

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EPIDEMIOLÓGICA DE LA COINFECCIÓN POR
SARS-COV-2 Y DENGUE**

POR

RÓMULO OMAR FLORES PÉREZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGIA**

FEBRERO, 2022

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EPIDEMIOLÓGICA DE LA COINFECCIÓN POR
SARS-COV-2 Y DENGUE”**

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Adrián Camacho Ortiz

Director de Tesis

Jefe del Servicio de Infectología



Dr. Eduardo Pérez Alba

Coordinador de Enseñanza del Servicio de Infectología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis amados padres, que me dieron la vida y me han apoyado durante toda mi existencia.

A mis pacientes, que, con su sufrimiento en la enfermedad y su gozo en la salud, son el máximo estímulo para seguirme superándome en el conocimiento médico.

A las autoridades de esta prestigiada institución, que facilitaron el poder terminar este proyecto.

Al jefe del Servicio de Infectología, que además fue mi director de tesis, el Dr. med. Adrián Camacho Ortiz que día a día fue un ejemplo a seguir como persona, médico, investigador y doctor.

Al coordinador de enseñanza, el Dr. Eduardo Pérez Alba, que con esfuerzo, dedicación y acciones fue una guía y un apoyo incondicional durante los dos años de esta subespecialidad.

A los profesores del Servicio de Infectología, el Dr. Reynaldo Lara Medrano, el Dr. Michel Fernando Resendez Martínez, la Dra. Laura Marina Nuzzolo Shihadeh y el Dr. med Javier Ramos Jiménez quienes en todo momento estuvieron con la mejor disposición para brindarme consejo profesional.

Al personal del Laboratorio de Infectología, la Dra. Elvira Garza, la Dra. Paola Bocanegra, la Dra. Samantha Flores y a la química Yazmín Contreras, sin su apoyo la elaboración de este trabajo no hubiera sido posible.

LISTA DE ABREVIATURAS

COVID – 19: Enfermedad por SARS-CoV-2.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

DHL: Deshidrogenasa láctica.

PCR: Proteína c reactiva.

RT-qPCR: Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

RBD-S: Sitio de unión al receptor de la proteína S del virus SARS-CoV-2.

IgM: Inmunoglobulina M.

IgG: Inmunoglobulina G.

NS1: Proteína no estructural 1.

CDC: Centers of Disease Control and Prevention.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

FDA: Food and Drug Administration.

UANL: Universidad Autónoma de Nuevo León.

ÍNDICE DE CONTENIDO

CAPÍTULO I	
1. RESUMEN.....	01
CAPÍTULO II	
2. INTRODUCCIÓN.....	03
CAPÍTULO III	
3. JUSTIFICACIÓN.....	09
CAPÍTULO IV	
4. HIPOTESIS.....	10
CAPÍTULO V	
5. OBJETIVOS.....	11
CAPÍTULO VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS	12
6.1 Diseño y reclutamiento de participantes	12
6.2 Criterios de inclusión.....	12
6.3 Criterios de exclusión.....	13
6.4 Recolección de datos.....	13
6.5 Pruebas diagnósticas.....	14
6.6 Análisis estadístico	15
CAPÍTULO VII	
7. RESULTADOS	16
CAPITULO VIII	
8. DISCUSION.....	22
CAPITULO IX	
9. CONCLUSIONES	24
CAPITULO XI	
10.REFERENCIAS	25

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1

1. Características demográficas 16

TABLA 2

2. Características clínicas..... 18

TABLA 3

3. Características paraclínicas..... 20

TABLA 4

4. Características de los métodos diagnósticos de los pacientes coinfectados
..... 21

CAPITULO I

RESUMEN

Desde que COVID – 19 fue declarada como pandemia, se ha mantenido una alta incidencia de casos en las distintas regiones y situaciones meteorológicas del mundo. Se ha registrado que el continente americano representa el 40% global de las muertes por COVID – 19. El dengue por otro lado, es una enfermedad de climas tropicales transmitida por vectores que ha mantenido una tendencia de incremento en número de casos en las últimas décadas. La población que vive en regiones tropicales se encuentra en riesgo de coinfección por estos virus. Estos pacientes coinfectados son un reto diagnóstico y terapéutico. En este estudio, analizamos las principales características demográficas de los pacientes con coinfección y las comparamos contra pacientes infectados por SARS – CoV-2 o DENV.

Estudio retrospectivo y comparativo de pacientes hospitalizados divididos en tres grupos: a) pacientes con dengue, b) pacientes con coinfección por SARS-CoV-2 y DENV, c) pacientes con COVID – 19. Se describieron las características demográficas, clínicas y paraclínicas. Los pacientes en el grupo de coinfección fueron pareados por edad y comparados en proporción 1 a 4 con respecto a los otros dos grupos.

Se incluyeron 54 pacientes, seis con coinfección, 24 con COVID – 19 Y 24 con dengue. La edad media global fue de 39.7 (± 14.51) años y 55.6 % (30) fueron hombres. El grupo con solo COVID – 19 tuvo más tiempo de evolución hasta la hospitalización y tuvieron más días hospital con respecto a los otros dos grupos. En

el grupo con coinfección se documentaron más manifestaciones hemorrágicas antes y durante la hospitalización. No se registraron muertes en ninguno de los grupos.

En este estudio, los pacientes con coinfección tuvieron más manifestaciones hemorrágicas, lo que es relevante dado que los pacientes con COVID – 19 moderado a severo requieren manejo con glucocorticoides y heparina que pudieran predisponer a hemorragias.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 fue declarada pandemia el 11 de marzo del 2020 por la OMS,(1) desde entonces la COVID-19 se ha mantenido con una alta incidencia en las diferentes regiones y climas del mundo. El dengue es una enfermedad tropical transmitida por vectores,(2) que ha seguido una tendencia en el aumento de casos.(3) La coepidemia por COVID-19 y dengue es una situación emergente preocupante que representa un desafío clínico y terapéutico.(4)

Epidemiología

Actualmente, se tiene registro de poco más de 65 millones de casos confirmados y de 1.5 millones de muertes por COVID-19 a nivel global, de los cuales el continente Americano representa al menos el 40% de los casos confirmados.(5)(6)

El dengue es una enfermedad endémica de las regiones tropicales que afecta principalmente a: América, Asia sudoriental y al pacífico occidental. En México, a la semana epidemiológica 48 del 2021, se documentaron 18,025 casos confirmados, cerca de 7mil casos menos que en el 2019 (3)(7). Quizá, la menor cantidad de casos registrados hasta ahora de dengue en comparación con el 2019, se debe a errores diagnósticos entre COVID-19 y dengue.

La coinfección por SARS-CoV-2 y DENV ha sido escasamente reportada en Tailandia, Brasil, Taiwán, Francia y Pakistan (8)(9)(10)(11)(12)(13)(14).

Clínica

COVID-19

En un estudio de más de 1000 pacientes los síntomas más comunes fueron: fiebre (80-89%), tos irritativa (63-68%), fatiga (38-46%), disnea (18.7-34%), mialgias o artralgias (15-33%), dolor de garganta (13-14%), cefalea (14-15%) e inyección conjuntival (0.8%) (15)(16). Las lesiones dermatológicas de la COVID-19 se presentan hasta en 20.8% de los pacientes(17) e incluyen: lesiones similares a lupus pernicio (52%), rash eritematoso maculopapular (13%) y exantema viral (diseminado principalmente a tronco y vesicular) (8%) como más frecuente y con una latencia de presentación desde el inicio de los síntomas respiratorios en adultos de 7.9 días (18). Los síntomas gastrointestinales se pudieran presentar hasta en un 50% de los casos, caracterizados principalmente por hiporexia o anorexia (79-84%), diarrea (9 - 34%), náusea y vómito (4-10%) y dolor abdominal (2-4%) (16)·(19)·(20). La anosmia acompañada de otros síntomas puede afectar hasta un 55% de los pacientes con COVID-19 y hasta en un 16% se pudiera ser el único síntoma (21).

Dengue

Los síntomas más frecuentes son: fiebre (90%), mialgias o artralgias (72%), cefalea (principalmente retroocular) (65%), anorexia y náusea (58%) y debilidad (53.4%) (22). Las manifestaciones hemorrágicas representan de un 16 – 45%.(22)·(23) El involucro dermatológico es evidenciado en 82% de los pacientes,(2)·(23) y está caracterizado por una erupción maculopapular o morbiliforme centripeta; que en algunos pacientes puede confluir respetando áreas que dan la apariencia de “islas

blancas en un mar rojo” (24). En 14% de los casos se pueden observar petequias en áreas declives y afectación mucosa en hasta un 30%, principalmente en forma de inyección conjuntival (25). Los síntomas gastrointestinales se han reportado hasta en 96% de las veces, siendo la náusea (71%) y el vómito (54%) los más frecuentes, dolor abdominal (31-41%) y diarrea en 13% de los pacientes (26)(27). Pudiera evidenciarse alteración en el sentido del gusto y dolor de garganta en algunos pacientes (28).

Coinfección por SARS-CoV-2 y DENV

Los cuadros clínicos son similares, ambas enfermedades se presentan con fiebre, debilidad o fatiga, mialgias o artralgias, aunque algunos síntomas pudieran orientar el diagnóstico. La tos, la disnea, la anosmia y las lesiones dermatológicas tipo lupus pernio son más sugestivas de COVID-19, así como la cefalea retroocular, la inyección conjuntival, la dermatosis maculopapular o morbiliforme centrípeta y las manifestaciones gastrointestinales son más frecuentes en los casos de dengue (29). Los eventos de trombosis en COVID-19 no son raros y se han evidenciado hasta en 49% de los pacientes críticamente enfermos, incluso bajo anticoagulación profiláctica (30).

Estudios paraclínicos

COVID-19

Se han reportado: linfopenia (56-83%), plaquetopenia (5-49%) (más prevalente en pacientes críticos), prolongación en tiempos de coagulación (22-38%), elevación de dímero-d (26-46%), DHL (41%), azoados (0.5-37%), PCR (61-74%),

transaminasemia menor a 5 veces del valor normal (18-30%), elevación de billirubina total (6%) y de troponinas.

De un 59 a 75% presentan anormalidades en la radiografía y hasta un 76% en la tomografía de tórax (15)(16)(19)(31)(32)(33).

Dengue

Usualmente presentan un aumento en el hematocrito, plaquetopenia (70-100%), leucopenia (50-84%), linfopenia, con transaminasemia (88%) y prolongación en los tiempos de coagulación (97%) (principalmente el tiempo de tromboplastina parcial activado) (22)(27)(34). Los hallazgos radiológicos más usuales son derrame pleural derecho, hepatomegalia, esplenomegalia, edema en pared de vesícula biliar y ascitis (22)(27)(35).

Diagnostico por laboratorio

COVID-19

El RT-qPCR, es el método diagnostico con mayor sensibilidad, que va de un 93% para muestras de lavado broncoalveolar a un 63% para muestras de hisopado nasal (esta última es la manera en que se realiza el diagnostico usualmente) (36). La sensibilidad del RT-qPCR se ve sujeta a la evolución clínica, pudiendo ser mayor a 90% los primeros 5 días de síntomas y ser tan baja como 30% a las 3 semanas (37). Las pruebas serológicas se basan en la detección de anticuerpos contra la nucleocapside del SARS-CoV-2 (más sensibles) y contra el sitio de unión al receptor de la proteína S (RBD-S) (más específicos) (38). La IgM comienza a elevarse desde el cuarto día de la infección y alcanza su pico a los nueve días, este anticuerpo tiene

menos afinidad para los antígenos del SARS-CoV-2, por lo cual pudiera tener mayor reacción cruzada con los coronavirus causantes del resfriado común (Ej.-229E, HKU1, NL63, OC43). La IgG comienza a aumentar notablemente a los 12 días y es más específica que la IgM puesto que tiene más afinidad por los antígenos del SARS-CoV-2 (39)(40). Actualmente, el kit más preciso para detección en suero de IgG contra SARS-CoV-2 a los 14 días (de la detección del SARS-CoV-2 en RT-qPCR) es el de la marca Abbott®, con una sensibilidad del 96.4% y una especificidad de 99% (41).

Dengue

La serología (IgM e IgG) en muestras de sujetos con más de 5 días de evolución y la detección de la NS1 viral dentro de los primeros 5 días de evolución (podría detectarse en los primeros 9 días de la infección) brindan un excelente rendimiento diagnóstico, pero podría presentarse reacción cruzada entre los anticuerpos contra la proteína E de otros flavivirus (ej. Zika y chikunguya), por lo que se recomienda usar la serología junto a la detección de NS1 (que no presenta reacción cruzada) (42).

La CDC desarrolló el Trioplex (RT-qPCR) para la detección de los virus Zika, chikunguya y dengue en suero humano, sangre total en EDTA, líquido cefalorraquídeo o la detección única del virus Zika en orina o líquido amniótico y fue aprobado por la FDA en el 2016 (43)(44). El Trioplex, usado dentro de los primeros 5 días de enfermedad, ha probado tener una alta sensibilidad (>95%) y especificidad (100%) para la detección de dengue (45).

Tratamiento

COVID-19

La dexametasona a dosis de 6mg al día por 10 días, ha probado reducir la mortalidad a los 28 días en pacientes con neumonía por COVID-19 y requerimiento de oxígeno suplementario (46). Por otro lado, la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, se ha asociado a menor mortalidad en pacientes con COVID-19 severo (47).

Tomando en cuenta que los glucocorticoides en pacientes hospitalizados han mostrado aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal de manera importante y la anticoagulación terapéutica en pacientes con plaquetopenia se debe reconsiderar; esta situación pudiera representar un reto terapéutico al momento de atender pacientes con coinfección por SARS-CoV-2 y dengue en estado crítico (48)(49).

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

Conocer las características clínicas y epidemiológicas aportara datos que pudieran ayudar a reconocer de manera más temprana las posibles complicaciones de la coinfección de SARS-CoV-2 y dengue.

CAPÍTULO IV

HIPOTESIS

Hipótesis nula

No habrá diferencia estadísticamente significativa en la sintomatología de los pacientes con coinfección por SARS-CoV-2 y dengue en comparación con los pacientes infectados solo por dengue o SARS-CoV-2.

Hipótesis alterna

Habrà diferencia estadísticamente significativa en la sintomatología de los pacientes con coinfección por SARS-CoV-2 y dengue en comparación con los pacientes infectados solo por dengue o SARS-CoV-2.

CAPÍTULO V

OBJETIVOS

Objetivo Primario

Describir las características epidemiológicas, clínicas, paraclínicas y el desenlace de los pacientes con coinfección por SARS-CoV-2 y dengue hospitalizados.

Objetivos Secundarios

Correlación y comparación de variables clínicas y paraclínicas de la infección por dengue, por SARS-CoV-2 y para la coinfección por SARS-CoV-2 y dengue.

CAPITULO VI

MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño y reclutamiento de participantes

Diseño del estudio

Observacional, retrospectivo, analítico y comparativo.

Lugar de estudio

Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL. Se incluyeron pacientes que hayan sido hospitalizados en el periodo del 01 de marzo al 30 de noviembre del 2020.

Población de estudio

Pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, hospitalizados en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL con diagnóstico de COVID – 19, dengue y coinfección por SARS-COV-2 y dengue.

Se parearon por edad en tres diferentes grupos según si el diagnóstico fue infección por SARS-CoV-2, dengue y coinfección por SARS-CoV-2 y dengue.

Por cada paciente con coinfección se agregaron al azar cuatro pacientes con diagnóstico de dengue y cuatro con diagnóstico de SARS-CoV-2.

6.2 Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL.

- Diagnóstico de infección por SARS-COV-2 por RT-qPCR realizado en el laboratorio de infectología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL.
- Diagnóstico de dengue por IgM/IgG positivos o NS1 positivo externos o prueba Trioplex positiva realizada en el laboratorio de infectología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL.
- Diagnóstico de coinfección por SARS-CoV-2 y dengue diagnosticado por los métodos anteriores.
- Expediente clínico físico completo.

6.3 Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- Pacientes no hospitalizados en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL.
- Diagnóstico de SARS-COV-2 por cualquier metodología que no haya sido realizado en el laboratorio de infectología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL.
- Solo IgG positiva para dengue.
- Expediente clínico físico incompleto.
- Paciente trasladado a otro hospital.

6.4 Recolección de datos

Directa del expediente clínico y de las bases de datos del Servicio de Infectología de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a una base de datos electrónica creada en el software Excel de Microsoft Office 2016®.

Las radiografías de tórax se observaron en la plataforma electrónica © Carestream Health, Inc. 2020.

6.5 Pruebas diagnosticas

SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV-2 se corroboró por RT – qPCR del material obtenido por hisopado nasofaríngeo al ingreso de los pacientes. Para la extracción de ácidos nucleicos se utilizó el sistema Microlab Nimbus IVD (Hamilton, Reno NV, USA) con el kit viral STARMag96 (Seegene, Seoul, Korea) y para realizar el RT – qPCR se utilizó el kit Logix Smart (Co-Diagnostics Inc, Salt Lake City, UT) y BioRad CFX (BioRad, Hercules, CA).

Se detectaron y midieron IgG e IgM dirigidos contra la proteína de la nucleocapside viral por medio de inmunoensayo de microparticulas quimioluminiscentes para lo que se usó el sistema de Abbott ARCHITECT® SARS-CoV-2 IgG e IgM (Abbott, Sligo, Ireland), con puntos de corte ≥ 1.4 y ≥ 1.0 para considerarse positivos, respectivamente.

Dengue

La infección por DENV se corroboró por medio de RT – qPCR (CDC - Trioplex RT-qPCR kit) en suero y orina. Además, se llevó a cabo la detección cualitativa de la proteína NS1 e IgM por medio de un ensayo de inmunocromatografía (SD Bioline, Abbott).

6.7 Análisis estadístico

Las variables se analizaron por pruebas paramétricas y no paramétricas. Para el análisis univariado se hará análisis de frecuencias, proporciones y correlaciones de variables ordinales, continuas y nominales dicotómicas por medio de la prueba Chi – Cuadrada y la prueba U Mann – Withney. Para el análisis multivariado se utilizó regresión logística para las variables significativas en el análisis univariado. Se tomó como una diferencia estadísticamente significativa un valor de $p \leq .05$. Lo anterior, se realizó usando el programa estadístico SPSS versión 25 de IBM.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Se incluyeron 54 pacientes en el análisis, seis pacientes con coinfección por SARS-CoV-2 y DENV, 24 pacientes con infección por SARS-CoV-2 y 24 pacientes con infección por DENV. La edad media de la población fue de 39.76 (± 14.51) años y el 55.6 % (30 pacientes). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las comorbilidades entre los tres grupos de pacientes (ver tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas.

	Dengue n=24	COVID – 19 n=24	COVID-19 + Dengue n=6	Valor p
Edad (años), media (DE\pm)	37.38 (± 14.11)	41.63 (± 13.73)	41.83 (± 19.99)	.57
Sexo, n (%)				
Masculinos	8 (33.3)	16(66.7)	6(100)	.05
Comorbilidad, n (%)				
Tabaquismo activo	9 (37.5)	8 (33.3)	2 (33.3)	.95
Alcoholismo	11 (45.8)	6 (25)	3 (50)	.25
Usuario de drogas	4 (16.7)	2 (8.3)	0 (0)	.43
Diabetes Mellitus	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0)	.65
Hipertensión arterial sistémica	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (16.7)	.80
Enfermedad coronaria	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	.52
Cáncer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cirrosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Enfermedad renal crónica	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)	.62
Asma	1 (4.2)	0 (0)	1 (16.7)	.52
EPOC	1 (4.2)	0 (0)	1 (16.7)	.15
Obesidad	16 (66.7)	16 (66.7)	5 (83.3)	.15
Historia de EVC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

DE, desviación estándar; ERC, Enfermedad renal crónica; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVC, Evento vascular cerebral.

Los pacientes con COVID – 19 como único diagnóstico, tuvieron más días de evolución hasta el ingreso (media 8.38 \pm 4.4 días) que los pacientes con dengue (media 5.08 \pm 2.6 días) y con coinfección (media 5.50 \pm 2.07 días) ($p=.01$).

Como motivo de consulta (o ingreso hospitalario), en el grupo con COVID – 19 predominó la disnea en el 91.7% (22 pacientes), en el grupo de dengue fue el dolor abdominal y el sangrado gastrointestinal los motivos más frecuentes de consulta con el 20.8% (5 pacientes) para cada uno de estos síntomas. En el grupo de coinfección, el sangrado gastrointestinal fue el principal motivo de ingreso y representó el 33.3% (dos de seis pacientes).

Todos los pacientes con coinfección tuvieron datos de alarma (signos de alarma) para dengue. Cinco de los seis pacientes en el grupo de coinfección, tuvieron signos de alarma clínicos y uno de los seis pacientes, presentó hemoconcentración y plaquetopenia (signo de alarma paraclínico).

Los pacientes en el grupo con COVID – 19, tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada (media 7.67 \pm 3.22 días) que los pacientes con dengue (media 4.21 \pm 3.4 días) y con coinfección (media 4 \pm 3.22 días) ($p <.001$).

Durante la hospitalización, de manera estadísticamente significativa se asociaron los siguientes síntomas con COVID – 19: Fatiga (100%), disnea (100%), tos (91.7%), anosmia (25%), odinofagia (37.5%) e hiporexia (62.5%).

Con dengue, se asociaron los siguientes signos y síntomas durante la hospitalización: Signos de deshidratación (45.8%), dolor retroocular (45.8%), petequias (50%) y náusea (54.2%).

En el grupo de coinfección, se documentó la asociación estadísticamente significativa de sangrado gastrointestinal (33.3%) y aunque sin significancia estadística, se apreció mayor frecuencia en este grupo; epistaxis y sangrado de encías. En la tabla 2, se describen y comparan las características clínicas de los tres grupos.

Tabla 2. Características clínicas.

	Dengue n=24	COVID – 19 n=24	COVID-19 + Dengue n=6	Valor p
Motivo de ingreso, n (%)				
Dolor abdominal	5 (20.8)	0 (0)	1 (16.7)	.06
Vomito	2 (8.4)	2 (8.4)	0 (0)	.76
Sangrado de encías	1 (4.2)	0 (0)	1 (16.7)	.15
Sangrado gastrointestinal	5 (20.8)	0 (0)	2 (33.3)	.03
Hematuria	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	.27
Epistaxis	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	.15
Fiebre	1 (4.2)	0 (0)	1 (16.7)	.15
Disnea	1 (4.2)	22 (91.7)	1 (16.7)	<.001
Estado mental alterado	2 (8.4)	0 (0)	0 (0)	.52
Síntomas y signos en la hospitalización, n (%)				
Cefalea	22 (91.7)	22 (91.7)	6 (100)	.76
Desorientación	3 (12.5)	1 (4.2)	0 (0)	.41
Fatiga	19 (79.2)	24 (100)	5 (83.3)	.06
Deshidratación	11 (45.8)	2 (8.3)	1 (16.7)	.01
Mareo	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0)	.76
Conjuntivitis	3 (12.5)	0 (0)	0 (0)	.13
Dolor retroorbital	11 (45.8)	2 (8.3)	1 (16.7)	.01
Fiebre	22 (91.7)	23 (95.8)	6 (100)	.67
Rash	4 (16.7)	0 (0)	1 (16.7)	.11
Petequias	12 (50)	0 (0)	1 (16.7)	<.001
Equimosis	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	.27
Disnea	3 (12.5)	24 (100)	2 (33.3)	<.001
Palpitaciones	5 (20.8)	0 (0)	0 (0)	.40
Tos	1 (4.2)	22 (91.7)	1 (16.7)	<.001
Hemoptisis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Congestión nasal	0 (0)	4 (16.7)	0 (0)	.06
Anosmia	0 (0)	6 (25)	0 (0)	.01
Dolor de garganta	1 (4.2)	9 (37.5)	0 (0)	.00
Epistaxis	2 (8.3)	0 (0)	1 (16.7)	.20

Sangrado de encías	2 (8.3)	0 (0)	1 (16.7)	.20
Anorexia/hiporexia	5 (20.8)	15 (62.5)	3 (50)	.01
Nausea	13 (54.2)	5 (20.8)	1 (16.7)	.03
Vomito	9 (37.5)	3 (12.5)	1 (16.7)	.11
Sangrado gastrointestinal	4 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	.03
Diarrea	1 (4.2)	7 (29.2)	1 (16.7)	.06
Dolor abdominal	13 (54.2)	7 (29.2)	3 (50)	.20
Artralgias	19 (79.2)	19 (79.2)	2 (33.3)	.05
Mialgias	18 (75)	15 (62.5)	3 (50)	.43
Hematuria	2 (8.3)	0 (0)	1 (16.7)	.20
Edema	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	.52

En los pacientes con coinfección, los hallazgos paraclínicos con diferencias significativas fue una media más alta en los niveles de hemoglobina (17.2 ± 2.54 g/dL), hematocrito ($52 \pm 6.07\%$) y leucocitos (9.28 ± 4.70 mm³) comparado con los pacientes en el grupo de dengue y COVID – 19.

Los pacientes con dengue tuvieron títulos medios más altos de aspartato aminotransferasa (370.29 ± 505.23 UI/L) y alanina aminotransferasa (165.33 ± 248.67 UI/L) y niveles medios más bajos de plaquetas (60.68 ± 55.58 mm³), con respecto a los pacientes en el grupo de dengue y COVID – 19. La comparación de los paraclínicos se detalla en la tabla 3.

Tabla 3. Características paraclínicas.

Laboratorios, media (DE±)	Dengue n=24	COVID – 19 n=24	COVID-19 + Dengue n=6	p value
Hemoglobina (g/dL)	14.69 (±2.58)	13.93 (±2.05)	17.2 (±2.54)	.02
Hematocrito (%)	44.87 (±8.03)	41.82 (±6.19)	51.95 (±6.07)	.01
Leucocitos (mm ³)	6.69 (±4.37)	8.47 (±4.46)	9.28 (±4.70)	.04
Neutrofilos (mm ³)	4.29 (±3.93)	6.81 (±4.20)	5.03 (±3.53)	.01
Linfocitos (mm ³)	1.33 (1.25)	1.13 (±0.54)	2.29 (±1.50)	.14
Plaquetas (mm ³)	60.68 (±55.58)	236.42 (±69.48)	141.52 (±106.10)	<.001
Glucosa (mg/dL)	121.96 (±66.90)	137.21 (±49.14)	104.17 (±12.13)	.05
Creatinina (mg/dL)	1.04 (±0.87)	1.08 (±1.16)	1.10 (±0.37)	.29
TFG – CKD-EPI	96.29 (±40.06)	95.86 (±32.23)	87.33 (±31.27)	.64
DHL (UI/L)	468.60 (±540.83)	341.39 (±224.03)	416.50 (±226.32)	.82
AST (UI/L)	370.29 (±505.23)	56.67 (±48.45)	166.67 (±95.56)	<.001
ALT (UI/L)	165.33 (±248.67)	51.21 (±26.05)	133.33 (±61.86)	.00
Albumina (g/dL)	3.42 (±0.67)	3.25 (±0.78)	3.63 (±0.57)	.28
PCR (mg/dL)	6.85 (±10.40)	17.24 (±7.67)	5.75 (±7.37)	.00
VSG (mm/h)	27.12 (±15.82)	36.11 (±9.36)	21.40 (±14.38)	.18
TP(seg)	11.67 (±1.21)	12.95 (±1.03)	11.48 (±1.23)	.01
TTP (seg)	37.24 (±9.2)	30.81 (±3.74)	32.56 (±5.21)	.15
INR	1.04 (±0.11)	1.14 (±0.087)	1.02 (±0.105)	.03

DE, desviación estándar; TFG, tasa de filtrado glomerular; CKD –EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; DHL, deshidrogenasa láctica; AST, Aspartato aminotransferasa; ALT, Alanina aminotransferasa; PCR, proteína c reactiva; VSG, velocidad de sedimentación glomerular; TP, tiempo de protrombina; TTP; tiempo de trombolastina, INR, índice internacional normalizado.

En cinco de los seis pacientes coinfectados, el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue confirmado por RT – qPCR. En el paciente restante, el diagnóstico de COVID – 19 se basó en la sintomatología (anosmia y dolor de garganta) y en la positividad de IgM e IgG para SARS – CoV-2 (títulos de 2.62 y 4.17, respectivamente).

A 13 sujetos en el grupo de dengue (los 24 pacientes en este grupo tuvieron RT-qPCR para SARS-CoV-2 no detectado) se les midió IgG para SARS-CoV-2 en suero que resultaron negativos (mean titer 0.83 ± 0.14) en todos los pacientes.

En la tabla 4 se describen los métodos diagnósticos de los pacientes coinfectados.

Se reportaron cuatro muertes: Una en el grupo de dengue y tres en el grupo COVID – 19. Ningún paciente en el grupo de coinfección desarrollo neumonía.

Tabla 4. Características de los métodos diagnósticos de los pacientes coinfectados.

Estudios diagnósticos positivos	SARS-CoV-2 y DENV coinfeccion (n=6) n (%)
RT-qPCR DENV	
Suero o sangre total	2 (33.3)
Orina	2 (33.3)
DENV	
IgM	1 (16.6)
IgG	0 (0)
NS1 antígeno	2 (33.3)
RT-qPCR SARS-CoV-2	5 (83.3)
SARS-CoV-2 IgM	1 (16.6)
Títulos	2.54
SARS-CoV-2 IgG	6 (100)
Títulos, media (DE)	3.33 (± 2.20)

RT-qPCR, real-time quantitative reverse-transcription-polymerase chain-reaction;

NS1, proteína no estructural 1; DE, desviación estándar.

CAPITULO VIII

DISCUSIÓN

Diferenciar entre dengue y COVID – 19 clínicamente, puede llegar a ser complicado en el caso de un paciente con criterios de hospitalización. En este estudio encontramos que los pacientes con COVID – 19 tuvieron más días de evolución al momento de ingreso y que síntomas como: disnea, tos, dolor de garganta, anosmia e hiporexia son síntomas que pudieran ser distintivos de infección por SARS – CoV – 2. En los pacientes con dengue se encontró más frecuentemente: dolor retroorbital, signos de deshidratación y trombocitopenia. En un reporte preliminar de 15 pacientes con coinfección por DENV y SARS – CoV-2, se evidencio que el rash y el dolor torácico fueron características distintivas (14). En nuestro estudio, el rash y el dolor torácico no fueron distintivos de ningún grupo de pacientes.

Las manifestaciones hemorrágicas, en especial las gastrointestinales, fueron de más frecuentes en el grupo de coinfección. Esto cobra relevancia puesto que la heparina y los glucocorticoides que han demostrado beneficio en el caso de COVID – 19 moderado a severo (46)(47), predisponen a sangrado (48)(50).

Las anomalías encontradas en las transaminasas, plaquetas y en la proteína c reactiva en el grupo de coinfección, fueron menores comparadas con el grupo de dengue y de COVID – 19. Estas características paraclínicas, además de la ausencia de complicaciones respiratorias en el grupo de coinfección, pudieran ser explicadas por la teoría de la interferencia viral, la cual supone un bloqueo viral en las

coinfecciones de virus respiratorios (51). Esta interacción viral, pudiera ser favorable para los pacientes coinfectados.

Por otro lado, los anticuerpos contra dengue, pudieran tener una interacción protectora en el curso clínico de COVID – 19. En un estudio realizado en Brazil, las personas con historia de infección por dengue y anticuerpo presentes, tuvieron una menor mortalidad por COVID – 19 (52).

Previamente se había reportado que dos pacientes con COVID -19 confirmado por RT –qPCR tuvieron prueba con resultado falso positivo en un método de detección de Ac para dengue (9). Desde ese reporte, se ha publicado evidencia de una posible reacción cruzada antigénica por la estructura similar en la cadena de las proteínas de la espícula de SARS – CoV-2 y las proteínas de la envoltura de dengue y Zika (53) . Esta reacción cruzada se pudiera evitar, usando kits de para detección contra anticuerpos dirigidos contra la nucleocápside ya que, en nuestro estudio, no se encontró ningún resultado IgG (vs nucleocápside) positivo para SARS – CoV-2 en los pacientes con diagnóstico de dengue.

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

Las características clínicas pudieran ayudar a diferenciar entre estas dos infecciones, sin embargo, aún se requieren pruebas de laboratorio con el menor riesgo de reacción cruzadas para una certeza diagnóstica.

En este estudio, los pacientes con confusión tuvieron más eventos hemorrágicos, lo cual pudiera tener repercusiones en los pacientes que requieren tratamiento para COVID – 19 moderado a severo.

CAPITULO X

REFERENCIAS

1. World Health Organization W. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. WHO Director General's speeches. 2020. p. 4. Available from:
<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Hasan S, Jamdar SF, Alalowi M. Dengue virus : A global human threat : Review of literature. 2016;1–6.
3. Dengue and severe dengue [Internet]. [cited 2020 Dec 5]. Available from:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. Miah MA, Husna A. Coinfection, coepidemics of COVID-19, and dengue in dengue-endemic countries: A serious health concern. J Med Virol. 2020;10–1.
5. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
6. Pan American Health Organization (PAHO). Epidemic Diseases - COVID-19 Epidemiological Dashboard, Region of the Americas, Pan American Health Organization (PAHO). Pan American HEalth Organization (PAHO). 2020 [cited 2020 Dec 6]. p. 1. Available from: <https://ais.paho.org/phis/viz/COVID->

19EpiDashboard.asp

7. Luis Alomía Zegarra J, Arturo Zaragoza Jiménez C, Ana Lucía De la Garza Barroso D, Santa Elizabeth Ceballos Liceaga D, Carbajal Sandoval G, Marcela Osorno Rasso D, et al. Dirección General de Epidemiología Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles [cited 2020 Dec 6]. Available from:
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/596814/Pano_dengue_48_2020.pdf
8. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020/03/22. 2020 May;82(5):e177–e177. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213305>
9. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):536. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30158-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30158-4)
10. Bicudo N, Bicudo E, Costa JD, Castro JALP, Barra GB. Co-infection of SARS-CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. *Brazilian J Infect Dis*. 2020;(x x):8–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.07.008>
11. Ruiy W, Hsu S-Y, Tsai H-L, Chen C-T, Tseng C-P, Chen W-T. COVID-19 mimicking dengue fever with the initial manifestation of retro-orbital pain – A Rare Case. *J Formos Med Assoc*. 2020;(xxxx):4–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.05.039>

12. Epelboin L, Blondé R, Nacher M, Combe P, Collet L. COVID-19 and dengue co-infection in a returning traveller. *J Travel Med.* 2020;27(6):1–2.
13. Verduyn M, Allou N, Gazaille V, Andre M, Desroche T, Jaffar MC, et al. Co-infection of dengue and covid-19: A case report. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(8):1–5. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008476>
14. Saddique A, Rana MS, Alam MM, Ikram A, Usman M, Salman M, et al. Emergence of co-infection of COVID-19 and dengue: A serious public health threat. *J Infect.* 2020;(xxxx):18–20.
15. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(18):1708–20.
16. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct 1;92(10):1902–14. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>
17. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(5):e212–3.
18. Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol.* 2020;2:1–33.
19. Mao R, Qiu Y, He J, Tan J, Li X, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*

2020;5(7):667–78. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)

20. Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):629–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30132-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1)
21. Walker A, Pottinger G, Scott A, Hopkins C. Anosmia and loss of smell in the era of covid-19. *BMJ*. 2020;370(table 2):1–4.
22. Cao J, Deng H, Ye L, Ma X, Chen S, Sun X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of Dengue virus outbreaks in two regions of China, 2014 - 2015. *PLoS One*. 2019 Mar 5;14(3):e0213353–e0213353. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835769>
23. Itoda I, Masuda G, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Yamada KI, et al. Clinical features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(3):470–4.
24. Thomas EA, John M, Kanish B. Mucocutaneous manifestations of Dengue fever. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):79–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418984>
25. Thomas EA, John M, Bhatia A. Cutaneous manifestations of dengue viral infection in Punjab (north India). *Int J Dermatol*. 2007;46(7):715–9.
26. Kalakutakar A, Suresh H, Ashok G. Study of Gastrointestinal Manifestations in Dengue Fever. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2019;8(07):636–44.

27. Fujimoto DE, Koifman S. Clinical and laboratory characteristics of patients with dengue hemorrhagic fever manifestations and their transfusion profile. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014 Mar;36(2):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790536>
28. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998 Jul 1;11(3):480 LP – 496. Available from: <http://cmr.asm.org/content/11/3/480.abstract>
29. Is it Dengue or is it COVID-19? | Dengue | CDC. [cited 2020 Dec 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/dengue-or-covid.html>
30. Hanff TC, Chirinos JA, Giri J, Cohen JB. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;(June):1578–89. doi: 10.1002/ajh.25982.
31. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
32. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19 : a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 7(9):e671–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
33. Vancheri SG, Savietto G, Ballati F, Maggi A, Canino C, Bortolotto C, et al. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol.* 2020 May;1–9.

34. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(2):149–53.
35. Chandak S, Kumar A. Can Radiology Play a Role in Early Diagnosis of Dengue Fever? *N Am J Med Sci.* 2016 Feb;8(2):100–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042608>
36. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 Mar;323(18):1843–4.
37. Rattan A, Ahmad H. Can quantitative RT-PCR for SARS-CoV-2 help in better management of patients and control of coronavirus disease 2019 pandemic. *Indian J Med Microbiol.* 2020;38(3–4):284–7.
38. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Jun 9;323(22):2249-2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259. PMID: 32374370.
39. Yang Z, Li G, Dai X, Liu G, Li G JY. [Three cases of novel coronavirus pneumonia with viral nucleic acids still positive in stool after throat swab detection turned negative]. *J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689–99.
40. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014/03/23. 2014 Dec 19;194:175–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670324>
41. Xu G, Emanuel AJ, Nadig S, Mehrotra S, Caddell BA, Curry SR, et al. Evaluation of Orthogonal Testing Algorithm for Detection of SARS-CoV-2

IgG Antibodies. *Clin Chem*. 2020 Dec 1;66(12):1531–7. Available from:
<https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa210>

42. Muller DA, Depelseñaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis*. 2017;215(Suppl 2):S89–95.
43. Santiago GA, Vázquez J, Courtney S, Matías KY, Andersen LE, Colón C, et al. Performance of the Trioplex real-time RT-PCR assay for detection of Zika, dengue, and chikungunya viruses. *Nat Commun*. 2018;9(1). Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-03772-1>
44. Food TUS. Fact Sheet for Healthcare Providers : Interpreting ZIKV Detect™ IgM Capture ELISA Results Dear Healthcare Provider : 2017;1–4.
45. Colombo TE, Versiani AF, Dutra KR, Rubiato JGD, Galvão TM, Negri Reis AF, et al. Performance of CDC Trioplex qPCR during a dengue outbreak in Brazil. *J Clin Virol*. 2019;121:104208. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653219302380>
46. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17;384(8):693–704. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
47. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May 1;18(5):1094–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
48. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of

gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):1–9.

49. Klok FA, Huisman M V. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood*. 2020 Mar 5;135(10):724–34. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2019001605>
50. Shah A, Donovan K, McHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: A multicentre observational study. *Crit Care*. 2020;24(1):1–10.
51. Pinky L, Dobrovolny HM. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PLoS One*. 2016 May 19;11(5):e0155589–e0155589. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27196110>
52. Silvestre OM, Costa LR, Lopes BVR, Barbosa MR, Botelho KKP, Albuquerque KLC, et al. Previous Dengue Infection and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;2019(Xx Xxx):2019–21.
53. Lustig Y, Keler S, Kolodny R, Ben-Tal N, Atias-Varon D, Shlush E, et al. Potential Antigenic Cross-reactivity Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Dengue Viruses. *Clin Infect Dis*. 2020;2(Xx Xxx):1–6.