

Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011.

Factors associated to severe dengue during the dengue epidemic in Iquitos, 2010 - 2011.

Luis Suárez-Ogno^A, Juan Arrasco^A, Martín Casapía^B, Moisés Sihuíncha^C, Jeannette Ávila^A, Gabriela Soto^A, Carlos Álvarez^D, Hugo Rodríguez^D

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores de riesgo para dengue grave en la epidemia de Iquitos, 2010-2011. **Métodos:** Estudio caso-control 1:2. Se definieron como casos (73) a los pacientes hospitalizados por dengue grave, de cualquier edad y sexo, con resultados confirmatorios a dengue por cualquier método diagnóstico. Los controles (153) fueron pacientes hospitalizados o ambulatorios de cualquier edad y sexo, con resultados confirmatorios a dengue por cualquier método diagnóstico. Se incluyó casos atendidos en los hospitales Regional Loreto y Apoyo Iquitos. Se utilizaron las definiciones de caso oficiales para el Perú, los mismos que están basados en recomendaciones de la OMS. **Resultados:** Mediante regresión logística se identificó como factores de riesgo para dengue grave: ser menor de 15 años (OR: 3.15; IC 95%: 1.48-6.70), tener antecedentes de dengue (OR: 6.65; IC 95%: 2.56-17.27) y retornar al establecimiento de salud para recibir atención por el mismo cuadro de dengue (OR: 4.63; IC 95%: 2.21-9.73). Asimismo, se encontró asociación entre el *DENV-2* y dengue grave. El dolor abdominal, el sangrado de mucosas y los vómitos persistentes fueron los signos de alarma más frecuentes; la media del tiempo entre el inicio de síntomas y aparición de algún signo de alarma fue 3.35 días (DS ± 1.5); la media del tiempo entre el inicio de síntomas y aparición de algún signo de gravedad fue 4.97 días (DS ± 1.6). **Conclusiones:** El antecedente de dengue, la edad menor de 15 años y retornar al establecimiento de salud para recibir atención por el mismo cuadro de dengue constituyeron factores de riesgo para dengue grave.

PALABRAS CLAVE: Dengue, Fiebre hemorrágica dengue, Factores de riesgo, Perú.

INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad arboviral más importante que afecta a los seres humanos.¹ Es transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*. Se estima que en el mundo existen alrededor de 2.5 a 3 billones de personas en riesgo, con 50 a 100 millones de casos de dengue y 250 000 a 500 000 casos de formas severas cada año.^{2,3}

Los países andinos, que incluyen Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, proporcionan alrededor de 20% de los casos notificados en América.⁴

En el Perú, el *Aedes aegypti* se reintrodujo en 1984. En 1990 ocurrió el primer brote explosivo de dengue, que afectó el departamento de Loreto y San Martín.^{1,5,7} A partir del año 2001 se reportan casos de dengue hemorrágico. En Loreto, luego de la introducción del dengue, los casos se presentaron de manera estacional con periodos epidémicos.

A fines del mes de octubre del año 2010, en Loreto se identificó la circulación del serotipo *DENV-2* (genotipo América/Asia) en muestras obtenidas de pacientes febriles procedentes de la ciudad de Iquitos. Según el informe emitido por el Instituto Nacional de Salud (INS) y el Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de Estados Unidos en el Perú (NAMRU-6),^{8,9} el agente identificado presentaba un 99% de homología con las cepas circulantes en Brasil durante el año 2008.¹⁰ Pero, además de este serotipo, se identificó también la circulación simultánea de los serotipos *DENV-1*, *DENV-3* y *DENV-4*.

Durante ésta epidemia, que inició a fines de 2010 hasta febrero de 2011, se notificaron 18 000 casos de dengue, de los cuales se hospitalizaron 2 000 casos y fallecieron 14. Más del 90% de los casos procedían de la ciudad de Iquitos (distritos Iquitos, San Juan, Belén y Punchana).^{11,12}

El dengue tiene un amplio espectro clínico, a menudo con evolución clínica y resultados impredecibles. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan después de un curso clínico benigno y de resolución espontánea, una pequeña proporción progresa a una enfermedad grave, caracterizada principalmente por aumento de la permeabilidad vascular, con hemorragia o sin ella.¹³

Según la nueva clasificación del dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud (OMS),^{4,13} basada en la consideración del dengue como una sola enfermedad con un variado espectro clínico, se clasifica los casos según la presentación de los signos y síntomas de los pacientes, observándose dos categorías de formas clínicas: dengue grave y dengue no grave. La categoría *dengue no grave* se subdivide en dos grupos: un grupo sin signos de alarma y otro con signos de alarma. En esta nueva clasificación las

(A) Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. (B) Hospital Regional Iquitos. (C) Hospital Apoyo Iquitos. (D) Dirección Regional de Salud de Loreto. (E) Egresado del Programa de Especialización de Epidemiología de Campo – PREC Perú.

Correspondencia a Luis Suárez Ogno: lsuarez@dge.gob.pe

Recibido el 08 de abril de 2011 y aprobado el 08 de mayo de 2011.

Cita sugerida: Suárez L, Arrasco J, Casapía M, Sihuíncha M, Ávila J, Soto G, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos 2010-2011. *Rev peru epidemiol* 2011; 15 (1) [7 pp.]

formas graves no sólo incluyen al dengue hemorrágico y al shock por dengue, sino también las formas clínicas que se presentan con compromiso grave de órganos. El Perú ha incorporado estas nuevas definiciones en su sistema de vigilancia epidemiológica.

Los factores de riesgo reconocidos para desarrollar dengue grave son el serotipo, variaciones genotípicas del virus,^{1,14} las infecciones previas por dengue,^{6,15} la comorbilidad y los grupos vulnerables como adultos mayores o niños menores de cinco años.^{6,16,17} Como factores protectores para desarrollar dengue grave se encontraron a la identificación precoz de signos de alarma y el tratamiento oportuno,¹³ describiéndose tasas de letalidad inferiores al 5% en las zonas donde se ha identificado y tratado casos de dengue hemorrágico oportunamente. Por tanto, el diagnóstico e intervención tempranos modifican el curso severo de la enfermedad.⁴

En nuestro país se ha evidenciado el incremento de las formas graves de dengue en los últimos brotes, que sumado a una serie de factores como la intensa migración desde áreas endémicas hacia áreas libres del vector, los cambios climáticos y las características propias del virus, han desencadenado nuevos escenarios para esta infección.¹⁸ Este estudio tiene como objetivo identificar factores asociados para desarrollar dengue grave en la epidemia ocurrida en Iquitos a finales del año 2010 y comienzos de 2011, y describir algunas características clínico-epidemiológicas.

MATERIAL y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles 1:2, para conocer algunos factores de riesgo para dengue grave en personas infectadas por el virus dengue durante la epidemia ocurrida en Iquitos, entre los meses de octubre de 2010 y febrero de 2011.

Selección de casos y controles:

Se consideraron como casos a los pacientes hospitalizados que cumplieron con la definición de caso de dengue grave en los hospitales Regional Loreto y Apoyo Iquitos, de cualquier edad y sexo, con resultados confirmatorios a dengue por cualquier método diagnóstico.

Se consideraron como controles a los pacientes atendidos en los hospitales Regional Loreto y Apoyo Iquitos (hospitalizados o ambulatorios) y definidos como caso de dengue sin criterios para ser definido como dengue grave, independientemente de tener señales de alarma, de cualquier edad y sexo, con resultados confirmatorios a dengue por cualquier método diagnóstico.

Para definir los grupos de comparación entre casos de dengue grave y los controles, se utilizaron las definiciones de caso de la Directiva Sanitaria No 037-MINSA/DGE-V.01 "Directiva Sanitaria para la Notificación de casos en la Vigilancia Epidemiológica del Dengue" y la "Guía de práctica clínica para la atención de casos de dengue en el Perú" del Ministerio de Salud, las cuales tienen como referencias las definiciones recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la clasificación del dengue.

Un caso de dengue grave es aquel paciente con diagnóstico de dengue, con o sin señal(es) de alarma, que además presenta por lo menos uno de los siguientes hallazgos:

1. Signo(s) de shock hipovolémico.
2. Derrame seroso por estudio de imágenes, con dificultad respiratoria o sin ella.
3. Sangrado grave, según criterio clínico.
4. Escala de Glasgow < 13.
5. Compromiso grave de órganos.

Un caso de dengue con señales de alarma es aquel paciente con diagnóstico de dengue, que presenta una o más de las siguientes señales de alarma:

1. Dolor abdominal intenso y continuo.
2. Dolor torácico o disnea.
3. Derrame seroso al examen clínico.
4. Vómitos persistentes.
5. Disminución brusca de temperatura o hipotermia.
6. Disminución de la diuresis.
7. Decaimiento excesivo o lipotimia.
8. Estado mental alterado (Somnolencia o inquietud o irritabilidad o convulsión).
9. Hepatomegalia o ictericia.
10. Disminución de plaquetas o incremento de hematocrito.
11. Sangrado de mucosas.

Un caso de dengue sin señales de alarma es todo aquel paciente con diagnóstico de dengue que no tiene ninguna señal de alarma y que presenta por lo menos dos de las siguientes manifestaciones:

1. Artralgias
2. Mialgias
3. Cefalea
4. Dolor ocular o retro-ocular
5. Dolor lumbar
6. Erupción cutánea (rash)

Muestra:

Para este estudio se incorporaron 73 casos graves atendidos durante el periodo de estudio y que fueron registrados en los hospitales seleccionados.

Recolección de datos:

Se revisaron las historias clínicas que fueron obtenidas en las oficinas de estadística de los hospitales, los servicios de hospitalización general, los servicios de dengue implementados con motivo de la epidemia, las oficinas de epidemiología de los hospitales y la Dirección de Epidemiología de la Región de Salud Loreto. El registro de datos fue realizado por cinco epidemiólogos capacitados en dicho procedimiento. Además, se revisaron las fichas de notificación individual y las fichas de investigación epidemiológica de casos de dengue de los casos cuando se consideró necesario. Cuando fue posible se obtuvo información complementaria a través de un cuestionario realizado directamente a los pacientes y a sus familiares.

Pruebas de confirmación de diagnóstico:

Los casos o controles se consideraron como confirmados si tenían resultados positivos de una o más pruebas de laboratorio como aislamiento viral por cultivo celular, reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), detección de antígeno NS1, detección de anticuerpos IgM para dengue en una sola muestra, evidencia de seroconversión en IgM en muestras pareadas o elevación del título de anticuerpos de IgG en muestras pareadas (mediante prueba de ELISA). Los resultados procedían del laboratorio referencial de Salud Pública de Loreto, INS y NAMRU-6.

Los resultados de laboratorio se verificaron en la historia clínica y de no encontrarse se revisaron los informes entregados por laboratorios del INS o NAMRU-6.

Características clínico epidemiológicas y factores de riesgo:

A través de un cuestionario semiestructurado se recogió información relacionada a características clínicas (señales de alarma, signos de gravedad, recuento plaquetario y tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la aparición de señales de alarma, signos de gravedad y hospitalización, tratamientos recibidos y atención previa en establecimientos de salud en el curso de la enfermedad actual,

Suárez L, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011

hospital de atención), epidemiológicas (sexo, edad, distritos de procedencia, antecedentes de enfermedad por dengue), y de laboratorio (pruebas confirmatorias de dengue, serotipo identificado).

Para el análisis de riesgo, además de analizar las variables “sexo”, “antecedente de dengue”, “hospital de atención” se construyeron las variables dicotómicas: “edad menor de 15 años”, “procedencia del distrito de Iquitos”, “condición de riesgo” (que incluyó las variables “tener comorbilidad” o “gestación”), “recibir tratamiento no recomendado” (si el paciente recibió antiinflamatorios no esteroideos, corticoides o antibióticos), “identificación de serotipo 2”, “atención previa” (referida a si un paciente confirmado como dengue retorna al establecimiento de salud para recibir atención por el mismo cuadro de dengue).

Análisis de información:

La información recolectada en los cuestionarios y los resultados de laboratorio se analizaron con el paquete estadístico STATA 8.0® para Windows, con número de licencia 198046032.

Se realizó el control de calidad de la base de datos. Para el análisis estadístico se utilizó pruebas de diferencias de proporciones para datos cualitativos y medianas para datos cuantitativos así como Chi-cuadrado; la medición de la fuerza de asociación se hizo a través del odds ratio (OR) y estimación de intervalos de confianza al 95%. Finalmente, se estimaron los OR ajustados mediante modelos de regresión logística binaria en la que se incluyeron todos los factores que habían mostrado asociación con el desarrollo de dengue grave en los análisis individuales y bivariados. Se utilizó el procedimiento de adición de variables una a una (procedimiento denominado en inglés forward stepwise regression). En cada paso se utilizó un criterio de probabilidad de 0.05 para añadir una variable.

Consideraciones éticas:

El estudio estuvo basado principalmente en la revisión de fuentes secundarias y no incluyó la recolección de muestras biológicas adicionales a las registradas en la historia clínica como parte de la atención regular del paciente. En los casos en los que fue necesario entrevistar al paciente o familiares se solicitó el consentimiento verbal de los mismos para participar del estudio. Esta investigación se realizó en el curso de un brote epidémico por lo que no se presentó el protocolo a un comité de ética. Dado que se tuvo acceso a la base de datos de investigación epidemiológica y resultados de laboratorio de los casos se respetó la confidencialidad de los mismos.

RESULTADOS

Se incluyeron 73 casos de dengue grave y 153 controles (102 con señales de alarma y 51 sin señales de alarma). La población de casos y controles fue homogénea con respecto al sexo, lugar de hospitalización, distrito de procedencia, condición de comorbilidad y el haber recibido tratamiento inadecuado. Se encontró que en los casos existe una mayor proporción de menores de 15 años (52.78% vs. 47.22%, $p=0.022$), personas con antecedente de haber enfermado por dengue (28.13% vs. 8.89%, $p<0.001$), presencia de serotipo *DENV-2* en la infección actual (94.74% vs. 72.50%, $p=0.047$), atención previa (54.55% vs. 22.39%, $p<0.001$).

Para todos los pacientes incluidos en el estudio, la media del tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y la aparición del primer signo de alarma (dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, etc.) fue 3.35 días (DS \pm 1.5); la media del tiempo que trascurre entre el inicio de síntomas y aparición del primer signo de gravedad fue 4.97 días (DS \pm 1.6); el tiempo entre el inicio de síntomas y la hospitalización fue 3.76 días (DS \pm 1.76). Estos hallazgos no difieren

cuando se comparan los casos y controles. Los casos requirieron mayor tiempo de hospitalización comparado a los controles que presentaron signos de alarma (4.382 días vs. 3.467 días, $p=0.0013$) (Tabla 1).

Con respecto a los signos y señales de alarma, tanto en los casos como en los controles, se aprecia que la disminución de plaquetas, el dolor abdominal, el sangrado de mucosas y los vómitos persistentes, fueron los más frecuentes. El dolor abdominal y los vómitos persistentes se presentaron con mayor predominio en los casos, encontrándose diferencias altamente significativas entre ambos grupos ($p<0.01$). La evidencia clínica de derrame seroso y la alteración del estado mental fueron señales de alarma presentes únicamente en los casos.

Los signos de gravedad que se registraron en los casos fueron, en orden de frecuencia; derrame seroso por imágenes (46/73), shock hipovolémico (26/73), sangrado grave (17/73), compromiso de conciencia (3/73), dificultad respiratoria (2/73) y compromiso grave de órganos (1/73) (Tabla 2).

Para identificar los factores de riesgo para desarrollar dengue grave se realizó, como primer paso, la determinación del OR. Se encontró como factores de riesgo ser menor de 15 años (OR=1.94; IC 95%: 1.10-3.42), haber tenido anteriormente dengue (OR=4.01; IC 95%: 1.80-8.98) y tener atención previa en un establecimiento de salud (OR=4.16; IC 95%: 2.21-7.83).

En segundo paso se realizó el análisis de regresión logística, considerando aquellas variables que fueron significativas como factores de riesgo en el primer paso. Los resultados fueron similares y las asociaciones se mantuvieron positivas (es decir, OR $>$ 1), siendo estadísticamente significativas. Por tanto, el modelo indica que tener antecedentes de dengue y tener atención previa en un establecimiento de salud, ajustando el modelo por edad (menor de 15 años) estuvieron asociados a desarrollar dengue grave (Tabla 3).

Con respecto al recuento plaquetario, cuando se compara la mediana de los valores más bajos de plaquetas entre casos y controles, los casos tuvieron valores más bajos (38 000 plaquetas/mm³) y controles (76 000 plaquetas/mm³), siendo ésta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$) (Figura 1).

DISCUSIÓN

En el estudio los investigadores encontramos como factores de riesgo para dengue grave la edad menor a 15 años, el antecedente de enfermedad por dengue y retornar al establecimiento de salud luego de haber recibido atención previa por la misma enfermedad actual.

Ser menor de 15 años constituyó un factor de riesgo para dengue grave, al igual que lo encontrado en otros reportes de otras epidemias. Desde la epidemia de dengue en Cuba en 1981, se ha documentado que durante las epidemias de dengue, principalmente por *DENV-2*, los niños son un grupo de riesgo de enfermedad grave y muerte.¹⁹ Se ha propuesto que una mayor permeabilidad capilar en los menores respecto a los adultos es uno de los mecanismos fisiopatológicos que favorecerían la extravasación plasmática y, por ende, las formas graves de la enfermedad relacionada a ésta.²⁰ Asimismo, en la ciudad de Iquitos, el *DENV-2* no ha circulado en los últimos años, por lo que la población pediátrica sería completamente susceptible a enfermarse por *DENV-2* y, por tanto, estarían más expuestas a formas graves de la enfermedad. El *DENV-2* presentó dos genotipos circulantes en Iquitos, el genotipo América que ingresó en 1995 en Iquitos y el genotipo América/Asia que circuló en Iquitos el año 2002.²

TABLA 1. Características de casos y controles. Iquitos, 2011.

Características	Casos		Controles		p valor*
	n§	%	n§	%	
Sexo					
Mujeres	42	57.53	86	56.21	0.851
Hombres	31	42.47	67	43.79	
Edad					
= 15 años	38	52.78	56	36.60	0.022
> 15 años	34	47.22	97	63.40	
Lugar de Hospitalización					
Hospital Apoyo	29	40.9	51	33.33	0.275
Hospital Regional	42	59.1	102	66.67	
Distritos de Procedencia					
Ciudad Iquitos	69	97.2	145	96.02	0.485†
Otros lugares	2	2.8	6	3.9	
Antecedente de dengue					
Si	18	28.13	12	8.89	0.0001
No	46	71.88	123	91.11	
Condición de riesgo (comorbilidad)					
Si	9	12.33	18	12.68	0.942
No	64	87.67	124	87.32	
Presencia de serotipo 2					
Si	18	94.74	29	72.50	0.047
No	1	5.26	11	27.50	
Serotipos identificados §§					
DENV-1	0	0	3	7.50	0.0013‡
DENV-2	18	94.74	29	72.50	
DENV-4	1	5.26	8	20.00	
Atenciones previas en establecimientos de salud					
Si	36	54.55	30	22.39	0.0001
No	30	45.45	104	77.61	
Tratamiento no recomendado					
Si	12	25.0	27	21.26	0.596
No	36	75.0	100	78.74	
Tiempo transcurridos					
Entre IS y aparición de SA	3.375 +/- 1.4 28	1- 8	3.326 +/- 1.632	1- 7	0.657‡
Entre IS y hospitalización	3.861 +/- 1.7 62	0- 8	3.629 +/- 1.769	0- 8	0.365‡
Entre IS y aparición de SG	4.972 +/- 1.6 18	2- 9	no aplica		
Tiempo de hospitalización	4.382 +/- 2.3 13	0- 11	3.467 +/- 1.739	0- 13	0.0013‡

*Prueba Chi cuadrado †Test exacto de Fisher ‡ valor p para la prueba U Mann-Whitney

§ Algunas variables no fueron registradas en las historias clínicas de los pacientes por lo que "n" puede variar al interior de los casos y controles.

§§ Sólo en 19 casos y en 40 controles se identificó el serotipo del Virus dengue

El antecedente de enfermedad por dengue también constituyó un factor de riesgo para evolucionar a formas graves de dengue. Halstead planteó la teoría que propone que aquellas personas que ya fueron infectadas por un serotipo de dengue y tienen anticuerpos contra él, al sufrir una nueva infección por otro serotipo viral llevarían a la formación de inmunocomplejos con el virus infectante desencadenando una enfermedad de mayor severidad. Observaciones concordantes con esta teoría han sido reportadas en diferentes epidemias donde la ocurrencia de casos de dengue hemorrágico por *DENV-2* fue más frecuente en aquellos casos de infecciones secundarias; es decir, que ya tenía evidencia serológica de infecciones previas por otros serotipos de dengue.²¹⁻²³ Estudios

realizados por NAMRU-6 en la ciudad de Iquitos, determinaron una prevalencia de anticuerpos a *DENV* de alrededor del 80% con rangos entre 67.1% a 89.9%,² por lo que en la ciudad de Iquitos y otras ciudades del Perú con antecedentes de transmisión de dengue el riesgo de ocurrencia de casos graves y defunciones está presente.

La condición de que aquellos casos de dengue que retornaron al establecimiento de salud para recibir atención por el mismo cuadro de dengue (atención previa) tuvieran mayor probabilidad de desarrollar dengue grave, con respecto a los pacientes con dengue que reciben atención por primera vez en el curso de su enfermedad, se explicaría porque quienes recibieron atención previa probable-

TABLA 2. Frecuencia de señales de alarma en casos y controles. Iquitos, 2011.

Signos/Síntomas	Total (n=175)		Casos (n=73)		Controles (n=102)*		p valor*
	n	%	n	%	n	%	
Disminución de plaquetas	111	63.4	56	77.78	55	53.4	0.079
Dolor abdominal	109	62.3	56	77.78	53	51.5	<0.001
Sangrado de mucosas	102	58.3	42	58.33	60	58.3	0.024
Vómitos persistentes	60	34.3	33	45.83	27	26.2	<0.001
Dolor torácico	12	6.9	8	11.11	4	3.9	0.021†
Decaimiento excesivo	9	5.1	4	5.56	5	4.9	0.475†
Hepatomegalia/ictericia	9	5.1	6	8.33	3	2.9	0.061†
Alteración del estado mental	6	3.4	6	8.33	0	0.0	0.001†
Diarreas profusas	5	2.9	3	4.17	2	1.9	0.684†
Evidencia clínica de derrame seroso	4	2.3	4	5.56	0	0.0	0.017†
Disminución de la diuresis	4	2.3	1	1.39	3	2.9	1.000†
Disminución de temperatura	1	0.6	0	0.00	1	1.0	1.000†

*Prueba Chi cuadrado †Prueba exacta de Fisher

TABLA 3. Análisis de factores de riesgo para dengue grave. Iquitos, 2011.

Factores	Análisis bivariado		Análisis de regresión*	
	OR	(IC 95%)	OR	(IC 95%)
Sexo femenino	1.06	0.60 – 1.85		
Edad menor de 15 años	1.94	1.10 – 3.42	3.15	1.48 - 6.70
Ser procedente del distrito de Iquitos	1.43	0.28 - 7.26		
Tener antecedente de dengue	4.01	1.80 – 8.98	6.65	2.56 - 17.27
Tener condición de riesgo (co-morbilidad)	0.97	0.41 – 2.28		
Tener serotipo 2	6.83	0.81 – 57.45		
Tener atención previa en EE.SS.	4.16	2.21 – 7.83	4.63	2.21 - 9.73
Con tratamiento no recomendado	1.23	0.57 – 2.70		

* Análisis multivariado con Regresión Logística Binaria

mente no tuvieron mejoría clínica o evolucionaron desfavorablemente.

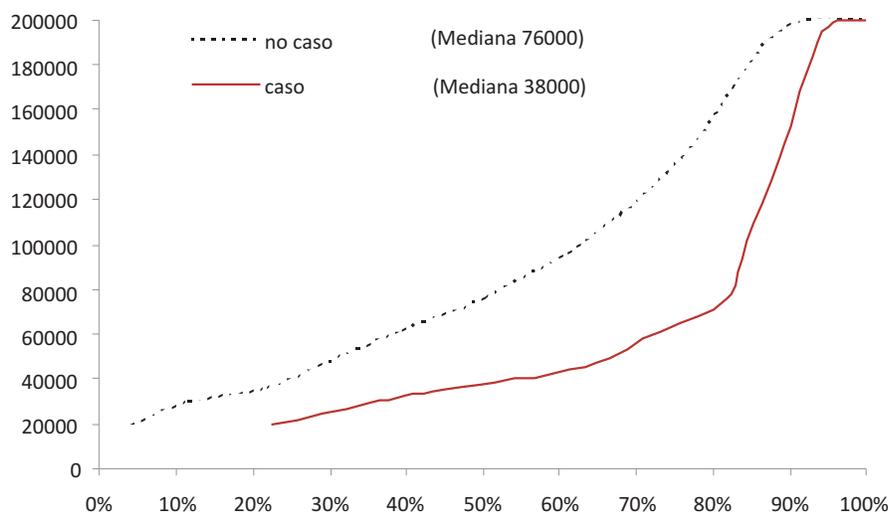
Del total de pacientes incluidos en el estudio, en 59 de ellos se identificó el serotipo circulante, en el 79.7% de ellos el serotipo identificado por aislamiento vial o PCR fue el *DENV-2*, los serotipos *DENV-1* y *DENV-4* fueron identificados en menor porcentaje (5.1% y 15.3%, respectivamente), estos hallazgos evidencian que en el brote actual el principal agente causal del brote es el *DENV-2*. Anteriores epidemias de dengue en Iquitos se relacionaron con la circulación de un nuevo serotipo, los cuales luego de ingresar se diseminaron, desplazaron a otros serotipos circulantes y predominaron en el pico de la epidemia, como lo ocurrido en el año 2001 en que ingresó el serotipo *DENV-3* y desplazó a los serotipos *DENV-1* y en el año 2008 cuando el serotipo *DENV-4* desplazó al serotipo *DENV-2*.^{2,24} Si bien se encontró asociación entre dengue grave y serotipo *DENV-2*, cuando se compara respecto a los demás serotipos, el análisis de riesgo no fue significativo, lo cual podría ser explicado por el pequeño número de casos analizados, dado que en situaciones de brotes y epidemias en el Perú la identificación de serotipos, mediante aislamiento viral o PCR, no es realizada en todos los casos de dengue. Por tal razón, del total de casos y controles incluidos en el estudio, sólo en 59 de ellos se contó con identificación del serotipo. Diferentes estudios han

reportado una relación o asociación entre formas severas o riesgo de mortalidad por dengue con el serotipo *DENV-2* comparado con otros serotipos. Este comportamiento de severidad o letalidad ha sido reportado específicamente para los genotipos Asiático y Americano/Asiático, pero no para el genotipo Americano, tal como se ha observado en diferentes brotes y reportes de Tailandia, Colombia, Perú y Brasil.^{10,21,25,26}

Durante la epidemia de dengue en el departamento Loreto, la transmisión se concentró en la ciudad de Iquitos de donde procedían más del 90% de los casos reportados,²⁷ sin embargo, no se identificó como factor de riesgo para dengue grave tener como procedencia de la ciudad de Iquitos. Esto se explicaría por la dispersión del serotipo *DENV-2* en diferentes ámbitos de Loreto, como Yurimaguas, Requena, Nauta, Indiana, Mazán, entre otros,²⁷ con lo cual el riesgo de ocurrencia de dengue grave comprende más allá de la ciudad de Iquitos. Sin embargo, es importante tener en consideración que la mayoría de los casos y controles incluidos en el estudio procedían de la ciudad de Iquitos.

Cuando se comparó los casos con los controles, no se evidenció como un factor de riesgo para dengue grave el haber recibido tratamientos no recomendados durante el curso de la enfermedad (metamizol, antiinflamatorios no esteroideos o corticoides). Las

FIGURA 1. Curva de distribución porcentual acumulada de casos y controles según valores inferiores de recuento de plaquetas. Epidemia de dengue, Loreto, 2011



guías y protocolos de manejo del dengue^{13,28} no recomiendan el uso de metamizol, AINES o corticoides; sin embargo, en el 23% del total de participantes evaluados se hicieron uso de estos medicamentos. En un estudio de cohorte prospectiva se reportó que el uso de dipirona (metamizol) en los primeros días de la enfermedad causada por el virus dengue, se asocia a recuentos de plaquetas más bajos y a aumento del riesgo de desarrollar dengue hemorrágico, sin embargo no ha podido ser demostrado este efecto con el uso de otros AINES como diclofenaco e ibuprofeno.²⁹ En un metaanálisis realizado para evaluar el uso de los corticoides para el tratamiento del síndrome de shock por dengue, se encontró que no fue más efectivo que el placebo para reducir el número de muertes, necesidad de transfusión sanguínea o complicaciones, por lo cual los autores no recomiendan su uso a menos que sea en el contexto de un ensayo clínico.³⁰

En nuestro estudio, el sexo y la presencia de comorbilidad no constituyeron factores asociados. Si bien esto evidenciaría que presentar un cuadro de dengue grave es independiente de ser varón o mujer, o tener o no comorbilidad, sería necesario realizar otros estudios más específicos para evaluar este factor y es necesario de seguir las recomendaciones especiales para el manejo de los casos de dengue con presencia de comorbilidad u otras condiciones de riesgo, como la gestación, según lo establecido en las guías clínicas vigentes.²⁸

Cuando realizamos un análisis multivariado con regresión logística la edad menor de 15 años, el antecedente de haber enfermado por dengue y el haber recibido atenciones previas por síndrome febril o dengue en establecimientos de salud, al igual que en el análisis bivariado, constituyeron factores asociados a dengue grave.

Dado que el dengue produce manifestaciones clínicas graves y no graves y que la mayoría de los pacientes con dengue se recuperan sin requerir hospitalización, otros pueden progresar a una enfermedad grave.¹³ Por lo que es de vital importancia la identificación de aquellos que se encuentran en riesgo de desarrollar dengue grave. La evaluación clínica de los casos de dengue incluye la búsqueda o identificación oportuna de signos de alarma que ayuden a identificar al grupo que probablemente podría desarrollar enfermedad grave.^{13,28} En este estudio se evaluó la presencia y ausencia de signos, identificando al dolor abdominal y los vómitos persistentes como signos de alarma de mayor frecuencia en pacientes que evolucionaron a dengue grave, similares hallazgos ha sido reportado en una serie de pacientes hospitalizados durante la pandemia en el Hospital de apoyo de Iquitos "César Garayar García".³¹ El dolor abdominal podría estar relacionado con la extravasación plasmática; se ha planteado que en el dengue el líquido extravasado que alcanza las zonas pararenales y perirrenales irritaría los plexos

nerviosos presentes en la región retroperitoneal.¹³ Si bien actualmente se reportan la evaluación de parámetros clínicos laboratorio, como el recuento de CD₄ como indicadores de gravedad,³² la identificación de los signos de alarma puede ser utilizado en los diferentes niveles de los servicios de salud como de la evaluación de los casos de dengue.

En la epidemia de Iquitos de 2011, se ha evidenciado mayor porcentaje de gravedad que en otros brotes de nuestro país.^{5,6} Podríamos atribuir este hecho al genotipo del *DENV-2*, predominante en este brote, considerando que se ha descrito que los genotipos asiáticos de *DENV-2* y *DENV-3* se asocian a formas graves del dengue.⁴

Sin bien nuestros resultados pueden tener algunas limitaciones propias del diseño de casos y controles, consideramos que constituyen un importante aporte, ya que actualmente se ha identificado que el serotipo *DENV-2* (genotipo Americano/Asiático) ha empezado a circular por primera vez en diferentes departamentos del país. Nuestros resultados pueden contribuir en la preparación de los servicios de salud para la atención de casos de dengue y dengue grave que podrían presentarse en el contexto de potenciales epidemias principalmente en escenarios donde la población ya estuvo expuesta al virus dengue. Considerando el riesgo evidenciado de la población pediátrica, deben contarse con profesionales calificados, medicamentos e insumos en los diferentes niveles de atención. Asimismo, en el contexto de escenarios de brotes o epidemias, los profesionales de la salud deberían agudizar la evaluación clínica de aquellos pacientes que retornan por atención al establecimiento de salud. También sería necesario la educación del paciente sobre los signos de alarma que le permitan acudir oportunamente a un centro de salud.

Agradecimientos:

El equipo de investigación agradece la colaboración del personal profesional, técnico y administrativo de los hospitales Regional Loreto y Apoyo Iquitos, principalmente los servicios de hospitalización de casos de dengue, las oficinas de epidemiología y las oficinas de estadística e informática. Además, nuestro agradecimiento al personal directivo y administrativo de la Dirección General y Dirección de Epidemiología de la Región de Salud de Loreto. Los gastos presupuestales y logísticos para la realización de este estudio fueron completamente cubiertos por la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CABEZAS . C. DENGUE EN EL PERÚ: APORTES PARA SU DIAGNÓSTICO Y CONTROL. REV PERU MED EXP SALUD PUBLICA. 2005;22 (5):212-228.
2. MORRISON AC, MINNICK SL, ROCHA C, FORSHY BM, STODDARD ST, GETIS A, ET AL. EPIDEMIOLOGY OF DENGUE VIRUS IN IQUITOS, PERU 1999 TO 2005: INTEREPIDEMIC AND EPIDEMIC PATTERNS OF TRANSMISSION. PLoS NEGL Trop Dis. 2010;4(5):e670.
3. RICO-HESE R. MOLECULAR EVOLUTION AND DISTRIBUTION OF DENGUE VIRUSES TYPE 1 AND 2 IN NATURE. VIROLOGY. 1990 FEB;174(2):479-493.
4. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD Y ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. DENGUE, GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL. LA PAZ, BOLIVIA: OPS; 2010.
5. DENGUE EPIDEMIC--PERU, 1990. MMWR MORB. MORTAL. WKLY. REP. 1991 MAR 8;40(9):145-147.
6. MAGUIÑA. C, OSOREZ. F. UNDEFINED SUAREZ. L. UNDEFINED SOTO. L., , Y , PARDO. K. DENGUE CLÁSICO Y HEMORRÁGICO: UNA ENFERMEDAD REEMERGENTE Y EMERGENTE EN EL PERÚ. REV. MED. HERED. 2005;16 (2).
7. MOSTORINO R, ROSAS A, GUTIERREZ V, ANAYA E, , Y , ET AL. MANIFESTACIONES CLINICAS Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS SEROTIPOS DEL DENGUE EN EL PERÚ – AÑO 2001. REV PERU MED EXP SALUD PÚBLICA. 2002;19(4):171-180.
8. SITUACIÓN DEL DENGUE SEVERO Y ASISTENCIA TÉCNICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD A LA DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD DE LORETO [INFORME TÉCNICO]. LORETO, PERÚ: INSTITUTO NACIONAL DE SALUD; 2010.
9. NMRCD. RESULTADOS DE MUESTRAS PROCESADAS POR PCR Y SECUENCIAMIENTO PARA DIAGNÓSTICO DE DENGUE [INFORME TÉCNICO]. PERÚ: NMRCD; 2010.
10. WATTS DM, PORTER KR, PUTVATANA P, VASQUEZ B, CALAMPA C, HAYES CG, ET AL. FAILURE OF SECONDARY INFECTION WITH AMERICAN GENOTYPE DENGUE 2 TO CAUSE DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER. LANCET. 1999 OCT 23;354(9188):1431-1434.
11. MINISTERIO DE SALUD: DENGUE. BOL EPIDEMIOL. (LIMA). 2011; 20 (7).
12. MINISTERIO DE SALUD: SITUACIÓN DEL DENGUE EN EL PERÚ. BOL EPIDEMIOL. (LIMA). 2010;19(52):1101-3.
13. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD Y ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. GUÍAS DE ATENCIÓN PARA ENFERMOS EN LA REGIÓN DE

Suárez L, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011

- AMÉRICAS [INTERNET]. LA PAZ, BOLIVIA: 2009. AVAILABLE FROM: [HTTP://WWW.OPS.ORG.BO/TEXTOCOMPLETO/NDENG31482.PDF](http://www.ops.org.bo/textocompleto/ndeng31482.pdf)
14. AÑEZ G. [MOLECULAR EVOLUTION OF DENGUE VIRUS: A NECESSARY FIELD OF RESEARCH]. INVEST CLIN. 2007 Sep;48(3):273-276.
15. BRAVO JR, GUZMÁN MG, KOURI GP. WHY DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER IN CUBA? 1. INDIVIDUAL RISK FACTORS FOR DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER/DENGUE SHOCK SYNDROME (DHF/DSS). TRANS. R. SOC. TROP. MED. HYG. 1987;81(5):816-820.
16. LUM LCS, GOH AYT, CHAN PWK, EL-AMIN ALM, LAM SK. RISK FACTORS FOR HEMORRHAGE IN SEVERE DENGUE INFECTIONS. J. PEDIATR. 2002 May;140(5):629-631.
17. WICHMANN O, HONGSIRIWON S, BOWONWATANUWONG C, CHOTIVANICH K, SUKTHANA Y, PUKRITTAYAKAMEE S. RISK FACTORS AND CLINICAL FEATURES ASSOCIATED WITH SEVERE DENGUE INFECTION IN ADULTS AND CHILDREN DURING THE 2001 EPIDEMIC IN CHONBURI, THAILAND. TROP. MED. INT. HEALTH. 2004 Sep;9(9):1022-1029.
18. CABRERA RC. MIGRACIÓN, CRECIMIENTO URBANO Y COBERTURA DE AGUA POTABLE COMO DETERMINANTES DE RIESGO DEL DENGUE. BOL.EPIDEMIOL. (LIMA). 2010; 19(52):1095-1096.
19. GUZMÁN MG, KOURI G, BRAVO J, VALDES L, VAZQUEZ S, HALSTEAD SB. EFFECT OF AGE ON OUTCOME OF SECONDARY DENGUE 2 INFECTIONS. INT. J. INFECT. DIS. 2002 Jun;6(2):118-124.
20. GAMBLE J, BETHELL D, DAY NP, LOC PP, PHU NH, GARTSIDE IB, ET AL. AGE-RELATED CHANGES IN MICROVASCULAR PERMEABILITY: A SIGNIFICANT FACTOR IN THE SUSCEPTIBILITY OF CHILDREN TO SHOCK? CLIN. SCI. 2000 Feb;98(2):211-216.
21. OCAZONEZ RE, GÓMEZ SY, CORTÉS FM. DENGUE HEMORRHAGIC FEVER SEROTYPE AND INFECTION PATTERN IN A 298.COLOMBIAN ENDEMIC AREA. REV SALUD PUBLICA (BOGOTA). 2007 Jun;9(2):262-274.
22. HALSTEAD SB. DENGUE. LANCET. 2007 Nov 10;370(9599):1644-1652.
23. GUZMÁN MG, KOURI G, VALDES L, BRAVO J, ALVAREZ M, VAZQUES S, ET AL. EPIDEMIOLOGIC STUDIES ON DENGUE IN SANTIAGO DE CUBA, 1997. AM. J. EPIDEMIOL. 2000 Nov 1;152(9):793-799; DISCUSSION 804.
24. FORSHEY BM, MORRISON AC, CRUZ C, ROCHA C, VILCARROMERO S, GUEVARA C, ET AL. DENGUE VIRUS SEROTYPE 4, NORTHEASTERN PERU, 2008. EMERGING INFECT. DIS. 2009 Nov;15(11):1815-1818.
25. OLIVEIRA MF, GALVAO ARAUJO JM, FERREIRA OC, FERREIRA DF, LIMA DB, SANTOS FB, ET AL. TWO LINEAGES OF DENGUE VIRUS TYPE 2, BRAZIL. EMERGING INFECT. DIS. 2010 Mar;16(3):576-578.
26. FRIED JR, GIBBONS RV, KALAYANAROOJ S, THOMAS SJ, SRIKIATKHACHORN A, YOON I-K, ET AL. SEROTYPE-SPECIFIC DIFFERENCES IN THE RISK OF DENGUE HEMORRHAGIC FEVER: AN ANALYSIS OF DATA COLLECTED IN BANGKOK, THAILAND FROM 1994 TO 2006. PLoS NEGL TROP DIS. 2010;4(3):e617.
27. SEGUIMIENTO DE LA EPIDEMIA DE DENGUE EN EL DEPARTAMENTO DE LORETO [INFORME EJECUTIVO 39]. DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA DEL MINISTERIO DE SALUD; 2011.
28. MINISTERIO DE SALUD GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DE CASOS DE DENGUE EN EL PERÚ. DGSP, 2011.
29. ALEXANDER DQ, OTHERS. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE DIFENAMOL SOBRE LA GRAVEDAD DEL DENGUE EN UNA COHORTE PROSPECTIVA. ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. 2005;23 (10):593-597.
30. PANPANICH R, SORNCHAI P, KANJANARATANAKORN K. CORTICOSTEROIDS FOR TREATING DENGUE SHOCK SYNDROME. STATUS AND DATE: NEW SEARCH FOR STUDIES AND CONTENT UPDATED (NO CHANGE TO CONCLUSIONS), PUBLISHED IN. 2006.
31. FIESTAS V, SIHUINCHA MOISÉS MALDONADO 2 Y OTROS. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL DE APOYO DE IQUITOS "CÉSAR GARAYAR GARCÍA" DURANTE LA EPIDEMIA DE DENGUE, ENERO-FEBRERO DE 2011. REV PERU MED EXP SALUD PÚBLICA. 2011; 28(1): 78-82.
32. SIHUINCHA M, FIESTAS V, DURAND S, GARCÍA M, GATTI M. CARTA AL EDITOR: NIVELES DE CÉLULAS CD4 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE EN EL HOSPITAL DE APOYO DE IQUITOS "CÉSAR GARAYAR GARCÍA". REV PERU MED EXP SALUD PÚBLICA. 2011; 28(1): 156-66.

ABSTRACT

FACTORS ASSOCIATED TO SEVERE DENGUE DURING THE DENGUE EPIDEMIC IN IQUITOS, 2010 - 2011

Objective: To identify risk factors to severe dengue epidemic in Iquitos, 2010-2011. **Methods:** Case-control study 1:2. Cases were defined as patients hospitalized for severe dengue (73), regardless of age and sex, with confirmatory results by any method for dengue diagnosis. Controls (153) were inpatients or outpatients of any age and sex, with negative results by any method for dengue diagnosis. We included cases treated in Hospital Regional Loreto and Hospital Apoyo Iquitos. We used official case definitions for Peru, which are based on WHO recommendations. **Results:** Through logistic regression risk factors to severe dengue were identified as younger of 15 years (OR: 3.15, 95% CI: 1.48-6.70), a history of dengue (OR: 6.65; 95% CI: 2.56-17.27) and return to the health facility for receive care by the same dengue episode (OR: 4.63; 95% CI: 2.21-9.73). We also found association between *DENV-2* and severe dengue. Abdominal pain, mucosal bleeding and vomiting were the most common warning signs; mean time between onset of symptoms and appearance of any sign of alarm was 3.35 days (SD ± 1.5) and mean time between the onset of symptoms and the appearance of any sign of severity was 4.97 days (SD ± 1.6). **Conclusions:** history of dengue, age younger than 15 years and return to the health facility for care by the same dengue episode are risk factors to severe dengue.

KEY WORDS: Dengue, Dengue hemorrhagic fever, risk factors, Peru.

