



Factores de riesgo para dengue con signos de alarma en el servicio de emergencia de un hospital público. Un estudio caso control

Risk factors for dengue with warning signs, in the emergency department of a Public Hospital. A case-control study

Lesly García-Vilca ^{1,a}, Elías Alberto Cabanillas Mejía ^{2,b}, Carlos Valderrama Valdivia ^{3,c}

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

² Servicio de Emergencia, Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.

³ Servicio de Emergencia, Hospital Distrital Jerusalén de La Esperanza. Trujillo, Perú.

^a Estudiante de Medicina

^b Médico Especialista en Medicina Intensiva.

^c Médico Cirujano

Correspondencia

Lesly García-Vilca
pales241999@gmail.com

Recibido: 19/01/2024

Arbitrado por pares

Aprobado: 22/05/2024

Citar como: García-Vilca Lesly, Cabanillas-Mejía EA. Factores de riesgo para dengue con signos de alarma, en el servicio de emergencia de un Hospital Público. Un estudio Caso Control. *Acta Med Peru.* 2024;41(2):83-91. doi: 10.35663/amp.2024.412.2833.

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

Objetivo: evaluar los factores de riesgo para dengue con signos de alarma en pacientes atendidos en el servicio de emergencia de un hospital público en la ciudad de Trujillo, Perú, durante el periodo de enero a octubre del 2023. **Materiales y métodos:** estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Distrital Jerusalén de Trujillo entre enero y octubre del 2023. En el análisis de datos se utilizó la prueba de chi cuadrado y Fisher para para identificar las variables asociadas a dengue con signos de alarma ($p < 0,05$); posteriormente, se realizó una regresión logística multivariada para calcular el *Odds ratio* ajustado (ORa) con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Resultados: se incluyó 92 casos de dengue con signos de alarma y 184 controles sin signos de alarma. Edad, grado de instrucción, hipertensión arterial, obesidad e infección previa se asociaron significativamente ($p < 0,05$) a dengue con signos de alarma. Mediante regresión logística se identificó como factores de riesgo para dengue con signos de alarma: hipertensión arterial con un ORa de 8,27 (IC95% 1,20-56,6); obesidad con un ORa de 24,4 (IC 95% 7,58-78,9), infección previa con un ORa de 4,99 (IC 95% 1,75-14,2), edad ≤ 14 años con un ORa de 5,88 (IC 95% 2,08-19,61) y edad ≥ 60 años con un ORa de 1,76 (IC 95% 1,61-3,00). **Conclusión:** la hipertensión arterial, obesidad, infección previa por dengue, edad ≤ 14 años y ≥ 60 años constituyeron factores de riesgo para dengue con signos de alarma.

Palabras clave: Dengue; Factores de riesgo; Perú (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To evaluate the risk factors for dengue with warning signs in patients seen in the emergency department of a Public Hospital located in Trujillo, Perú, during the period from January to October 2023. **Materials and methods:** A case-control study was conducted at the emergency department of the Hospital Distrital Jerusalén in Trujillo, Perú, between January and October 2023. In the data analysis, chi-square and Fisher tests were used to identify variables associated with warning signs of dengue ($p < 0.05$); subsequently, multivariate logistic regression was performed to calculate the adjusted Odds ratio (ORa) with its respective 95% confidence intervals. **Results:** We included 92 cases of dengue with warning signs and 184 controls without warning signs. Age, education level, arterial hypertension, obesity and previous infection were significantly associated ($p < 0.05$) to dengue with alarm signs. Logistic regression identified the following as risk factors for dengue with warning signs: arterial hypertension with an ORa of 8.27 (CI 95% 1.20-56.6), obesity with an ORa of 24.4 (CI 95% 7.58-78.9), previous infection with an ORa of 4.99 (CI 95% 1.75-14.2), age ≤ 14 years with an ORa of 5.88 (95% CI 2.08-19.61) and age ≥ 60 years with an ORa of 1.76 (95% CI 1.61-3.00). **Conclusion:** Arterial hypertension, obesity, previous dengue infection, age ≤ 14 years, and ≥ 60 years are risk factors for dengue with alarm signs.

Keywords: Dengue; Risk factors; Peru (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* y es un problema de salud pública que ha generado un interés para los profesionales a nivel global, fundamentalmente en los países de climas subtropicales y tropicales. La organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que anualmente ocurren 390 millones de infecciones por dengue, y cerca de 4 mil millones de personas corren riesgo de contraerlo^[1,2].

En los últimos 25 años se ha observado en las Américas un crecimiento alarmante de la actividad del dengue. Según la reciente actualización de vigilancia epidemiológica publicada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en esta región se notificaron 1 839 581 casos de dengue entre la primera semana epidemiológica (SE) y la SE 17 del 2023, con una tasa de incidencia de 187,21 por 100 000 pobladores y 609 defunciones^[3,4].

Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela y Paraguay son los países de América que presentan cíclicamente brotes epidémicos. Respecto a Perú, desde 1990 hasta 2014 se ha observado un incremento permanente en los casos reportados de dengue. En esa misma línea, el Boletín Epidemiológico del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC Perú), que forma parte del Ministerio de Salud, concluye en la semana epidemiológica (SE) 17 que el Perú atraviesa una epidemia de dengue, notificándose hasta esa fecha 61 936 casos de dengue en el país, de los cuales, se reportó 59 decesos^[3,5-7].

La Libertad, una de las regiones más afectadas, reporta 1882 casos acumulados hasta la semana epidemiológica (SE) 17; de ellos, 4,99% presentó dengue con signos de alarma que corresponde a 94 casos, muchos más que los notificados en 4 años anteriores. El distrito con más casos en esta región es La Esperanza, con 697 casos y una tasa de incidencia acumulada de 292,42 por 100 mil habitantes^[7].

En el 2009, la OMS, a partir de los resultados del estudio DENCO, clasificó clínicamente a los pacientes con dengue en tres grupos: dengue sin signos de alarma, con signos de alarma y dengue grave, con el objetivo de realizar un manejo estandarizado en los distintos establecimientos de salud según al grupo que pertenezcan, y para prevenir el dengue grave al identificar los signos de alarma. La enfermedad se clasifica como dengue con signos de alarma si a la caída de la fiebre el paciente presenta: «dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, acumulación de líquido evidenciado clínicamente, sangrado de mucosas, alteración del estado de conciencia, hepatomegalia o un aumento del hematocrito asociado a una disminución rápida del recuento de plaquetas»^[8].

Es así como el dengue puede abarcar desde una infección asintomática hasta manifestaciones graves, esto último caracterizado por la fuga de plasma y la alteración de la hemostasia. Como primer punto, la fuga de plasma es consecuencia de un aumento en la permeabilidad capilar debido a una disfunción de las células endoteliales. Esto es favorecido por las citoquinas circulantes como factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, el interferón (IFN) gamma, la interleucina (IL) -2, la IL-8 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son producidas por diversas fuentes, como monocitos, células dendríticas, mastocitos infectados por virus, plaquetas activadas y linfocitos T CD4 y CD8 específicos del virus del dengue (DENV). El fenómeno de extravasación de plasma conlleva a la hemoconcentración con el respectivo aumento del hematocrito y la acumulación clínica de líquidos (derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis). Por otro lado, ocasionalmente se evidencia hemorragia producto de la alteración de los mecanismos de la coagulación y reducción de la masa plaquetaria^[9,10].

Aunque no se comprende completamente por qué algunos pacientes desarrollan formas graves de la enfermedad, se ha identificado factores de riesgo relacionados con el huésped que parecen influir en la probabilidad de desarrollar dengue

con signos de alarma. Estos factores incluyen la exposición previa al virus del dengue, la presencia de condiciones de salud preexistentes y características sociodemográficas^[11]. A nivel internacional, un estudio retrospectivo en Singapur realizado por Pang J, *et al.* evidenció que la diabetes *mellitus*, especialmente combinada con hipertensión, y el sexo femenino, eran factores de riesgo significativos para dengue con signos de alarma^[12]. Otro estudio similar de casos y controles halló que la edad mayor a 60 años, diabetes, asma y trastornos cardíacos aumenta el riesgo de desarrollar dengue con signos de alarma^[13]. Además, una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Zulkipli MS, *et al.* reveló que la obesidad infantil incrementa el riesgo de dengue grave, mientras que, en Malasia, Tan VPK, *et al.* hallaron una asociación similar en adultos obesos^[14,15]. En Bangladesh, Yang J, *et al.* descubrieron que niveles educativos más altos reducen el riesgo de dengue grave^[16]. Finalmente, un estudio en América Latina por Martín BM, *et al.* mostró que el embarazo aumenta significativamente el riesgo de dengue grave y hospitalización en mujeres en edad reproductiva^[17].

A nivel nacional, Suárez L, *et al.* efectuaron un estudio de casos y controles en dos hospitales de la ciudad de Iquitos durante los años 2010 y 2011, en 226 pacientes, identificándose como factores de riesgo para dengue con signos de alarma: historial previo de infección por dengue (OR: 4,01; IC 95%:1,80-8,98; $p < 0,001$); presencia de serotipo DENV-2 (OR: 6,83 IC 95%:0,81-57,45; $p = 0,047$) y edad menor de 15 años (OR: 3,15; IC 95%: 1,48-6,70)^[18].

La presente investigación se realiza dado que existe escasez de datos sobre este tema en el Perú, si bien varios estudios han identificado los elementos de riesgo relacionados con la infección del dengue, hasta ahora no se ha encontrado ninguno que identifique los factores vinculados con la progresión del dengue con síntomas de alarma. Por ende, realizar una investigación retrospectiva de los pacientes que han sido atendidos en el Hospital Jerusalén de Trujillo podrá revelar información sobre los factores de riesgo asociados con dengue con signos de alarma esto con el fin de ayudar a categorizar a los pacientes que requieren una estrecha vigilancia, seguimiento clínico y atención hospitalaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio fue de tipo analítico, observacional, retrospectivo y longitudinal, con un diseño de casos y controles. La población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de dengue que fueron atendidos en servicio de emergencia del «Hospital Distrital Jerusalén», ubicado en el distrito La Esperanza, provincia de Trujillo, La Libertad. Durante los meses enero a octubre del 2023.

Dentro de los criterios de inclusión se consideró a pacientes de ambos sexos y de cualquier edad, que cumplan con la definición de caso de dengue con signos de alarma y con dengue sin signos de alarma (para los controles) confirmado por laboratorio o por

nexo epidemiológico. Dentro de los criterios de exclusión se tuvo en cuenta a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), neoplasias, en terapia biológica y casos de dengue grave.

La muestra estuvo constituida por 92 pacientes con diagnóstico de dengue con signos de alarma. Se consideró dos controles para cada caso ($\varphi = 2$); por ende, el tamaño de muestra para los controles será de 184 pacientes con dengue sin signos de alarma que cumplen con los criterios de selección. Se realizó un muestreo usando números aleatorios a partir de un primer listado que englobaba a todos los pacientes considerados como casos y, por otro lado, a un segundo registro que comprendía los controles. Para ambos se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

Respecto a las variables, la variable respuesta fue dengue con signos de alarma. Por otro lado, los datos de las variables de exposición: edad menor a 15 años; mayor a 60 años; grado de instrucción categorizada como analfabeto, primaria, secundaria o superior (ya sea técnico o universitario); sexo, obesidad definida según IMC, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial, asma, gestación e infección previa de dengue, fueron obtenidas de las historias clínicas y fichas epidemiológicas.

Análisis de datos

La información recibida de las fichas de recolección fue digitalizada a una hoja de cálculo en Microsoft Excel 2023. Posterior a ello, se importó la base de datos al paquete estadístico Stata versión 14 (StataCorp, Texas, EE. UU.) para el análisis correspondiente. Para la presentación de las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y porcentajes. Debido a la naturaleza de las variables, se realizó un análisis bivariado mediante tablas de contingencia analizando los casos, controles, expuestos y no expuestos. Luego, se aplicó la prueba de chi cuadrado de Pearson y Fisher, según corresponda. Las variables cuyo valor de p eran $< 0,05$ se identificaron como los factores sociodemográficos y clínicos asociados a dengue con signos de alarma. Posteriormente, se realizó una regresión logística simple para calcular los *Odds ratios* crudo (ORc) de cada variable asociada. Las variables con valores $p < 0,05$ ingresaron a un modelo logístico multivariado para calcular *Odds ratios* ajustados (ORa).

Aspectos éticos

Se siguieron las recomendaciones de la declaración de Helsinki para investigación en seres humanos. No se requirió consentimiento informado al no tener contacto directo con el paciente. Por otro lado, se respetó la confidencialidad de la información de las personas en todo momento. La ejecución del estudio solo se realizó después de ser considerada y aprobada por el comité de bioética en investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO). Además, se presentan los resultados obtenidos, tanto los positivos como los negativos y no concluyentes, sin incurrir en falsificación ni plagio y se

Tabla 1. Frecuencia y asociación de factores sociodemográficos en los pacientes con dengue con y sin signos de alarma atendidos en el Hospital Distrital Jerusalén entre los meses de enero y octubre del 2023

Factores sociodemográficos	Dengue con signos de alarma		Dengue sin signos de alarma		Valor p	
	(n=92)		(n=184)			
	n	%col	n	%col		
Edad	≤ 14 años	34	37,0	17	9,2	<0,001
	15 - 59 años	48	52,1	152	82,6	
	≥ 60 años	10	10,9	15	8,2	
Sexo	Femenino	59	64,1	98	53,3	0,086
	Masculino	33	35,9	86	46,7	
Grado de instrucción*	Analfabeto	3	3,3	1	0,5	<0,001
	Primaria	31	33,7	18	9,8	
	Secundaria	56	60,8	140	76,1	
	Superior	2	2,2	25	13,6	

% col: porcentaje obtenido en columna.

X² de Pearson, p < 0,05 significativo.

* Prueba de Fisher, p < 0,05 significativo.

declara la ausencia de cualquier conflicto de interés, tal como indica el señalar el capítulo 7 (Título I: declaración de principios) del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.

Emergencia del Hospital Distrital Jerusalén entre enero y octubre del 2023, distribuidos en dos grupos, 92 para los casos (dengue con signos de alarma) y 184 para los controles (dengue sin signos de alarma). Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

RESULTADOS

Se analizó una muestra de 276 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de dengue que fueron tratados por el Servicio de

La Tabla 1 presenta la distribución de los factores sociodemográficos y se observa una mayor frecuencia de pacientes entre 15 a 59 años, que evidenció ser el 52,1%

Tabla 2. Frecuencia y asociación de factores clínicos y epidemiológicos en los pacientes con dengue con y sin signos de alarma atendidos en el Hospital Distrital Jerusalén entre los meses de enero y octubre del 2023

Factores clínicos y epidemiológicos	Dengue con signos de alarma		Dengue sin signos de alarma		Valor p	
	(n=92)		(n=184)			
	n	%col	n	%col		
DM tipo 2	Sí	9	9,8	6	3,3	0,024
	No	83	90,2	178	96,7	
HTA	Sí	8	8,7	5	2,7	0,027
	No	84	91,3	179	97,3	
ASMA	Sí	6	30,4	3	2,2	0,064
	No	86	69,6	181	97,8	
Obesidad	Sí	28	30,4	4	4,9	<0,001
	No	64	69,6	180	95,1	
Gestación (n=110)	Sí	6	16,2	8	11	0,546
	No	31	83,8	65	89	
Infección previa	Sí	14	15,2	9	4,9	0,003
	No	78	84,8	175	95,1	

%col: porcentaje obtenido en columna. DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial.

X² de Pearson, p < 0,05 significativo.

Tabla 3. Análisis bivariado y multivariado de los factores de riesgo para dengue con signos de alarma en los pacientes atendidos en el Hospital Distrital Jerusalén entre los meses de enero y octubre del 2023

Variable exposición	ORc	IC 95%	Valor p	ORa	IC 95%	Valor p	
Edad	≤ 14 años	6,33	3,33-12,50	<0,001	5,88	2,08-19,61	0,001
	15 - 59 años	1	-	-	1	-	-
	≥ 60 años	2,11	1,50-2,97	0,03	1,76	1,61-3,00	0,002
Grado de instrucción	Analfabeto	1	-	-	NI	-	-
	Primaria	0,57	0,55 - 5,93	0,64	-	-	-
	Secundaria	0,13	0,01 - 1,30	0,08	-	-	-
	Superior	0,02	0,0 - 0,38	<0,001	-	-	-
DM tipo 2	Sí	3,21	1,10 - 9,33	0,02	4,98	0,98 - 25	0,052
HTA	Sí	3,4	1,08 - 10,7	0,03	8,27	1,20 - 56,6	0,030
Obesidad	Sí	14,3	6,5 - 31,43	<0,001	24,4	7,58 - 78,9	<0,001
Infección previa	Sí	3,49	1,44 - 8,40	0,004	4,99	1,75 - 14,2	0,003

DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial.

ORc=Odds ratio crudo o no ajustado.

ORa=Odds ratio ajustado.

NI: no incluido en el análisis multivariado al haber solamente dos (02) personas en la categoría que resultó significativa: grado de instrucción superior.

(48) de los casos y un 82,6% (152) de los controles, siendo estadísticamente diferentes con valor de $p < 0,001$. En relación con el sexo, en ambos grupos se encontró un mayor porcentaje de mujeres en comparación con los hombres, representando el 64,1% (59) para dengue con signos de alarma y 53,3% (98) para el grupo control; sin embargo, no se encontró asociación significativa. Respecto al grado de instrucción, el nivel secundario predominó entre los participantes, representando el 60,8% para los casos y 76,1% para los pacientes con dengue sin signos de alarma. Mientras que la mayoría de los controles tenía un nivel educativo más alto, el 13,6% había completado el grado superior (ya sea técnico o universitario) en comparación con el 2,2% de los casos, manteniéndose la significancia estadística ($p < 0,001$).

Referente a las comorbilidades presentadas en la Tabla 2, el antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2 se identificó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con dengue con signos de alarma respecto a los controles (9,8% vs. 3,3%, $p = 0,024$). Siguiendo esta misma línea, tanto el diagnóstico previo de hipertensión, asma y obesidad se encontró con mayor frecuencia en el grupo de los casos, en comparación a los pacientes con dengue sin signos de alarma (8,7% vs. 2,7%, $p = 0,027$; 30,4 vs. 2,2%, $p = 0,064$; y 30,4% vs. 4,9%, $p < 0,001$ respectivamente). En relación con el antecedente personal de gestación, se evidenció con mayor frecuencia en el grupo de las pacientes con dengue y signos de alarma (16,2% vs. 11%) aunque no se encontró asociación significativa con la variable dependiente (valor de $p = 0,546$). Por otro lado, sí se encontró asociación con el factor

epidemiológico ($p = 0,003$), donde el 15,2% de los pacientes correspondientes a los casos cursaron con infección previa por dengue en contraste con el 4,9% de los controles.

En la Tabla 3 se muestra el análisis multivariado de las variables con un valor $p < 0,05$ y se evidencia que cuatro variables mostraron asociación significativa con el dengue con signos de alarma; la hipertensión arterial con un ORa de 8,27 (IC95% 1,20-56,6), obesidad con un ORa de 24,4 (IC 95% 7,58-78,9), infección previa con un ORa de 4,99 (IC 95% 1,75-14,2), edad ≤ 14 años con un ORa de 5,88 (IC 95% 2,08-19,61) y edad ≥ 60 años con un ORa de 1,76 (IC 95% 1,61-3,00). Si bien inicialmente, el análisis bivariado encontró que diabetes *mellitus* tipo 2 se asociaba significativamente con la variable respuesta, esto perdió significancia después del ajuste con los factores de confusión identificados en el análisis descriptivo. Por otro lado, «Grado de Instrucción» fue significativo en el análisis bivariado y en el modelo crudo, pero se decidió que no ingrese al modelo ajustado debido a que la categoría que resultó significativa (grado de instrucción superior) solo tenía dos personas lo que generó problemas de convergencia en el análisis multivariado.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como finalidad identificar los factores de riesgo para dengue con signos de alarma, en pacientes que fueron atendidos en el servicio de emergencia del Hospital

Jerusalén, distrito la Esperanza entre enero y octubre del 2023. Los resultados de la investigación evidenciaron que la edad, hipertensión arterial, obesidad e infección previa son factores de riesgo para dengue con signos de alarma

Uno de los factores sociodemográficos que resultó significativo en el análisis multivariado fue la edad ≥ 60 años, evidenciando ser factor de riesgo con un ORa de 1,76 (IC95% 1,61-3,00) cuando se usa la edad de 15-59 años como categoría de referencia. Nuestro resultado se apoya en estudios previos como el de Pang J, *et al.*, quienes reportaron que los pacientes dentro del grupo de 60 años o más tenían 2,75 veces más riesgo (OR: 2,75, IC del 95%: 1,3-5,8) de dengue con signos de alarma que el grupo de menor edad^[13]. Este hallazgo puede estar relacionado con la inmunosenescencia que hace referencia a los cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento haciendo que las personas de este grupo etario sean más susceptibles a enfermedades infecciosas. La inmunosenescencia se caracteriza por una citotoxicidad reducida de las células asesinas naturales, una cantidad y una función reducidas de las células dendríticas en la sangre y una disminución de los grupos de células T y B. Además, el adulto mayor tiende a tener una reserva funcional deteriorada para varios sistemas orgánicos, y con el tropismo reportado del virus del dengue para el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, los riñones, la médula ósea, los pulmones, el timo y el cerebro, puede aumentar el riesgo de deterioro orgánico grave^[19].

Asimismo, en nuestra investigación la edad pediátrica (<15 años) también constituyó un factor de riesgo significativo, similar a lo observado en informes de epidemias previas. Se encontró que la probabilidad de tener dengue con signos de alarma es seis veces mayor en este grupo comparado con las personas entre 15 a 59 años. Se ha propuesto que una mayor permeabilidad capilar en los niños respecto a los adultos es uno de los mecanismos fisiopatológicos que favorecerían la extravasación plasmática y, por consiguiente, las formas graves de la enfermedad relacionada a esta^[18,20,21].

Respecto a la variable «grado de instrucción», solamente el nivel de educación superior mostró tener una asociación significativa en comparación con los grados de instrucción más bajos, siendo un factor protector con un ORc de 0,02. Desafortunadamente, al haber únicamente dos sujetos en esta categoría se decidió no incluirla en los modelos multivariados. En similitud a estos hallazgos, un estudio transversal realizado en Bangladesh, donde se produjo un brote masivo de dengue en 2019, también encontró que los pacientes con niveles educativos más altos tenían menos probabilidades de infectarse con dengue grave (OR: 0,47; IC95%: 0,27-0,85)^[16]. Dávila J *et al.*, en un estudio nacional, explican que este resultado podría deberse a que los pacientes con menor nivel educativo tienen menor nivel de conocimientos sobre la enfermedad e identificación de los signos de alarma ($p=0,001$), lo que produce demoras en la salud que favorecen un cuadro de dengue con signos de alarma o incluso grave^[22].

Por otro lado, en nuestro estudio el sexo femenino no fue factor de riesgo para dengue con signos de alarma. Suárez L, *et al.*

tampoco encontraron asociación estadísticamente significativa para la presentación de dengue grave con signos de alarma (OR: 1,06, IC 95%: 0,60-1,85)^[18]. Si bien esto evidenciaría que presentar un cuadro de dengue con signos de alarma es independiente de ser varón o mujer, se considera que el sexo femenino puede estar más implicado a la infección por dengue ya que permanece más tiempo en el hogar y el *Aedes aegypti* es un vector doméstico, lo que explica el mayor porcentaje de mujeres en comparación con los hombres, en ambos grupos de nuestro estudio; ellas representan el 64,1% para dengue con signos de alarma y 53,3% para el grupo control.

Por otra parte, este estudio demostró que los pacientes con antecedente personal de obesidad tienen 24 veces mayor riesgo de dengue con signos de alarma que aquellos que no tienen este diagnóstico. Esto concuerda con los hallazgos de Chen CY, *et al.* quienes realizaron una revisión sistemática con metaanálisis que incorporó siete estudios de similar diseño metodológico al presente y que buscaba identificar la relación entre obesidad y la gravedad del dengue. En esta investigación se encontró que los pacientes con obesidad tienen un 50% (OR 1,50; IC 95% 1,15-1,97) más probabilidades de desarrollar manifestaciones graves de dengue en comparación con los pacientes con peso normal^[23]. Un punto importante es que sus criterios de inclusión comprendían tanto a pacientes pediátricos como adultos (desde la edad 0 hasta la edad más alta observada de 73 años), esto resulta relevante mencionarlo ya que la mayoría de las investigaciones que exploran la asociación entre el estado nutricional y la gravedad del dengue se han centrado en población pediátrica, y solo unos pocos estudios abordan a pacientes adultos en esta temática.

Esto se explicaría porque la obesidad promueve un estado de inflamación crónica y silente. En primer lugar, el tejido adiposo hiperplásico produce varias citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , la interleucina (IL)-1, la IL-6 y IL-10, que potencian a la tormenta de citoquinas durante el estado de viremia del dengue. Por otro lado, se promueve la producción de adipocinas como la leptina, llegando a liberarse hasta cuatro veces más en comparación con los individuos no obesos, este aumento considerable obstaculiza su capacidad para desempeñar sus funciones a pesar de que está presente (resistencia a la leptina), conduciendo a la falta de desarrollo de células B de memoria, inhibición de la respuesta de las células T CD8 + y a una respuesta deteriorada de las células T de memoria, que son cruciales en la respuesta inmune antiviral. Además, la obesidad conlleva a disminuir la AMP-proteína quinasa (AMPK), ocasionando la acumulación de lípidos en el retículo endoplásmico favoreciendo formación de la envoltura viral durante la infección. En conjunto, estas observaciones indican que la obesidad brinda un ambiente donde se favorece la replicación del virus del dengue (DENV), lo que conlleva a una severa extravasación plasmática.

En nuestra investigación se evidenció que el antecedente de hipertensión es factor de riesgo estadísticamente significativo para dengue con signos de alarma con un ORa de 8,27. Esta

asociación se observó previamente en un estudio retrospectivo de casos y controles, en Taiwán, donde la edad media fue 47,5+/-17,9 años (rango, 7 meses a 88 años) que evidencio a la hipertensión arterial como factor de riesgo para dengue con signos de alarma (OR 1,74, IC 95%: 1,09-2,78, p=0,021) [24]. Adicionalmente, otro estudio realizado por Teixeira MG, *et al.* en Brasil, el país con el mayor número de casos de dengue en el mundo para el año 2023, encontró que los pacientes ≥ 15 años con hipertensión preexistente tienen mayor riesgo de progresar a dengue hemorrágico (OR 1,6; IC95% 1,1-2,1) que los pacientes sin signos de alarma, y este riesgo fue ligeramente mayor en las personas que no recibían tratamiento [25]. Mientras que en Singapur la hipertensión era un factor de riesgo para desarrollar dengue con signos de alarma cuando se asociaba con diabetes (ORa 2,16; IC 95%: 1,18-3,96) [12]. Una explicación justificable es que la proteína C reactiva (PCR), comúnmente elevada en la hipertensión, puede generar consecuencias perjudiciales en la pared vascular, ya sea induciendo disfunción endotelial o participando en el aumento de la permeabilidad vascular y la consiguiente pérdida de líquido, potenciando las manifestaciones graves del dengue.

El diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 no mostró una asociación significativa con dengue con signos de alarma luego de ser ajustada por otros factores. Una razón que explicaría este hallazgo es que se haya tratado con pacientes controlados al momento del ingreso, considerando que el desencadenamiento de las diversas cascadas inflamatorias resulta en hiperglucemia y control glucémico deficiente [26]. Este hallazgo también se respalda en el estudio de Latt KS, *et al.* realizado en 11 sujetos con algún grado de severidad de dengue y 229 sujetos sin signos de alarma, donde no se demostró que el diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 sea un factor de riesgo para dengue grave, ya que no evidenció un resultado estadísticamente significativo (OR: 2,202, IC 95%: 0,506-9,591). No obstante, el estudio concluye que en el caso de que los pacientes diabéticos adquieran la infección por dengue, es fundamental dar prioridad al monitoreo del avance de la enfermedad y a intervenir de manera oportuna [27]. Otra comorbilidad que no fue incluida en el presente modelo multivariado fue el antecedente de asma. Este hallazgo está respaldado por el estudio de Figueiredo MA, *et al.* que mostró que el asma no es factor de riesgo para dengue con signos de alarma con un OR de 0,87 (IC 95%: 0,41-1,84) [28].

Asimismo, la variable gestación como factor de riesgo para dengue con signos de alarma, no fue estadísticamente significativo en nuestra investigación. Algunos estudios sugieren que el embarazo parece no aumentar la incidencia o gravedad del dengue, sino que sería la infección por DENV quien podría predisponer a complicaciones en el embarazo, como muestra la investigación realizada por Tougma SA, *et al.*, quienes concluyen que el riesgo de resultados adversos en el embarazo es dos veces mayor entre las mujeres infectadas con dengue en comparación con las mujeres no infectadas con un ORa de 2,09 (IC 95%: 1,08-4,05) [29]. Por otra parte, Basurko C, *et al.* en su estudio de cohorte multicéntrico, evidenció que las mujeres embarazadas con dengue tenían un riesgo 8,6 veces mayor de

sufrir sangrado severo durante el parto o el periparto, que las mujeres que no tenían dengue [30]. Siguiendo esta misma línea, también se ha reportado que la infección por dengue se asocia a un mayor riesgo de parto prematuro, con un ORa 1,65 (IC 95%: 1,01-2,68) [31].

Además, se observó que la infección previa fue un factor de riesgo para dengue con signos de alarma con un ORa significativo de 4,99. De forma análoga a estos resultados, una revisión sistemática llevada a cabo por Yuan K, *et al.*, reveló que los pacientes con dengue, pero sin signos de alarma, y con infección secundaria, presentaban un riesgo 2,69 veces mayor de desarrollar dengue hemorrágico en comparación con aquellos que solo tenían dengue sin signos de alarma (IC 95%: 2,083-3,481, p<0,001) [32]. Asimismo, un estudio de casos y controles realizado a nivel nacional en la ciudad de Iquitos, evidenció que tener antecedentes de dengue (OR: 6,65; IC 95%: 2,56-17,27) era un factor de riesgo para la misma variable dependiente de nuestro estudio [18]. Una explicación plausible a estos hallazgos es que los anticuerpos generados como consecuencia de la infección por el virus del dengue, si bien proporcionan inmunidad específica contra ese serotipo particular del virus, no tienen la capacidad de neutralizar infecciones ocasionadas por otros serotipos del virus del dengue. La teoría de Halstead postula que, frente a las infecciones derivadas de serotipos alternativos, se favorece la formación de complejos inmunes, que consisten en la combinación de anticuerpos generados en respuesta al primer serotipo y partículas virales del segundo serotipo, estos complejos inmunes producen una respuesta infrecuente, casi exclusiva de la infección por dengue: una amplificación dependiente de anticuerpos que se traduce en una elevada replicación viral y aumento de la viremia. Todo esto conduce a una tormenta de citoquinas que favorecen aun más la permeabilidad vascular, lo cual condiciona y conlleva el desarrollo de las manifestaciones graves [33-35]. Recordemos que, en cuanto al virus del dengue, existen cuatro serotipos principales (DENV-1 a DENV-4), por lo que esto es particularmente preocupante en regiones donde circulan simultáneamente múltiples serotipos de DENV, como en el nuestro país y en el departamento de la Libertad donde circula el DENV-1 y DENV-2.

Limitaciones

Al tratarse de un estudio retrospectivo existe la posibilidad de sesgo de información, ya que la investigación se basa en datos de la historia clínica y fichas clínico-epidemiológicas anteriormente registradas, sin poder confirmar la precisión y veracidad de los datos informados. Asimismo, otra limitación fue que no se tuvo un registro amplio y adecuado de casos de dengue con signos de alarma de los años previos en el hospital de estudio, por lo que solo se trabajó con datos desde la semana epidemiológica 1 hasta la 43 del 2023 con una cantidad de muestra para el grupo de niños y gestantes limitada. Esta limitación no imposibilitó que se realizara la investigación, pues se cumplió con una muestra representativa hallada, con resultados aplicables para la población en general.

CONCLUSIONES

La hipertensión arterial, obesidad, infección previa por dengue, edad ≤ 14 años y ≥ 60 años constituyeron factores de riesgo para dengue con signos de alarma en pacientes del Hospital Distrital Jerusalén, en el periodo de enero a octubre del 2023.

Contribuciones de los autores: LGV participó en la concepción y diseño del artículo, la recolección, análisis de datos y la redacción del manuscrito. CVV participó en la recolección de los datos, y junto con ECM, realizaron la revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: ninguno.

ORCID

Lesly García-Vilca: <https://orcid.org/0000-0002-7881-7948>

Elías Alberto Cabanillas Mejía: <https://orcid.org/0000-0001-6595-732X>

Carlos Valderrama Valdivia: <https://orcid.org/0000-0002-3408-7752>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. *Viruses*. 2020;12(8):829. doi: 10.3390/v12080829.
- World Health Organization. Dengue and severe dengue [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 19 de mayo del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Duany L, Águila N, Bravo E. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes confirmados de dengue. *MediSur*. 2021;19(3):429-437.
- Organización Panamericana de la Salud. Plataforma de información en salud para las Américas [Internet]. Washington, DC: OPS; 2023 [citado el 6 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/9-dengue-pais-ano.html?showall=1>
- Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue en el Perú: un cuarto de siglo después de su resurgimiento. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2015;32(1):146-5. doi: 10.17843/rpmesp.2015.321.1587.
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud del Perú. Situación epidemiológica del dengue en el Perú a la SE 17 - 2023. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2023;32:413-415.
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud del Perú. Situación del Dengue en el Perú hasta la SE 17 – 2023 [Internet]. Lima: Minsa; 2023 [citado el 6 jun 2023]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/dengue/dengue_202317_10_084859.pdf
- adinegoro SR. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health*. 2012;32 Suppl 1(s1):33-8. doi: 10.1179/20469047122.00000000052.
- Khanam A, Gutiérrez-Barbosa H, Lyke KE, Chua JV. Immune-Mediated Pathogenesis in Dengue Virus Infection. *Viruses*. 2022;14(11):2575. doi: 10.3390/v14112575.
- Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol*. 2021;78(1):17-32. doi: 10.1007/s00284-020-02284-w.
- Rathore AP, Farouk FS, St John AL. Risk factors and biomarkers of severe dengue. *Curr Opin Virol*. 2020;43:1-8. doi: 10.1016/j.coviro.2020.06.008.
- Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, *et al.* Diabetes with Hypertension as Risk Factors for Adult Dengue Hemorrhagic Fever in a Predominantly Dengue Serotype 2 Epidemic: A Case Control Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1641. doi: 10.1371/journal.pntd.0001641.
- Pang J, Hsu JP, Yeo TW, Leo YS, Lye DC. Diabetes, cardiac disorders and asthma as risk factors for severe organ involvement among adult dengue patients: A matched case-control study. *Sci Rep*. 2017;7(1):39872. doi: 10.1038/srep39872.
- Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, Peramalah D, Wai HVC, Bulgiba A, *et al.* The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(2):e0006263. doi: 10.1371/journal.pntd.0006263.
- Tan VPK, Ngim CF, Lee EZ, Ramadas A, Pong LY, Ng JI, *et al.* The association between obesity and dengue virus (DENV) infection in hospitalised patients. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0200698. doi: 10.1371/journal.pone.0200698.
- Yang J, Mosabbir AA, Raheem E, Hu W, Hossain MS. Demographic characteristics, clinical symptoms, biochemical markers and probability of occurrence of severe dengue: A multicenter hospital-based study in Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(3):e0011161. doi: 10.1371/journal.pntd.0011161.
- Martin BM, Evans AA, de Carvalho DS, Shimakura SE. Clinical outcomes of dengue virus infection in pregnant and non-pregnant women of reproductive age: a retrospective cohort study from 2016 to 2019 in Paraná, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):5. doi: 10.1186/s12879-021-06985-w.
- Suárez-Ogno L, Arrasco J, Casapia M, Sihuinchá M, Ávila J, Soto G, *et al.* Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010-2011. *Rev Peru Epidemiol*. 2011;15(1):17-23.
- Pera A, Campos C, López N, Hassouné F, Alonso C, Tarazona R, *et al.* Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*. 2015;82(1):50-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.05.004.
- Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health*. 2004;9(9):1022-9. doi: 10.1111/j.1365-3156.2004.01295.x.
- Vicente CR, Cerutti Junior C, Fröschl G, Romano CM, Cabidelle AS, Herbingier KH. Influence of demographics on clinical outcome of dengue: a cross-sectional study of 6703 confirmed cases in Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Epidemiol Infect*. 2017;145(1):46-53. doi: 10.1017/S0950268816002004.
- Dávila-González Jhoni Alberto, Guevara-Cruz Luis Antonio, Díaz-Vélez Cristian. Nivel de conocimientos de dengue, signos de alarma y prevención en distrito de reciente brote. *Rev Haban Cienc Méd*. 2021;20(2):e3133.

23. Chen CY, Chiu YY, Chen YC, Huang CH, Wang WH, Chen YH, *et al.* Obesity as a clinical predictor for severe manifestation of dengue: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):502. doi: 10.1186/s12879-023-08481-9.
18. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, Chen TP. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39(2):121-9.
19. Teixeira MG, Paixão ES, Costa MdCN, Cunha RV, Pamplona L, Dias JP, *et al.* Arterial Hypertension and Skin Allergy Are Risk Factors for Progression from Dengue to Dengue Hemorrhagic Fever: A Case Control Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(5):e0003812. doi: 10.1371/journal.pntd.0003812.
20. Singh R, Goyal S, Aggarwal N, Mehta S, Kumari P, Singh V, *et al.* Study on dengue severity in diabetic and non-diabetic population of tertiary care hospital by assessing inflammatory indicators. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;82:104710. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104710.
21. Latt KZ, Poovorawan K, Sriboonvorakul N, Pan-ngum W, Townamchai N, Muangnoicharoen S. Diabetes mellitus as a prognostic factor for dengue severity: Retrospective study from Hospital for Tropical Diseases, Bangkok. *Clinical Infection in Practice.* 2020;7-8:100028.
22. Figueiredo MA, Rodrigues LC, Barreto ML, Lima JW, Costa MC, Morato V, *et al.* Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(6):e699. doi: 10.1371/journal.pntd.0000699.
23. Tougma SA, Zoungrana/Yaméogo WN, Dahourou DL, Salou/Kagoné IA, Compaoré TR, Kaboré A, *et al.* Dengue virus infection and pregnancy outcomes during the 2017 outbreak in Ouagadougou, Burkina Faso: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238431. doi: 10.1371/journal.pone.0238431.
24. Basurko C, Everhard S, Matheus S, Restrepo M, Hildéral H, Lambert V, *et al.* A prospective matched study on symptomatic dengue in pregnancy. *PLoS One.* 2018;13(10):e0202005. doi: 10.1371/journal.pone.0202005.
25. Hanf M, Friedman E, Basurko C, Roger A, Bruncher P, Dussart P, *et al.* Dengue epidemics and adverse obstetrical outcomes in French Guiana: a semi-ecological study. *Trop Med Int Health.* 2014;19(2):153-8. doi: 10.1111/tmi.12240.
26. Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267186. doi: 10.1371/journal.pone.0267186.
27. Khurram M, Qayyum W, Hassan SJ, Mumtaz S, Bushra HT, Umar M. Dengue hemorrhagic fever: comparison of patients with primary and secondary infections. *J Infect Public Health.* 2014;7(6):489-95. doi: 10.1016/j.jiph.2014.05.005.
28. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol.* 2013;158(7):1445-59. doi: 10.1007/s00705-013-1645-3.
29. Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. *Rev Cubana Med Trop.* 2002;54(3):171-9.