of Dengue Fever. *Indian J Pediatr.* 2016 Jun;83(6):493–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1942-9>
 12. Ahlawat R, Kalra T. Atypical manifestations of dengue fever in a recent dengue outbreak. *Ann Trop Med Public Heal.* 2017;10(6):1448. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ATMPH.ATMPH_18_17
 13. Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet.* 2019 Jan;393(10169):350–63. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1)
 14. Mover E, Wu Y, Lambeau G, Kahn F, Touqui L, Areschoug T. Using Patient Pathways to Accelerate the Drive to Ending Tuberculosis. *J Infect Dis.* 2013 Sep;208(12):2025–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/INFDIS>
 15. Tan SS, Saw S, Yan G, Chong AT, Yang Z, Tan AP, et al. Limitations of rapid diagnostic testing in the work-up of dengue infection – a case report. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Sep 25;58(10):e245–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0288>
 16. Simmons M, Myers T, Guevara C, Jungkind D, Williams M, Houg HS. Development and validation of a quantitative, one-step, multiplex, real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of dengue and chikungunya viruses. *J Clin Microbiol.* 2016 Jul;54(7):1766–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.00299-16>
 17. Anand AM, Sistla S, Dhodapkar R, Hamide A, Biswal N, Srinivasan B. Evaluation of NS1 Antigen Detection for Early Diagnosis of Dengue in a Tertiary Hospital in Southern India. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):DC01. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15758.7562>
 18. Augusto C, Wong E, María M, Chang J. Dengue serotype 1, at Tablada of Lurín, Lima-Perú. March-April, 2013. Vol. 3, *Revista Medica Carrionica.* 2016 Jul.
 19. Cruz CD, Torre A, Troncos G, Lambrechts L, Leguia M. Targeted full-genome amplification and sequencing of dengue virus types 1–4 from South America. *J Virol Methods.* 2016 Sep;235:158–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.06.001>
 20. Palma-Pinedo H, Cabrera R, Yagui-Moscoso M. Factors behind people’s reluctance towards dengue vector control actions in three districts in Northern Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016 Jan;33(1):13–20. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.331.1900>
 21. Agüero-Vega A, Ramos-Pando W. Asociación entre los casos de dengue con las características de la vivienda y conocimiento sobre la enfermedad. *Rev Peru Investig en Salud.* 2018;2(2):24–9. Disponible en: <https://doi.org/10.35839/repis.2.2.221>
 22. Saavedra-Velasco M, Chiara-Chilet C, Pichardo-Rodriguez R, Grandez-Urbina A, Inga-Berrosipi F.

- Coinfección entre dengue y COVID-19: Necesidad de abordaje en zonas endémicas. *Rev Fac Cienc Med Cordoba*. 2020 Mar;77(1):52–4. Disponible en: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n1.28031>
23. Sánchez-Carbonel J, Tantaléan-Yépez D, Aguilar-Luis MA, Silva-Caso W, Weigl P, Vásquez-Achaya F, et al. Identification of infection by Chikungunya, Zika, and Dengue in an area of the Peruvian coast. Molecular diagnosis and clinical characteristics. *BMC Res Notes*. 2018 Mar;11(1):1–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3290-0>
 24. Tantaléan-Yépez D, Sánchez-Carbonel J, Ulloa-Urizar G, Aguilar-Luis MA, Espinoza-Morales D, Silva-Caso W, et al. Arboviruses emerging in Peru: Need for early detection of febrile syndrome during El Niño episodes. Vol. 9, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2016. p. 819–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.06.018>
 25. Stefany Niño-Effio B, Yong-Cadena HA, Díaz-Vélez C. Conocimientos y prácticas en prevención de dengue en ciudad afectada por epidemia del dengue posfenómeno de El Niño Costero, Perú, 2018. *Rev Cubana Med Trop*. 2019;71(2).
 26. Alva-Urcia C, Aguilar-Luis MA, Palomares-Reyes C, Silva-Caso W, Suarez-Ognio L, Weigl P, et al. Emerging and reemerging arboviruses: A new threat in Eastern Peru. Roques P, editor. *PLoS One*. 2017 Nov;12(11):e0187897. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187897>
 27. Frank AL, Beales ER, de Wildt G, Meza Sanchez G, Jones LL. “We need people to collaborate together against this disease”: A qualitative exploration of perceptions of dengue fever control in caregivers’ of children under 5 years, in the Peruvian Amazon. Paz-Soldan VA, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Sep;11(9):e0005755. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005755>
 28. Andries AC, Duong V, Ngan C, Ong S, Huy R, Sroin KK, et al. Field Evaluation and Impact on Clinical Management of a Rapid Diagnostic Kit That Detects Dengue NS1, IgM and IgG. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001993>
 29. Low JGH, Ong A, Tan LK, Chaterji S, Chow A, Lim WY, et al. The early clinical features of dengue in adults: Challenges for early clinical diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001191>
 30. Alm E, Lindegren G, Falk KI, Lagerqvist N. One-step real-time RT-PCR assays for serotyping dengue virus in clinical samples. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1226-z>
 31. Shukla MK, Singh N, Sharma RK, Barde P V. Utility of dengue NS1 antigen rapid diagnostic test for use in difficult to reach areas and its comparison with dengue NS1 ELISA and qRT-PCR. *J Med Virol*. 2017 Jul;89(7):1146–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.24764>
 32. Cabezas C, Donaires F. Syndromic approach for the diagnosis and management of acute febrile infectious diseases in emergencies. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Jun;34(2):316–22. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2836>
 33. Tsang TK, Ghebremariam SL, Gresh L, Gordon A, Halloran ME, Katzelnick LC, et al. Effects of infection history on dengue virus infection and pathogenicity. *Nat Commun*. 2019 Dec;10(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09193-y>
 34. Cromwell EA, Stoddard ST, Barker CM, Van Rie A, Messer WB, Meshnick SR, et al. The relationship between entomological indicators of *Aedes aegypti* abundance and dengue virus infection. Gubler DJ, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Mar;11(3):e0005429. Disponible en:

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005429>

35. Huy NT, Giang T Van, Ha D, Thuy D, Kikuchi M, Hien TT. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome : A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(9). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002412>
36. Wong PF, Wong LP, AbuBakar S. Diagnosis of severe dengue: Challenges, needs and opportunities. J Infect Public Health. 2020 Feb;13(2):193–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.012>

ANEXOS

Anexo 1. Características demográficas y síntomas presentes en pacientes evaluados para la detección de DENV positivos mediante pruebas serológicas y moleculares

Parámetros	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	
Masculino	35	24	75	40	13	50	
Femenino	35	32	82	52	17	41	
Edad (años)	1 a 75	1 a 69	10 a 69	10 a 69	10 a 69	10 a 69	
Fiebre (°C)	39 a 40	38,5 a 41	38,6 a 40	39 a 40	39 a 41	38,5 a 41	
Artralgias	Si*	57	42	113	68	22	70
	No**	13	14	44	24	8	21
Mialgias	Si*	41	39	110	68	21	65
	No**	29	17	47	24	9	26
Cefalea	Si*	54	41	105	61	20	60
	No**	16	15	52	31	10	31
Dolor ocular	Si*	35	36	105	62	20	63
	No**	35	20	52	30	10	28
Dolor lumbar	Si*	31	36	102	57	19	58
	No**	39	20	55	35	11	33
Rash extrema	Si*	11	21	64	39	13	41
	No**	59	35	93	53	17	50
Conjuntivitis	Si*	7	10	33	18	6	18
	No**	63	46	124	74	24	73
Nauseas	Si*	28	25	61	31	10	30
	No**	42	31	96	61	20	61
Otros	Si*	4	5	18	12	4	13
	No**	66	51	139	80	26	78

	Artralgias	Mialgias	Cefaleas	Dolor ocular	Dolor lumbar	Rash extremo	Conjuntivitis	Nauseas	Otros
Chi-cuadrado	124,000 ^a	68,258 ^a	69,750 ^a	42,976 ^a	24,395 ^a	28,073 ^a	196,258 ^a	32,008 ^a	297,290 ^a
gl	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Nota: *si presentaron la patología **no presentaron la patología

Anexo 2. Pruebas realizadas en los meses de enero a junio 2020

	Prueba rápida NS1 IgM	Positivo	Negativo	Total
Enero	Recuento	62	8	70
	% dentro de Prueba rápida	24,9%	3,2%	14,1%
	% del total	12,5%	1,6%	14,1%
Febrero	Recuento	25	31	56
	% dentro de Prueba rápida	10,0%	12,6%	11,3%
	% del total	5,0%	6,3%	11,3%
Marzo	Recuento	50	107	157
	% dentro de Prueba rápida	20,1%	43,3%	31,7%
	% del total	10,1%	21,6%	31,7%
Abril	Recuento	17	75	92
	% dentro de Prueba rápida	6,8%	30,4%	18,5%
	% del total	3,4%	15,1%	18,5%
Mayo	Recuento	9	21	30
	% dentro de Prueba rápida	3,6%	8,5%	6,0%
	% del total	1,8%	4,2%	6,0%
Junio	Recuento	86	5	91
	% dentro de Prueba rápida	34,5%	2,0%	18,3%
	% del total	17,3%	1,0%	18,3%
	Recuento	249	247	496
	% dentro de Prueba rápida	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	50,2%	49,8%	100,0%