

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

Facultad de Ciencias Médicas

UNAN – León



Tesis de investigación para optar al título de:

“Doctor en Medicina y Cirugía”

“Dengue y COVID-19: Comparación clínica y de laboratorio en pacientes febriles de las principales unidades de salud de la ciudad de León, 2019 y 2021”.

Autor(es):

- Josseling Lidieth Chamorro Espinoza
- Virginia Elena Chávez Montoya

Tutor:

- Dr. Luis Manuel Padilla.
Dpto. Medicina Interna.

Asesor metodológico:

- Msc. Ever Téllez.
Dpto. Salud Pública.

Enero 2023

¡A la libertad por la Universidad!



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

Facultad de Ciencias Médicas

UNAN – León



Tesis de investigación para optar al título de:

“Doctor en Medicina y Cirugía”

“Dengue y COVID-19: Comparación clínica y de laboratorio en pacientes febriles de las principales unidades de salud de la ciudad de León, 2019 y 2021”.

Autor(es):

- Josseling Lidieth Chamorro Espinoza
- Virginia Elena Chávez Montoya

Tutor:

- Dr. Luis Manuel Padilla.
Dpto. Medicina Interna.

Asesor metodológico:

- Msc. Ever Téllez.
Dpto. Salud Pública.

Enero 2023

¡A la libertad por la Universidad!



“En algún lugar, algo increíble está esperando a ser descubierto”.

Carl Sagan.



AGRADECIMIENTOS

- *La realización de esta tesis no hubiera sido posible sin los esfuerzos realizados por nuestros tutores, para que pudiéramos participar en el estudio de Infecciones Febriles Agudas. Nos abrieron las puertas a la posibilidad de comprender los múltiples y complejos pasos que se requieren para ver la realización de una investigación científica, además de que confiaron en nuestra idea y nos concedieron recursos, tiempo y sus conocimientos para mejorarla.*
- *Nuestros resultados no hubieran visto la luz, de no ser por el esfuerzo de los múltiples colaboradores involucrados en el proyecto. En este sentido, nuestros más sinceros agradecimientos también van dirigidos a todos los licenciados que participaron en el proyecto AFI del departamento de Microbiología de la UNAN-León, que estuvieron a su disposición no solo en la realización de cada paso vital en el estudio, sino también para responder todas nuestras dudas en sus respectivas áreas, en cualquier momento dado.*
- *Estamos en deuda con los participantes de este estudio. Pese a que se encontraban en menor o mayor grado afectados por su enfermedad, nos confiaron sus datos en aras de apoyar la investigación, sin pedir nada a cambio, abriendo la posibilidad de estudiar el comportamiento de estos virus en sus personas.*
- *Agradecemos al creador de este Universo, que permitió que múltiples casualidades ocurrieran desde el inicio de los tiempos, para llegar a donde nos encontramos y por la oportunidad de poder estudiarnos a nosotros mismos.*
- *A nuestros padres, por entusiasmarse con nosotros en la realización de esta tesis y brindarnos su apoyo en todo momento.*
- *De igual manera agradecemos a nuestro asesor de protocolo, porque pudo ver donde se dirigía nuestra tesis y nos brindó recomendaciones que fueron esenciales para la realización de la misma.*
- *Aunque la lista es larga, pedimos de antemano disculpas por las omisiones.*



DEDICATORIA

Virginia Chávez

- *Dedico esta tesis a mis dos familias, que, con su amor incondicional y su confianza, han logrado encender mi curiosidad y los deseos de tratar de ser cada día una mejor versión de mí misma. A mi querido, Kevin, por mostrarme que los sueños se cumplen con esfuerzo y un buen plan en mente.*
- *A mis amigos más cercanos, por haberle dado alegría a mis días, en los momentos que compartimos juntos.*
- *A nuestros tutores y maestros, por compartir sus conocimientos a lo largo de esta etapa de investigación.*

Josseling Chamorro

- *Dedicada a Dios, porque me ha permitido el poder concluir esta primera etapa de mis estudios, dándome un poco de sabiduría y paciencia según ha sido su voluntad.*
- *A mis padres, mis hermanas y hermano, y a mi sobrino, por haber confiado siempre en mí, en que lograría llegar hasta el final de esta etapa, por haberme apoyado en todo momento, además de sus sabios consejos que me han ayudado a ser una mejor persona.*
- *A mi esposo, por haber confiado en que podría lograrlo y haberme apoyado incondicionalmente durante esta trayectoria.*
- *A mi adorada hija, mi princesa, el motivo por el cual lucho por ser mejor cada día, por salir adelante, la razón por la cual no me rindo y mis objetivos se mantienen firmes.*
- *A todas las personas que confiaron en mis capacidades y de alguna manera me han apoyado.*



RESUMEN

Objetivo: Esta investigación comparó el comportamiento clínico y de laboratorio del Dengue y la COVID-19 en pacientes febriles de las principales unidades de salud de León, en la fase aguda de la enfermedad.

Metodología: Se realizó un estudio observacional de corte transversal analítico. Se incluyeron un total de 100 pacientes con síndrome febril, 50 con diagnóstico de Dengue y 50 con diagnóstico de COVID-19. Se realizaron análisis univariado, bivariado y multivariado. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de Chi Cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher, las variables continuas se compararon mediante la prueba de T de Student o U de Mann Whitney si no se distribuían normalmente.

Resultados: Los pacientes con dengue fueron predominantemente jóvenes. La residencia rural y el consumo de agua de pozo se asociaron a una infección por dengue. La fiebre, cefalea, las artralgias, mialgias y escalofríos se presentaron en la mayoría de los participantes. Los síntomas respiratorios superiores fueron indicativos de COVID-19. La presencia de escalofríos y vómitos, en ausencia de tos seca, fueron indicativos de dengue. Los promedios de linfocitos y eosinófilos fueron más altos en pacientes con COVID-19. La trombocitopenia y la linfopenia se asociaron a infección por dengue. Los índices leucocitarios NLR y PLR estuvieron más elevados en pacientes con dengue.

Conclusiones: Ambas entidades tienen un perfil clínico similar en la fase aguda de la enfermedad, pero pueden distinguirse. Los pacientes con dengue son principalmente más jóvenes. La linfopenia y la trombocitopenia podrían guiar el enfoque diferencial inicial. Los índices leucocitarios son útiles en la discriminación etiológica.

Palabras clave: Dengue, SARS-CoV-2, COVID-19.



ABREVIATURAS/DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Abreviatura	Descripción
SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés)	<i>El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo</i>
DENV (por sus siglas en inglés)	<i>El virus del dengue</i>
COVID-19 (por sus siglas en inglés)	<i>La enfermedad por coronavirus de 2019</i>
NIH (por sus siglas en inglés)	<i>Institutos Nacionales de Salud</i>
NIDA (por sus siglas en inglés)	<i>Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
RT-qPCR (por sus siglas en inglés)	<i>Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa</i>
NLR (por sus siglas en inglés)	<i>Índice Neutrófilo-Linfocito</i>
PLR (por sus siglas en inglés)	<i>Índice Plaqueta-Linfocito</i>
PCR	<i>Proteína C Reactiva</i>
ADE (por sus siglas en inglés)	<i>Mejora dependiente de anticuerpos</i>
ACE2	<i>Enzima convertidora de angiotensina 2</i>
INIDE	<i>Instituto Nacional de Información de Desarrollo</i>
IMC	<i>Índice de masa corporal</i>



ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	3
2	ANTECEDENTES	5
3	JUSTIFICACIÓN	8
4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
5	HIPÓTESIS	10
6	OBJETIVOS	11
6.1	OBJETIVO GENERAL	11
6.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
7	MARCO TEÓRICO.....	12
7.1	Definición de caso y clasificación.....	12
7.2	Etiología	15
7.3	Transmisión	16
7.4	Fisiopatología.....	17
7.5	Manifestaciones clínicas	21
7.6	Hallazgos de laboratorio	24
8	MATERIAL Y MÉTODOS	28
8.1	Tipo de estudio:	28
8.2	Área de estudio:.....	28
8.3	Población de estudio:.....	29
8.4	Muestra y Muestreo	29
8.5	Fuente de información:	30
8.6	Instrumento de recolección de datos:	30
8.7	Procedimiento de Recolección de datos:.....	31



8.7.1	Procedimientos para la recolección del consentimiento informado y la Información clínico/epidemiológica:	31
8.7.2	Recolección de muestras biológicas:	31
8.7.3	Métodos diagnósticos.....	33
8.8	Plan de análisis:.....	35
8.9	Operacionalización de variables:	36
8.10	Consideraciones éticas:	38
9	RESULTADOS	39
10	DISCUSIÓN	51
11	CONCLUSIONES	56
12	RECOMENDACIONES	57
13	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
14	ANEXOS	72



1 INTRODUCCIÓN

El dengue y la COVID-19 son entidades que representan un creciente problema de salud pública a nivel mundial. Según la OMS la incidencia de dengue ha aumentado enormemente en las últimas décadas. Se producen 390 millones de infecciones anualmente, de los que, 90 millones presentan síntomas de infección y se estiman 20,000 muertes al año ^{1,2}. De los cuales, gran parte ocurren en países con climas tropicales favorables para la supervivencia del DENV, como Nicaragua. Entre la semana epidemiológica SE1 y la SE 22 de 2021, Nicaragua ocupó el tercer lugar, con 18.943 casos (3%) en las proporciones más altas de dengue en la Región de las Américas. León se encuentra entre los departamentos con tasas de incidencia más altas con 544 casos por 100.000 habitantes, ocupando el tercer lugar.³

El 11 de marzo de 2020, la OMS caracterizó oficialmente el brote de COVID-19 como una pandemia. Este nuevo virus rápidamente se estableció en el panorama mundial, de tal forma que, al 14 de noviembre de 2021, la OMS notificó casi en todos los países y regiones de los seis continentes, 252, 826, 597 casos confirmados de COVID-19, incluidas 5, 092, 761 muertes. En Nicaragua entre marzo y agosto de 2020, se registró una tasa de incidencia general de 5,3 infecciones por 100 personas-año de COVID-19. ⁴⁻⁸

Al igual que en otras regiones, las áreas endémicas de dengue se han enfrentado al impacto adicional de salud pública y socioeconómico que ha implicado pandemia actual de COVID-19. Para complicar más la situación, existen similitudes en la presentación inicial de los pacientes con COVID-19 y dengue, debido a que comparten manifestaciones clínicas inespecíficas, tales como la fiebre, mialgia y cefaleas asociadas con leucopenia, trombocitopenia y/o pruebas de funcionamiento hepático anormales. Por lo tanto, pueden ser bastante difícil distinguir entre estas entidades, particularmente en los primeros días y así, crear retrasos en el manejo oportuno de los pacientes afectados, sobrecargar los sistemas de salud, aumentar



los costos y en peor instancia la morbilidad y los desenlaces fatales entre estos pacientes.

De ahí surge la necesidad de preguntarse, cuáles serían las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio adecuadas para establecer pautas y criterios discriminantes que permitan clasificar de manera adecuada, a estos grupos de pacientes que se presentan como síndromes febriles agudos, sobretodo, en base a los recursos que tenemos disponibles y que generalmente son limitados.



2 ANTECEDENTES

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó el estado de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) de emergencia de salud pública de importancia internacional a pandemia⁹. Existe preocupación con respecto a la infección por SARS-CoV-2 porque tiene síntomas similares con otras enfermedades, particularmente la infección por dengue¹⁰.

En los países tropicales, la COVID-19 puede fácilmente diagnosticarse de manera errónea por otras enfermedades infecciosas más comunes, porque el principal síntoma de presentación es la fiebre. Con la llegada de la temporada de infección por dengue¹¹, los profesionales de la salud que prestan atención médica, se enfrentan a desafíos adicionales al COVID-19.

El reconocimiento temprano, depende del juicio clínico del médico, lo que representa un reto en el contexto de estas patologías. En 2020, se encontraron similitudes en la presentación clínica entre la COVID-19 y Dengue, siendo las más importantes, fiebre, mialgia, disnea, diarrea, dolor abdominal y ciertos parámetros de laboratorio, como linfopenia, leucopenia, aumento del AST, ALT y dímero-D¹².

Tradicionalmente se han asociado las manifestaciones hematológicas con la infección por dengue, sin embargo, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 también puede presentar alteraciones hematológicas. En 2020, en Tailandia, se informaron diagnósticos erróneos entre COVID-19 y el dengue, donde los pacientes que presentaban petequias y trombocitopenia, fueron inicialmente diagnosticados como dengue, pero luego como COVID-19, al someterse a pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) ¹³. Además, un estudio de 41 pacientes con COVID-19 informó la aparición de leucopenia y disminución del recuento de plaquetas¹⁴.



Entre las variables clínicamente discriminantes en la presentación, el dolor retroorbitario, el dolor corporal y la cefalea fueron fuertes predictores de dengue, mientras que la anosmia fue el único predictor de COVID-19. En menor medida, los síntomas intestinales distintos de la diarrea, la disgeusia, y la fatiga sugerían dengue, mientras que la tos se refería a otro diagnóstico (otras enfermedades febriles o COVID-19), aunque se encontraba en casi un tercio de los casos de dengue¹⁵.

A pesar de las similitudes iniciales en la presentación, existen patrones clínicos que nos pueden dirigir a un diagnóstico más específico. En 2020, en la India, se encontró que, durante la primera semana de síntomas, el recuento de neutrófilos, linfocitos, índice neutrófilo/linfocito (NLR) y la trombocitopenia podrían orientar el enfoque diferencial inicial entre los pacientes con dengue y COVID-19. La trombocitopenia tiende a ocurrir antes en los pacientes con dengue y se presenta sin fiebre. Los pacientes con COVID-19 generalmente tendrán recuentos de plaquetas bajos más adelante en su curso clínico y presentarán fiebre¹⁶.

La PCR se utiliza como un marcador de inflamación sistémica y puede ser un parámetro útil en la predicción temprana del riesgo de dengue, así como, en el COVID-19, en el cual pueden alcanzar valores más altos. En pacientes con dengue, la mediana del nivel de PCR en los primeros 3 días fue 30,2mg/L y dengue severo o intermedio, 34,0 mg/L ^{17,18}. Se encontró un aumento significativo de PCR con niveles en promedio de 20 a 50 mg/L en pacientes con COVID-19 y una asociación entre las concentraciones de PCR >100 mg/L y la gravedad. La baja saturación de oxígeno ($SpO_2 \leq 90\%$) se correlacionó con valores más altos de PCR (mediana 76,5 mg/L) en comparación con los pacientes con alta saturación de oxígeno ($SpO_2 > 90\%$) (Mediana 12,7mg/L). ¹⁹⁻²²

Se ha demostrado que existe una posible reactividad cruzada entre el DENV y los anticuerpos del SARS-CoV-2, que puede conducir a una serología de dengue falsamente positiva entre los pacientes con COVID-19 y viceversa; esto puede llevar a diagnósticos erróneos principalmente en los primeros 7 días después del inicio de



los síntomas, y puede haber un menor rendimiento de estas pruebas al proporcionar mayores falsos positivos, complicando aún más la correcta delimitación de los casos²³. Adicionalmente, la coinfección se ha reportado y se asocia con peores resultados con morbilidad y mortalidad significativas, por lo que establecer un diagnóstico temprano podría ser la respuesta para reducir la carga significativa estimada de estas afecciones.²⁴



3 JUSTIFICACIÓN

En Nicaragua, donde el dengue es una epidemia, la incidencia de casos de COVID-19 aumenta la preocupación de la sobrecarga a los sistemas de salud por la infección de ambos virus. Las pruebas diagnósticas y la financiación para ellas son limitadas, sobre todo bajo las condiciones donde los recursos son escasos, como en el sistema de salud de nuestro país. Es necesaria la diferenciación entre ambas enfermedades, con las herramientas básicas a nuestro alcance.

Los datos que generemos con nuestro estudio, servirían de pauta, para el propósito de diferenciar el dengue y el COVID-19 en nuestra población, basándonos en los resultados de las pruebas de laboratorio comúnmente implementadas como la biometría hemática completa, al correlacionarlo con las presentaciones clínicas de ambas patologías. Los datos que recopilamos sobre las características epidemiológicas de los pacientes con infección con las variantes de SARS-CoV-2 y dengue hasta la fecha, nos ayudaría a establecer patrones de riesgos para procurar una atención diferenciada en estos grupos.

Al establecer pautas que faciliten la distinción entre ambas patologías de manera temprana, se garantiza una herramienta valiosa que ayudará a los profesionales de la salud a realizar un abordaje adecuado y oportuno, de tal manera que se reducirían las probabilidades del desarrollo de complicaciones y desenlaces fatales. Este escenario brinda una oportunidad de generar información científica que tenga un alcance real en base a las necesidades actuales de la población. Todo esto, es una motivación clave para la conducción de la presente investigación.



4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hemos afrontado un problema a escala global sin precedentes con la enfermedad por el nuevo Coronavirus y León no ha sido la excepción, a su vez, existe la preocupación de que podría haber un incremento paralelo en los casos de dengue como consecuencia de los cambios estacionales y los deficientes hábitos sanitarios que forman parte de la cultura poblacional y que han logrado que el dengue persista como una enfermedad con picos epidémicos en la población. Existe el riesgo potencial de que se realicen diagnósticos erróneos, lo que conduciría a un retraso en el inicio de un tratamiento adecuado y a una farmacoterapia irracional, e incrementa la probabilidad de complicaciones y mortalidad en estos pacientes.

COVID-19 y dengue se consideran dos entidades clínicamente similares, especialmente dentro de los primeros días desde el inicio de la enfermedad, en este contexto, ya que el dengue es una causa importante de fiebre indiferenciada en el área del occidente de Nicaragua^{25, 26}, cabe preguntarse.

¿Cuál es el comportamiento clínico, de laboratorio y epidemiológico del dengue y el COVID-19 en los pacientes febriles que acuden a las principales unidades de salud de la ciudad de León, en los años 2019 y 2021?



5 HIPÓTESIS

La enfermedad causada por el virus de SARS-CoV-2 y la infección por DENV se presentan con un perfil clínico similar en la fase aguda de la enfermedad.



6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar el comportamiento clínico y de laboratorio del Dengue y la COVID-19 en los pacientes febriles que acuden a las principales unidades de salud de la ciudad de León en el período Enero a Abril del 2019 y Mayo a Septiembre de 2021.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con Dengue y COVID-19.
2. Identificar las características clínicas del dengue y la COVID 19 en los pacientes.
3. Determinar los parámetros de laboratorio del dengue y la COVID 19 en los pacientes.



7 MARCO TEÓRICO

7.1 Definición de caso y clasificación

Según la OMS se puede realizar un diagnóstico presuntivo de infección por dengue en el contexto de residencia o viaje a un área endémica, más fiebre y dos de las manifestaciones clínicas de Dengue sin signos de alarma. El diagnóstico definitivo de la infección por DENV se establece directamente mediante la detección de los componentes virales en el suero o indirectamente por serología.

Clasificación de la OMS según la gravedad del Dengue ²⁷		
Dengue sin signos de alarma	Dengue con signos de alarma	Dengue grave
<p>Fiebre alta habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Náuseas. ▪ Exantema. ▪ Cefalea / dolor retroorbitario. ▪ Mialgia / artralgia. ▪ Petequias o prueba del torniquete +. ▪ Leucopenia. 	<p>Incluye la infección por dengue como se define anteriormente, además de cualquiera de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor abdominal referido o dolor a la palpación. ▪ Vómito único o persistente. ▪ Acumulación clínica de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico) 	<p>Incluye la infección por dengue con al menos una de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. <p>Choque evidenciado por: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso</p>



	<p>y engrosamiento de la pared vesicular > 4.2 mm).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sangrado activo de mucosas. ▪ Lipotimia. ▪ Hepatomegalia >2cm. ▪ Aumento progresivo del Hematocrito con una rápida disminución de plaquetas. 	<p>≤20 mmHg: hipotensión en fase tardía.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sangrado grave: ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central (SNC). ▪ Compromiso grave de órganos como daño hepático: Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) ≥1000 UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.
--	---	--

En cuanto al COVID-19, la definición de casos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la vigilancia de la salud pública, establece que un caso sospechoso será un paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre, tos, aparición dentro de los 10 días y que requiera hospitalización), o individuo asintomático con una prueba de antígeno SARS-CoV-2 positiva, o paciente que cumple criterios clínicos (aparición aguda de fiebre y tos o ≥ 3 de, fiebre, tos, debilidad general o fatiga, cefalea, mialgia, dolor de garganta, rinitis, disnea, anorexia, náuseas o vómitos, diarrea, estado mental alterado) o epidemiológicos (residir, trabajar, o viajar, en un área con alto riesgo de transmisión dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas).



Un caso probable es un paciente que cumple con los criterios clínicos y es un contacto de un caso probable o confirmado o vinculado epidemiológicamente a un grupo con ≥ 1 caso confirmado, caso sospechoso con hallazgos de imágenes de tórax compatibles, persona con inicio reciente de anosmia (pérdida del olfato) o ageusia (pérdida del gusto) en ausencia de otra causa identificada y muerte no explicada de otra manera en un adulto con dificultad respiratoria anterior a la muerte y que es un contacto de un caso probable o confirmado o que está vinculado epidemiológicamente a un grupo con ≥ 1 caso confirmado. Los casos confirmados se definen como cualquier paciente con una prueba de amplificación de ácido nucleico de SARS-CoV-2 positiva o un caso sospechoso o probable más prueba de antígeno SARS-CoV-2 positiva. ²⁸

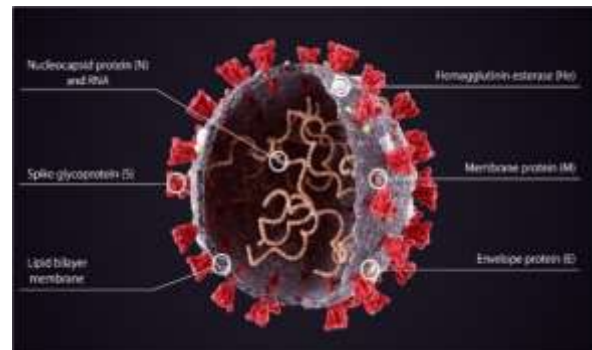
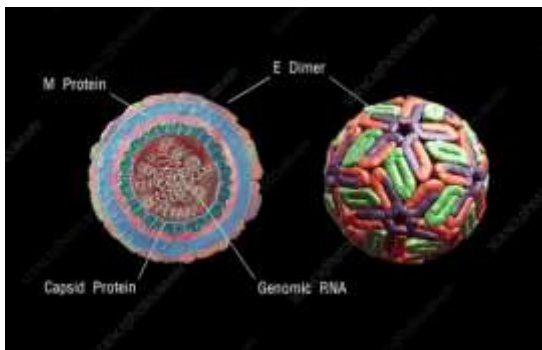
Clasificación de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de gravedad en COVID-19²⁹			
Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad severa	Enfermedad crítica
Síntomas típicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fiebre ▪ Tos ▪ Dolor de garganta ▪ Malestar general ▪ Dolor de cabeza ▪ Dolor muscular ▪ Náuseas ▪ Vómitos ▪ Diarrea ▪ Pérdida del gusto 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidencia clínica o radiológica de enfermedad de las vías respiratorias bajas. ▪ Saturación de oxígeno (SpO₂) $\geq 94\%$ en aire ambiente al nivel del mar. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SpO₂ < 94 % en aire ambiente a nivel del mar. ▪ Relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO₂ /FiO₂) < 300 mm Hg. ▪ Frecuencia respiratoria > 30 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuficiencia respiratoria ▪ Shock séptico y/o ▪ Disfunción multiorgánica



<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pérdida del olfato. <p>Sin dificultad para respirar, disnea o imágenes torácicas anormales.</p>		<p>respiraciones por minuto o infiltrados pulmonares > 50%</p>	
---	--	---	--

7.2 Etiología

El dengue es una infección causada por el virus del dengue (DENV), un virus del género Flavivirus de ARN monocatenario y con un diámetro de 50 nm, del cual existen cuatro tipos de DENV, llamados DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, transmitidos por los mosquitos *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*.



El virus del dengue tiene tres principales genes de proteínas estructurales, incluida la nucleocápside (N), la glucoproteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E). Además de siete genes de proteínas no estructurales (NS). Uno de los cuales es NS-1, de importancia diagnóstica y patológica en la confirmación de la infección por dengue.³⁰

La estructura del virus del dengue es más pequeña que SARS-CoV-2. Los coronavirus (CoV) son virus envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo con un diámetro de aproximadamente 125 nm.^{31, 32} El SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad por COVID-19, pertenece al género beta-coronavirus (β -CoV).³³



Los coronavirus constan de cuatro proteínas estructurales: la proteína de la nucleocápside (N) forma la cápside helicoidal para acomodar su genoma. Además, toda la estructura está rodeada por una envoltura lipídica, formada por proteínas S (pico), E (envoltura) y M (membrana). La membrana y las proteínas de la envoltura son necesarias para el ensamblaje del virus y la proteína de pico es para la entrada del virus y el reconocimiento de la célula huésped. Las subunidades de unión al receptor S1 y S2 se colocan en la región del ectodominio. Durante la infección, el S1 se une al receptor del hospedador y el S2 fusiona el hospedador y las membranas víricas, liberando así el genoma viral en la célula.^{34, 35}

Ciertas mutaciones en el genoma del SARS-CoV-2 han atraído una amplia atención debido a su rápida aparición en las poblaciones y la evidencia de transmisión o implicaciones clínicas. Estas variantes de preocupación son la Alfa (linaje B.1.1.7), Delta (linaje B.1.617.2), Beta (linaje B.1.351) y Gamma (linaje P.1).^{36, 37}

7.3 Transmisión

La transmisión del dengue se da a través de un ciclo humano-mosquito-humano, los seres humanos susceptibles se infectan después de que un mosquito *Aedes* hembra infectado ingiera sangre humana.³⁸

En contraste con el dengue, la transmisión directa de persona a persona es el principal medio de SARS-CoV-2. Se cree que ocurre principalmente a través del contacto a corta distancia (dentro de 2 metros) a través de partículas respiratorias. El virus que se libera en las secreciones respiratorias cuando una persona infectada tose, estornuda o habla puede infectar a otra persona si se inhala o entra en contacto directo con las membranas mucosas. La infección también puede ocurrir si las manos de una persona están contaminadas por estas secreciones o al tocar superficies contaminadas y luego se tocan los ojos, la nariz o la boca.^{39, 40}

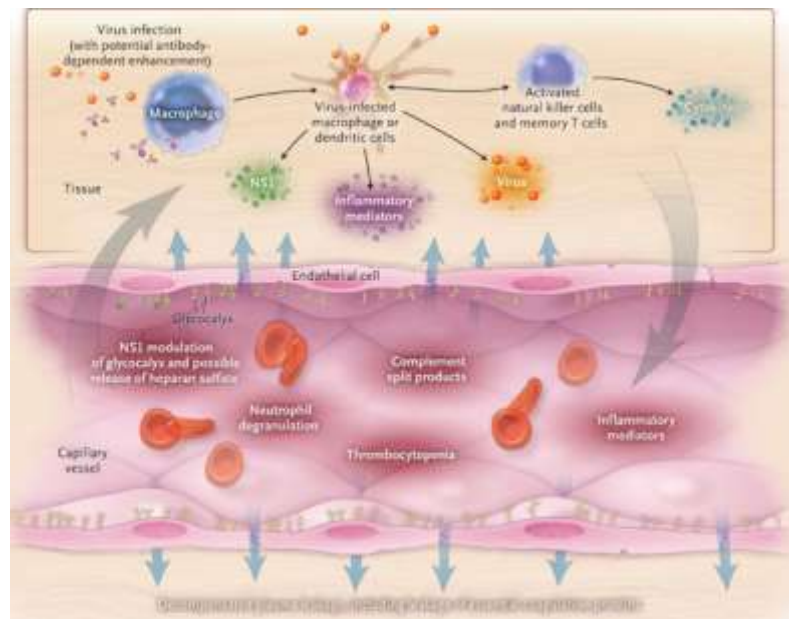
Con respecto al dengue, la viremia comienza hacia el final de un período de incubación de cuatro a seis días y persiste hasta aproximadamente el momento en que la fiebre disminuye, que suele ser de tres a siete días.^{41, 42} El período de incubación de COVID-19 es generalmente dentro de los 14 días siguientes a la exposición, la mayoría de los casos se producen aproximadamente cuatro a cinco



días después de la exposición.⁴³ El potencial de transmitir el SARS-CoV-2 comienza antes del desarrollo de los síntomas y es más alto en las primeras etapas del curso de la enfermedad; el riesgo de transmisión disminuye a partir de entonces y es poco probable luego de 7 a 10 días.⁴⁴

7.4 Fisiopatología

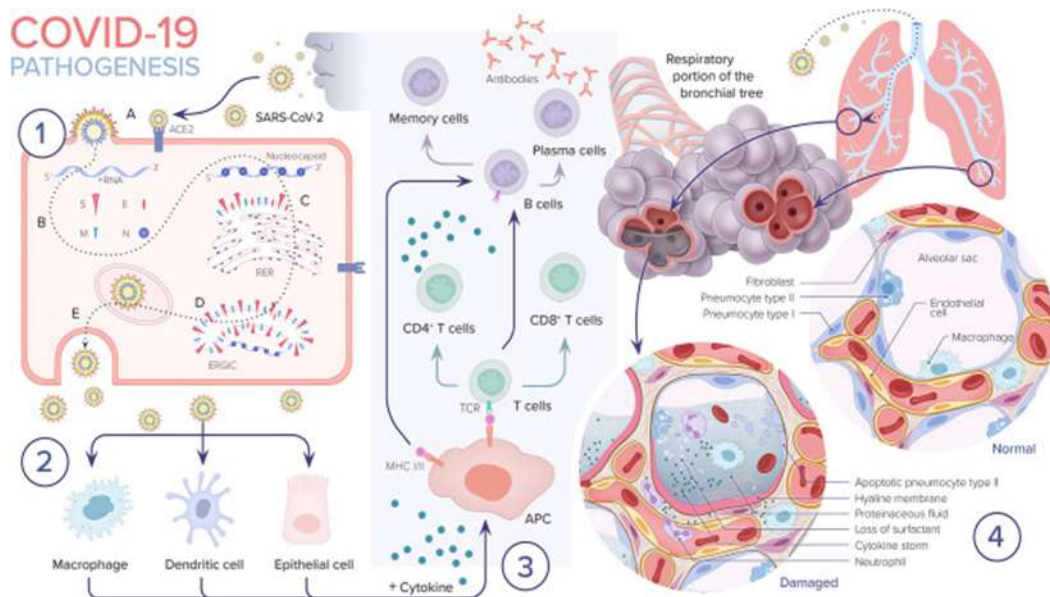
El virus del dengue infecta las células inmunitarias como los monocitos, las células dendríticas, y los mastocitos. Además, el DENV infecta fácilmente los hepatocitos, las células Kupffer, las células alveolares, y también macrófagos y células similares a macrófagos en los ganglios linfáticos y el bazo. En cambio el virus del SARS-CoV-2 inicia la infección al ingresar a las células que expresan ACE2 como las células ciliadas del epitelio nasal y células alveolares tipo II de los pulmones, y se da el posterior acoplamiento del dominio de unión al Receptor (RBD) del virus con ACE2 que expone el sitio de escisión en S2, que posteriormente es escindido por la proteína TMPRSS2. Existe una amplia expresión de ACE2, se ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 infecta los enterocitos, las células del riñón, el músculo cardíaco y los testículos.⁴⁵



En el COVID-19 los neumocitos cargados de virus liberan muchas citocinas y marcadores inflamatorios diferentes, como interleucinas, TNF- α , IFN- λ e IFN- β , CXCL-10, MCP-1 y MIP-1 α que actúan como quimioatrayente para los neutrófilos,



las células T auxiliares CD4 y las células T citotóxicas CD8, que luego comienzan a secuestrarse en el tejido pulmonar. Estas células son responsables de combatir el virus, pero al hacerlo son responsables de la posterior inflamación y lesión pulmonar. La célula huésped sufre apoptosis con la liberación de nuevas partículas virales, que luego infectan las células epiteliales alveolares de tipo 2 adyacentes de la misma manera. Debido a la lesión persistente causada por las células inflamatorias secuestradas y la replicación viral que conduce a la pérdida de neumocitos tanto de tipo 1 como de tipo 2, existe un daño alveolar difuso que finalmente culmina en un síndrome de dificultad respiratoria aguda.⁴⁶



Una respuesta inmunitaria disfuncional de los monocitos y otras células inmunitarias innatas da como resultado una respuesta retardada de interferón, un aumento de citocinas y quimiocinas proinflamatorias con un aumento en muchos mediadores lipídicos inflamatorios se observa en pacientes que progresan para desarrollar formas graves de dengue (DHF).⁴⁵ Por otro lado en patologías como la diabetes, la obesidad, la hipertensión, las enfermedades respiratorias o cardiovasculares que se han asociado con COVID-19 grave de alto riesgo, el eje proinflamatorio ACE / ANGI II / AT1R está sobreactivado desencadenando la sobreexpresión de la vía ACE2 que aumenta así los sitios de unión disponibles del SARS-CoV-2.⁴⁷



De manera similar, en el sistema nervioso puede relacionarse con el desequilibrio sistémico mediado por la infección por SARS-CoV-2.⁴⁸ La neuropatogénesis de la infección por DENV se da por la invasión directa del SNC por el virus, reacciones autoinmunes y alteraciones metabólicas. Se ha sugerido el papel de la neuroinflamación en el Dengue, en el cual se desencadena la liberación de citoquinas; las células NK participan activando a las células T auxiliares que promueven la liberación adicional de citocinas proinflamatorias responsables del daño a la barrera hematoencefálica.⁴⁹

La infección por SARS-CoV-2 facilita la pérdida del efecto catalítico de ACE2, regula a la baja su expresión y promueve el desprendimiento de la superficie celular, lo que conduce a la acumulación de AngII y, a través de esto, a la disfunción endotelial, inflamación y trombosis. En la coagulopatía se sugiere un papel de la desregulación del eje RAS, la inflamación y la activación del complemento, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), la inmovilización prolongada de los pacientes y la activación de las células endoteliales y las plaquetas.^{50, 51}

En el dengue el síndrome de extravasación capilar se caracteriza por la pérdida de plasma, que se debe un aumento de la permeabilidad por una disfunción de las células endoteliales más que a una lesión. La proteína NS1 soluble, se une a las células endoteliales, activa las células a través de la señalización del receptor 4 tipo Toll, para inducir la permeabilidad endotelial y alterar el glucocálix, y servir como un objetivo para la unión de anticuerpos y la activación del complemento.⁵²

Referente a la trombocitopenia, se ha demostrado que el dengue infecta las células del estroma de la médula ósea humana y las células progenitoras hematopoyéticas e inhibe su crecimiento. La supresión de la médula ósea puede influir en la trombocitopenia, sin embargo, la destrucción de plaquetas es más importante. Se cree que la adsorción de viriones del dengue o complejos inmunes virus-anticuerpo a la superficie de las plaquetas, con la activación subsiguiente del complemento, es responsable de la destrucción de las mismas.⁵³⁻⁵⁵

Al igual que el COVID-19, el sello distintivo del dengue hemorrágico es la disfunción endotelial. Las tres fisiopatologías principales, que son la inmunología de las células



T, la potenciación dependiente de anticuerpos (ADE) del virus y la activación del complemento, se atribuyen a la respuesta inmunológica aberrante resultante.⁵⁶

Por lo tanto, hasta cierto punto, aunque el COVID-19 y el dengue inicialmente tienen una fisiopatología y órganos diana muy diferentes, ambos terminan en última instancia en la misma dirección, que es la disfunción endotelial. En los casos más graves de COVID-19, el virus induce una plétora de citocinas, denominada “tormenta de citocinas”. Además, en la infección por dengue, varias citocinas también se encuentran aumentadas y se correlacionan significativamente con la gravedad de la enfermedad.

Características sociodemográficas

El perfil epidemiológico del dengue varía en todo el mundo. Las infecciones por dengue clínicamente aparentes son más frecuentes entre los adultos. En el sudeste asiático, afecta principalmente a los niños, a diferencia de los adultos en las Américas⁵⁷. Un estudio en Naguanagua, encontró una mayor incidencia en niños de 5 a 9 años y 10-14 años⁵⁸. En una cohorte nicaragüense, la edad promedio para dengue agudo fue 16 años. Entre los niños, la mayoría de las infecciones por dengue son asintomáticas o mínimamente sintomáticas.⁵⁹ En cuanto al COVID-19, la mayoría de los casos ocurren en adultos. Se ha informado que el 86,6% de los pacientes tienen entre 30 a 79 años. La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico era $35,33 \pm 14,90$, lo que contrasta con la edad media de presentación en pacientes con dengue.⁶⁰

Los informes de casos indican que las mujeres se infectan con más frecuencia de dengue que los hombres en las Américas.⁶¹ Sin embargo, en países asiáticos se ha observado una mayor proporción masculina.^{62, 63} Parece ser que el COVID-19 es más prevalente en hombres que en mujeres. Según los datos de Global Health 5050, el número de casos confirmados de COVID-19 y la tasa de mortalidad por la enfermedad son altos entre los hombres de diferentes países.^{64, 65} Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud informa una distribución aproximadamente uniforme de las infecciones por SARS-CoV-2 entre mujeres y hombres en todo el mundo, pero reconoce una mayor mortalidad en los hombres.⁶⁶



El dengue se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad de las áreas urbanas tropicales y subtropicales de alta densidad poblacional, sin embargo, se está extendiendo rápidamente a las áreas rurales, como se ha informado en cohortes nicaragüenses donde el dengue agudo se asoció con la residencia rural informada. En todo el mundo se ha observado este cambio debido a la urbanización, el crecimiento poblacional, la creciente tendencia y mejoras en el transporte, la propagación del *Aedes* puede estar relacionada con el transporte humano por estos medios.²⁵ En cuanto a la pandemia de COVID-19, tanto las personas de procedencia urbana como las rurales están casi igualmente afectadas. Sin embargo, varios estudios han mostrado que la población urbana es más vulnerable al COVID-19 que la población rural debido a la densidad de población del área urbana.^{67, 68}

7.5 Manifestaciones clínicas

La fiebre es la queja principal más común tanto en pacientes con infección por DENV como pacientes con COVID-19. El patrón de temperatura característico del dengue es una temperatura alta con inicio abrupto, a veces acompañada de dos picos de temperatura o conocida como fiebre en silla de montar.⁶⁹⁻⁷¹ Los pacientes con COVID-19 también pueden presentar el mismo patrón de fiebre que el Dengue, así lo demuestra un estudio de casos y controles que reportó un 9.9% de casos con fiebre en silla de montar.⁷²

El COVID-19 tiene una mayor prevalencia de fiebre de grado medio (38.1 – 39 ° C) en comparación con el grado bajo (37.3 - <38 °C) y alto (>39 °C). Asimismo, el riesgo de fiebre de grado medio y bajo fue significativamente estadístico comparado con la fiebre de alto grado.⁷³ Además, la mediana de duración de la fiebre en pacientes con COVID-19 es de aproximadamente 10 días (IC 95% 8–11 días).⁷⁴

En cambio, la fase febril de la infección por DENV se caracteriza por fiebre repentina de alto grado (≥ 38.5 ° C), acompañada de cefalea, vómitos, mialgia, artralgia y erupción macular en algunos casos. La fase febril dura de tres a siete días, después de los cuales la mayoría de los pacientes se recuperan sin complicaciones.^{70, 71}



La gama de síntomas de los pacientes con COVID- 19 sintomático asociados que se informó a la CDC en los Estados Unidos fue: Tos en el 50%, fiebre en el 43%, mialgia en 36%, cefalea 34%, disnea en 29%, dolor de garganta en un 20%, diarrea 19%, náuseas/vómitos en el 12%, pérdida del olfato o del gusto, dolor abdominal y rinorrea en menos del 10% cada uno. ⁷⁵ En la infección por DENV el dolor retroorbitario, la linfadenopatía y la tos seca suelen ser otras manifestaciones.⁷⁶

Los trastornos del olfato y del gusto (anosmia y disgeusia) son específicos de la infección por SARS-CoV-2. ^{77, 78} La neumonía es la manifestación grave más frecuente de infección por SARS-CoV-2. De igual manera, en el dengue, se presentan síntomas del tracto respiratorio superior, particularmente en los primeros días de enfermedad, como la tos, dolor de garganta y congestión nasal. No obstante, el desarrollo de disnea aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas iniciales es sugestivo de COVID-19. ⁷⁹⁻⁸¹

La disnea se ha asociado positivamente con la progresión de COVID-19 como enfermedad grave y muerte. ⁸² Además, se ha descrito el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) como principal complicación de esta enfermedad. ^{83, 84}

Las complicaciones pulmonares en el Dengue son poco comunes, estas pueden ser derrame pleural, síndrome de dificultad respiratoria aguda y hemorragia pulmonar. La hemorragia alveolar difusa es rara, generalmente está relacionada con formas graves. Se ha notificado hemoptisis en el 1,4 % de las infecciones por DENV.⁷⁶

Las manifestaciones adicionales del dengue pueden incluir síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea). En el COVID-19 pueden ser el síntoma de presentación.^{85, 86} Suelen ser leves e incluyen anorexia, diarrea, náuseas, vómitos y dolor/malestar abdominal. La afectación del tracto gastrointestinal puede deberse a una respuesta inmunitaria inflamatoria que puede provocar malabsorción, desequilibrio en las secreciones intestinales y la integridad de la mucosa intestinal y la activación del sistema nervioso entérico. ⁸⁷

Se ha descrito insuficiencia hepática en pacientes con dengue, lo que puede deberse a una hipoperfusión o hipoxia prolongada. Por otro lado, en los pacientes



infectados por SARS-CoV-2 la neumonía puede causar hipoxemia, que en última instancia, puede causar un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno hepático, y provocar lesión hepática en estos pacientes. ⁸⁸

Las manifestaciones hemorrágicas son un rasgo característico de la infección por DENV, tanto en la fase febril como en la fase crítica. Principalmente manifestaciones hemorrágicas menores como petequias, epistaxis, sangrado gingival y menorragia en pacientes con Dengue⁸⁹. Otras manifestaciones menos frecuentes pueden ser hematemesis, melena o hematuria. ⁹⁰

El sangrado es menos común que la trombosis en pacientes con COVID-19, pero puede ocurrir, especialmente en el marco de la anticoagulación. El sangrado gastrointestinal puede ser el sitio más común. Otros sitios en los que se informa sangrado son el sangrado intracraneal, genitourinario o epistaxis. ⁹¹

Se han descrito manifestaciones cardiovasculares que incluyen deterioro del miocardio, arritmias y, en ocasiones, miocarditis fulminante en pacientes con infección por DENV. Asimismo en el COVID-19, también puede haber manifestaciones cardiovasculares como arritmias, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca y shock. La tromboembolia venosa (TEV), incluida la trombosis venosa profunda extensa (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es común en pacientes gravemente enfermos con COVID-19, particularmente entre los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI). ^{84, 92}

La encefalopatía es una complicación común de COVID-19. Puede producirse el síndrome de Guillain-Barré, que comienza entre 5 y 10 días después de los síntomas iniciales. También se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico y síndrome de choque tóxico en niños con COVID-19. ⁹³⁻⁹⁵ De igual forma, las manifestaciones neurológicas asociadas con la infección por DENV incluyen encefalopatía y convulsiones, enfermedad cerebrovascular, mononeuropatías, polineuropatías y el síndrome de Guillain-Barré. ⁹⁶⁻⁹⁸



7.6 Hallazgos de laboratorio

Los parámetros de laboratorio cambian durante el curso de la enfermedad. En la fase febril aguda (Día 2 o 3) de la enfermedad por Dengue, se espera encontrar leucopenia ($WBC < 5000$ células/mm³) en el 70,9 % de los pacientes. Los valores promedios de leucocitos en pacientes con dengue fueron de 4.38 en comparación con 4.49 en pacientes que progresaron a dengue hemorrágico. Los neutrófilos, mostraron valores medios de 2,90 y 3,17 entre los pacientes con dengue y dengue hemorrágico, respectivamente. Al 5to día de la enfermedad los WBC pueden encontrarse en 3.30 en los que tienen fuga y 4.05 en los que no presentan fuga.⁹⁹

En un estudio en Tailandia el dengue tuvo recuento de glóbulos blancos más bajo del día 1 al día 10, mayor cantidad de monocitos en los días 1–4, mayor porcentaje de linfocitos atípicos (AL) en los días 5–9 y mayor porcentaje de eosinófilos en los días 9-10.¹⁰⁰ Las manifestaciones clínicas del dengue grave tienen un % de AL significativamente mayor en comparación con el dengue sin signos de alarma.¹⁰¹

En la infección por COVID-19 la anomalía hematológica mejor reconocida es la linfopenia, se observa hasta en el 85 % de los casos graves, comúnmente se considera una respuesta inmunológica deficiente a la infección viral. El recuento de linfocitos en pacientes con COVID-19 grave es significativamente más bajo.

Los recuentos bajos de leucocitos y neutrófilos son marcadores de infección por COVID-19, pero, en contraste, los recuentos más altos indican COVID-19 progresivo. La neutrofilia, se correlaciona con el estado hiperinflamatorio y la tormenta de citocinas. Una minoría de pacientes presenta leucocitosis, apoyada por neutrofilia, relacionada con un curso más severo de la enfermedad. A medida que avanza el COVID-19, los neutrófilos circulantes aumentan progresivamente; la neutrofilia se ha identificado como un marcador de enfermedad respiratoria grave y un mal resultado. Se ha encontrado un aumento en el recuento de neutrófilos del día 7 al día 9 después del inicio de los síntomas.¹⁰²

Los recuentos de neutrófilos y plaquetas pueden ser significativamente más altos en pacientes con COVID-19 que en pacientes con Dengue. La trombocitopenia es más prevalente (12% frente a 4%) en pacientes con COVID-19 en comparación con



la trombocitosis.¹⁰³ Algunos pacientes experimentan alteraciones en la coagulación lo que provocan eventos tromboembólicos graves¹⁰⁴. Por el contrario, una mayor proporción de pacientes infectados por dengue desarrollan trombocitopenia. Uno de los marcadores predictivos del dengue es la leucopenia y la trombocitopenia (≤ 100.000 células / mm^3).¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ La trombocitopenia de moderada a grave es común durante la fase crítica y se pueden observar recuentos nadir de plaquetas ≤ 20.000 células / mm^3 , con un nivel de hematocrito alto o en aumento (≥ 20 por ciento del valor inicial), seguidos de una rápida mejora durante la fase de recuperación.¹⁰⁷

Durante la fase febril aguda, los niveles de hemoglobina oscilaron entre 9,5 y 18,8 mg/dl, con valores promedio de 13,61 y 14,07, para dengue y dengue hemorrágico respectivamente.⁹⁹ En un estudio en Tailandia el dengue tuvo hemoglobina y hematocrito más altos del día 3 al día 10.¹⁰⁰ Varios estudios han informado niveles más bajos de hemoglobina y anemia en el COVID-19 por desnaturalización de la Hb, lo que puede contribuir al desarrollo de la hipoxia, la anemia podría estar relacionada con el dismetabolismo de la homeostasis del hierro. El COVID-19 también provoca cambios significativos en el tamaño y la rigidez de los glóbulos rojos; se ha registrado una disminución en el nivel de hematocrito y un aumento de la amplitud de los glóbulos rojos.¹⁰⁴

En cuanto a otros parámetros de laboratorio del dengue el 74,2% de los pacientes con dengue se encuentra daño hepático en forma de transaminasas elevadas¹⁰⁸, los niveles séricos de aspartato transaminasa (AST) suelen presentar elevaciones modestas (de 2 a 5 veces el límite superior de los valores normales). Las enzimas hepáticas elevadas son frecuentes en la fase febril.¹⁰⁵ Hallazgos comunes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyen así mismo niveles elevados de aminotransaminasas, niveles elevados de lactato deshidrogenasa, además de marcadores inflamatorios elevados (PCR, VSG), procalcitonina y anomalías en las pruebas de coagulación.^{83, 109}

La NLR (proporción neutrófilo / linfocito) se usa como un marcador de respuesta inmunitaria. Refleja la relación dinámica o el equilibrio entre la respuesta inmunitaria celular innato y adaptativa, y es un excelente marcador de inflamación durante la



enfermedad. El rango normal se encuentra entre 1 y 2, los valores superiores a 3,0 e inferiores a 0,7 en adultos son patológicos. El NLR entre 2,3 y 3,0 puede servir como advertencia temprana de un estado o proceso patológico. ¹¹⁰ Además, el INL medio fue significativamente mayor en hombres que en mujeres y en sujetos mayores de 85 años. ¹¹¹

El NLR suele ser significativamente más alto en pacientes con COVID-19 que en pacientes con Dengue, se considera un marcador de la gravedad de la neumonía por COVID-19. La NLR se puede utilizar como una señal de advertencia temprana para el deterioro de la infección grave por COVID-19.

El NLR medio muestra una tendencia ascendente desde 1,92 en pacientes asintomáticos a 2,08 en pacientes leves, 4,79 en moderados y 9,9 en pacientes graves, lo que significa una asociación positiva entre NLR y gravedad de la enfermedad en nuestra muestra. ¹¹²

Se ha sugerido la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR), como un nuevo marcador inflamatorio, que predice la gravedad y un peor pronóstico de los pacientes con COVID-19, puesto que los altos niveles de PLR al ingreso se han asociado con casos graves de COVID-19. ¹¹³ Los valores normales en una Cohorte en Tabari fueron de $117,05 \pm 47,73$. ¹¹⁴

Las modalidades de imágenes en la infección por DENV para la detección de la pérdida de plasma incluyen la ecografía (del tórax y el abdomen) y la radiografía de tórax. En un estudio que incluyó a 158 pacientes con sospecha de dengue hemorrágico en Tailandia, la ecografía en el momento de la defervescencia fue útil para la detección de derrame pleural y líquido peritoneal; La radiografía de tórax en decúbito lateral derecho también es útil para la detección de derrame pleural. La fuga de plasma se detectó mediante ecografía tan pronto como tres días después del inicio de la fiebre; Los derrames pleurales se observaron con más frecuencia que la ascitis. ^{115, 116} Con respecto a los hallazgos en la radiografía de tórax en pacientes con COVID-19 pueden ser normales en una enfermedad temprana o leve. En un estudio retrospectivo de 64 pacientes en Hong Kong con COVID-19 documentado, el 20% no presentó anomalías en la radiografía de tórax en ningún



momento durante la enfermedad. Los hallazgos radiográficos anormales comunes fueron consolidación y opacidades en vidrio deslustrado, con distribuciones bilaterales, periféricas y de la zona pulmonar inferior; la afectación pulmonar aumentó durante el curso de la enfermedad, con un pico de gravedad a los 10 a 12 días después del inicio de los síntomas. ¹¹⁷



8 MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Tipo de estudio:

Observacional de corte transversal analítico.

8.2 Área de estudio:

El departamento de León, está ubicado en la región del pacífico de Nicaragua, en el occidente del país. Su cabecera departamental es León. Tiene una extensión territorial de 5 138.03 km². Es uno de los departamentos más productivos. Se encuentra a 92 kilómetros de la ciudad de Managua.

Con una población total de 423,012 habitantes (según los datos de INIDE 2020) distribuidos en 10 municipios. De la población total, el 51% son mujeres y el 49% hombres. El 64% de la población vive en la zona urbana y el 36% en el área rural. El 33.2% tiene menos de 20 años y el 54.6% tiene entre 20 y 59 años.¹¹⁸



La economía tradicional del departamento está basada en el sector servicios y agropecuario. El departamento de León se destaca por su actividad agrícola, principalmente el cultivo de granos básicos, maní, ajonjolí, sorgo, yuca, plátano y caña de azúcar. La ganadería es la segunda actividad económica.¹¹⁹

La ciudad de León se caracteriza por acoger estudiantes universitarios de todo el país en aproximadamente 8 universidades.¹²⁰ Para el 2020 hubo una matrícula inicial de 50,797 niños de educación primaria y 33,462 de educación secundaria.



Ese mismo año la UNAN-León tuvo una matrícula de 33,750 en las diferentes carreras y modalidades que oferta.

En cuanto a los servicios del sistema de salud público del SILAIS León, existen 12 Centros de Salud Familiar y Comunitario, 104 Puestos de Salud Familiar y Comunitario, y un Hospital primario, los cuales brindan un servicio de atención primaria, y por último un Hospital Departamental que brinda un servicio de atención secundaria además de ser un Hospital de Referencia Nacional. ¹¹⁸

8.3 Población de estudio:

La población de este estudio consistió en 100 pacientes reclutados que buscaron atención médica en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, el departamento de emergencias del Centro de salud Perla María Norori y el Centro de salud Félix Pedro Picado, que se presentaron con un cuadro clínico compatible con síndrome febril agudo, sin un origen aparente (P/E, absceso glúteo, infección del tracto urinario), ya sea un caso sospechoso de Dengue, de COVID-19, u ambas patologías, quienes consientan la toma de muestras para la confirmación por pruebas diagnósticas específicas.

8.4 Muestra y Muestreo

Nuestra muestra constituyó el 100% de la población. Incluimos dos grupos diferentes de pacientes: pacientes con dengue y pacientes con COVID-19, fue de 50 pacientes con diagnóstico de Dengue (entre el 7 de enero al 29 abril del año 2019) y 50 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (entre el 13 de mayo al 8 de septiembre del año 2021) para un total de 100 personas. Se utilizaron diferentes marcos de tiempo debido a que no se pudieron encontrar casos de dengue positivo durante el primer brote de COVID-19 en 2020. Hubo una disminución drástica en la actividad de dengue en un periodo posterior a la epidemia importante del 2019, por lo cual se optó por incluir pacientes cuyas muestras se recolectaron en un periodo pre-pandémico, con el fin de cumplir los objetivos de nuestro estudio.

Utilizamos un muestreo no probabilístico por conveniencia. Todos los pacientes con Dengue tenían diagnóstico confirmado por RT – qPCR, al igual que todos los



pacientes con COVID-19 tenían diagnóstico confirmado por RT – qPCR. La selección de síntomas se realizó con base en las Directrices de la OMS para el dengue y las descripciones previamente reportadas en la literatura para COVID-19.

- ***Criterios de inclusión:*** Paciente mayor o igual a un año, con fiebre documentada o activa (>38°C) menor de 7 días, sin cirugías en los 7 días previos, que resida en el departamento de León.
- ***Criterios de exclusión:*** Paciente con incapacidad física, mental o emocional para dar su consentimiento o paciente con alteración hematológica que impida la toma de la muestra y pacientes con fiebre mayor de 7 días.

8.5 Fuente de información:

Secundaria: La información relacionada con las características clínico / epidemiológicas, el examen físico y resultados de laboratorio, fueron tomadas de los expedientes clínicos de los pacientes, que fueron proporcionados por el proyecto AFI del departamento de microbiología de la UNAN-León.

8.6 Instrumento de recolección de datos:

- ***Cuestionario clínico/epidemiológico:*** Se utilizó un cuestionario estandarizado en el cual se encontraban datos epidemiológicos como edad, sexo, procedencia, escolaridad, trabajo, la historia actual de la enfermedad (cuando, donde y en qué condiciones iniciaron las manifestaciones clínicas, así como cuales son cada una de estas y el tiempo de evolución), y cuáles son las fuentes de agua. Tanto para sospecha de Dengue como de COVID-19, si ha estado en contacto con pacientes con un cuadro clínico similar, si algún familiar ha presentado los mismos síntomas (cuando y en qué circunstancias de aparición) y los antecedentes personales patológicos de todos los pacientes del estudio.
- ***Recolección de muestras biológicas:*** Muestras de sangre por punción venosa, muestras de orina, saliva y/o hisopado nasofaríngeo (cuando esté disponible).



8.7 Procedimiento de Recolección de datos:

8.7.1 Procedimientos para la recolección del consentimiento informado y la Información clínico/epidemiológica:

En primera instancia, se realizó un tamizaje a los pacientes que acudieron con características clínicas compatibles con síndrome febril agudo, este consiste, en un documento estandarizado, que pretende recoger información relevante (P/E fiebre mayor de 38 grados documentada o activa, días de evolución, uso de antipiréticos, tiempo de ingreso en la UAF, edad mayor de un año, procedencia, cirugías en los 7 días previos, etc.) para decidir preliminarmente y de manera rápida, quienes son candidatos a participar en el estudio. En caso de cumplir con los criterios de inclusión, se procedió a preguntar si deseaban participar en el estudio, además de proveerles el formulario de información, consentimiento y autorización de privacidad para participantes en proyecto de investigación (casos) estandarizado del estudio Acute Fever Infection de la UNAN-León – UNC-Chapel Hill / DUKE University y en caso de que acceda, luego de explicarle verbalmente los riesgos y beneficios potenciales de su participación, se procedió a obtener su firma por escrito o en su defecto su huella digital en individuos mayores de 18 años o firma/huella digital del padre/tutor legal para menores (1-17 años), así como la firma de la persona que obtiene el consentimiento. Una vez obtenidos estos permisos, se procede a llenar el formulario clínico/epidemiológico estandarizado (UNAN-León–Chapel Hill y DUKE–Estudio de fiebre) antes descrito, previo a la recolección de las muestras biológicas.

8.7.2 Recolección de muestras biológicas:

Muestra de sangre

Un flebotomista experimentado tomó muestras de sangre. Se colocó un torniquete o banda elástica alrededor del brazo del examinado para restringir el flujo sanguíneo venoso, el sitio de punción se limpió previamente con solución antiséptica. Se tomó de una vena del brazo aproximadamente 10 a 40 ml: Para los participantes de 1 a 4 años de edad se les tomó cerca de 10 ml, para los participantes de 5 a 9 años de



edad, cerca de 20 ml, para los participantes de 10 a 15 años de edad, 20 ml y para los mayores de 15 años, 40 ml aproximadamente. Inmediatamente después de la toma de la muestra el tubo con la muestra de sangre se rotuló utilizando el mismo código que fue asignado al cuestionario del participante. Se refrigeraron a 4 grados Celsius, para luego ser procesadas en el laboratorio de Microbiología del Campus Médico de la UNAN-León.

Muestra de orina

A cada participante se le entregaba un frasco estéril con capacidad de 50cc para recolectar la muestra de orina. Se le indicaba las medidas adecuadas a seguir como lavarse las manos con agua y jabón, enjuagarse y secarse, que abriera el paquete de recolección, sin tocar el interior o el borde de la taza, retraiga el prepucio si está presente, limpie la abertura urinaria del pene en caso de que sea hombre, comenzando por el centro y trabajando hacia afuera, en caso de que sea mujer, que limpie los labios mayores, y los alrededores del meato urinario, se le indica que quite la tapa con cuidado del recipiente de recolección, dejando que los primeros 20-25 ml pasen al inodoro, luego colocar la taza en el chorro de orina hasta que el recipiente esté lleno entre la mitad y dos tercios. El recipiente debe transportarse rotulado según el código del paciente a 4 ° C para ser procesado. El uroanálisis consiste en un examen de las características físicas, químicas y microscópicas de la muestra. El examen físico consiste en la observación del color, aspecto. Para el examen químico se utilizó cintas colorimétricas (dipsticks), las cuales se sumergieron en la muestra de orina. El reactivo presente en la cinta reactiva presenta cambios progresivos de color después de un intervalo de tiempo especificado por el fabricante (1 minuto). Los resultados se compararon con una carta de referencia, que provee el fabricante de las cintas adosado al tubo contenedor de las mismas. La cinta mide densidad urinaria, pH, leucocitos, nitritos, proteína, glucosa, cuerpos cetónicos, urobilinógeno, bilirrubina y sangre. Se realizó un examen microscópico usando 10 mL de la muestra de orina previamente centrifugada. Una gota del sedimento obtenido se colocó en una lámina portaobjeto



para examinar células epiteliales, leucocitos, eritrocitos, cilindros, cristales y otros.

121-124

Recolección de muestras nasofaríngeas (NP) y recolección de saliva

Se procedió a realizar el hisopado utilizando el equipo de protección adecuado (careta, gorro) y los materiales necesarios (hisopo, guantes no estériles, tubos de muestras), utilizando solo hisopos de fibra sintética con varillas de plástico o alambre delgadas que hayan sido diseñadas para tomar muestras de la mucosa nasofaríngea. Se inclinaba la cabeza del paciente hacia atrás 70 grados. Insertando suave y lentamente un hisopo de punta con un eje flexible (alambre o plástico) a través de la fosa nasal paralela al paladar (no hacia arriba) hasta que encuentre resistencia o la distancia sea equivalente a la de la oreja a la fosa nasal del paciente, lo que indica contacto con la nasofaringe, frotando y enrollando suavemente el hisopo y dejando durante algunos segundos, luego se procedía a retirar lentamente el hisopo mientras se giraba. Las muestras se podían recolectar de ambos lados usando el mismo hisopo. Se colocaba el hisopo, con la punta primero, en el tubo de transporte proporcionado. Para la muestra de saliva, se recogía de 1 a 5 ml de saliva en un recipiente estéril con tapón de rosca a prueba de fugas. No se requería de conservante. Se etiquetaba las muestras respiratorias según el código del paciente, y almacenaba a 2-8 ° C después de la recolección se guardaba lo más pronto posible en las instalaciones del departamento de Microbiología del campus médico. Por la demora en el envío de las muestras, se debía almacenar las muestras a -70 ° C o menos. ¹²⁵

8.7.3 Métodos diagnósticos

Recolección de las muestras.

Se recolectaron muestras de sangre con EDTA, y sin aditivos, en la etapa aguda y convaleciente de la enfermedad, estas fueron refrigeradas a 4°C. Posteriormente se trasladaron al Laboratorio de Microbiología de la UNAN-León donde se almacenaron a -20°C hasta ser analizadas.



Extracción de ARN viral.

Protocolo de purificación del ARN viral según el método de QIAamp.

El ARN viral fue extraído de las muestras de sangre y suero, utilizando el kit QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA) siguiendo las especificaciones del fabricante. Se tomaron 140 µl de suero y se mezclaron con una solución que contiene sales caotrópicas que favorecen la unión de los ácidos nucleicos a la superficie de las partículas de vidrio (Binding Buffer). Luego se realizaron dos pasos de lavado (Wash Buffer) que permiten remover sales, proteínas y otras impurezas. Finalmente, los ácidos nucleicos fueron eluidos con un buffer que contiene agua libre de nucleasas y concentraciones bajas de sal. Un total de 60 µl de ARN aislado fue obtenido y guardado a - 20°C hasta su posterior análisis.

RT-qPCR para detección de SARS-CoV-2.

Se realizó extracción de ARN viral a partir de 140 µl de la solución que contiene el hisopo nasofaríngeo (NP) utilizando el mini kit de ARN viral QIAamp. El ARN viral purificado se analizó mediante RT-qPCR para el cribado del SARS-CoV-2 mediante el uso de cebadores y sondas Sarbeco-E descritos en el ensayo Charité. La qPCR RT9 se realizó con el kit AgPath-ID OneStep RT-PCR utilizando un Light Cycler®96. Una muestra se consideró positiva si el valor del umbral del ciclo (Ct) era ≤ 36 . Las muestras de NP de pacientes diagnosticados solo por serología se volvería a examinar con cebadores y sondas descritos por Smyrlaki y colaboradores, Ct ≤ 36 .

Reacción en Cadena de la Polimerasa de transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR) para detección de Dengue.

El screening del virus del Dengue fue realizado usando el protocolo descrito por el CDC de Estados Unidos (Triplex real-time RT-PCR). En síntesis, se tomaron 5 µl de ARN y se mezclaron con 12.5 del buffer 2X Reaction Mix de la mezcla de PCR SuperScript™ III Platinum™ One-Step qRT-PCR Kit más 1 µl de la SuperScript™ III/Platinum™ Taq Mix y 0.5 µl de cada uno de los primers (Dengue, Zika, Chikungunya) para un volumen final de 20 µl para cada reacción. Para el PCR en Tiempo Real se utilizó el equipo Bio-Rad y el programa de termociclado fue el



siguiente: 50°C en 30 min, 95°C en 2 minutos, luego 45 ciclos de; 95°C por 15 seg. Una muestra fue considerada positiva si el umbral del ciclo (valor de ct) era menor de 38. ¹²⁶

8.8 Plan de análisis:

Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartílico o media y desviación estándar. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Las variables continuas se compararon mediante la prueba T de Student o prueba U de Mann-Whitney si no se distribuían normalmente. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y la significación estadística se tomó como $P < 0,05$.

Se ajustaron modelos de regresión logística binaria para identificar los predictores independientes de dengue comparándolo con los pacientes con COVID-19. En el primer paso, ajustamos un modelo de regresión logística binaria completo con todas las variables significativas identificadas mediante análisis bivariado. A partir de estas covariables, utilizamos un procedimiento de selección paso a paso hacia atrás para descartar las variables confusoras. Tomamos en cuenta indicadores de bondad de ajuste que permitieron valorar si los modelos eran correctos. Se tomó en cuenta que el Chi Cuadrado de ómnibus fuera significativo, R2 de Cox y Snell o la de Nagelkerke debía ser alta, Hosmer-Lemeshow debió ser no significativa. En la tabla de clasificación el porcentaje global era aceptable mayor de 50% al 70% y los errores estándar de los coeficientes debían ser pequeños. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS, versión 27.0 (SPSS inc., Chicago, IL, EE. UU.) Para Windows®.



8.9 Operacionalización de variables:

Variable	Definición operacional	Indicador	Escala
Edad	Tiempo que ha vivido hasta el momento de la encuesta.	Documentos de identidad, o referencia del paciente o tutor.	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 18 años • 19 a 40 años • ≥41 años a más
Sexo	Género del participante.	Observando y escuchando a la persona, preguntando a los padres, comprobando con documentos de identidad o tarjeta de control de crecimiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino
Residencia	Ciudad o comunidad donde habita actualmente.	Mediante la encuesta o cédula de identidad.	<ul style="list-style-type: none"> • Rural • Urbano
Escolaridad	Nivel académico de mayor.	Mediante la encuesta.	<ul style="list-style-type: none"> • Iltrado • Primaria • Secundaria • Universidad
Ocupación	Labor que desempeña y que genera la	Mediante la encuesta	<ul style="list-style-type: none"> • Ama de Casa • Estudiante • Obrero • Agricultor



	base de sustento o que pueda representar un factor de riesgo para cierta enfermedad.			<ul style="list-style-type: none"> • Comerciante • Otros
Diagnóstico de Dengue	Es el análisis que se realizará según los criterios establecidos por OMS/MINSA.	Expediente Clínico	Diagnóstico Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Náuseas/Vómitos • Cefalea • Dolor retroorbitario • Mialgia • Artralgia • Rash • Dolor abdominal • Letargia • Sangrado activo de mucosas • Taquicardia • Hipotensión
			Diagnóstico de Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia • Aumento progresivo del Hematocrito • Trombocitopenia
				<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Tos seca/productiva • Disnea



Diagnóstico de COVID-19	Es el análisis que se realizará según los criterios establecidos por OMS/MINSA.	Expediente Clínico	Diagnóstico Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Mialgias/fatiga muscular • Cefalea • Dolor de garganta • Hemoptisis • Rinorrea • Diarrea • Dolor torácico • Náuseas/ vómitos • Anosmia • Ageusia
			Diagnóstico de Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrofilia • Neutropenia • Trombocitopenia • Leucopenia

8.10 Consideraciones éticas:

En el presente estudio, se consideraron los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM). Se obtuvo consentimiento por escrito para participar en el estudio de todos los participantes adultos (≥ 18 años) y los padres/tutores de participantes menores (< 18 años). Los nombres de los participantes fueron codificados, los datos se anonimaron, no fueron difundidos, solo fueron utilizados para fines educativos y de investigación y permanecen guardados bajo llave en las oficinas del proyecto Infecciones Febriles Agudas en el Campus Médico. Adicionalmente, para participar en el estudio de Infecciones Febriles Agudas, completamos el curso de Buenas Prácticas Clínicas de NIDA Clinical Trial Networks el 9 de Febrero de 2022. Esta información puede ser corroborada en el apartado de anexos.



9 RESULTADOS

Tabla 1. Correlación entre las características epidemiológicas y sociodemográficas y la infección por Virus del Dengue (7 Enero-29 Abril de 2019) y SARS-CoV-2 (13 Mayo-8 Septiembre de 2021) en pacientes de León, Nicaragua. (N=100)

Características Sociodemográficas y Epidemiológicas				
	Total N= 100	Dengue Agudo Confirmado N= 50 (%)	COVID-19 Agudo Confirmado N=50 (%)	Valor de P
Severidad de la enfermedad				
Leve ^a	56 (56.0)	15 (30.0)	41 (82.0)	<0.001
Moderada ^b	39 (39.0)	35 (70.0)	4 (8.0)	
Grave ^c	5 (5.0)	0 (0.0)	5 (10.0)	
Edad, mediana (RIQ)*	26 (15.2,40.0)	16.5(13.0,27.5)	33.5 (24.5,47.5)	<0.001
Grupos de edad				
≤ 18	33 (33.0)	29 (58.0)	4 (8.0)	<0.001
19-40	42 (42.0)	17 (34.0)	25 (50.0)	
≥ 41	25 (25.0)	4 (8.0)	21 (42.0)	
Genero				
Femenino	54 (54.0)	31 (62.0)	23 (46.0)	0.080
Masculino	46 (46.0)	19 (38.0)	27 (54.0)	
Área de origen				
Rural	16 (16.2)	13 (26.5)	3 (6.0)	0.006
Urbano	83 (83.8)	36 (73.5)	47 (94.0)	
Estado Educativo				
Iltrado	3 (3.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	<0.001
Primaria	17 (17.0)	13 (26.0)	4 (8.0)	
Secundaria	33 (33.0)	27 (54.0)	6 (12.0)	
Universidad	47 (47.0)	8 (16.0)	39 (78.0)	
Ocupación				
Ama de casa	10 (10.0)	6 (12.0)	4 (8.0)	<0.001
Estudiante	40 (40.0)	30 (60.0)	10 (20.0)	
Obrero	4 (4.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	
Agricultor	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	
Comerciante	6 (6.0)	2 (4.0)	4 (8.0)	
Otros	39 (39.0)	8 (16.0)	31 (62.0)	
Exposición a agua fresca (Río/Mar/Piscina)				
Si	18 (18.0)	10 (20.0)	8 (16.0)	0.603
No	82 (82.0)	40 (80.0)	42 (84.0)	



Fuente de Agua				
Pozo	14 (14.0)	12 (24.0)	2 (4.0)	0.004
Potable	86 (86.0)	38 (76.0)	48 (96.0)	

Fuente: Cuestionario clínico y epidemiológico aplicado a pacientes febriles en las principales unidades de atención de León.

^a*Dengue sin signos de alarma o COVID-19 leve (según la OMS y NIH)*

^b*Dengue con signos de alarma o COVID-19 moderado (según la OMS y NIH)*

^c*Dengue grave o COVID-19 grave (según la OMS y NIH)*

^{*}*Rango intercuartil*

[^]*Grupo de referencia vs las demás categorías*

Este estudio comprendió un total de 100 pacientes, 50 con infección por SARS-CoV-2 y 50 con infección por Dengue. El 82% de los pacientes con COVID-19 fueron clasificados como COVID-19 leve, el 8% como COVID-19 moderado y el 10% como COVID-19 grave. El 70% de los pacientes con dengue fueron clasificados como dengue con signos de alarma y el 30% como dengue sin signos de alarma. Entre los pacientes con COVID-19, 2 fallecieron. La mediana de edad entre los pacientes con COVID-19 fue mayor 33.5 (RIQ 24.5, 47.5) en comparación a los pacientes con dengue 16,5 (RIQ 13.0, 27.5) ($p < 0.001$), en los cuales, el estrato de mayor peso fue el de los menores de 18 años (58%). Los hombres (54%) estuvieron más afectados en el grupo de COVID-19, mientras que en el grupo de dengue predominaron las mujeres (62%). Aunque una minoría (16.2%) de la población reportó residencia rural, esta estuvo significativamente asociada a la infección por dengue ($p=0.006$). La mayoría de los participantes tenían una educación universitaria (47%) y esta estuvo asociada a la infección por SARS-CoV-2 ($p < 0.001$). En el grupo de COVID-19 hubo predominio de otras ocupaciones (62%) y en el grupo de dengue, ser estudiante (60%), lo que estuvo fuertemente asociado al mismo ($p < 0.001$). La mayoría de los participantes (86%) tenían una fuente de agua potable para su consumo, sin embargo, el consumo de agua de pozo reportado estuvo fuertemente asociado a la infección por dengue ($p=0.004$)



Tabla 2. Perfil clínico de la infección por Virus del Dengue (7 Enero-29 Abril de 2019) y SARS-CoV-2 (13 Mayo-8 Septiembre de 2021) en pacientes de León, Nicaragua.

(N=100)

Manifestaciones clínicas			
	Dengue Agudo Confirmado N= 50 (%)	COVID-19 Agudo Confirmado N= 50 (%)	Valor de P
Días de enfermedad a la presentación, media (DE)*	3.2±2.0	4.0±2.7	0.243
Días de fiebre, media (DE)*	2.7±1.4	3.8±2.2	0.015
Fiebre	100 (100.0)	100 (100.0)	-
Signos y síntomas			
Cefalea	45 (90.0)	40 (80.0)	0.161
Mialgia	29 (58.0)	27 (54.0)	0.687
Escalofríos	39 (78.0)	27 (54.0)	0.011
Artralgia	41 (82.0)	27 (54.0)	0.003
Vómitos	26 (52.0)	8 (16.0)	<0.001
Dolor Abdominal	27 (54.0)	14 (28.0)	0.008
Rash	9 (18.0)	0 (0.0)	0.003
Disuria	8 (16.0)	3 (6.0)	0.110
Rinorrea	0 (0.0)	31 (62.0)	<0.001
Tos Seca	12 (24.0)	35 (70.0)	<0.001
Tos Productiva	9 (18.0)	15 (30.0)	0.160
Dolor de Garganta	15 (30.0)	30 (60.0)	0.003
Disnea	12 (24.0)	14 (28.0)	0.648
Diarrea	9 (18.0)	20 (40.0)	0.015
Ageusia	0 (0.0)	12 (24.0)	<0.001
Anosmia	0 (0.0)	17 (34.0)	<0.001
Dolor Retro-Orbital	14 (28.0)	25 (50.0)	0.024
Dolor Oído	0 (0.0)	2 (4.0)	0.495



Promedio sintomatología‡	6.86±1.87	8.08±3.17	0.094
-------------------------------------	-----------	-----------	-------

Fuente: Cuestionario clínico y epidemiológico aplicado a pacientes febriles en las principales unidades de atención de León.

**Desviación estándar*

‡ Valor expresado en media (±DE)

La media de días de enfermedad a la presentación fue de 3.2±2.0 y 4.0±2.7 para dengue y COVID-19 respectivamente. La fiebre se presentó en el 100% de los participantes. La media de los días de fiebre a la presentación fue menor en los pacientes con dengue vs los pacientes con COVID-19 (2.7±1.4 vs. 3.8±2.2, $p=0.015$). La cefalea fue similarmente común (90% y 80%) en ambos grupos de participantes, pero los pacientes con dengue tenían más probabilidades de reportar vómitos (52% vs. 16%, $p<0.001$), dolor abdominal (54% vs. 28%, $p=0.008$) y rash (18% vs. 0%, $p=0.003$). Por otro lado, aunque la mayoría de los pacientes con dengue reportaron escalofríos (78% vs. 54%, $p=0.011$) y artralgias (82% vs. 54%, $p=0.003$), no se puede pasar por alto que más de la mitad de los pacientes con COVID-19 también manifestaron estos síntomas. En los pacientes con COVID-19, los datos clínicos predominantes fueron la rinorrea (62% vs. 0%, $p<0.001$), la tos seca (70% vs. 24%, $p<0.001$), el dolor de garganta (60% vs. 30%, $p=0.003$), la diarrea (40% vs. 18%, $p=0.015$), letargia (28% vs. 0%, $p<0.001$) y el dolor retroorbital (50% vs. 28%, $p<0.024$). Asimismo, la anosmia y la ageusia se presentó exclusivamente en los pacientes con COVID-19 (0% vs 24% y 34% respectivamente) y fue estadísticamente significativa en ambos casos ($p<0.001$). Los pacientes con COVID-19 exhibieron en promedio más síntomas que los pacientes con dengue (puntuación de síntomas: 8.08 vs. 6.86) sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo.



Tabla 3. Perfil clínico de la infección por Virus del Dengue (7 Enero-29 Abril de 2019) y SARS-CoV-2 (13 Mayo-8 Septiembre de 2021) en pacientes de León, Nicaragua. (N=100)

Manifestaciones clínicas			
	Dengue Agudo Confirmado N= 50 (%)	COVID-19 Agudo Confirmado N= 50 (%)	Valor de P
Examen Físico			
Inyección conjuntival	8 (16.0)	1 (2.0)	0.031
Inflamación garganta	5 (10.0)	8 (16.0)	0.372
Inflamación oído	4 (8.0)	0 (0.0)	0.117
Linfadenopatía	9 (18.0)	3 (6.0)	0.065
Hepatomegalia	2 (4.0)	0 (0.0)	0.495
Dolor abdominal difuso	5 (10.0)	1 (2.0)	0.204
Rash	10 (20.0)	0 (0.0)	<0.001
Tórax crepitante	0 (0.0)	7 (14.0)	0.012
Tórax roncus	0 (0.0)	4 (8.0)	0.117
Tórax sibilantes	0 (0.0)	2 (4.0)	0.247
Somnolencia	10 (20.0)	0 (0.0)	0.001
	Media (±DE)		Valor de P
Signos Vitales			
Temperatura documentada (N=99)	38.23 ± 0.80	38.45 ± 0.54	0.274
Temperatura en centro asistencial (N=100)	37.37 ± 0.63	37.07 ± 0.89	0.012
Frecuencia respiratoria (N=100)	19.58 ± 2.17	21.68 ± 4.1	0.003
Frecuencia cardiaca (N=100)	89.5 ± 15.10	95.42 ± 14.0	0.083



Presión arterial sistólica (N=98)	105.6 ± 8.12	114.58 ± 12.36	<0.001
Presión arterial diastólica (N=98)	67.8 ± 6.78	74.79 ± 10.91	<0.001
Saturación O₂ (N=50)	N/D ⁺	96.7 ± 3.47	-
IMC Peso(kg)/altura(m²)	22.86 ± 5.72	26.91 ± 4.68	<0.001

Fuente: Cuestionario clínico y epidemiológico aplicado a pacientes febriles en las principales unidades de atención de León.

**Desviación estándar*

**No hay datos disponibles*

Con respecto al examen físico realizado a los participantes, encontramos que la inyección conjuntival (16% vs. 2%, $p=0.031$), el rash (20% vs. 0.0%, $p<0.001$) y mostrar somnolencia a la presentación (20% vs. 0.0%, $p=0.001$) estaba fuertemente asociado a la infección por dengue. Los hallazgos patológicos a la auscultación del tórax se encontraron exclusivamente en los pacientes con COVID-19, pero solo la auscultación de crépitos fue estadísticamente significativa (14% vs. 0%, $p=0.012$). No hubo diferencias importantes en la media de temperatura documentada antes del ingreso en los pacientes con dengue (38.23 ± 0.80) y COVID-19 (38.45 ± 0.54), sin embargo, la temperatura en el centro asistencial si fue levemente más alta en los pacientes con dengue (media, 37.3 ± 0.6 vs. 37.0 ± 0.8 , $p=0.012$). El tener una mayor frecuencia respiratoria (media 19.5 ± 2.17 vs. 21.6 ± 4.1 , $p=0.003$) estuvo asociada significativamente a la infección por SARS-CoV-2. Además, los pacientes con dengue, tendían a presentarse tanto, con una menor presión arterial sistólica (media, 105.6 ± 8.1 vs. 114.5 ± 12.3 , $p < 0.001$) como con una menor presión arterial diastólica (media, 67.8 ± 6.7 vs. 74.7 ± 10.9 , $p < 0.001$) y estos hallazgos fueron igualmente significativos. En referencia a la saturación de oxígeno, solo fue valorado en los pacientes con COVID-19 y la media a la presentación fue $96.7\% \pm 3.4$, de igual forma estos pacientes tendían a presentarse con un mayor IMC (media, 22.8 ± 5.7 vs. 26.9 ± 4.6 , $p < 0.001$).



Tabla 4. Correlación entre los parámetros de laboratorio y la infección por Virus del Dengue (7 Enero-29 Abril de 2019) y SARS-CoV-2 (13 Mayo-8 Septiembre de 2021) en pacientes de León, Nicaragua. (N=100)

Parámetros de laboratorio[^]			
	Dengue Agudo Confirmado	COVID-19 Agudo Confirmado	Valor de P
Conteo total de glóbulos blancos por μl (N=93)	5,150 (3,500-7,700)	5,500 (4,200-7,300)	0.663
Neutrófilos por μl (N=93)	3,303 (2,531-5,510)	3,231 (2,286-4,993)	0.517
Linfocitos por μl (N=90)	854 (595-2,273)	1,752 (1,392-2,344)	0.002
Monocitos por μl (N=54)	298 (144-470)	158 (81-362)	0.130
Basófilos por μl (N=34)	30 (19-66)	53 (34-84)	0.089
Eosinófilos por μl (N=52)	52 (11-113)	81 (55-177)	0.029
Plaquetas por μl (N=93)	182,000 (122,000-252,000)	221,000 (169,000-257,000)	0.161
Glóbulos rojos por μl (N=70)	4,280,000 (4,250,000-4,472,500)	4,685,000 (4,367,500-4,955,000)	0.003
Hematocrito (%) (N=93)	38.4 (35.4-40.1)	39.2 (37.2-42.1)	0.161
Hemoglobina (g/dl) (N=93)	12.9 \pm 1.48	14.2 \pm 4.2	0.006
NLR[†]	2.70 (1.5-5.6)	1.78 (1.2-2.9)	0.002
PLR[‡]	154.94 (108.7-254.9)	114.72 (88.2-174.3)	0.015
Leucopenia <4,500	20 (46.5)	17 (34.0)	0.219



Linfopenia <1,000	24 (58.5)	4 (8.2)	<0.001
Trombocitopenia <150,000/uL	16 (37.2)	5 (10.0)	0.002
Parámetros anormales en la orina[#] (N=70)	8 (11.4)	5 (7.14)	0.165
PCR^a (N=13)	N/D ⁺	24 (12-72)	-

Fuente: Cuestionario clínico y epidemiológico aplicado a pacientes febriles en las principales unidades de atención de León.

^Estos parámetros pueden estar expresados en media (\pm DE), mediana (RIQ) o valores absolutos y porcentajes (%)

**La presencia de nitritos, leucocitos y bacterias fue considerado anormal*

†NLR (Índice neutrófilo-linfocito)

‡PLR (Índice plaqueta-linfocito)

^aPCR (proteína c reactiva)

⁺No hay datos disponibles

Los parámetros de laboratorio de los pacientes con dengue y COVID-19 se muestran en la Tabla 4. El conteo total de glóbulos blancos fue un poco más alto en los pacientes con COVID-19, pero en general, no mostró diferencias significativas (mediana, 5,150 vs. 5,500, $p=0.663$). Los pacientes con COVID-19 tendían a presentarse con conteos más altos de linfocitos (mediana, 1,752 vs. 854, $p=0.002$) y eosinófilos (mediana, 81 vs. 52, $p=0.029$). Tanto los glóbulos rojos (mediana 4,685,000 vs. 4,280,000, $p=0.003$) como la hemoglobina (media, 14.2 ± 4.2 vs. 12.9 ± 1.48 , $p=0.006$) se encontraban en promedio, más disminuidos en los pacientes con dengue en comparación a los pacientes con COVID-19. En cuanto a los índices de leucocitos, el índice neutrófilo-linfocito (mediana, 2.70 vs. 1.78, $p=0.002$) y el índice plaqueta-linfocito (mediana, 154.94 vs. 114.72, $p=0.015$) estuvieron significativamente más altos en los pacientes con dengue, así mismo, estos pacientes tendían a presentarse más frecuentemente con linfopenia (46.5% vs. 8.2%, $p<0.001$) y trombocitopenia (37.2% vs. 10.0%, $p=0.002$)



Tabla 5. Comparación de edad y valores de pruebas de laboratorio al ingreso entre pacientes con dengue (7 Enero-29 Abril de 2019) y COVID-19 (13 Mayo-8 Septiembre de 2021) por severidad, León, Nicaragua. (N=100)

Parámetros de laboratorio						
	Dengue sin signos de alarma y COVID-19 leve [^] (N=56)			Dengue con signos de alarma, Dengue grave y COVID-19 moderado y grave [^] (N=44)		
	Dengue (N=15)	COVID-19 (N=41)	p	Dengue (N=35)	COVID-19 (N=9)	p
Edad del participante	22 (13-29)	32 (23-44)	0.002	16 (13-26)	55 (33-69)	<0.001
CTGB* por µl	6,500 (4,500-10,725)	5,500 (3,900-7,300)	0.138	4,100 (3,460-7,022)	5,900 (4,500-9,925)	0.067
Neutrófilos por µl	4,725 (3,133-8,893)	3,139 (1,706-4,821)	0.056	3,046 (2,143-5,368)	3,658 (2,799-7,835)	0.162
Linfocitos por µl	854 (446-2,871)	1,684 (1,386-2,508)	0.207	856 (606-2,007)	1,888 (1,410-2122)	0.032
Plaquetas por µl	215,100 (151,500-307,500)	224,000 (173,000-258,500)	0.468	166,500 (111,500-233,000)	192,000 (165,000-256,000)	0.200
NLR	4.26 (1.67-11.33)	1.75 (1.15-2.74)	0.006	2.66 (1.57-4.91)	2.46 (1.6-3.9)	0.750
PLR	199.0 (116.8-406.5)	115.8 (87.7-169.1)	0.018	138.3 (92.4-252.7)	101.6 (88.3-190.1)	0.203

Fuente: Cuestionario clínico y epidemiológico aplicado a pacientes febriles en las principales unidades de atención de León.

[^]Según las definiciones de la OMS y los Institutos Nacionales de Salud.

*Conteo total de glóbulos blancos.



En la tabla 5, se presenta una comparación entre la edad y los parámetros de laboratorio en ambos grupos estratificados por severidad. La mediana de edad fue significativamente mayor en los pacientes con COVID-19 tanto en la enfermedad leve (mediana, 22 vs.32, $p=0.002$) como la no leve (mediana, 16 vs. 55, $p<0.001$) mostrándose una diferencia más marcada en el grupo de enfermedad no leve; así mismo, en este grupo, el 50% de los pacientes con dengue tenían valores de leucocitos menores a 4,100 células por μl [RIQ 3,460-7,022]. Se mantuvo una diferencia estadísticamente significativa en el conteo de linfocitos (mediana, 856 vs. 1,888, $p=0.032$) con valores igualmente más altos en los pacientes con COVID-19. Al hacer el análisis de los índices de linfocitos, tanto el índice neutrófilo-linfocito como el índice plaqueta-linfocito mantuvieron valores mayores en los pacientes con dengue, pero solo fueron estadísticamente significativos ($p=0.006$ y $p=0.018$, respectivamente) en los pacientes con enfermedad leve.



Tablan 6. Análisis multivariado para distinguir dengue agudo vs. COVID-19, en pacientes con síndrome febril, León, Nicaragua. (N=100)

	Modelo multivariable I ^a			Modelo multivariable II ^b		
	ORa [^]	IC (95%) ⁺	p	ORa [^]	IC (95%) ⁺	p
Edad ≤ 18 años	25.46	4.21-153.78	<0.001	10.18	1.33-77.87	0.025
Vómitos	8.53	1.44-50.43	0.018	9.14	1.23-67.89	0.031
Dolor Abdominal	2.58	0.36-18.17	0.339	2.66	0.43-16.40	0.291
Tos Seca	0.13	0.03-0.64	0.012	0.17	0.02-1.07	0.060
Artralgias	5.52	0.90-33.67	0.064	-	-	-
Escalofríos	5.93	1.06-33.17	0.043	-	-	-
Linfopenia	-	-	-	12.00	1.81-79.45	0.010
Trombocitopenia	-	-	-	1.03	0.07-13.97	0.979

^aInclusión de características epidemiológicas y clínicas estadísticamente significativas en el análisis bivariado (R^2 de Nagelkerke=0.764; Test Hosmer-Lemeshow, $p=0.672$)

^bInclusión de características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio estadísticamente significativas en el análisis bivariado (R^2 de Nagelkerke=0.747; Test Hosmer-Lemeshow, $p=0.086$)

[^]Odds ratio ajustado

⁺Intervalo de confianza (95%)

En la tabla 6, se muestran dos modelos en los que se realizó regresión logística binaria a variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado. El primer modelo multivariable, en el que se incluyeron características epidemiológicas y clínicas, identificó que la edad menor o igual a 18 años (ORa 25.4 [IC95% 4.21-153.7] $p<0.001$), los escalofríos (ORa 5.9 [IC95%1.06-33.1], $p=0.043$), los vómitos (ORa 8.5 [IC95% 1.44-50.4] $p=0.018$) y el no presentar tos seca (ORa 0.13 [IC95% 0.03-0.64] $p=0.012$) fueron predictores independientes de dengue. En un segundo modelo multivariable final, en el que se incluyeron adicionalmente las variables de laboratorio, linfopenia y trombocitopenia; se identificó de manera similar que, la edad menor o igual a 18 años (ORa 10.18 [IC95% 1.33-77.8] $p=0.025$) así como los vómitos (ORa 9.14 [IC95% 1.23-67.89] $p=0.031$) y la linfopenia (ORa 12.0 [IC95% 1.81-79.4] $p=0.045$) estuvieron independientemente asociados a la infección por dengue. Ambos modelos resultaron significativos y se consideraron



bastante aceptables. El primero modelo clasificó correctamente el 89.9% de los casos, sin embargo, el segundo modelo, fue un poco más allá, y clasificó correctamente un 92.2% de los casos.



10 DISCUSIÓN

El presente estudio fue diseñado para establecer pautas sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas y de laboratorio útiles en la diferenciación inicial de dengue y COVID-19 en pacientes con síndrome febril que se presentaron a las principales unidades de salud en la fase aguda de la enfermedad. Este es el primer estudio planteado en este contexto, con el propósito final de realizar diagnósticos tempranos, clasificación acertada, establecimiento de un manejo oportuno, así como mantener la vigilancia eficaz y la contención exitosa de la propagación de la enfermedad en base a parámetros de bajo costo ampliamente disponibles.

De nuestras observaciones, se pueden extraer cuatro hallazgos clave: 1) Los pacientes con dengue, son principalmente más jóvenes; 2) Si bien el perfil clínico de ambas patologías es bastante similar, cada una tiene sus características distintivas que ayudan a la diferenciación inicial; 3) Los parámetros hematológicos son útiles en la fase aguda de la enfermedad y 4) Se pudo crear un modelo de predicción que unificó estas variables.

Encontramos que los pacientes con dengue eran más jóvenes que aquellos con COVID-19 y de manera interesante, al estratificar los casos por gravedad, esta diferencia se amplió aún más en los casos no leves, afectando predominantemente a adultos mayores en COVID-19 y niños mayores en el grupo de Dengue. Estos resultados son consistentes con lo que se ha encontrado en otras poblaciones.^{127,128} Esta bien establecido que la mayoría de los casos de COVID-19 ocurren en la población adulta¹²⁹ y que a medida que aumenta la edad, se espera que la severidad aumente.¹³⁰ Esta importante oposición sociodemográfica es vital a la hora de plantearse diferenciales en pacientes con fiebre indiferenciada.

En nuestro estudio, a pesar de que la residencia rural autoreportada y la fuente de agua de pozo representó una minoría de la población, en contraste con el grupo de COVID-19, estas sí estuvieron fuertemente asociadas a la infección aguda por dengue. Nuestros resultados respaldan la evidencia de observaciones anteriores



similares, como en la cohorte nicaragüense en el área semiurbana y rural en el oeste de Nicaragua²⁵ donde encontraron que el dengue agudo fue más común en adultos que informaron residencia rural y fuente de agua de pozo o río, en comparación con la residencia urbana. Se ha establecido que los principales impulsores de la proliferación y el aumento de la incidencia del dengue son el crecimiento y la alta densidad poblacional en los entornos urbanos¹³¹ y no es diferente para el COVID-19¹³², sin embargo, nuestros resultados arrojan luz a un aspecto claro en la delimitación entre estas patologías, ya que la dinámica del dengue es diferente y en áreas rurales de baja densidad con infraestructura deficiente, la falta de una fuente de agua potable requiere un almacenamiento de agua por conveniencia, proporcionando criaderos para los mosquitos *Aedes*.

Encontramos que los síntomas respiratorios superiores en los primeros días de enfermedad tales como la rinorrea, la tos seca, el dolor de garganta, la anosmia y la ageusia están predominantemente asociados a una infección por SARS-CoV-2 y cuando se presentan, pueden ser fuertes indicativos del mismo. En este sentido, una cohorte en Reunion Island en Francia que comparó el dengue y COVID-19 no grave¹⁵ llegó a una conclusión similar, donde se hizo especial énfasis al alto valor predictivo positivo y especificidad de la anosmia para diferenciar entre estas entidades. Al comparar nuestros grupos de pacientes, la diarrea estaba asociada significativamente a la infección por SARS-CoV-2. Esto respalda la observación de que los síntomas gastrointestinales no son infrecuentes en el COVID-19¹³³.

Una alta proporción de nuestros participantes en ambos grupos manifestaron fiebre, cefalea, mialgias y artralgias durante la infección aguda. A simple vista, estas similitudes podrían generar un dilema a la hora de tomar decisiones de diagnóstico, no obstante, nosotros encontramos que estos síntomas si predominan en los pacientes con dengue y junto con el dolor abdominal intenso, los vómitos, el rash, y los escalofríos, este perfil clínico propio puede ser muy útil al momento de plantearse posibilidades diagnósticas. Sorprendentemente, el dolor retroorbital estuvo asociado al COVID-19 y no al dengue, este hallazgo inesperado ya ha sido reportado previamente en Taiwán y en una cohorte de Francia.^{15, 134}



Establecer diferencias en los parámetros hematológicos es crucial a la hora de valorar el comportamiento de estas patologías. Encontramos que la linfopenia y la trombocitopenia, son más predominantes en los pacientes con dengue, pero no exclusivas. Al realizar la estratificación por severidad, el recuento promedio más bajo de linfocitos en el grupo de dengue, siguió teniendo significancia estadística y los recuentos de leucocitos en los pacientes no clasificados como dengue sin signos de alarma ni COVID-19 leve disminuyeron de forma considerable. Estos hallazgos son consistentes con la literatura.¹³⁵ La leucopenia se considera una señal de advertencia del desarrollo de dengue grave y se ha demostrado que la linfopenia se correlaciona con la gravedad clínica de la enfermedad, la estancia intrahospitalaria y lo mismo puede decirse en la infección por SARS-CoV-2.^{136,137}

La trombocitopenia se asoció fuertemente a infección por dengue en nuestro estudio y en general es común en pacientes críticos sugiriendo disfunción orgánica o descompensación fisiológica. En pacientes con COVID-19, la trombocitopenia es común, se asocia a una mayor mortalidad y tiende a ocurrir más adelante en el curso clínico.¹³⁸ En nuestro grupo de pacientes con COVID-19, se presentó en una menor proporción, estas diferencias pueden explicarse en parte porque el grupo de infectados por SARS-CoV-2 eran esencialmente pacientes con enfermedad leve y en su mayoría se encontraban en las etapas tempranas de la enfermedad.

La relación neutrófilos-linfocitos (NLR) es un parámetro simple que evalúa rápidamente el estado inflamatorio y deja en evidencia la estrecha relación funcional entre las dos caras del sistema inmunitario¹³⁹, junto con el índice plaquetas-linfocitos han demostrado un valor pronóstico en varios tipos de enfermedades, incluidos el COVID-19¹⁴⁰, por lo que fue imperativo valorar si estos índices resultaban útiles en la discriminación entre estas patologías. Para nuestra sorpresa, encontramos que ambos índices leucocitarios se encontraban en proporciones significativamente más elevadas en los pacientes con dengue. Con respecto al índice neutrófilo-linfocito, nuestros hallazgos son contrarios a la mayoría de estudios previos que han sugerido que se encuentran valores más altos en los casos de COVID-19^{127,141} y solo hubo un estudio en Haryana, India, que corrobora nuestros datos¹⁶. El índice-plaqueta



linfocito para la diferenciación entre estas infecciones solo se reportó una vez en Mexico¹⁴¹ y de la misma forma, sus hallazgos son opuestos a los nuestros.

Dado que nuestro estudio se basó en parámetros simples para distinguir el dengue y el COVID-19 en casos de fiebre indiferenciada, los predictores identificados a partir de los modelos de regresión logística multivariable pueden guiar a los médicos de atención primaria para la detección preliminar. Nuestros modelos identificaron que los pacientes menores de 18 años, que se presentaban con escalofríos y vómitos, especialmente en ausencia de tos seca, tenían mayores probabilidades de tener dengue y al incluir los parámetros de laboratorio a la evaluación, tener linfopenia a la presentación, fue un predictor independiente de infección por DENV. Un modelo similar ha sido reportado en la cohorte de Singapur¹⁴², ellos encontraron que los pacientes con tos y un mayor recuento de plaquetas tenían más probabilidades de tener COVID-19, mientras que la cefalea, las artralgias, la erupción cutánea y vómitos/náuseas eran indicativos de dengue, así, nuestros resultados no se alejan mucho de lo encontrado por estos autores.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones y los resultados deben interpretarse en el contexto de un estudio transversal. Primero, los pacientes de nuestro estudio fueron reclutados en 2 periodos diferentes, ya que no fue factible reclutar pacientes con infección por SARS-CoV-2 y dengue durante el brote de COVID-19 en 2020, lo que limitó la posibilidad de ver el comportamiento de ambos virus en conjunto y la capacidad de reportar coinfecciones en nuestra población.

Segundo, debido a las preocupaciones relacionadas con la pandemia de SARS-CoV-2, la capacidad de captar casos de pacientes con enfermedades más graves y complicaciones, no fue posible, y los casos de COVID-19 resultaron predominantemente de manejo ambulatorio. Con respecto a los pacientes con dengue, durante la epidemia de dengue de 2019, si se tuvo mayor acceso intrahospitalario y en general, esto explica la discrepancia en severidad entre ambos grupos. En este sentido, nuestro estudio fue propenso a sesgos de selección y la comparación de casos equivalentes no fue posible.



Con respecto a las fortalezas de nuestro estudio, al analizar las muestras, se utilizó el método RT- qPCR, que se sabe que tiene un rendimiento superior comparado con la serología, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad, lo que aumenta la proporción de positivos verdaderos en nuestros participantes. A pesar de la disparidad temporal entre las muestras, estas fueron procesadas en un mismo centro de investigación clínica en el campus médico bajo los mismos estándares de calidad y lo mismo puede decirse del cuestionario empleado a los pacientes. Por otro lado, tomamos participantes que acudieron a los principales centros de atención médica de la ciudad, por lo que creemos que logramos abarcar una porción más representativa de la población de León. Los sesgos de información se redujeron ya que la información fue obtenida directamente de los pacientes o padres en su defecto y constatadas con los expedientes clínicos.

Todavía quedan muchas cuestiones pertinentes al tema sin resolver y nuestros resultados proporcionan un buen punto de partida para la investigación adicional. Las nuevas preguntas de investigación que pueden formularse podrían incluir, la valoración de los parámetros clínicos y de laboratorio del dengue y del SARS-CoV-2 en el contexto de la co-circulación de ambos en un mismo espacio temporal, así como entre sus distintas cepas, de esta forma, se podría evaluar la prevalencia y el comportamiento en los casos de coinfección, y los cambios en el perfil clínico y de laboratorio en dependencia de las variantes estudiadas. Además, se requieren más estudios que analicen los casos de dengue grave y COVID-19 crítico para saber si los valores de los predictores hematológicos son diferentes, y determinar el papel real que juegan los índices leucocitarios, el nivel de linfocitos y plaquetas en estos pacientes, asimismo, es de relevancia el estudio de PCR y enzimas hepáticas para ver si pueden ser utilizados como parámetros diferenciales.

Este tema merece nuestra atención y tiene implicaciones significativas debido a que vivimos en un área hiperendémica de dengue y todo indica que el SARS-CoV-2 vino para quedarse. Aquí reportamos una opción económica y eficiente para diferenciar entre COVID-19 y dengue, práctica en regiones tropicales de bajos ingresos donde el escenario sindémico es una preocupación de salud importante.



11 CONCLUSIONES

- Los pacientes con dengue son principalmente más jóvenes.
- Los síntomas respiratorios superiores tales como la rinorrea, la tos seca, el dolor de garganta, la anosmia y la ageusia en los primeros días de enfermedad están fuertemente asociados a una infección por SARS-CoV-2.
- La presencia de escalofríos y vómitos, especialmente en ausencia de tos seca, son predictores independientes de infección por DENV.
- El recuento bajo de eosinófilos, la linfopenia y la trombocitopenia son indicativos de dengue y podrían guiar el enfoque diferencial inicial.
- Los índices neutrófilo-linfocito y plaquetas-linfocitos se encuentran más altos en pacientes con dengue.



12 RECOMENDACIONES

➤ **Al Ministerio de Salud y sus autoridades pertinentes:**

- Mantener programas de vigilancia activos para la identificación y el análisis posterior de los casos de coinfección en nuestro entorno, así como para evaluar el comportamiento clínico y de laboratorio del virus del dengue y el SARS-CoV-2 en el contexto de sus diferentes cepas.
- Motivar al personal de salud a la consideración de dengue y COVID-19 como posibles diagnósticos diferenciales en las primeras etapas de la enfermedad, para enfocar el abordaje en los pacientes, así como alentarlos a clasificar adecuadamente en base a estándares internacionales la gravedad de la enfermedad.

➤ **A la Universidad y sus estudiantes:**

- Diseñar estudios con una mayor muestra de pacientes, ajustados por grupos etarios equivalentes, incluida una cohorte de validación para corroborar o no las observaciones formadas en este estudio.

➤ **A los futuros investigadores:**

- Realizar estudios donde se comparen casos de dengue grave y COVID-19 crítico para establecer diferencias de laboratorio que permitan distinguir entre estas infecciones, adicionar la evaluación de los índices leucocitarios NLR y PLR y de biomarcadores potenciales tales como el PCR y las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, para evaluar diferencias.



13 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. 24 de junio 2020, Washington, D.C. OMS.2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013; 496(7446):504-7.
3. Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Update: Arboviruses in the context of COVID-19. 2 July 2021, Washington, D.C. PAHO / WHO. 2021.
4. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 3. World Health Organization. (2020). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330762>
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report, 51. World Health Organization. (2020). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
6. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis. 2020; 20(5):533-534.
7. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 16 November 2021.
8. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2020.
9. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [cited 2021 August 16]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> .
10. Chong ZL, Sekaran SD, et al. Diagnostic accuracy and utility of three dengue diagnostic tests for the diagnosis of acute dengue infection in Malaysia. BMC Infect Dis. 2020;20(1):1–11.



11. Campbell KM, Lin CD, et al. The complex relationship between weather and dengue virus transmission in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 89(6):1066–1080.
12. Henrina J, Putra ICS. Coronavirus Disease of 2019: a Mimicker of Dengue Infection? *SN Compr Clin Med.* 2020; 2(8):1109–1119.
13. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(5):e177.
14. Xiao SY, Wu Y. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol.* 2020; 92(5):464-467.
15. Joubert A, Andry F et al. Distinguishing non severe cases of dengue from covid-19 in the context of co-epidemics: A cohort study in a sars-cov-2 testing center on reunion island. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15 (4):1–13.
16. Bansal H, Kumar V. Diagnostic comparison of biochemical profile in patients with Covid-19, dengue and Acute Febrile illness: Implications for patient management. *Clin Epidemiol Glob Heal.* 2021; 12:100844.
17. Chien-Chih Chen, Ing-Kit Lee, Jien-Wei Liu, et al. "Utility of C-Reactive Protein Levels for Early Prediction of Dengue Severity in Adults", *BioMed Research International.* 2015; Article ID 936062, 6 pages, 2015.
18. Vuong, N.L., Le Duyen, H.T., Lam, P.K. et al. C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: a multi-country observational study. *BMC Med.* 2020; 18(1):35.
19. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020; 395(10223):507-513.
20. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92(7):791-796.
21. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021; 42(23):2270-2279.



22. Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(6):1138-1147.
23. Lustig Y, Keler S, Kolodny R. et al. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and Dengue viruses. *Clin Infect Dis.* 2020; 14: ciaa1207.
24. El-Qushayri AE, Kamel AMA, Reda A. Does dengue and COVID-19 co-infection have worse outcomes? A systematic review of current evidence. *Rev Med Virol.* 2022 Sep; 32(5):e2339. doi: 10.1002/rmv.2339.
25. Reller ME, de Silva AM, et al. Unsuspected Dengue as a Cause of Acute Febrile Illness in Children and Adults in Western Nicaragua. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(10):1–14.
26. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue. 7 de febrero de 2020, Washington, D.C. OPS/OMS. 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-7-phe-actualizacion-epi-dengue.pdf>
27. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, new edition. WHO. World Health Organization. (2009). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>
28. World Health Organization. WHO COVID-19 Case definition. World Health Organization. (2020). Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019nCoVSurveillance_Case_Definition-2020.2
29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [October 30, 2022].
30. World Health Organization. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded. Edition. New Delhi, India: WHO Regional Office for South-East Asia; 2011.
31. Lu R, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224):565–574.



32. Maier H, Bickerton E, Britton P. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses*. 2015; 1282: 1–23.
33. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5(4):536-544.
34. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 323(18):1843-1844.
35. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 2016 Sep 29; 3(1):237-261.
36. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*. 2021; 75(1):e1128-e1136.
37. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(1): 35–42.
38. Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev*. 1995; 17(2):321-35.
39. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021; 174(1):69-79.
40. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71(9):2311-2313.
41. Gubler DJ. Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever: a global public health problem in the 21st century. *Center for Emerging Infectious Diseases*. 1997; 21.
42. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997; 176(2):322-20.



43. Wu Y, Kang L, Guo Z, et al. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(8):e2228008.
44. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020; 382(12):1177-1179.
45. Malavige G, Jeewandara C, Ogg G. Dengue and COVID-19: two sides of the same coin. *J Biomed Sci.* 2022; 29: 48.
46. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):420–422.
47. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126(10):1456-1474.
48. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020; 267(8):2179–2184.
49. Trivedi S, Chakravarty A. Neurological Complications of Dengue Fever. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022; 22(8): 515–529.
50. Thakkar AN, Tea I, Al-Mallah MH. Cardiovascular Implications of COVID-19 Infections. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2020; 16(2):146-154.
51. Griffin DO, Jensen A, Khan M, et al. Arterial thromboembolic complications in COVID-19 in low risk patients despite prophylaxis. *Br J Haematol.* 2020; 190(1):e11–e13.
52. Puerta-Guardo H, Glasner DR, Harris E. Dengue Virus NS1 Disrupts the Endothelial Glycocalyx, Leading to Hyperpermeability. *PLoS Pathog* 2016; 12(7):e1005738.
53. Rothwell SW, Putnak R, La Russa VF. Dengue-2 virus infection of human bone marrow: characterization of dengue-2 antigen-positive stromal cells. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54(5):503-10.



54. Nakao S, Lai CJ, Young NS. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. *Blood* 1989; 74(4):1235-40.
55. Murgue B, Cassar O, Guigon M, Chungue E. Dengue virus inhibits human hematopoietic progenitor growth in vitro. *J Infect Dis* 1997; 175(6):1497-501.
56. Huang J, Liang W, Chen S, Zhu Y, Chen H, Mok CKP, Zhou Y. Serum Cytokine Profiles in Patients with Dengue Fever at the Acute Infection Phase. *Dis Markers*. 2018; 2018:8403937.
57. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ?. *Rev Panam Salud Publica*. 2006; 20(6):407-415.
58. Stranieri M. M., Palacios M. Índices Entomológicos y Perfil Clínico-Epidemiológico del Dengue en el Municipio Naguanagua, Venezuela. *Informe Médico*. 2013; 158(4):137–142.
59. Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol*. 2002; 156(1):40-51.
60. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020; 41(2):145-151.
61. San Martín J, Brathwaite O, Zambrano B. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Jan; 82(1): 128–135.
62. Anker M, Arima Y. Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries. *Western Pac Surveill Response J*. 2011; 2(2):17-23.
63. Raza, Faiz Ahmed et al. “Demographic and clinico-epidemiological features of dengue fever in Faisalabad, Pakistan.” *PloS one*. 2014; 9(11): e113174.
64. Roushan A, Amit H, et al. Clinical manifestations and socio-demographic status of COVID-19 patients during the second-wave of pandemic: A Bangladeshi experience. *J Infect Public Health*. 2021; 14(10): 1367-1374.



65. Abate B, Kassie A, Kassaw M, et al. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10:e040129.
66. WHO. Gender and COVID-19: advocacy brief, 14 May 2020. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332080>.
67. F. Carozzi, S. Provenzano, S. Roth. Urban density and COVID-19. *IZA Inst Lab Econ* [Internet]. 2020. 1-27. Disponible en: <https://www.iza.org/publications/dp/13440/urban-density-and-covid-19>
68. Acuto M. COVID-19: lessons for an urban (izing) world. *One Earth*. 2020; 2(4):317-319.
69. Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y, et al. Dengue Sentinel Traveler Surveillance: Monthly and Yearly Notification Trends among Japanese Travelers, 2006-2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(8):e0004924.
70. Trofa AF, DeFraités RF, Smoak BL, et al. Dengue fever in US military personnel in Haiti. *JAMA*. 1997;277(19):1546-1548.
71. Leder K, Torresi J, Brownstein JS, et al. Travel-associated illness trends and clusters, 2000-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(7):1049-1073.
72. Choy. C, Chan. Y , Young. B, et al. Fever Patterns, Cytokine Profiles, and Outcomes in COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020; 7(9): ofaa375.
73. Islam A, Kundu S, Alam S. et al. Prevalence and characteristics of fever in adult and paediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 17515 patients. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0249788.
74. Chen J, Qi T, Liu L, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Journal of Infection* 2020;80(5): e1–e6.
75. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(24):759-765.
76. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Pulmonary manifestations of dengue. *J Bras Pneumol*. 2020 Jan-Feb; 46(1): e20190246.



77. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15):889-890.
78. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8):2251-2261.
79. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-1069.
80. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7(7):CD013665.
81. Nimmannitya S, Halstead SB, et al. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962–1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 1969; 18(6):954–71.
82. Shi L, Wang Y, et al. Dyspnea rather than fever is a risk factor for predicting mortality in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Oct; 81(4): 647–679.
83. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-1069.
84. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; 323(16):1612-1614.
85. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69(6):1002-1009.
86. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159(1):81-95.



87. Kariyawasam J, Jayarajah U, Riza R. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021 Mar 16: trab042.
88. Ebert EC. Hypoxic liver injury. *Mayo Clin Proc. Elsevier.* 2006; 81(9):232–6.
89. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 70(2):172-9.
90. Srikiatkachorn A, Gibbons RV, Green S, et al. Dengue hemorrhagic fever: the sensitivity and specificity of the world health organization definition for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994-2005. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(8):1135-1143.
91. Singh B, Mechineni A, Kaur P, et al. COVID-19 and bleeding at unusual locations: Report of four cases. *Hematol transfus cell ther.* 2021; 43(2): 214-218.
92. Klok FA, Kruij M, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191:145-147.
93. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(11):2221-2230.
94. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(40):1450-1456.
95. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 382(26):2574-2576.
96. Misra UK, Kalita J, Syam UK, et al. Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Sci.* 2006; 244(1-2):117-122.
97. Sahu R, Verma R, Jain A, et al. Neurologic complications in dengue virus infection: a prospective cohort study. *Neurology.* 2014; 83(18):1601-1609.
98. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol.* 2013; 12(9):906-919.



99. Ralapanawa U, Alawattegama A, Gunrathne M. Value of peripheral blood count for dengue severity prediction. *BMC Res Notes*. 2018; 11: 400.
100. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. *BMC Hematol*. 2018; 18: 20.
101. Clarice C, Abeysuriya V, Mel S. Atypical lymphocyte count correlates with the severity of dengue infection. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0215061.
102. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021.15; 31(3): 030501.
103. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. Elsevier. 2020; 395 (10223):507–513.
104. Russo A, Tellone E, Barreca D. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(4): 2171.
105. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. 1997; 176(2):313-321.
106. Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health*. 2008; 13(11):1328-1340.
107. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007; 370(9599):1644-1652.
108. Swamy A, Mahesh P, Rajashekar S. Liver function in dengue and its correlation with disease severity: a retrospective cross-sectional observational study in a tertiary care center in Coastal India. *Pan Afr Med J*. 2021; 40: 261.
109. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020; 11; 382(24):2372-2374.
110. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021; 122(7):474-488.



111. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7): 3636.
112. Toori K, Qureshi M, Chaudhry A. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci.* 2021; 37(5): 1435–1439.
113. Simadibrata DM, Pandhita B, Ananta M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Intensive Care Society.* 2022; 23(1):20-26.
114. Moosazadeh M, Maleki I, Alizadeh-Navaei R, et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. *Caspian J Intern Med.* 2019; 10(3): 320–325.
115. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(4):283-292.
116. Ferreira BDC, Correia D. Ultrasound Assessment of Hepatobiliary and Splenic Changes in Patients With Dengue and Warning Signs During the Acute and Recovery Phases. *J Ultrasound Med.* 2019; 38(8):2015-2024.
117. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020; 296(2):E72-E78.
118. Instituto Nacional de Información de Desarrollo INIDE. Anuario Estadístico [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.inide.gob.ni/docs/Anuarios/Anuario20/Anuario_Estadistico_2020.pdf
119. Municipio de León. Mapa Nacional de Turismo. Disponible en: <https://www.mapanicaragua.com/municipio-de-leon/>
120. Universidades de León. Universidades del departamento de León (Nicaragua). Disponible en:



https://www.altillo.com/universidades/nicaragua/universidades_nicaragua_leon.asp

121. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter?. *Arch Intern Med.* 2000; 160(16):2537-2540.
122. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(10):e83-e110.
123. Pfaller MA, Koontz FP. Laboratory evaluation of leukocyte esterase and nitrite tests for the detection of bacteriuria. *J Clin Microbiol.* 1985; 21(5):840-842.
124. John A, Boyd JC, Lowes AJ, et al. The use of urinary dipstick tests to exclude urinary tract infection: a systematic review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126(3):428-436.
125. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing [Internet]. 2021. (Accessed on December 3rd, 2021). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
126. Santiago, G.A., Vázquez, J., Courtney, S. et al. Performance of the Trioplex real-time RT-PCR assay for detection of Zika, dengue, and chikungunya viruses. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 1391.
127. Rosso F, Parra-Lara L, Agudelo-Rojas O. Differentiating Dengue from COVID-19: Comparison of Cases in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Sep; 105(3): 745–750.
128. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet.* 2019 Jan 26; 393(10169):350-363.
129. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly.* 2020 Feb 21; 2(8):113-122.



130. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Apr 16; 399(10334):1469-1488.
131. Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev*. 1995; 17(2):321-35.
132. Tenforde MW, Fisher KA, Patel MM. Identifying COVID-19 Risk Through Observational Studies to Inform Control Measures. *JAMA*. 2021 Apr 13; 325(14):1464-1465.
133. Silva FAFD, Brito BB, Santos MLC, Marques HS, Silva Júnior RTD, Carvalho LS, Vieira ES, Oliveira MV, Melo FF. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020 Nov 25; 53:e20200714.
134. Ruiy W, Hsu SY, Tsai HL, Chen CT, Tseng CP, Chen WT. COVID-19 mimicking dengue fever with the initial manifestation of retro-orbital pain - A Rare Case. *J Formos Med Assoc*. 2020 Nov; 119(11):1715-1716.
135. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. 1997 Aug; 176(2):313-21.
136. Ananda Rao A, U RR, Gosavi S, Menon S. Dengue Fever: Prognostic Insights From a Complete Blood Count. *Cureus*. 2020 Nov 20; 12(11):e11594.
137. Tan L, Wang Q, Zhang D. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27; 5(1):33.
138. Yang X, Yang Q, Wang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun; 18(6):1469-1472.
139. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26; 23(7):3636.
140. Moosazadeh M, Maleki I, Alizadeh-Navaei R. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. *Caspian J Intern Med*. 2019 summer; 10(3):320-325.



141. Osuna-Ramos JF, Reyes-Ruiz JM, Ochoa-Ramírez LA. Usefulness of Peripheral Blood Cell Counts to Distinguish COVID-19 from Dengue during Acute Infection. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Jan 30; 7(2):20.
142. Thein, TL., Ang, L.W., Young, B.E. et al. Differentiating coronavirus disease 2019 (COVID-19) from influenza and dengue. *Sci Rep* 11, 19713 (2021).



14 ANEXOS

Consentimiento Informado

Estimado participante. Lo que usted debe saber sobre el presente estudio:

Se le solicita participar en este estudio, porque usted o su hijo (a) tiene fiebre. El estudio es de naturaleza voluntaria. Su decisión de participar no implica, que usted no pueda cambiar de opinión más tarde o en cualquier momento, de hacerlo no habrá ninguna sanción.

¿Por qué se está realizando esta investigación?

La fiebre es una manifestación clínica, junto con muchos otros malestares causantes de muchas enfermedades que pueden ocasionar la muerte. Algunas enfermedades requieren medicamento urgente. Esta investigación se está realizando para entender mejor las causas de enfermedades asociadas a fiebre en Nicaragua. Esto ayudará al personal de salud a determinar las posibles enfermedades que los afectan y orientar a un mejor tratamiento y enfoque de personas en cuanto a prevención y cura de enfermedades.

¿Qué implica su participación en este estudio?

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio, se le solicita firmar este formulario de consentimiento informado. Se recolectará información sobre su historial médico, se realizará un examen físico, y toma de muestras de sangre y orina.

Riesgos de participar en el estudio.

Los riesgos de participar en el presente estudio son mínimos e incluyen lo siguiente:

- ❖ Toma de muestras de sangre:
 - La inserción de la aguja puede causar molestia temporal.



- Un pequeño hematoma se puede formar en el área, donde se inserte la aguja en la vena seleccionada.
- En casos excepcionales, podría ocurrir infección o desmayo (hemofobia).

Beneficios de participar en este estudio.

Los resultados que se obtengan de los exámenes de laboratorio tomados, estarán disponibles y serán compartidos con su médico y pueden contribuir para las decisiones que se tomen al respecto del mejor tratamiento para curar su enfermedad. Además, su participación en este estudio, puede en el futuro mejorar el manejo de las enfermedades asociadas a fiebre, por la adquisición de nuevos y mejores conocimientos.

¿Le costará algo participar en el estudio?

Todos los exámenes de laboratorio realizados como parte de este estudio de investigación se proveerán sin ningún costo para usted y su médico.

¿Será su información tratada con privacidad?

Toda la información de este estudio que se le identifique será manejada confidencialmente tal y como lo ordena la ley. Usted no será identificado por nombre, razón social, dirección, teléfono o cualquier información directa que dé a conocer su identidad. A su expediente clínico se le asignará un código, con el cual nosotros trabajaremos, con el propósito de que su identidad permanezca anónima.

¿Quiénes tendrán acceso y podrán manejar los datos y las muestras clínicas que sean recolectados en el estudio?

Al estar de acuerdo en participar en esta investigación, usted autoriza a las contrapartes de este proyecto de colaboración (AFI), para poder usar sus datos y muestras clínicas para propósitos del uso más reciente de pruebas de laboratorio existentes para evaluar patógenos (organismos) que causan enfermedades febriles en Nicaragua. Las muestras serán analizadas por



personal perteneciente al mismo proyecto (AFI) en el departamento de Microbiología del Campus médico de la UNAN-León.

¿Qué implica su firma en este formulario de consentimiento?

- Implica que usted entiende el propósito de este estudio, los procedimientos a seguir, y los riesgos y beneficios que le han sido explicado.
- Se le ha permitido hacer preguntas libremente y se le han respondido todas.
- Usted está de acuerdo en participar en este estudio y queda claro que puede retirarse si lo desea.

Iniciales, Firma o huella digital del participante mayor de 18 años.

Iniciales, Firma o huella digital del Padre o Tutor para menores de edad: de 1 a 17 años.

Fecha: _____



Tamizaje del Paciente

Fecha _____ Unidad de Salud _____ Iniciales del Paciente _____

Procedencia: Urbana____ Rural____ Sexo____ Fecha de Nacimiento____/____/____ Edad_____

Consentimiento verbal para administrar del tamizaje el paciente.

Si es un paciente igual o mayor a 1 año de edad con historia de fiebre ≥ 38 °C, que acuden a la unidad de salud HEODRA, Hospitalito Félix Pedro Picado, C/S Perla María Norori, será incluido al estudio, por lo que se realizará el consentimiento verbal usando el siguiente texto:

Hola! Mi nombre es _____ y soy colaborador del proyecto de investigación sobre Infecciones Febriles Agudas (AFI) de la UNAN-León, cuyo propósito es determinar la prevalencia de fiebre causada por el virus como: DENGUE, COVID-19, ZIKA, CHICUNGUNYA, Leptospira, además de otros patógenos que afectan a la comunidad. Este estudio incluye una entrevista, para recolectar información clínica y epidemiológica, además de muestras de sangre y orina. Si usted es candidato a participar en este estudio voluntariamente, le brindaré más detalle y requeriré por escrito su consentimiento.

Procedimiento estándar para el tamizaje de los pacientes con Infecciones Febriles Agudas (AFI).

Criterios de Inclusión:

- A- Paciente de nuevo ingreso en la UAF SI_____ NO_____
- B- ¿Usted ha estado ingresado menos de 48 horas en la UAF? SI_____ NO_____
- C- Ingesta de antipirético antes de acudir a la UAF? Acetaminofén_____, Novalgina_____, Otra_____
- D- ¿Usted ha presentado fiebre ≥ 38 °C Documentada o Activa al ingresar a la UAF?



Valor de la Temperatura: Documentada_____ ¿Por quién?

Activa_____ Axilar / Timpánica / Corporal N° días_____ Rango: 1-7 días.

Criterios de Exclusión: realizar todas las preguntas hasta llegar a “PARE O CONTINUE”

- 1- Usted presenta fiebre ≥ 38 °C? SI, Continúe _____ NO, Pare _____
- 2- ¿El paciente entrevistado es menor a 1 año de edad? SI, Pare _____ NO, Continúe _____
- 3- ¿Le han realizado algún tipo de Cirugía en los últimos 7 días? SI, Pare _____ NO, Continúe _____
- 4- ¿Usted presenta algún tipo de incapacidad física, mental o emocional para dar su consentimiento? SI, Pare _____ NO, Continúe _____
- 5- ¿Usted padece alguna alteración hematológica, que dificulte la toma de la muestra? SI, Pare _____ NO, Continúe _____
- 6- ¿Usted presenta fiebre prolongada mayor de 7 días? SI, Pare _____ NO, Continúe _____

¿El paciente acepta participar en este estudio? SI, Continúe, NO, ¿Por qué?

Diagnóstico Clínico:

_____ Sospechoso de dengue SIN signos de alarma

_____ Sospechoso de dengue CON signos de alarma

_____ Sospechoso de COVID-19

_____ Otro _____

Si el paciente acepta participar en el estudio, proceda a explicarle y firmar el consentimiento informado, y luego, comience a realizar la encuesta.



Instrumento de recolección de datos

Antecedentes epidemiológicos

1. **Paciente ambulatorio o admitido:** -----
2. **Edad:** -----
3. **Sexo:** -----
4. **Residencia:** Urbano ----- Rural -----
5. **Ocupación:**
 - Ama de casa
 - Estudiante
 - Obrero
 - Agricultor
 - Comerciante
 - Otros
6. **Educación:**
 - Analfabeto
 - Primaria
 - Secundaria
 - Universidad
7. **Exposición a agua fresca en el último mes (Río/Mar/Piscina):**
Si: ----- No: -----
8. **Fuente de Agua**
 - Potable
 - Pozo
 - Embotellada/hervida
9. **Inicio de los síntomas:** -----/-----/-----
10. **Observaciones:**



11. Revisión signos y síntomas				
	Si	N de días	No	No sabe
Fiebre				
Escalofríos				
Rinorrea				
Tos seca				
Tos productiva				
Espujo sanguinolento				
Dolor de garganta				
Disnea				
Vomito				
Diarrea				
Dolor abdominal				
Disuria				
Cefalea				
Letargia				
Convulsiones				
Dolor articular				
Dolor muscular				
Rash				
Alergia				
Conjuntivitis				
Dolor retro orbital				
Dolor de oído				
Sordera				
Epistaxis				
Perdida del gusto				
Perdida del olfato				



Examen físico

12. Signos Vitales

- Temperatura documentada: -----
- Temperatura: -----
- Englobe: Oral / Timpánica / Corporal / Axilar
- FR: ----- FC: ----- P/A: -----/----- S.O₂: -----
- Altura: ----- Peso: -----

13. Inspección general (marque):

- Inyección conjuntival / sufusión: Si----- No -----
- Inflamación de garganta: Si----- No -----
- Inflamación de oído: Si----- No -----
- Linfadenopatía: Si----- No -----

14. Tórax (marque):

- Crepitantes: Si----- No -----
- Roncus: Si----- No -----
- Sibilancias: Si----- No -----
- Estridor: Si----- No -----
- Aleteo nasal: Si----- No -----

15. Abdomen (marque):

- Hígado agrandado: Si----- No -----
- Hígado doloroso: Si----- No -----
- Bazo agrandado: Si----- No -----
- Bazo doloroso: Si----- No -----
- Dolor abdominal difuso: Si----- No -----

16. Sistema Nervioso Central (marque):

- Rigidez de cuello: Si----- No -----
- Fotofobia: Si----- No -----
- Alerta: Si----- No -----
- Confundido: Si----- No -----
- Somnoliento: Si----- No -----
- Coma: Si----- No -----



17. Piel/Articulaciones (marque):

- Rash: Si----- No -----
- Ictericia: Si----- No -----
- Pústula/absceso: Si----- No -----
- Equimosis: Si----- No -----
- Inflamación articular: Si----- No -----
- Escara: Si----- No -----
- Fragilidad capilar: <2sg----- 2-3sg----- .3sg-----

18. Diagnóstico presuntivo en la unidad de salud: -----

19. Resultado de exámenes:



Biometría Hemática Completa	
Conteo de glóbulos blancos (células/ μ l)	
Neutrófilos (%)	
Eosinófilos (%)	
Basófilos (%)	
Linfocitos (%)	
Monocitos (%)	
Plaquetas/ μ l	
Glóbulos rojos/ μ l	
Hematocrito (%)	
Hemoglobina	
Examen General de Orina	
Examen macroscópico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Color: ✓ Aspecto:
Examen químico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Urobilinógeno: ✓ Glucosa: ✓ Bilirrubina: ✓ Cuerpos cetónicos: ✓ Densidad: ✓ pH: ✓ Sangre: ✓ Proteínas: ✓ Nitritos:
Examen microscópico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Células epiteliales: ----- x Campo ✓ Glóbulos blancos: ----- x Campo ✓ Glóbulos rojos: ----- x Campo ✓ Bacterias: ----- x Campo ✓ Mucosos: ----- x Campo ✓ Levaduras: ----- x Campo ✓ Cristales: ----- x Campo ✓ Cilindros: ----- x Campo
Diagnóstico definitivo por laboratorio	



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN
FUNDADA EN 1812

(Departamento de Medicina Interna)
Facultad de Ciencias Médicas

León, 29 de noviembre de 2022

Bachilleres
Josseling Chamorro
Virginia Chávez
Facultad de Ciencias Médicas
Unan-León
Sus manos

Estimados Bachilleres:

Reciban un cordial saludo de mi parte.

En respuesta a su solicitud de reasignación de **Tutor** para la realización del estudio, "**Dengue y COVID-19: Comparación clínica y de laboratorio en pacientes febriles de las principales unidades de salud de la Ciudad de León, 2019 y 2021**"; se le ha asignado al **Dr. Luis Manuel Padilla**, Médico especialista en Medicina Interna, con subespecialidad en Cuidados Intensivos.

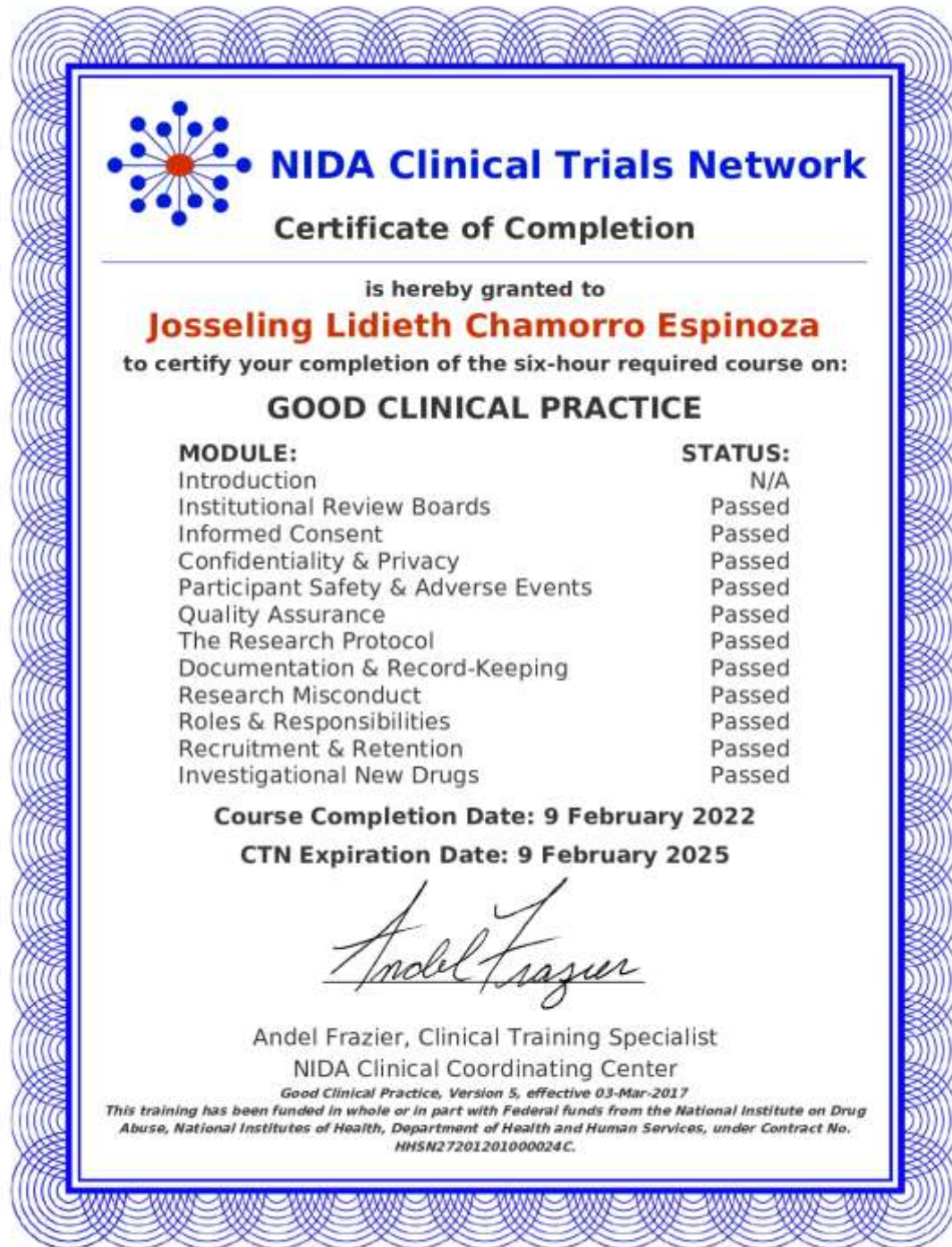
Sin más que agregar, les saludo.

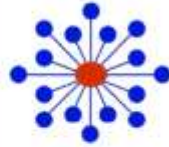
Atentamente, *Dr. Norlando José Chávez Durón*

Infectiólogo
Internista
Ced. Prof. 47324
Dr. Norlando Chávez
Jefe de Departamento
Medicina Interna

Cc: archivo
Cc: Estudiante

2022: "EN UNIDAD PARA AFIANZAR VICTORIAS"





NIDA Clinical Trials Network

Certificate of Completion

is hereby granted to

Virginia Elena Chavez Montoya

to certify your completion of the six-hour required course on:

GOOD CLINICAL PRACTICE

MODULE:

Introduction
Institutional Review Boards
Informed Consent
Confidentiality & Privacy
Participant Safety & Adverse Events
Quality Assurance
The Research Protocol
Documentation & Record-Keeping
Research Misconduct
Roles & Responsibilities
Recruitment & Retention
Investigational New Drugs

STATUS:

N/A
Passed
Passed
Passed
Passed
Passed
Passed
Passed
Passed
Passed
Passed
Passed

Course Completion Date: 9 February 2022

CTN Expiration Date: 9 February 2025

Eve Jelstrom

Eve Jelstrom, Principal Investigator
NDAT CTN Clinical Coordinating Center

Good Clinical Practice, Version 5, effective 03-Mar-2017

This training has been funded in whole or in part with Federal funds from the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, under Contract No. HHSN27201201000024C.