

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**DIAGNÓSTICO DE DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA, EN PACIENTES DEL
DEPARTAMENTO DE SANTA ROSA**

SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR

**DANIELA ABIGAIL GIL CHARO
JOCELYN PAMELA ORTEGA LÓPEZ
GEORDY JAVIER GONZÁLEZ SAMAYOA**

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICOS BIÓLOGOS**

GUATEMALA, FEBRERO DE 2020

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Giovanni Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merarí Caceros Castañeda	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por ser una guía en nuestra vida, brindarnos sabiduría, fortaleza y entendimiento para poder culminar esta meta.

A nuestros padres

Carlos Efraín Ortega Ruíz, Helen Johana López Ramírez, Sonia del Carmen Samayoa Yela, Alvaro Daniel Gil Figueroa, Carmen Yolanda Charo Nuñez; por su amor, apoyo, esfuerzo y dedicación que nos han brindado en cada una de nuestras etapas.

A nuestra familia

Carlos Efraín Ortega López, Melanie Andrea Ortega López, Byron José Pérez Herrera, Gabriela Beatriz Gil Charo, Francisco Antonio Gil Charo, Claudia Sofia Gil Charo, tíos, primos, abuelos y personas que conforman los hogares Jordán Ortega, Rivas Ortega, López Ramírez, Pérez Ordoñez y González Nájera por su apoyo incondicional y contribuir a poder alcanzar nuestros sueños. Especialmente a Edgar Hernández, Ana María Ruiz Cortés (+) y Alberto Mollinedo (+), por su apoyo absoluto y formar parte de la motivación necesaria en el camino de nuestra vida.

A Nuestros Asesores

M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández, Lic. Eliseo Josué Albanés Gómez y Licda. Carmen María Ozaeta Gordillo, por ser una excelente guía en nuestro proceso de formación, como en cada una de las etapas del desarrollo de nuestro trabajo de graduación.

A las instituciones que colaboraron en la realización de la investigación; departamento de Citohistología, Hospital Nacional San Juan de Dios y BioNuclear Guatemala.

A la Tricentaria Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN	3
III.	ANTECEDENTES.....	4
	A. Generalidades	4
	B. Dengue.....	7
	C. Fiebre de chikungunya	21
	D. Zika.....	33
	E. Departamento, Santa Rosa	44
IV.	JUSTIFICACIÓN	46
V.	OBJETIVOS	48
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS	49
VII.	RESULTADOS.....	58
VIII.	DISCUSIÓN	64
IX.	CONCLUSIONES	73
X.	RECOMENDACIONES	74
XI.	REFERENCIAS.....	75
XII.	ANEXOS	87

I. RESUMEN

Infecciones prevalentes como dengue y emergentes como zika y chikungunya tienen un alto impacto en salud pública a nivel mundial, principalmente en países tropicales y subtropicales como Guatemala. El diagnóstico clínico de estas infecciones es complejo debido a que presentan un cuadro clínico muy similar, lo que hace necesario el uso de pruebas de laboratorio con alta sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico definitivo.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue realizar el diagnóstico de dengue, zika y chikungunya en pacientes del departamento de Santa Rosa. La población se eligió en base a los datos reportados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en el año 2015 y 2016, siendo Santa Rosa uno de los departamentos del país que presentó mayor número de casos.

Mediante el análisis serológico se detectó la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgM, utilizando las pruebas de inmunocromatografía (Standard Q ZIKV/DENV/CHIKV Fast Quad®) e inmunofluorescencia indirecta (EUROINMMUN®). Se evaluaron 87 pacientes, presentando anticuerpos IgM para dengue 11 pacientes (12.6%) y 13 pacientes para zika y chikungunya (15%). La presencia de anticuerpos tipo IgG fue mayor (90.8%, 79.3% y 70.1% respectivamente).

De acuerdo a los resultados de los pacientes con infección activa no se pudo determinar un signo o un síntoma que permitiera diferenciar las enfermedades por clínica. Igualmente, debido a que no se usó el cultivo viral, que es el estándar de oro, no se pudo establecer el diagnóstico definitivo.

Por aparte se realizó una comparación de la inmunocromatografía con la IFI en la detección de IgG que resultó en una sensibilidad del 87% para dengue, 83% para zika y 88% para chikungunya. Y una especificidad del 88%, 78% y 100% para los virus en el mismo orden. De forma similar la comparación de los mismos métodos, en este caso para la detección de

IgM, resultó en una sensibilidad del 18% para dengue, 31% para zika y 15% para chikungunya. Y una especificidad del 97%, 95% y 96% respectivamente.

Posteriormente se evaluó la concordancia entre la inmunocromatografía y la IFI por medio del índice Kappa de Cohen. Los índices Kappa para los anticuerpos IgM fueron 0.21, 0.30, y 0.15 para dengue, zika y chikungunya; mientras los índices de los anticuerpos IgG fueron 0.50, 0.52 y 0.82 en el mismo orden. Lo que indica que los resultados de la inmunocromatografía tienen una concordancia casi perfecta para la IgG de chikungunya. Mientras que la concordancia de la IgG para dengue y zika, similar a la concordancia de la IgM de las tres arbovirosis se clasificó como despreciable.

II. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

Las enfermedades causadas por los virus de dengue, chikungunya y zika tienden a tener manifestaciones clínicas muy similares y poco específicas incluyendo síntomas como fiebre, artralgias y exantema. Igualmente, son transmitidas por los mismos vectores, los cuales se distribuyen en las mismas zonas geográficas, siendo considerada Guatemala como un área endémica (Gosink, s.f).

Guatemala, es un país que presenta factores socioculturales como la mala urbanización, pobreza, hacinamiento, falta de educación e inaccesibilidad a recursos básicos los que colaboran sinérgicamente con condiciones ambientales tales como el calentamiento global, lluvias, humedad y animales que en conjunto comprenden prácticamente un lugar idóneo para el desarrollo de enfermedades víricas. En el año 2016 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS- reportó que uno de los departamentos considerados endémicos y con mayor riesgo de transmisión es el de Santa Rosa, presentando gran cantidad de reportes de infecciones de los tres virus anteriormente mencionados. Por lo que se consideró a esta región conveniente para efectuar el diagnóstico de dengue, zika y chikungunya.

Los pacientes se seleccionaron con base en su historia clínica, tomando en cuenta los síntomas y signos sugerentes de estas infecciones. Estos pacientes fueron evaluados por serología (anticuerpos IgM e IgG) por medio de una prueba de inmunocromatografía, la cual fue confirmada por inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Este estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación en Inmunología y Hematología – (UDIHEMA)– del Departamento de Citohistología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Área de inmunología, del laboratorio clínico del Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD); en donde se han iniciado actividades de investigación sobre el mejor método para el diagnóstico de arbovirosis, permitiendo mejorar el diagnóstico de las enfermedades virales y el tratamiento dirigido hacia las complicaciones clínicas que presenta cada uno de las tres infecciones virales.

III. ANTECEDENTES

A. Generalidades

1. Dengue, zika y chikungunya

Los primeros brotes de dengue, zika y chikungunya fueron reportados en la región tropical de África, el sudeste asiático y las islas del pacífico. Estos virus pertenecen al conjunto de los arbovirus, los cuales son transmitidos por vectores artrópodos. Los virus de dengue y chikungunya pertenecen a la familia Flaviviridae, mientras que el virus del zika pertenece a la familia Togaviridae. Otro aspecto que comparten estos tres virus es su genoma ARN de cadena simple y polaridad positiva, una envoltura lipídica y una cápside icosaédrica. Con respecto a la transmisión, no ocurre de persona a persona por vía oral, respiratoria o sexual; excluyendo de la última al virus del zika ya que puede ser transmitido por vía sexual (Gioria, Micheloud, Berrón y Claus, s.f).

El incremento de la urbanización y los viajes internacionales facilitan la propagación de los mosquitos y las enfermedades que transportan. Las infecciones causadas por estos virus son difíciles de diferenciar, ya que presentan síntomas clínicos similares como fiebre, exantema y artralgias. Por lo tanto, los exámenes de laboratorio representan un papel importante en el diagnóstico correcto. Las pruebas serológicas, son útiles en la detección indirecta, siendo adecuadas para diagnosticar y en la vigilancia de estas enfermedades (Gosink, s.f.)

2. Los vectores

Los mosquitos del género *Aedes*, específicamente las hembras de *A. aegypti* y *A. albopictus*, son los responsables de la transmisión de los arbovirus como dengue, chikungunya y zika, en todo el mundo (Patterson, Sammon y Garg, 2016). El mosquito presenta un dorso de color oscuro con bandas plateadas o amarillo blanquecino, las

patas contienen bandas del color antes mencionado y el final de las patas posteriores es blanco. A diferencia del macho, el abdomen de la hembra generalmente es puntiagudo (Hoyos y Pérez, 2010).

En regiones donde primates no están disponibles para actuar como el reservorio primario de infección, los humanos se han convertido en el hospedero y amplificador principal de las enfermedades; *A. aegypti* está siendo reemplazada por *A. albopictus* en muchas áreas urbanas por su mejor adaptación y poseer una vida más larga de hasta ocho semanas. Sin embargo, es más importante que la adaptación a la segunda especie mencionada lleva a emerger cepas del virus del zika con una patogenicidad mayor al humano, como se ha observado con el virus del chikungunya donde el cambio de un simple aminoácido en la glicoproteína E de la envoltura aumenta el crecimiento dentro de *A. albopictus* (Howard, 2016).

3. Transmisión

Estas enfermedades virales se logran transmitir cuando el mosquito se alimenta con sangre de un humano virémico, lo cual favorece la infección de las células epiteliales del intestino del mosquito, seguido de esto las partículas virales producidas en estas células son liberadas hacia algunos órganos del mosquito, dentro de ellos el hemocele y glándulas salivares; la infección en el humano se presenta cuando el mosquito infectado por el virus pica a otro humano sano para alimentarse liberando saliva que contiene al virus (Velandia y Castellanos, 2011).

El tiempo de transmisibilidad del virus corresponde al de la viremia que presenta la persona infectada, este tiempo inicia un día antes del inicio de la fiebre y termina hasta el sexto u octavo día de la enfermedad. El mosquito durante toda su vida permanece infectado y asintomático pudiendo infectar al humano luego de un tiempo de incubación de 7 a 14 días. Los síntomas de la persona infectada pueden presentarse luego de cinco a siete días de la infección, además, puede llevarse a cabo la

transmisión mecánica cuando el mosquito interfiere en la alimentación de una persona infectada y seguido de esto pica inmediatamente a un huésped susceptible, para que ocurra esta forma de transmisión no es necesaria la incubación del virus (Hoyos y Pérez, 2010; Organización Panamericana de la Salud, 2017).

Con respecto al virus del zika, la transmisión puede ocurrir también de forma no vectorial en donde, el tropismo celular está relacionado a la amplia distribución en varios órganos de los posibles receptores virales, incluyendo AXL, TYRO3 y DC-SIGN. Las manifestaciones congénitas y neuronales son exclusivas del virus, como comparativamente este es el único virus que presenta replicación eficiente en la placenta y los genitales. Su transmisión vertical al feto hace crítica su adquisición, especialmente durante el primer trimestre de embarazo pudiendo ocasionar microcefalia, malformaciones del sistema nervioso central, mielitis y post infección con el síndrome de Guillain-Barré en adultos. En la mayoría de veces también es el responsable de desarrollar artrogriposis y complicaciones oftalmológicas como atrofia coriorretinal y maculopatía pigmentada (Fuk-Woo, et al., 2016).

Se han detectado cargas virales altas en orina en pacientes infectados con zika. La susceptibilidad de células renales a contribuir a la replicación explica dicho fenómeno, y sugiere especial cuidado en trasplantes renales en zonas endémicas de la enfermedad realizando pruebas antes de la donación (Fuk-Woo, et al., 2016).

En cuanto a la susceptibilidad intestinal, pulmonar y de glándulas salivales se han detectado cargas virales altas en heces, hisopados nasofaríngeos y saliva de pacientes infectados, cuya transmisión en dichos fluidos no ha sido estudiada a profundidad, a diferencia del semen donde el ácido ribonucleico (ARN) viral persiste mucho más tiempo, obteniendo resultados positivos hasta 6 meses después del comienzo de la enfermedad, e incluso persistiendo en el tracto genital femenino dando lugar a posibles casos de transmisión hombre-mujer (siendo la mayoría) y mujer-hombre (casos aislados) respectivamente (Wang, Thurmond, Islas, Hui & Hai, 2016).

B. Dengue

1. Descripción de la enfermedad

Actualmente el dengue representa una de las arbovirosis que más afecta al hombre, siendo un severo problema de salud pública, principalmente en los países tropicales donde las condiciones ambientales contribuyen al desarrollo y proliferación del vector. El dengue fue descrito por primera vez en 1780 por Benjamin Rush, en Filadelfia, Pensilvania y Estados Unidos de América. El dengue hemorrágico fue descrito en el sudeste asiático en 1960 luego de epidemias presentadas en Manila, Filipinas y Bangkok (Kourí, 2006; Regueira, de Jesús y Peña, 2016).

Se trata de una infección viral sistémica transmitida por mosquitos y es una enfermedad emergente que se encuentra aumentando en las regiones endémicas y expandiéndose a nuevas regiones. Se encuentra dentro de las enfermedades con mayor aumento en las tasas de incidencia estandarizada por edad. Los viajeros participan en la epidemiología de esta enfermedad, debido a que aquellos con viremia pueden trasladar de un lugar a otro los serotipos y cepas del dengue hacia otras áreas (Pavlicich, 2016).

2. Agente Causal

El virus del dengue es un arbovirus (genoma compuesto por ARN) que se encuentra formado por los genes estructurales PrM, gen E y gen C, dicho virus pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Abarca cuatro serotipos diferentes (DEN-1 a DEN-4) de los cuales solamente aquellos con capacidad para infectar seres humanos y animales son los que prevalecen, entre ellos los genotipos DEN-2 y DEN-3 se encuentran asociados a infecciones concomitantes graves (OMS y TDR, 2010). Se ha encontrado una homología en la secuencia genómica de un 70 % aproximadamente entre los cuatro distintos serotipos del virus, siendo dicha homología mayor en los serotipos 1, 2, y 3 (Durán, Lanza y Plata, 2010; Hoyos y Pérez, 2010).

Se trata de un virus icosaedro de aproximadamente 50 nm, formado por una membrana lipídica la cual obtiene de las células del huésped, dentro de esta se encuentran proteínas de membrana y de envoltura; en su interior contiene un complejo riboproteico que se encuentra conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral, el cual, es una única hebra de ARN de sentido positivo que codifica para un único polipéptido, este contiene las proteínas estructurales que forman parte de la partícula viral y las proteínas no estructurales que participan en los procesos de replicación y ensamblaje del ARN genómico (Anexo 1) (Velandia y Castellanos, 2011).

3. Ciclo de replicación

Se lleva a cabo mediante la transferencia del ARN genómico del virus al citoplasma celular del huésped, seguido de la formación de cadenas positivas y negativas de ARN para el posterior ensamblaje y liberación de partículas virales maduras (Hoyos y Pérez, 2010).

La entrada del virus a la célula blanco inicia con el reconocimiento de heparán sulfato que actúa como receptor primario facilitando la interacción de la proteína de superficie viral E con proteínas y proteoglicanos de la superficie celular para favorecer la endocitosis del virus. Seguido de esto se forma una vesícula endosómica la cual se transforma en un endosoma tardío, este se fusiona con un lisosoma que acidifica el pH de la vesícula provocando cambios en la conformación del dominio II de la proteína E, lo cual facilita la exposición y el anclaje del péptido de fusión a la membrana de la vesícula, lo que conlleva a la liberación de la nucleocápside al citoplasma dando inicio a los procesos de replicación y traducción del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) de la partícula viral (Velandia y Castellanos, 2011).

El ARN genómico viral es procesado por proteasas celulares en el retículo endoplásmico y la actividad de NS3pro libera tres proteínas estructurales (C, PrM y E) siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) las cuales se encargan de la replicación del genoma y del ensamblaje viral. Al llevarse a cabo la traducción, las proteínas chaperonas Bip, calnexina y calreticulina acompañan al polipéptido recién sintetizado, luego, las proteínas virales se colocan en la membrana del retículo endoplásmico y cada una es procesada por proteasas como la NS3Pro, furina o signalas para que puedan finalmente ser modificadas después del proceso de traducción (Velandia y Castellanos, 2011).

En el proceso de replicación del virus participan tres especies de ARN: el genómico de polaridad positiva, el antisentido de polaridad negativa y un ARN de doble cadena, las dos últimas especies están presentes solamente cuando el virus se está replicando. El ARN de cadena negativa se sintetiza a partir del ARN de cadena positiva, este ARN de cadena negativa sirve de molde para la síntesis de varias cadenas positivas (Padilla, 2012).

El proceso de ensamblaje y adquisición de la envoltura se llevan a cabo intracelularmente, vesículas de transporte que salen de la membrana del retículo endoplásmico llevan a las partículas virales hacia el pre-Golgi donde son translocadas por un mecanismo específico, seguidamente son trasladadas al aparato de Golgi. En las vesículas ácidas del post-Golgi se lleva a cabo la ruptura de las proteínas PrM, M, E y NS1 (Montes, 2001).

La formación de la estructura del virión se ve favorecida por la ruptura de la proteína PrM. En las vacuolas presentes en el pre y post-Golgi funciona un transporte exocítico de glicoproteínas de membrana a la superficie de la célula que va a favorecer la liberación del nuevo virus, dicha liberación puede llevarse a cabo por fusión de las membranas de la vesícula exocítica o por efecto citopático mediante rupturas puntuales producidas en la membrana celular (Montes, 2001).

La presencia de varias poblaciones de virus en un mismo huésped puede provocar la recombinación de cepas desencadenada probablemente por la replicación simultánea de genotipos diferentes de un serotipo en el mismo hospedero (Hoyos y Pérez, 2010).

4. Fisiopatología

El virus presenta una alta afinidad por las células del sistema fagocítico mononuclear; luego de la picadura por el vector, el primer foco de infección es la piel del huésped en donde el virus tiene la capacidad de replicarse en los macrófagos y en las células de Langerhans. Seguidamente se disemina a ganglios linfáticos regionales ocurriendo así la viremia primaria, luego de esto, el virus se propaga por la sangre a nivel sistémico (Fajardo, et al., 2012).

El proceso de presentación de antígenos toma lugar mediante el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I y II lo cual provoca que las células asesinas naturales (natural killer) ataquen a las células infectadas y liberen, junto con la participación de los linfocitos T, el interferón de tipo II (γ). Este proceso es el encargado del control de la infección, ya que se consigue un estado antiviral mediado por interferón que le impide al virus replicarse en las células infectadas o que infecte otras células (Velandia y Castellanos, 2011).

Los linfocitos T toman participación al establecer un control de la respuesta inmune frente al virus, los linfocitos cooperadores (CD4+) y los citotóxicos (CD8+) estimulados por distintas citosinas, como lo son el interferón de tipo I y II y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), son activados y secretan citosinas que pueden tener un carácter proinflamatorio o antiinflamatorio. De esta manera se logra resolver la infección en pacientes infectados por primera vez con el virus (Velandia y Castellanos, 2011).

En el caso del dengue hemorrágico, este ocurre por consecuencia de una infección secundaria en donde se lleva a cabo un fenómeno denominado amplificación dependiente de anticuerpos; cuando una persona se infecta con un serotipo del virus, genera anticuerpos específicos que pueden protegerlo dos o tres meses contra los otros serotipos. Una infección posterior causada por un virus heterólogo desencadena la formación de complejos virus-anticuerpos que ingresan a las células del sistema fagocítico mononuclear y a los receptores tipo gamma gracias a la unión del fragmento constante de la inmunoglobulina G, como resultado un mayor número de células son infectadas provocando la diseminación viral (Fajardo, 2011).

Aunado a esto, la replicación viral provoca que las células infectadas liberen mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad vascular y producen manifestaciones hemorrágicas. Además de esto, la presencia de anticuerpos anti-dengue incrementa la lisis mediada por células natural killers mediante un mecanismo conocido como citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Añadiéndose a la respuesta inmune celular, la liberación de citocinas y la activación del sistema del complemento con aumento de proteínas C3 y C1q, lo cual explica que los complejos virus-anticuerpos circulantes activan la reacción en cascada del complemento (Fajardo, 2011).

Durante el dengue hemorrágico se produce un desequilibrio de mediadores inflamatorios como lo son las citoquinas y quimiocinas, lo cual provoca la disfunción de las células endoteliales vasculares y a un trastorno del sistema de coagulación, lo cual favorece la pérdida de plasma, shock y hemorragias. Existe la posibilidad de que ocurra una reacción anormal en la inmunidad lo cual conlleva a una respuesta alterada de los anticuerpos ante los niveles elevados de viremia y antígenos circulantes y junto a esto la exacerbación en la producción de citocinas, activación de linfocitos y alteración en la eliminación de cuerpos apoptóticos. Un aspecto importante en el desarrollo de la coagulopatía es la pérdida de proteínas esenciales de la coagulación lo cual se manifiesta con el aumento en el tiempo parcial de tromboplastina y una disminución de

los niveles de fibrinógeno con poca evidencia de activación procoagulante (Durán, et al., 2010; Pavlicich, 2016).

5. Cuadro Clínico

Las manifestaciones del virus pueden ser clínicamente inaparentes o pueden ser de intensidad variada. Durante el período de incubación que abarca de 5 a 7 días (pudiendo llegar hasta 14 días) pueden evidenciarse ciertas manifestaciones clínicas, aunque, un elevado número de personas infectadas cursan la enfermedad de manera asintomática. La infección sintomática puede presentarse de una forma leve, en la cual solo se manifiesta un cuadro febril agudo con una duración de 2 a 7 días, malestar general, dolor muscular, dolores articulares, cefalea y exantema no patognomónico en no más del 50% de los pacientes con la infección (Fernández, Manzur, Diosque, Kosacoff y Echenique, 2013).

Puede existir la presencia de epistaxis que no necesariamente se refiere a una diátesis hemorrágica. La enfermedad presenta un espectro el cual puede ir desde formas subclínicas hasta las causantes de incapacidad transitoria (Durán, et. al., 2010).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden dividirse en tres etapas:

- a. Etapa Febril. Tiene una duración que va de dos a cuatro días, las manifestaciones clínicas incluyen eritema, enrojecimiento facial, artralgias, dolor retroocular, mialgias, fiebre alta y dolor corporal generalizado. Pueden existir casos en los que se presente hiperemia en faringe y conjuntivas. Se observan petequias y equimosis en la piel, en esta fase el hígado suele aumentar de tamaño y se presenta una disminución progresiva en el recuento total de leucocitos (Organización Panamericana de la Salud y OMS, 2013).

- b. Etapa Crítica. Ocurre extravasación del plasma, siendo su manifestación más grave el choque, el cual es evidenciado por la presencia de frialdad en la piel, pulso filiforme, hipotensión y taquicardia; pueden presentarse grandes hemorragias digestivas y alteraciones de otros órganos. Existe elevación del hematocrito y disminución de las plaquetas hasta valores muy bajos (Rojas, et. al., 2010).

- c. Etapa de Recuperación. Presenta una duración de 2 o 3 días terminada la fase crítica; existe una rápida recuperación en el valor de las plaquetas y la alteración de la permeabilidad es corta. Es característico un segundo erupción maculopapular y pruriginoso, el paciente suele mejorar con rapidez (Pavlicich, 2016).

El dengue grave se encuentra asociado a una infección secundaria causada por el virus y en ocasiones puede ser provocado a partir de una infección primaria; presenta un síndrome febril agudo continuo, en el cual, existe la presencia de fiebres altas que van de los 38 a los 40°C con una duración de 2 a 7 días, se presentan manifestaciones hemorrágicas de magnitud variable donde se incluyen lesiones purpúricas, prueba de lazo o torniquete positiva, equimosis, gingivorragia, epistaxis, sangrado digestivo alto y bajo, menorragia, metrorragia, hematuria, plaquetopenia y hemoconcentración marcada debido a la elevación del hematocrito en $> 20\%$ (Hoyos y Pérez, 2010).

6. Diagnóstico

En la fase aguda, cuando el paciente presenta cuadros febriles en los primeros cinco días aproximadamente, es posible detectar al virus mediante la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) o de la proteína NS1 con la metodología del Inmuno Ensayo Ligado a Enzimas (ELISA) o prueba rápida. La sensibilidad diagnóstica para detección de NS1 en pacientes no infectados previamente es mayor del 90%, porcentaje que disminuye a un 60 a 80% durante la infección secundaria (Pavlicich, 2016). Sin embargo, la Licda. Leticia Castillo afirmó que “En el departamento de

Santa Rosa la mayoría población cursa por infecciones terciarias y cuaternarias (L. Castillo, comunicación personal, 10 de julio de 2019).

El análisis de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) debe realizarse durante la fase de convalecencia, ya que la misma se detecta cuando la fiebre desaparece, aproximadamente entre los días cuatro y siete de la enfermedad y permanece durante tres meses aproximadamente. Se puede detectar Inmunoglobulina G (IgG) en suero al noveno día de enfermedad en la infección primaria, sin embargo esta no es útil como test diagnóstico del dengue ya que solo nos indica que hubo una infección pasada (Pavlicich, 2016).

El diagnóstico molecular se lleva a cabo mediante la utilización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT), dicho método se encuentra disponible en laboratorios de referencia y es indicado únicamente en casos graves, fallecidos y en vigilancia epidemiológica (Del Castillo, et al., 2015).

La técnica de inhibición de la hemaglutinación, la cual utiliza la capacidad que presenta el virus del dengue para aglutinar eritrocitos de ganso lo que indica que se trata de una infección reciente, así mismo puede estimarse si es primoinfección o infección secundaria y estimar el riesgo de presentación de formas graves. Esta metodología determina y cuantifica la existencia de anticuerpos totales mediante títulos seriados, en donde, títulos de inhibición de la hemaglutinación mayores o iguales a 1:1280 son un criterio aceptado para clasificar un caso como una infección secundaria (Casapia y Valencia, 2000).

Otro método serológico es el ELISA de captura de IgM (MAC-ELISA), esta metodología presenta un alto grado de sensibilidad y especificidad. Utiliza inmunoglobulinas anti IgM fijadas en una placa, luego de adicionar inmunoglobulinas marcadas con la enzima peroxidasa se da la formación de un complejo antígeno-

anticuerpo, la cuantificación de la actividad enzimática se realiza mediante la adición de un sustrato produciendo así coloración (Casapia y Valencia, 2000).

El diagnóstico diferencial abarca análisis como hemocultivo, gota gruesa, estudio de líquido cefalorraquídeo, evaluación de parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos blancos y recuento de plaquetas) y pruebas de aglutinación específicas para otras infecciones virales de síntomas similares como rubéola, influenza, zika y chikungunya. En el dengue hemorrágico resultan útiles los estudios radiológicos de tórax y ultrasonografía abdominal. Los estudios radiológicos de tórax permiten determinar la presencia de derrame pleural, cardiomegalia u otra afección torácica. La utilización de estudios sonográficos ha permitido el diagnóstico temprano de derrame pleural, pericárdico y de ascitis, los cuales indican extravasación de líquidos asociado al choque por dengue (Martínez, 2008).

La inmunocromatografía representa una ayuda diagnóstica, el principio está basado en un sistema visual en tira reactiva, en el cual se detectan los anticuerpos IgM e IgG, diferenciando de forma presuntiva una infección primaria de una secundaria. El suero migra a lo largo de una membrana de nitrocelulosa incorporada en el casete, los anticuerpos anti-IgG o anti-IgM atrapan los anticuerpos IgG e IgM presentes en el suero del paciente y seguidamente se adhiere un antígeno viral unido a un anticuerpo monoclonal anti-virus dengue que se encuentra marcado con oro coloidal. Añadido a esto, la prueba contiene una línea control que siempre debe ser positiva, garantizando la calidad de los reactivos del casete e indicando que el volumen de muestra agregado fue suficiente (Gutiérrez, Quintero y Martínez, 2012).

En Colombia se han realizado distintos estudios para evaluar la eficacia de la inmunocromatografía y estos resaltan la importancia de su uso en áreas rurales que presentan limitantes para el adecuado almacenamiento y transporte de las muestras. Los resultados obtenidos en dichos estudios muestran que tanto la sensibilidad como la especificidad de una de las pruebas para detección de IgM (casa comercial Panbio) son

mayores al 70%, mientras que pruebas para detección de NS1/IgM/IgG (SD BIOLINE) presenta una sensibilidad superior al 80% cuando se compara con otras casas comerciales. Pero cabe mencionar que las pruebas rápidas son útiles solamente como pruebas presuntivas, por lo que requieren una confirmación a través de un método de referencia para poder efectuar el diagnóstico (Gutiérrez, Quintero y Martínez, 2012).

En Costa Rica se realizó un estudio de comparación entre la prueba rápida PanBio y la técnica MAC ELISA. Los resultados, al obtener intervalos de confianza al 95% en diferente orden de magnitud, mostraron una diferencia significativa con respecto al índice de Kappa y el porcentaje de concordancia de los resultados positivos al utilizar la prueba rápida. En donde se evidenció que esta no detectó un 25% de las muestras positivas para IgM dengue que si detectó el MAC-ELISA, no identificando además un 7% de las muestras IgM dengue positivas por MAC-ELISA. Por lo cual concluyeron que los resultados de las pruebas rápidas deben interpretarse cuidadosamente y siempre aunado a los hallazgos clínico epidemiológicos (Saenz, Lara, Sequeira y Alfaro, 2008).

Además de esto, en la determinación de los anticuerpos para dengue se ha documentado reacción cruzada con otros flavivirus como fiebre amarilla, virus Nilo del oeste y encefalitis de San Luis. Por lo que debe tenerse en cuenta que la sintomatología puede indicar otra patología con presentación similar a la del dengue, más no debe descartarse ya que pacientes desatendidos pueden desarrollar un cuadro de fiebre hemorrágica (Saenz, Lara, Sequeira y Alfaro, 2008).

7. Epidemiología

Durante el siglo XVIII ocurrió la primera epidemia de dengue conocida en el territorio americano, a partir de esto, el dengue ha afectado a la mayoría de los países de dicha región siendo América Latina y el Caribe las áreas donde se encuentra el mayor

número de casos. En Cuba ocurrió la primera gran epidemia de dengue hemorrágico donde hubo miles de enfermos y 158 fallecidos (Kourí, 2006).

En el período de 1981 a 1997 se reportaron casos confirmados de dengue grave incluido el síndrome de shock por dengue en 24 países de América. En los años 2000 a 2006 se reportaron en 44 países un promedio de 545,000 casos. En el año de 1977 comenzó a reportarse en Honduras dengue sin signos de alarma, reportándose 30 sospechosos con 3 casos confirmados; a partir de eso se presentaron casos esporádicos en los años siguientes (Reyes, Zambrano y Sierra, 2014).

Los casos de dengue mostraron un patrón ascendente con una tendencia de incremento lineal con presencia de brotes epidémicos cada tres a cuatro años durante el período de 1991 a 2010, siendo estos, 3,045 casos en 1991; 18,1152 casos en 1995; 21,359 casos en 1998; 32,269 casos en 2002; 29,328 casos en 2007 y 66,814 casos en 2010, reportándose en este último año 83 muertes, por lo cual Honduras ha sido catalogado como uno de los países con mayor incidencia de dengue en las Américas (Reyes, et.al., 2014).

Áreas tropicales y subtropicales se encuentran en riesgo de sufrir de esta infección, así como aquellos viajeros de Europa y Norteamérica que visitan estas áreas. En los últimos años la prevalencia de dengue se ha incrementado a nivel mundial de manera drástica. Se calcula un aproximado de 50 millones de infecciones por año, medio millón de pacientes hospitalizados y más de 25,000 muertes. La organización mundial de la salud considera esta enfermedad como uno de los principales problemas de salud, pues, aproximadamente 100 países han reportado casos de dengue y más de 60 países lo hacen con regularidad todos los años (Martínez, 2008).

Alrededor de dos quintas partes de la población mundial se encuentran en riesgo y más de 100 países han presentado brotes de dengue. Anualmente se alcanza una incidencia de hasta 50 millones de casos por año, de estos, 500,000 son hospitalizados y 20,000

mueren. El dengue se encuentra catalogado como la décima causa de muerte por enfermedades infecciosas y el riesgo para contraer la enfermedad supera los dos millones de personas a nivel mundial (Regueira, et.al, 2016).

En América, esta enfermedad ha tenido un incesante aumento en los últimos 25 años, presentando brotes epidémicos que se repiten de forma cíclica con una tendencia ascendente en los últimos años. El dengue ha incrementado alrededor de seis veces y el dengue grave aproximadamente 12 veces. En el año 2010 fueron reportados 1, 663,276 casos, de los cuales 48,954 fueron casos de dengue grave y 1,194 fallecieron (Regueira, et.al, 2016).

Países como Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela y Paraguay han registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue durante las últimas décadas. Los países que presentan tasas de incidencia más elevadas por cada 100,000 habitantes son Guyana francesa con 1,731.76; Guadalupe con 898.84; Costa Rica con 585.17 y Honduras con 360.61. En el período de 2001-2006 se reportaron en el caribe 137,164 casos de dengue, 1,674 casos de dengue hemorrágico y 220 fallecidos. El Caribe informó en el año de 2007 un total de 17,918 casos, siendo esto el 2.84% de todos los casos en la región. Se han reportado 143 casos de dengue hemorrágico y 26 fallecidos, de estos, el 96% ocurrieron en República Dominicana. La tasa de letalidad en el Caribe alcanza el 18.8% (Hoyos y Pérez, 2010).

8. Epidemiología en Guatemala

Los primeros casos de dengue reportados en Guatemala fueron en el año de 1978 y hasta 1983 se registraron casos esporádicos; luego de esto hubo un período silencioso y hasta 1987 fueron detectados nuevos casos en el departamento de Izabal. Para el año 2004, se reportaron hasta la semana epidemiológica número 31 un total de 2,297 casos de dengue clínico y 185 casos confirmados, de los cuales 10 fueron casos de dengue hemorrágico siendo dos de ellos mortales. Se presentó una letalidad de 20 defunciones

por cada 100 casos de dengue hemorrágico (OPS, OMS y Ministerio de Salud Pública de la República de Guatemala, 2004).

El dengue se ha hecho presente en todos los departamentos de Guatemala, siendo Izabal, Zacapa, Petén y Chiquimula los departamentos más afectados para el año 2009, en donde las zonas urbanas fueron y siguen siendo las más afectadas; para ese año, el ministerio de Salud de Guatemala reportó hasta la semana epidemiológica 42 un acumulado de 8,400 casos de dengue clásico, 238 casos de dengue hemorrágico con 28 casos mortales y una tasa de letalidad del 11.76% (OPS, 2009).

Los casos para esta enfermedad han presentado una tendencia al ascenso. Para el año 2010 se reportaron 17,045 casos de dengue con y sin signos de alarma; 203 casos de dengue grave, de los cuales 41 casos fueron mortales con una letalidad del 29%. La tasa general para ese año fue de 118.7 por cada 100,000 habitantes, en donde se presentaron los cuatro serotipos principalmente el D-2. Los departamentos más afectados fueron Escuintla, Jutiapa, Zacapa y Santa Rosa (OPS y OMS, 2017).

Para el año 2016, se reportaron un total de 8,844 casos acumulados de dengue con una tasa acumulada de 53.42 por cada 100,000 habitantes. El grupo de edad más afectado fue de 15 a 59 años siendo el sexo femenino el más afectado con un 60% de los casos. Los departamentos más afectados en ese año fueron Santa Rosa, Escuintla, Guatemala Noroccidente, Guatemala Central y Sacatepéquez (Centro Nacional de Epidemiología, 2016).

Para el año 2017, se reportaron 1,115 casos de dengue clásico con una tasa de 6.6. Los grupos de edad de 25 a 39 años presentan más número de casos siendo el sexo femenino el más afectado. Se han reportado nueve casos de dengue grave con una tasa de 0.15. Los casos reportados han sido causados por los serotipos 1 y 2, siendo el serotipo 2 el causante del mayor porcentaje de casos (Centro Nacional de Epidemiología, 2017).

9. Tratamiento

Este debe enfocarse en el control de los síntomas y signos que presente el paciente y evitar el estado de choque secundario a la extravasación de líquidos. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece cuatro grupos clasificados de A hasta D, en donde, A corresponde a la fiebre indeterminada y D al síndrome de choque. Por lo cual, aquellos casos de dengue del grupo A deberán de manejarse con tratamiento ambulatorio, logrando un buen estado de hidratación del paciente, control de la fiebre junto con monitorización clínica y del hemograma (Durán, et. al., 2010).

Aquellos casos de dengue que presenten manifestaciones hemorrágicas y de choque, además de intolerancia a líquidos por vía oral, deberá utilizarse hidratación intravenosa con cristaloides. Para poder utilizar coloides debe existir sangrado activo en piel, mucosas y trombocitopenia por debajo de 100,000 plaquetas/mm³ y choque refractario que no responda con cristaloides. En aquellos casos con presencia de sangrado activo y trombocitopenia, está indicado el uso de concentrados plaquetarios (Durán, et. al., 2010).

EL uso de aspirina está contraindicado debido a su efecto plaquetario antiagregante, el acetaminofén puede utilizarse pues no tiene efecto hemorrágico sin embargo, presenta efectos secundarios a nivel hepático. Debe utilizarse plasma en casos de choque persistentes, no utilizar esteroides ni sustancias coloidales porque incrementan la presión oncótica intersticial aumentando la extravasación vascular, en los casos de choque siempre es más importante mantener la diuresis más que la tensión arterial (Thiri6n, 2010).

10. Prevención

Es necesaria la educación de la población con respecto a temas de salud. Las medidas de prevención incluyen el control del vector, como lo es evitar los criaderos al no mantener recipientes llenos de agua inservible (latas, botellas, neumáticos, entre otros), cubrir con alguna tapa u otro material los recipientes de agua que serán utilizados para consumo, evitar aguas estancadas. Los larvicidas químicos o biológicos pueden ser utilizados, la utilización de los insecticidas se justifica solamente durante epidemias o para frenar la transmisión cuando se presentan altos niveles de infestación (Martínez, 2008).

El sector de la salud debe representar un papel principal en la dirección de las campañas de lucha antivectorial, vigilancia epidemiológica para la detección de brotes de manera temprana y la capacitación del personal de salud para conseguir un diagnóstico fidedigno y certero que evite muertes. La participación del sector de salud es importante para disminuir los focos de cría del vector. El gobierno, las Organizaciones No Gubernamentales (ONG) y las instancias de la sociedad deben participar en los programas de prevención del dengue y de esa manera ayudar en la reducción de la transmisión de la enfermedad (Kourí, 2006).

C. Fiebre de chikungunya

1. Descripción de la enfermedad

La fiebre de chikungunya, es una enfermedad causada por el virus de chikungunya (CHIKV) y transmitida por mosquitos. Esta enfermedad fue reconocida como epidémica en el año 1952-1953 en el África oriental. Se reconoce a esta enfermedad como “chikungunya”, debido a la palabra Makonde que significa “lo que se inclina hacia arriba” refiriéndose a la postura inclinada que adoptan los pacientes infectados que manifiestan un dolor articular severo (Schwartz & Albert, 2010).

El chikungunya cobró importancia debido a los brotes y epidemias esporádicas en el continente africano desde 1952 hasta el año 2005, en el continente Europeo en el año 2005 se introdujo a la Isla Reunión ubicada en Francia y en el año 2007 se originó un brote en las áreas mediterráneas de Italia. Con respecto a América empezó la transmisión del virus en el año 2013 en varias islas del Caribe (Corrales, Troyo y Calderón, 2015).

2. Agente causal

El virus de chikungunya es un arbovirus, perteneciente al género *Alfavirus* de la Familia *togaviridae*, su genoma está compuesto por una sola cadena de ARN, una cápside de 60-70 nm de diámetro y una envoltura de fosfolípidos. La envoltura posee 240 copias de heterodímeros de glicoproteínas de transmembrana tipo I, E2 y E1, las cuales son las encargadas del reconocimiento del receptor del virus en la célula diana. Estas proteínas presentan gran actividad antigénica (Ortega, Arellano y Barrón, 2017).

En la porción central se localiza la cápside viral de simetría icosaédrica y formada por alrededor de 240 copias de la proteína C. La estructura genómica posee dos cuadros de lectura abierta. El primero es el encargado de codificar las proteínas no estructurales ubicadas, hacia el extremo 5', el cual posee 7,425 pares de bases; el segundo cuadro de lectura codifica una poliproteína de 1244 aminoácidos, siendo esta poliproteína, proteasas virales y celulares las encargadas de las proteínas estructurales (Anexo 2) (Pialoux, Gaüzère, Jauréguiberry & Strobel, 2007).

3. Ciclo de replicación

El ciclo de replicación del virus es citoplasmático e inicia con la adsorción de las glicoproteínas E1 y E2, estas proteínas permiten la entrada del virus por endocitosis,

mediante el mecanismo dependiente de clatrina. Una vez que el ARN viral llega al citoplasma, inicia la traducción del primer marco de lectura abierto, esto tiene como resultado una poliproteína, que mediante la proteína viral NSP2 se procesa proteolíticamente, dando lugar a las proteínas estructurales. Las proteínas NS123 y NSP4, forman un complejo que sintetizan algunas moléculas de ARN de cadena negativa, el cual sirve como molde para la síntesis del ARN genómico (Ortega, et.al., 2017).

El segundo marco de lectura se expresa con la producción de un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) subgenómico, el cual es promovido por un promotor intermediario del ARN de carga negativa, dando lugar así a las proteínas estructurales; una vez formadas las proteínas estructurales y el genoma viral, el ensamblaje de los mismos se lleva a cabo en el retículo endoplasmático y la progenie viral sale por la célula por medio de la vía secretora (Ortega, et.al., 2017).

4. Fisiopatología

Tras la inoculación del virus del chikungunya, por medio del mosquito, este inicia la replicación en los macrófagos, fibroblastos y células endoteliales de la dermis, posteriormente pasa a los ganglios linfáticos y al sistema circulatorio, en donde se disemina hacia el hígado, músculo, articulaciones y al cerebro. Estos órganos presentan una caracterización marcada de filtración de células mononucleares acompañado de macrófagos (Pialoux, et.al., 2007).

Durante el periodo de incubación, existe la intervención del sistema inmune innato y días después la respuesta inmune específica, que la mayoría de los casos logra la primera eliminación del virus. En la respuesta inflamatoria inicial, participa el interferón 1α , el cual, al unirse a su receptor de superficie celular, activa la tirosinquinasa, esta conduce a la producción de enzimas inhibitoras de la replicación

viral en aquellas células infectadas que han evadido su eliminación por las células natural killer (Chopra, Saluja & Venugopalan, 2014).

La secreción del interferón β , esta mediado por el ácido nucleico viral, este induce la producción de enzimas que bloquean la síntesis proteica, inhibiendo así la transducción del ARN viral y degrada el ARNm viral. Los linfocitos T activados median la producción de interferón γ que actúa sobre los macrófagos, linfocitos T, B y NK teniendo una producción de anticuerpos. El desarrollo de la respuesta inmune específica se da posteriormente, con la liberación de citoquinas, atrayendo así a los leucocitos al sitio de la replicación viral (Hawman, et al., 2013).

La inmunidad celular esta mediada por las linfocitos T CD8+, cuya función es neutralizar y destruir las células afectadas, tras su unión con el receptor de membrana T CD8+, con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad I (HLA I), que está en la superficie de las células infectadas; los linfocitos CD4+ median la respuesta inmune por medio de la liberación de Interleucinas (IL) específicas, las células Th1 tienden a producir interleucinas con características proinflamatorias como lo son: IL2, interferón gamma (INF- γ), factor de necrosis tumoral (TNF α), mientras que la Th2, promueve la producción de anticuerpos mediada por linfocitos B, tras la liberación de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (Ribéra, Degasne, Jaffar & Gasque, 2012).

En la fase aguda de la infección por el virus del chikungunya, se observan altos niveles de INF α ; que entre sus efectos antivirales esta la inhibición de la replicación viral y la activación de macrófagos y linfocitos asesinos naturales, los síntomas como el dolor articular, dolor muscular y fiebre está asociado a con la producción de interferones (Raad, et. al., 2012).

5. Cuadro clínico

El periodo de incubación del virus del chikungunya dura de alrededor de tres a siete días, sin embargo un 28% de los pacientes pueden permanecer asintomáticos. Las manifestaciones clínicas de este virus pueden presentarse en tres fases: aguda, subaguda y crónica; la fase aguda se caracteriza por un inicio clínico abrupto, con fiebre mayor a 39° C, dolor de cabeza, dolor generalizado, mialgias y artralgias, las artralgias pueden ser intensas y generalmente suelen ser asimétricas; solamente un 40-50% de los pacientes presenta un exantema máculo-papular, principalmente en el área del torso. Entre los síntomas atípicos que se pueden encontrar en la fase aguda están: náuseas, vómitos, edema y tumefacción. En niños se puede observar petequias y gingivorragia (Cárdenas y Arias, 2015).

Se pueden observar manifestaciones neurológicas debido al proceso febril, presentándose en convulsiones, meningitis y encefalitis; cabe mencionar que no se observan hallazgos hematológicos patognómicos significativos por este virus, sin embargo, se puede observar una trombocitopenia ligera, leucopenia y las pruebas hepáticas, suelen estar elevada. La fase subaguda de la enfermedad se presenta 10 días después del inicio de la fase aguda, en donde la mayoría de los pacientes, presentan mejoría general, pero algunos pacientes pueden presentar artralgias repetitivas en articulaciones menores incapacitando a los mismos, esta fase suele durar de 2 a 3 meses postinicio de la enfermedad (Chopra, et.al., 2008; Corrales, et. al. 2015).

La fase crónica se caracteriza por presentar los dolores articulares por más de tres meses, únicamente el 12% de los pacientes infectados, cursan esta fase; existen factores de riesgo que permiten la persistencia de los síntomas, los cuales son: una edad mayor a 65 años, presentar trastornos artríticos previos a la infección, y la severidad del cuadro clínico durante la fase aguda (Corrales, et. al., 2015).

6. Diagnóstico

El diagnóstico va correlacionado fundamentalmente con criterios clínicos y epidemiológicos. Entre los criterios clínicos podemos encontrar el inicio abrupto de fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ que dura entre tres y cinco días, la cual puede ser continua e intermitente, además acompañada de artralgias de intensidad variable con mayor frecuencia en manos y pies, la artralgia incapacitante es la característica clínica que establece un diagnóstico de chikungunya y puede persistir por varios meses. Adicionalmente se considera un caso probable cuando el paciente reside o ha visitado una zona endémica, sin embargo, la confirmación por medio de pruebas de laboratorio es fundamental para diferenciar de otras enfermedades febriles con manifestaciones clínicas similares (Corrales, et. al., 2015).

A pesar de que no existen datos hematológicos significativos, otros exámenes de laboratorio influyen en el diagnóstico del virus. Generalmente, se observa leucopenia con predominio de linfopenia. La trombocitopenia es rara en este caso. La velocidad de sedimentación globular se eleva y la proteína C reactiva aumenta durante la fase aguda y puede permanecer elevada durante algunas semanas (Placeres, Martínez, Chávez, Rodríguez y de León, 2014).

El diagnóstico de la infección por el virus del chikungunya, se puede realizar por medio de métodos serológicos, como el inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA). Estos métodos pueden confirmar la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgM contra el virus de chikungunya. Los títulos de mayor concentración de IgM se detectan entre tres y cinco semanas después de la aparición del cuadro clínico y pueden persistir hasta dos meses (OMS, 2017). La presencia de IgM aparece de forma precoz en la primera semana luego de iniciados los síntomas y es bastante específica; a diferencia de las reacciones cruzadas presentes en los flavivirus (Ochoa, 2018).

Otra prueba serológica para detección de anticuerpos es la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT), en esta se lleva a cabo la titulación tanto de la cepa viral como de los anticuerpos neutralizantes. Esta prueba contribuye en la confirmación de los resultados de la prueba ELISA, además es utilizada para confirmar o para evaluar un aumento y/o disminución de anticuerpos en muestras agudas y convalecientes. En cualquiera de los dos casos, al momento de realizar la prueba, se tiene que incluir siempre otros virus del mismo género (como el virus Mayaro) para validar la especificidad de la reacción (Ubillus, 2016).

Dentro de las técnicas moleculares, puede mencionarse la PCR. Cabe mencionar que si la muestra fue tomada entre la primera semana tras el inicio de síntomas (fase aguda), esta puede ser procesada mediante la detección del virus por el ARN viral con la técnica de PCR. Las infecciones por chikungunya causan altos niveles de viremia que duran generalmente de 4 a 6 días tras el inicio de síntomas. Por lo tanto, esta técnica deberá utilizarse dentro de los primeros 7 días en una muestra de fase aguda para confirmar el diagnóstico de chikungunya (MSPAS, 2016).

Otras pruebas de laboratorio que se pueden utilizar son la inmunofluorescencia indirecta que presenta alta sensibilidad y especificidad sin embargo, solo es una prueba cualitativa ya que no cuantifica los anticuerpos, esta técnica requiere equipo y entrenamiento especial (MSPAS, 2016).

El estándar de oro para la detección del virus es el cultivo viral, sin embargo, este presenta baja sensibilidad y el tiempo necesario para detectar la presencia del virus y la carga viral es de 10 días aproximadamente, además de esto, la detección del ARN a partir de suero se puede detectar solamente en los primeros 5 días del cuadro clínico. Cabe mencionar que el virus también puede aislarse en muestras de orina durante la fase virémica (Ochoa, 2018).

La inmunocromatografía representa para la detección de este virus una ayuda diagnóstica, el principio se basa en dos líneas impregnadas, las cuales, en la ventana de

resultados no son visibles antes de aplicar la muestra. El anti-humano IgG monoclonal es conjugado con oro coloidal, el cual reaccionará con anticuerpos IgM de Chikungunya en suero humano, plasma o sangre completa. Una línea control se mostrará siempre indicando que la prueba se ha realizado adecuadamente y los reactivos de la prueba funcionan correctamente. Presenta una sensibilidad y especificidad relativa del 97.1% y 98.9% cada una (Biotech, Inc., 2013).

En un metanálisis de estudios sobre datos de validez diagnóstica, se tomaron en cuenta 19 estudios, uno con ELISA para anticuerpos IgG, dos con ELISA para antígenos, cinco con ELISA de anticuerpos IgM, ocho con PCR y tres con inmunocromatografía. Los resultados mostraron datos favorables para ELISA IgM y PCR. Otros estudios con ELISA IgM muestran diferencias cercanas al 20% en la sensibilidad hallada en diferentes poblaciones. Se presentaron limitaciones como la poca cantidad de artículos en el caso de la inmunocromatografía, cuyos valores de sensibilidad mostraron alta variabilidad y un bajo poder estadístico para las comparaciones con las demás pruebas lo cual impidió concluir sobre la validez de esta prueba, por lo cual pudo evidenciarse la necesidad de estudios posteriores que respalden su uso en programas de tamización (Flores y Cardona, 2017).

7. Epidemiología

Inicialmente existieron posibles epidemias atribuidas erróneamente al virus del dengue, ya que el cuadro clínico de los afectados comprendía dolor intenso persistente en las articulaciones de las manos y piernas. Estas primeras aproximaciones al virus del chikungunya fueron documentadas en 1779 en hoy Yakarta, Indonesia; en 1820 en África e India, y en 1853-1871 en Calcuta, todas acompañadas del compromiso articular crónico que afectaba cerca del 75% de la población. Sin embargo, fue hasta 1952 en Tanganyika cuando se realizó el primer reporte de un brote reconocido y

confirmado por el virus del chikungunya; descrito como una enfermedad clínicamente similar al dengue (Acosta, Navarro y Martínez, 2015).

El siguiente brote importante fue documentado en 1960 en Bangkok, seguido de incremento de casos en Brasil, India; de 1963 hasta 1973. Brotes periódicos continuaron en los próximos 30 años; hasta el 2004 cuando una epidemia mayor dio inicio en la costa de Kenia. Este último acontecimiento comenzó un periodo de 4 años en el que el virus se diseminó a través de la propia India, partes del sureste de Asia y numerosas islas del océano Índico en los años 2005-2006, afectando mayormente a las últimas, donde las islas Comoros y La Reunión (con un número considerable de muertes); alcanzaron un 63% y 35% de su población infectada respectivamente. Adicionalmente, al menos 18 países de Europa y Norte América documentaron casos importados; con algunos de ellos desarrollando casos autóctonos de la enfermedad (Staples, Breiman y Powers, 2009).

Estos brotes en 2005 marcaron un resurgimiento de la enfermedad con epidemias que se han asociado a mutaciones del genoma viral, facilitando la replicación en *A. albopictus*. En 2007 Europa documentó su primer brote al norte de Italia, señalando como el caso índice a un hombre de nacionalidad hindú, que había sido visitado por parientes que residían en zonas afectadas por la epidemia, siendo el primer caso no importado en el área geográfica en cuestión. Un factor determinante con la epidemia fue el cambio climático en el que se favoreció la densidad de *A. albopictus* en la región (Acosta, et. al., 2015).

Durante el 2010, el virus continuó causando enfermedad en la India, Indonesia, Myanmar, Tailandia, las Maldivas y resurgió en la isla La Reunión. Por dicha razón, se continuaron reportando casos importados en Taiwan, Francia y Estados Unidos por viajeros viremicos pertenecientes las regiones en cuestión. Es de notar que el número de casos importados fue en aumento desde 2013 a causa de turismo; mayormente

responsable de residentes de Asia donde se registran los brotes a gran escala (OPS y CDC, 2011).

Por otro lado, la emergencia del virus en América fue anunciada en diciembre del 2013 cuando el Centro de Referencia Nacional Francés para Arbovirus diagnosticara los primeros casos locales de chikungunya en la isla San Martín. Desde entonces se ha extendido a lo largo del continente; observado altas tasas de ataque al introducirse en La República Dominicana (41%) o Surinam (90.4%), siendo comparables a las observadas en India (37.5%) y Malasia (55.6%), pero mayores a las de La Reunión (16.5%); pudiendo ser explicadas por las prácticas de vigilancia, estación climática en la que se introdujo el virus relacionado con la densidad del vector y su actividad, medidas de control del vector y diferencias en el modo de vida (Yactayo, Staples, Millot, Cibrelus y Pardo, 2016).

En la semana epidemiológica número 50 la Organización Mundial de la Salud ha reportado casos autóctonos en la mayoría del continente a lo largo del 2017 en Norteamérica, las islas del Caribe, Centroamérica y Suramérica (Únicamente Canadá, Cuba, Uruguay y Chile no reportan casos autóctonos o importados) (Ningún país fuera de las exclusiones presenta casos importados únicamente) (OPS, 2017).

8. Epidemiología en Guatemala de 2014 al 2016

La transmisión del virus inicia en América Central en Junio del 2014, siendo el primer caso en la república de El Salvador. Posteriormente la introducción del virus del chikungunya al país fue en septiembre del 2014 con un aumento abrupto de casos traduciéndose en brotes en diferentes departamentos de la república, confirmando un total de 2027 casos por el Laboratorio Nacional de Salud. Debido a la naturaleza de la enfermedad el número de casos descendió en el último mes del año en donde las condiciones climáticas no favorecen el desarrollo de los vectores; iniciando el año 2015 de manera similar. Fue hasta la semana número 18 donde se observó el doble de

casos (alcanzando cerca de 1500 correspondientes a la mitad de los obtenidos en la introducción del virus en 2014), descendiendo nuevamente en la semana epidemiológica 37, lo que disminuyó aún más al pasar las semanas hasta finales del tercer trimestre del año (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, MSPAS, 2016).

En el 2014 se reportó una tasa de incidencia de 171.9 por cada 100,000 habitantes; mientras que el 2015 se obtuvo una tasa de incidencia de 191.2 por la misma cantidad de población, lo que representó un 11.2% más riesgo de adquirir la enfermedad en 2015 al haberse manifestado durante todo el año (MSPAS, 2016).

Respecto a la tasa nacional del 2015, se establecieron los departamentos con mayor riesgo de contagio de la enfermedad; clasificando a Zacapa y Santa Rosa de muy alto riesgo (1081.7 y 977.1 por 100,000 habitantes respectivamente), Chiquimula, El Progreso y Peten de mediano riesgo (581.9, 386.3 y 306.4 por 100,000 habitantes respectivamente), mientras que los restantes se ubicaron en el estrato de riesgo moderado o bajo. Al tratarse del mismo vector que el dengue, comparten la distribución por edad y género, siendo los más afectados grupos de edad entre 20 a 49 años, siendo en su mayoría mujeres. Después de la presentación de las 52 semanas epidemiológicas del 2016; se determinó que las áreas a riesgo que presentan las incidencias más altas durante dicho periodo y coinciden con las del año anterior son Santa Rosa, Chiquimula y Peten sur Oriente (MSPAS, 2016).

9. Tratamiento

No existe vacuna o un fármaco antiviral específico para resolver la enfermedad. El tratamiento en la actualidad se limita al carácter paliativo con antipiréticos, analgésicos e hidratación (para reponer pérdidas insensibles de líquidos, vómitos y sudoración). Se recomienda reposo y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para aliviar las molestias articulares. No se recomienda el uso de aspirina debido al riesgo de

sangrado y la posibilidad de desarrollar síndrome de Reye en niños menores de 12 años, por lo que se prefieren los inhibidores de la ciclooxigenasa II por su seguridad y eficacia comparable con los AINES convencionales. También se puede recurrir a inyecciones intra-articulares de corticosteroides o terapia tópica con los mismos antiinflamatorios (Arredondo, Méndez y Medina, 2016).

Si el dolor es demasiado intenso durante la fase aguda y los métodos anteriores no resuelven el cuadro se pueden emplear analgésicos narcóticos y corticosteroides sistémicos a corto plazo; estos últimos principalmente usados en dosis altas en manifestaciones neurológicas; aunque no hay estudios bien diseñados que evalúen su uso a dichas concentraciones por lo que debe sopesarse su costo/beneficio (Arredondo, et.al, 2016).

Se recomienda vigilancia de los afectados durante 3 meses para estimar la necesidad de posible tratamiento inmunodepresor con metotrexato y sulfasalazina solos o en combinación para el alivio de artritis crónica. Además de la farmacoterapia, las artralgiyas y rigidez pueden beneficiarse con un programa progresivo de fisioterapia; sin embargo, los movimientos y el ejercicio deben de ser moderados ya que la actividad intensa puede exacerbar los síntomas (Arredondo, et.al., 2016).

Por otro lado, se demostró *in vitro* en células Vero que la cloroquina tiene efectos antivirales contra el virus del chikungunya sin embargo, estudios clínicos no demostraron una diferencia significativa en la mejoría de la artralgia tanto aguda como crónica ni de los niveles de viremia entre el grupo experimental comparado con un grupo placebo. Por lo tanto, son necesarios más estudios para valorar el beneficio real de esta droga (Rossi, Itatí y Weil, 2015).

La administración de inmunoglobulinas contra el virus del chikungunya puede constituir una alternativa segura y eficaz como prevención y tratamiento para individuos de alto riesgo de adquirir la enfermedad y sufrir complicaciones; tales como recién nacidos provenientes de madres infectadas y adultos en condiciones subyacentes/inmunocomprometidos. Estudios muestran que la purificación de

inmunoglobulinas humanas a partir de muestras de plasma de pacientes en fase de convalecencia puede actuar como una vacunación pasiva y atenuar la viremia en los pacientes; evitando cuadros delicados como la diseminación al sistema nervioso central (Couderc, et al., 2009).

10. Prevención

Se basa en gran medida en la reducción del número de depósitos de agua que contribuyan al desarrollo o criadero de mosquitos; especialmente aquellas hembras infectadas puesto que se ha verificado la transmisión vertical a las larvas del vector. El uso de insecticidas por vaporización para insectos en vuelo o en el agua de los depósitos a fin de matar estadios inmaduros posiblemente infectados, es recomendado en brotes o epidemias. Los repelentes deben contener N,N-dietil-3-metilbenzamida (DEET), etiléster de ácido 3-[N-acetil-N-butil]-aminopropiónico (IR3535) o icaridina. En dichas zonas afectadas utilizar ropa que reduzca al mínimo la exposición de la piel a los vectores para minimizar el contacto y posibilidad de picaduras en ambiente interiores. Igualmente, el uso de mosquiteros y mallas en puertas y ventanas. La ropa y demás artículos pueden tratarse con permetrina (Placeres, Martínez, Chávez, Rodríguez y de León, 2014).

D. Zika

1. Descripción de la enfermedad

La enfermedad conocida como zika es causada por el virus del zika, el cual es transmitido por el mosquito urbano *A. aegypti* siendo el vector primordial para la transmisión entre personas. El virus puede ser transmitido por *A. albopictus*, además que las hembras de ambas especies se alimentan de manera silenciosa pero agresiva,

picando repetidas veces durante el día y la noche aumentando la probabilidad de ser alcanzado por un insecto portador (Howard, 2016).

Estudios genéticos y moleculares han demostrado la existencia de dos linajes del virus, siendo estos el africano y el asiático; dicho virus pertenece a la misma familia de los virus dengue, Fiebre amarilla, Encefalitis Japonesa y Nilo Occidental (Torres y Puerto, 2016).

El virus fue aislado por primera vez en monos del bosque Zika en Uganda en el año de 1947 derivándose de allí su nombre, luego de su descubrimiento, fue reportado el primer caso en humanos en Nigeria en el año de 1954. A partir de este acontecimiento comenzaron a surgir casos en Malasia, Indonesia, Pakistán, Camboya, Tailandia, Polinesia, Islas del Pacífico, entre otros y recientemente ha surgido una amplia circulación en América (Valero, 2015).

2. Agente Causal

El virus del zika es un arbovirus perteneciente a la familia Flaviviridae del género *flavivirus*. En su estructura presenta una envoltura, su genoma está compuesto por un ARN de cadena sencilla de orientación positiva con un tamaño de aproximadamente 11,000 nucleótidos, se encuentra conformado por tres proteínas estructurales, siendo estas, proteínas de la cápside (C), proteínas de membrana (M) y proteínas de membrana envolvente (E), y contiene siete proteínas no estructurales, siendo estas, NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 (Gómez, Montoya, Rivera y Hernández, 2017). El genoma del virus funciona también como mARN y está flanqueado por dos regiones no traducidas, contiene un único ORF el cual se organiza de la siguiente manera: 5'-C-prM-E-NS1-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' (Anexo 3) (Carvajal, Peña y Oletta, 2015; Ortega, et. al., 2017).

Las proteínas NS2B y NS3 representan un papel importante en la síntesis proteica y en la replicación del material genético, la proteína NS5 actúa como ARN polimerasa dependiente de ARN y la proteína de envoltura (E) facilita la unión y penetración del virus a la célula (Coronell, et.al., 2016).

3. Ciclo de Replicación

Se considera que la patogénesis del virus inicia con la infección de las células dendríticas que se encuentran cercanas al sitio de la inoculación, continuando con la diseminación a los nódulos linfáticos y el torrente sanguíneo (Zoghbi y López, 2016).

El ciclo de replicación del virus del zika aún no se ha estudiado a fondo, pero se cree que es similar a otros flavivirus como lo es el dengue. La replicación del virus del zika es citoplásmica, sin embargo, se considera que en células de insecto ocurre en el núcleo. El inicio de la replicación se lleva a cabo con la adsorción del virus a la célula mediada por la glicoproteína E, siendo los posibles receptores celulares DC-SIGN, AXL, Tyro-3 y TIM-1; el virus ingresa por endocitosis fusionando su membrana con la de la célula blanco a pH ácido (Ortega, et.al, 2017).

Al realizarse la endocitosis, el virus se internaliza al interior de la célula huésped y las membranas del virus se fusionan a la membrana del endosoma hospedero, de esta manera el ARN del virus es liberado hacia el citoplasma. La transcripción y posterior replicación del Ácido Desoxirribonucleico de Doble Cadena (ADNs) deriva en la formación del ARNm y de nuevos genomas de Ácido Ribonucleico de Cadena Simple (ARNss) de sentido positivo (Pimienta y Fando, 2016).

El ARNss es traducido en los ribosomas localizados en la superficie del retículo endoplasmático, la poliproteína resultante del proceso de traducción es segmentada en varias proteínas estructurales y no estructurales (C, prM, E y proteínas NS). Luego del ensamblaje viral llevado a cabo en el retículo endoplasmático, los viriones adquieren

una membrana a partir del hospedero, la cual se encuentra formada por proteínas virales resultando útil para la formación de su envoltura externa. Los viriones son transportados al aparato de Golgi mediante la maquinaria ESCRT del hospedero (Endosomal sorting complexes required for transport). La proteína prM es escindida en el aparato de Golgi y el virión madura saliendo finalmente de la célula por exocitosis (Pimienta y Fando, 2016).

4. Fisiopatología

Luego de darse la inoculación del virus, se da inicio a una fase de replicación en los histiocitos de la dermis para dar lugar a la invasión de los ganglios linfáticos regionales y finalmente el torrente sanguíneo abarcando un período variable entre 3 a 12 días (Valerio, Roure y Fernández, 2016).

La entrada del virus y la posterior replicación de este disipan la respuesta inmune del huésped, estas respuestas inmunes funcionan como antivirales y proinflamatorias. La respuesta antiviral incluye primordialmente complejos de proteínas que son: receptores celulares de la superficie, la respuesta inmune innata y proteínas del plasma asociadas con respuestas de inflamación aguda. La respuesta proinflamatoria incluye factores de inflamación, de respuesta inmune adaptativa, inmunidad mediada por células B, la regulación de la inmunidad mediada por células T, inmunidad relacionada a fagocitos (NADPH oxidasa), presentación de antígeno y la regulación de la producción de citoquinas. Además de esto, el virus también activa módulos asociados con la apoptosis y regulación de células de la glia (Wang, et.al., 2016).

La infección desarrollada en el sistema nervioso central del feto en desarrollo sugiere un efecto neuropático directo relacionado con la inducción de la muerte neuronal de células progenitoras indiferenciadas con capacidad de autorrenovación. A pesar de que la detección del virus se logre solamente en menos del 50% de los pacientes, el hallazgo de anticuerpos IgG anti-glicolípidos, datos epidemiológicos, experimentales y

clínicos, sugieren un neurotropismo y una neurotoxicidad viral directa del virus en el sistema nervioso periférico. No obstante, aún se desconocen los mecanismos celulares y moleculares del neurotropismo y la patogenia del virus con respecto a las alteraciones del sistema nervioso (Gómez, Montoya, Rivera y Hernández, 2017).

Estudios realizados basados en la secuencia completa del genoma del virus muestran la existencia de un posible cambio en la secuencia de los codones para la síntesis de la proteína NS1, cuya función es modular la interacción entre el virus y el sistema inmunológico humano, lo cual podría brindarle al virus un proceso de adaptación al organismo humano, potenciando así su proceso de replicación y produciendo una mayor carga viral en el humano infectado (Zoghbi y López, 2016).

5. Cuadro clínico

La sintomatología se presenta posterior al período de incubación, generalmente se desarrollan síntomas y signos como artralgia, edema en extremidades, fiebre, cefalea, dolor retro orbital, hiperemia conjuntival, exantema, prurito, vértigo, mialgia y desórdenes alimenticios (Torres y Puerto, 2016).

Las manifestaciones clínicas resuelven usualmente de forma autolimitada luego de cuatro a siete días y se considera que en la mayoría de los casos la infección es asintomática o subclínica. Actualmente se ha considerado una posible asociación entre la infección por el virus y síntomas neurológicos los cuales incluyen casos de encefalitis. En general, se trata de una enfermedad auto-limitada y benigna donde las complicaciones son extremadamente raras y no está asociada a mortalidad (Valerio, Rouré y Fernández, 2016; Valero, 2015).

Actualmente ciertos casos de anormalidades congénitas han sido relacionados con la infección por el virus durante la gestación e inclusive al momento del parto. El primer caso reportado de transmisión intrauterina fue de una mujer europea que trabajó en

Natal, Brasil; luego de presentar un cuadro febril que fue diagnosticado como zika, se encontraron calcificaciones en el cerebro del feto, microcefalia marcada y presencia del virus en el tejido cerebral del mismo. El virus, además, ha sido detectado en el líquido amniótico de mujeres embarazadas luego de la manifestación clínica de la infección (Ortega, et.al., 2017).

En neonatos con presencia de microcefalia y cuyas madres habían desarrollado la infección durante el embarazo, presentaron anomalías oftalmológicas como alteraciones de la macula, manchas de pigmento macular, perdida del reflejo foveal y atrofia neuroretiniana (Carod, 2016).

6. Diagnóstico

El diagnóstico por sospecha de enfermedad por el virus se lleva a cabo en todo paciente que resida o proceda de zonas endémicas y que presente un síndrome febril, dolores articulares, exantema y conjuntivitis (Carod, 2016).

El virus se detecta mediante exámenes de laboratorio llega a ser inespecífico y lo único que pueden revelar son leucocitos normales o leucopenia, trombocitopenia, alteración de enzimas hepáticas y un aumento de la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva (Pacheco, Norambuena, Olivares, Luppi y Gaete, 2016).

La prueba de inmunocromatografía para la detección del virus de Zika detecta anticuerpos de tipo IgM que podría indicar una infección reciente, estos anticuerpos son los primeros en aparecer y pueden permanecer durante dos o tres meses. Adicionalmente las pruebas rápidas pueden detectar anticuerpos de tipo IgG, dichos anticuerpos tardan en aparecer tras la infección sin embargo permanecen en niveles detectables durante períodos de tiempos más largos, siendo un buen indicador de infecciones pasadas. Sin embargo las pruebas de inmunocromatografía presentan una

sensibilidad y especificidad inferior con respecto a otras pruebas serológicas (Granger, et. al., 2016).

Actualmente el diagnóstico serológico mediante prueba rápida resulta difícil debido a la reacción cruzada con otros flavivirus por sus características genéticas similares, estudios demuestran que personas con antecedentes de infección por flavivirus tienden a reaccionar de forma cruzada con la prueba de anticuerpos contra el virus de Zika (OPS, 2014).

Sin embargo la OMS enlista una serie de pruebas a utilizar en países subdesarrollados que no cuentan con recursos para utilizar el estándar de oro, en la que hace mención a una prueba rápida de detección directa del virus de zika en sangre completa, Tanaka kikinzoku Kogyo® ha desarrollado el nuevo kit utilizando anticuerpos contra la proteína no estructural (NS1), lo que permite detectar el virus de zika, siendo una prueba de alta sensibilidad y de detección rápida. (Tanaka, 2016).

Por dichas complicaciones se requiere un método que se base en la detección de ARN del virus, cuyo diagnóstico certero se basa principalmente en la detección de material genético mediante RT-PCR en aquellas muestras que son tomadas durante los primeros cinco a siete días de la enfermedad. Ya que la desaparición de la viremia se lleva a cabo de forma rápida, un resultado negativo de la RT-PCR en sangre no excluye totalmente la infección por el virus, sobre todo si la muestra de sangre ha sido tomada más allá de los cinco a siete días de la aparición de los primeros síntomas. En orina el diagnóstico por PCR-TR se considera una prueba de buen rendimiento debido a que la positividad del virus puede persistir hasta los 10-14 días, sin embargo, igual que la práctica en sangre, su negatividad no excluye la infección y además de esto, el diagnóstico en orina debe ser sometido a más estudios para poder ser validado (Valerio, et. al., 2016).

El virus puede ser detectado mediante anticuerpos IgM contra el virus mediante la técnica de ELISA, sin embargo, el diagnóstico serológico se vuelve engorroso y difícil debido a la alta reactividad cruzada con otros flavivirus como es el caso del dengue. Sumado a esto, la presencia de inmunoglobulina M contra el virus parece no ser un fiel indicativo de infección activa, ya que puede persistir circulante durante 12 semanas, complicando establecer el tiempo en que fue contraída la enfermedad y los cuidados necesarios para mujeres embarazadas con pruebas positivas. Por lo tanto, se recomienda introducir las pruebas de ácidos nucleicos; que aunque desvanezcan su positividad a medida que disminuyan los niveles de ARN y tampoco descarten una infección reciente, apoyan el diagnóstico proporcionando mayor información del tiempo de infección (Kelly, 2017; Valero, 2015).

El diagnóstico diferencial abarca aquellas enfermedades que cursan con fiebre, exantema, artralgias, conjuntivitis no purulenta, dengue, chikungunya, rubéola, parvovirus B19, malaria, influenza, sarampión, otros arbovirus y enterovirus (Carvajal, et.al., 2015).

7. Epidemiología

En el año de 1952 fue descrito el perfil neurotrópico del virus zika en donde el sistema nervioso central de ratones fue inoculado con el virus, con esto fue posible observar en hallazgos histopatológicos la presencia de infiltración, degeneración, reblandecimiento, fragilidad cerebral y en médula espinal, cambios inflamatorios mínimos en las meninges y el epéndimo. Dicke y Macnamara en los años de 1952 a 1954 describieron el cuadro clínico del zika como una enfermedad con síntomas muy leves o ausencia de los mismos en ratones y monos, lo cual coincide con los reportes actuales en donde del 75% al 80% de los pacientes infectados son asintomáticos (Coronell, et. al. 2016).

La primera infección reportada por el virus en un ser humano fue en Nigeria en el año de 1954. Antes del año 2007 los reportes de casos eran esporádicos, luego de este año

han ocurrido dos brotes de importancia en el año 2012 en Yap, Micronesia y en los años 2013, 2014 y 2015 en la Isla de Pascua, Polinesia francesa, las Islas Cook y Nueva Caledonia (Carvajal, et. al., 2015).

En mayo del año 2015 se presentaron los primeros casos de transmisión autóctona de zika en Brasil, seguido de esto fueron detectados diversos casos en Colombia, El Salvador, Guatemala, Paraguay, Surinam y Venezuela. En México fue reportado el primer caso de zika en noviembre del año 2015 en un paciente con residencia en Nuevo León, quien no había realizado ningún viaje a lugares donde circula el vector ni contacto con casos confirmados de zika (Ortega, et. al., 2017).

En Colombia una epidemia que inicio en septiembre de 2015 y terminó el 23 de enero de 2016 produjo 20,297 casos de los cuales 1,050 fueron confirmados por laboratorio, 17,115 fueron confirmados por clínica y 2,132 casos fueron solamente sospechosos (Rodríguez y Willamil, 2016).

Se considera que la transmisión del virus al continente americano fue originada en las islas del Pacífico. Análisis filogenéticos realizados en la región codificante de la proteína NS5, la proteína de la cápside y la región codificante completa han confirmado que las cepas americanas pertenecen a un genotipo asiático. En el año de 2015 se reportaron casos autóctonos de infección por el virus del zika en Samoa, Islas Salomón, Nueva Caledonia, Fiyi y Vanuatu (Carod, 2016).

8. Epidemiología en Guatemala

El primer caso documentado se registró en el año 2015 en la semana epidemiológica No.46 comprendida del 15 al 21 de noviembre, este caso corresponde a un paciente de sexo masculino de 26 años de edad, originario y residente del departamento de Zacapa; el diagnóstico se realizó mediante PCR-TR en el Laboratorio Nacional de Salud, dando un resultado positivo para virus del zika, dicho resultado fue confirmado por los

Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos. Finalizando el año 2015 se reportó un acumulado de 223 casos sospechosos que cumplieran con los criterios clínicos epidemiológicos según lo establecido por el Protocolo elaborado para el Sistema Institucional de Vigilancia Epidemiológica, siendo 68 casos confirmados por laboratorio (MSPAS, s.f.).

Los casos presentados durante el año 2015 fueron caracterizados de la siguiente manera: el sexo masculino fue menos afectado, siendo 87 pacientes (39%) y 136 pacientes correspondían al sexo femenino (61%) siendo el más afectado por el virus. El virus en la población guatemalteca ha afectado en mayor proporción a personas en edad reproductiva. Doce Áreas de Salud notificaron casos, siendo Zacapa la de mayor notificación (MSPAS, s.f.).

Debido al alto número de casos reportados durante el año 2015, a través del acuerdo ministerial número 152-2015 fue declarado “Estado de emergencia sanitaria”, en donde se priorizaron temas como la vigilancia, atención, movilización de recursos y monitoreo para el combate del mosquito transmisor del virus en los departamentos de Guatemala, Santa Rosa, Retalhuleu, Quetzaltenango, Petén, Escuintla y Zacapa (OPS y OMS, 2017).

Datos reportados en la semana epidemiológica número 18 del año 2016 indicaron un total de 1,192 casos acumulados con una tasa no acumulada de 7.4 por cada 100,000 habitantes, siendo los departamentos más afectados: Santa Rosa, Quetzaltenango, Retalhuleu, Zacapa, Chiquimula y Suchitepéquez, afectando más al género femenino en edades comprendidas entre los 15 a 59 años, poniendo en riesgo a mujeres en edad fértil (Centro Nacional de Epidemiología, 2016).

Para la semana epidemiológica número 52 que abarca del 25 al 31 de diciembre del año 2016, fueron reportados un total de 3,149 casos acumulados con una tasa acumulada de 19.02 por cada 100,000 habitantes, siendo tres áreas de salud las que presentaron una tasa de incidencia más alta: Santa Rosa, Zacapa y Chiquimula. Para

esta fecha continuaba siendo mayor afectado el sexo femenino (67%) de 20 a 59 años (Centro Nacional de Epidemiología, 2016).

La semana epidemiológica número 22 del año 2017 reporta 259 casos sospechosos acumulados con una tasa de 1.5 por cada 100,000 habitantes, indicando un descenso de 1,257 casos con respecto al mismo período presentado en el año 2016. Esta semana reporta al género femenino como el más afectado en edades entre 20 a 39 años y a los menores de 1 año de ambos sexos (Centro Nacional de Epidemiología, 2017).

9. Tratamiento

Hoy en día no se ha desarrollado un tratamiento farmacológico antiviral específico o vacuna, por lo cual, el tratamiento es dirigido hacia el alivio de los síntomas. Este se basa en el uso de acetaminofén o paracetamol para disminuir la fiebre y calmar el dolor; para la erupción pruriginosa pueden administrarse antihistamínicos en moderada cantidad, además de esto, se recomienda reposo e ingesta abundante de líquidos para una recuperación pronta. No debe administrarse aspirina ni otros medicamentos antiinflamatorios (AINES) debido al aumento de riesgo con respecto a complicaciones hemorrágicas (Zoghbi y López, 2016).

10. Prevención

Para evitar infectarse con el virus, se recomienda utilizar medidas de protección contra el mosquito como lo son el uso de mosquiteros en puertas y ventanas, sistemas de aire acondicionado, usar ropa de manga larga y pantalones, uso de repelentes, eliminar criaderos, programar fumigaciones y evitar viajar a zonas endémicas. Además de esto, los servicios públicos como suministro de agua potable, electricidad, drenajes

adecuados de agua servida y la recolección y depósitos de desechos deberían de ser mejorados (Zoghbi y López, 2016).

El CDC cuenta con unas guías provisionales sobre la prevención de la transmisión del virus por vía sexual, en las cuales se recomienda a los hombres habitantes de zonas endémicas o que hayan viajado a las mismas y cuya pareja se encuentre embarazada, que utilicen métodos de barrera (condones) o que se abstengan de la actividad sexual durante el embarazo. La OMS recomienda que la lactancia materna se mantenga debido a que los beneficios de esta durante los primeros seis meses de vida superan los riesgos de la transmisión materna del virus por la lactancia (Carod, 2016).

E. Departamento, Santa Rosa

1. Características geográficas y demográficas

El departamento de Santa Rosa pertenece a la Región IV Sur Oriente. Limita con el departamento de Guatemala y Jalapa hacia el norte, con el departamento de Jutiapa al este, con el océano Pacífico al sur y con el departamento de Escuintla al oeste. Se divide en 14 municipios; Santa Rosa de Lima, Nueva Santa Rosa, San Rafael las Flores, Casillas, Santa Cruz Naranjo, Barberena, Pueblo Nuevo Viñas, Taxisco, Guazacapán, Chiquimulilla, San Juan Tacuaco, Santa María Ixhuatán, Oratorio y Cuilapa, este último identificado como su cabecera. Su extensión es de 2,995 Kilómetros Cuadrados (Km²) y se encuentra a una distancia de 63 Km de la ciudad capital. (Ministerio de Economía de Guatemala, 2015).

Para el 30 de junio de 2012, el número de habitantes en Santa Rosa fue de 353,261 (2.3% de la población nacional), donde el 59.3% habita en el área rural. La mediana de edad corresponde a 16 años, colocando a la mitad de la población por debajo de la edad citada. En cuanto a género, se compone de un 51.7% de mujeres, con diferencias más marcadas en la proporción al comprar edades avanzadas; especialmente por encima de los 65 años (Instituto Nacional de Estadística, 2013).

Cuenta con territorio entre los 214 y 1,330 metros sobre el nivel del mar (msnm), por lo que posee temperaturas frías en la región montañosa y temperaturas cálidas en la región próximas a la costa del Pacífico. Dentro de sus formaciones vegetales se encuentran en la zona sur bosques secos subtropicales templados con temperaturas que oscilan los 19 y 24 grados centígrados (°C); y bosques muy húmedos subtropicales cálidos que alcanzan y sobrepasan los 30°C. Los patrones de lluvia de cada uno son de 500-1000 milímetros (mm) y 2,100-4,300 mm anuales respectivamente. En la zona Central y Norte, se hayan bosques húmedos subtropicales templados de 20 a 26°C; con una precipitación anual entre 1,100 a 1,349 mm; y bosques húmedos subtropicales cálidos con promedios 27°C y de 1,600 mm de precipitación anual (Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia, 2011).

IV. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades reemergentes del virus del dengue, chikungunya y zika en la actualidad se catalogan como un problema de salud pública, incrementando su número de casos en los últimos 20 años, alcanzando la categorización de pandemia en el continente americano.

Guatemala es un país en el cual muchas arbovirosis pueden prevalecer, no solo por sus características geográficas sino también por contar con factores importantes como el hacinamiento, la pobreza, la falta de educación e inaccesibilidad a recursos básicos. Esto facilita la transmisión viral debida a la proximidad de personas sanas con los infectados, la poca accesibilidad a insecticidas u otras barreras para la prevención; además de propiciar la replicación de mosquitos en remansos de agua sin tratamiento. (OMS, 2016).

En el año 2016, en Guatemala se presentó una incidencia de 44 casos de dengue, 27.25 casos de chikungunya y 18.7 de zika por cada 100,000 habitantes. En donde alrededor del 80% de los casos proviene de Petén, Sacatepéquez, Santa Rosa, Chiquimula y Zacapa; departamentos en los que se sobrepasan las tasas nacionales anteriormente descritas y presentan un riesgo mayor de adquirir las enfermedades virales.

Debido a que el diagnóstico clínico es por sí solo inespecífico al compartir los síntomas de fiebre aguda o prolongada, características de influenza, exantema o rash y diarrea es necesario establecer un diagnóstico diferencial a través de pruebas de laboratorio específicas para cada uno de los virus por separado. Lo que ayudaría al abordaje de los pacientes no solo proporcionando tratamiento de soporte a síntomas generalizados; sino evitando la progresión de las enfermedades a trastornos de coagulación/hemorragias en el caso de dengue, dolor y rigidez articular en chikungunya y cuadros neurológicos de tipo Guillain Barré, microcefalia en neonatos o transmisión sexual para zika.

En la presente investigación se realizó un diagnóstico de dengue, zika y chikungunya a pacientes del departamento de Santa Rosa con sintomatología sugestiva, contribuyendo a

proporcionar un tratamiento eficiente a los pacientes y a la elección de las terapias y precauciones pertinentes en su manejo. Siendo un complemento de las pruebas de laboratorio (hematología completa) y exámenes paraclínicos (rayos x, ultrasonidos).

V. OBJETIVOS

A. Objetivo general

Establecer el diagnóstico de dengue, zika y chikungunya en pacientes del departamento de Santa Rosa.

B. Objetivos Específicos

1. Detectar la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra dengue, zika y chikungunya mediante inmunocromatografía en pacientes con sintomatología sugestiva de las infecciones virales.
2. Confirmar mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) la presencia de anticuerpos IgG e IgM específicos contra los virus del dengue, zika y chikungunya en los pacientes con resultado positivo en la prueba de tamizaje.
3. Comparar la frecuencia de los signos y síntomas encontrados en pacientes con resultado positivo en pruebas utilizadas.
4. Comparar la sensibilidad y especificidad de la inmunocromatografía para dengue, zika y chikungunya con el método de IFI.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo de trabajo

Población residente o que refirió actividad reciente en el departamento de Santa Rosa.

B. Muestra

Se incluyó 87 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, residentes en el departamento de Santa Rosa.

1. Criterios de inclusión

- a. Inicio de cuadro febril de 1 a 10 días de evolución desde el inicio de los síntomas y la captación del paciente por los estudiantes.
- b. Presencia de dos o más de los siguientes síntomas: escalofríos, sudoración, cefalea, dolor ocular, dolor de cuerpo, artralgias, náusea, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, hematemesis, epistaxis, tos, petequias o equimosis y dolor abdominal.

2. Criterios de exclusión

- a. Personas sin antecedentes de viajes y/o residencia en Santa Rosa.
- b. Sintomatología resuelta o mayor a 10 días de evolución desde el inicio del cuadro febril.
- c. Pacientes con diagnóstico confirmado actual de dengue, zika y chikungunya.

C. Recursos

1. Recursos humanos

a. Seminaristas

Geordy Javier González Samayoa

Daniela Abigail Gil Charo

Jocelyn Pamela Ortega López

b. Asesoría

M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández

Lic. Eliseo Josué Albanés Gómez

c. Coasesor

Licda. Carmen María Ozaeta Gordillo

2. Recursos institucionales

a. Unidad de Investigación en Inmunología y Hematología –(UDIHEMA)–, del Departamento de Citohistología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

b. Área de inmunología, del laboratorio clínico del Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD).

3. Recursos físicos

1. Equipos

- Computadora
- Centrífuga
- Refrigeradora 2-8°C
- Microscopio de fluorescencia

2. Materiales de Laboratorio

- Beaker de 250 mL y 500 mL
- Etanol al 70%
- Gradilla
- Marcador permanente
- Papel Mayodormo
- Pipetas pasteur plásticas no estériles.
- Pipetas volumétricas (10 μ L – 100 μ L y 100 μ L – 1000 μ L)
- Puntas descartables para pipetas de 10 μ L – 100 μ L
- Puntas descartables para pipetas de 100 μ L – 1000 μ L
- Tubos eppendorf de 1.5mL
- Tubos morados con EDTA
- Tubos rojos sin anticoagulante

3. Reactivos

- Zika/Dengue/Chikungunya Quad Test®, para la detección de anticuerpos IgG e IgM para Dengue, Zika y Chikungunya y el antígeno NS1 para dengue STANDARD Q®.
- Inmunofluorescencia Indirecta (IFI): Mosaico 2 de fiebre por arbovirus, para la detección de anticuerpos IgG e IgM EUROIMMUN®.

D. Procedimiento

1. Preparación para la toma de muestra

- Se realizó una convocatoria para una jornada de salud a las personas que residen en el departamento de Santa Rosa, con la ayuda del Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa.
- Previo a la toma de muestra se dio una charla informativa para dar a conocer los objetivos del estudio a los pacientes que se incluyeron.

- Se proporcionó por escrito el consentimiento informado a los pacientes y en el caso de las personas que no sabían leer ni escribir se les explicó de forma verbal.
- La aceptación por los participantes se documentó por medio de la firma o impregnación de su huella dactilar. En caso de menores de edad, los padres de familia o responsable firmaron (Anexo7).
- Se llenó una ficha epidemiológica para obtener datos de los signos, síntomas y factores de riesgo a los que los pacientes fueron expuestos (Anexo 8).

2. Extracción sanguínea

- Material y equipo listo para venopunción.
- Se colocó torniquete con liga en la parte superior del brazo.
- Se seleccionó el sitio de la punción.
- Se pidió al paciente que empuñara la mano
- Se limpió el sitio de punción con Alcohol al 70%
- Se colocó la punta de la aguja en un ángulo de 15-30° sobre la superficie de la vena escogida con el bisel hacia arriba y atravesó la piel hasta el lumen de la vena.
- Se aspiró la sangre tirando del émbolo.
- Se tiró la aguja de la jeringa y vertió la muestra lentamente por las paredes del tubo.
- Se agitó el tubo.
- Se descartó las agujas/jeringuillas en el contenedor apropiado.
- Se retiró el torniquete.
- Se colocó adhesivo sanitario.
- Se separó el suero o plasma a través de centrifugación a 3,500 rpm.
- El suero y plasma se conservaron a 4°C hasta el momento de su análisis.

3. Procesamiento de muestras

a. Inmunocromatografía Zika/Dengue/Chikungunya Quad Test®, para la detección de anticuerpos IgG e IgM para Dengue, Zika y Chikungunya y el antígeno NS1 para Dengue; casa comercial STANDARD Q®

- Se abrió la bolsa de aluminio y se comprobó la carencia de humedad en el paquete con una coloración amarilla de la sílica gel.
- Se colocó los casetes en una superficie plana y nivelada.

i. Detección de IgG e IgM para Dengue, Zika y Chikungunya

- Se agregó 10 µL de suero o plasma en el apartado de muestra de cada casete.
- Se adicionó 90 µL de diluyente de ensayo en el pozo del diluyente de cada casete.
- Se dejó eluir la muestra de 15 a 30 minutos.
- Se interpretó como positivo la formación de bandas de coloración violeta próximas a la zona marcada en cada casete para IgG y/o IgM.
- Se interpretó como negativo la ausencia completa de bandas violeta próximas a la zona marcada en cada casete para IgG y/o IgM.
- Se validó los resultados obtenidos con la formación de una banda violeta próxima a la zona marcada en cada casete para el control.

ii. Detección de antígeno NS1 para Dengue

- Se agregó 100 µL de suero o plasma o en único pozo del casete.
- Se dejó eluir la muestra de 15 a 30 minutos.
- Se interpretó como positivo la formación de bandas de coloración violeta próximas a la zona marcada en cada casete para NS1.
- Se interpretó como negativo la ausencia completa de bandas violeta próximas a la zona marcada en cada casete para NS1.

- Se validó los resultados obtenidos con la formación de una banda violeta próxima a la zona marcada en cada casete para el control.

b. Ensayo de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) Mosaico 2 de fiebre por arbovirus, para la detección de anticuerpos IgG e IgM contra los virus del Dengue, Zika y Chikungunya; casa comercial EUROIMMUN®.

i. Dilución de las muestras

- Se realizó la dilución de las muestras para IgG con tampón de muestras en una proporción 1:10.
- Se realizó dilución de las muestras para IgM en proporción 1:10 con EUROSORB/Tween 20 al 2% (Agregar 20 µL de Tween 20 en 4,5 mL de EUROSORB y mezclar).

ii. Incubación

- Se agregó 30 µL de muestra diluida en cada pocillo de reacción del soporte de reactivos.
- Se insertó el portaobjetos en el alojamiento del soporte de reactivos.
- Se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente (18°C a 25°C).
- Se lavó el portaobjeto con un chorro de PBS-Tween e inmediatamente después introducirlo en una cubeta con PBS-Tween por un tiempo de 5 minutos.
- Se agregó 25 µL de antisuero marcado en cada pocillo del soporte de reactivos de lavado.
- Se extrajo los portaobjetos de la cubeta uno a uno.
- Se secó con una hoja de papel la parte posterior y el borde inferior.
- Se introdujo el portaobjetos en los alojamientos del soporte de reactivos.
- Se comprobó el contacto de las gotas.
- Se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente (18°C a 25°C).

- Se lavó el portaobjeto con un chorro de PBS-Tween e inmediatamente después introducirlo inmediatamente en una cubeta con PBS-Tween por un tiempo de 5 minutos.
- Se vertió un máximo de 10 μ L de medio de montaje sobre el cubreobjetos.
- Se retiró el portaobjetos de la cubeta y secar la parte posterior y los cuatro bordes con una hoja de papel.
- Se evaluó la fluorescencia mediante el microscopio en objetivo 20X a un filtro de excitación de 450 a 490 nm.

iii. Interpretación de resultados

- Patrón de fluorescencia (Reacción positiva): Se observó tinción en el núcleo celular o el citoplasma de todas las células, indicando la presencia de anticuerpos contra los componentes del núcleo celular, mitocondrias u otros antígenos celulares.
- Virus del zika: Presentó una fluorescencia granular fina o gruesa de las células infectadas, predominante en el citoplasma; algunas células presentaron un patrón de fluorescencia reticulado con una reactividad perinuclear densa.
- Virus del dengue: Presentó una fluorescencia granular fina o gruesa y cuerpos de inclusión que contienen material vírico, predominante en el citoplasma.
- Virus de chikungunya: Presentó un patrón de homogéneo a granular en el citoplasma y una fluorescencia acentuada en la membrana de las células infectadas.

E. Recolección de datos

1. Obtención de datos de la población de interés

En conjunto con los miembros del Hospital regional de Cuilapa, Santa Rosa, se realizó una convocatoria a la población del departamento de Santa Rosa para obtener datos epidemiológicos y obtener una muestra de sangre para realizar las pruebas anteriormente mencionadas.

2. Ficha epidemiológica

Los datos clínicos y antecedentes epidemiológicos se obtuvieron mediante un cuestionario escrito que se le realizó a cada paciente incluido en el estudio. Del cuestionario se obtuvo información de los signos, síntomas, estado de las viviendas, antecedentes de la enfermedad y movilización a lugares endémicos relacionados con las enfermedades en estudio.

F. Análisis estadístico

1. Selección de muestra

- a. Tipo de estudio: Descriptivo transversal
- b. Cálculo de muestra: se calculó con un nivel de confianza del 95% con límite de error del 3% por medio del programa Epi Dat 3.1.
- c. Diseño de muestreo: Probabilístico.

2. Análisis de datos

- a. Método estadístico

Estadística descriptiva, se utilizó la medida de frecuencia para observar la presencia de anticuerpos de tipo IgG o IgM de los virus de dengue, zika y chikungunya en pacientes de la población en estudio, así mismo se determinó la frecuencia de las variables socioeconómicas y sintomatología de los pacientes.

G. Aspectos éticos

1. Consentimiento informado

Se proporcionó a los pacientes un consentimiento informado en el que se indicó el propósito de la investigación, los beneficios que tendría al participar en la investigación, el procedimiento a realizar y los derechos que tiene como

participante. La participación en la investigación fue voluntaria y los pacientes pudieron retirarse en cualquier momento de la investigación. La información obtenida fue confidencial sin divulgar los datos personales y los resultados obtenidos.

VII. RESULTADOS

En la presente investigación se incluyeron 87 pacientes que residen en el Departamento de Santa Rosa y presentaron un cuadro clínico sugestivo de dengue, zika o chikungunya, con el objetivo de realizar el diagnóstico de las tres infecciones virales.

En la Tabla 1 se resumen los datos demográficos de la población del estudio, encontrándose un predominio del sexo femenino (51.7%) sobre el masculino y una baja participación de pacientes menores de 15 años (3.5%).

Tabla 1. Características generales de pacientes del departamento de Santa Rosa con sintomatología sugestiva de infección viral (N=87).

Características	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	45	51.7
Masculino	42	48.3
Edad		
0-15	3	3.5
16-25	15	17.2
26-35	20	22.9
36-45	18	20.7
46-60	19	21.8
61-90	12	13.8

Fuente: Datos experimentales

Los factores de riesgo relacionados a las tres enfermedades se describen en la Tabla 2. Un total de 59 personas (67.8%) indicó la presencia de agua estancada cerca de su domicilio. De las 23 personas que viajaron fuera del departamento de Santa Rosa 13 (14.9%) se movilizaron hacia la ciudad capital; 7 (8.1%) frecuentaron la región oriente del país en los departamentos de Chiquimula, Jalapa, Jutiapa y El Progreso. Dos personas (2.3%) viajaron hacia Escuintla y una (1.2%) viajó a Petén. Cincuenta y dos personas (59.8%) mencionaron el uso de barreras para evitar la picadura de zancudos, registrando el uso de pabellón e insecticida en iguales cantidades por 26 personas cada uno (29.9%).

Veinticuatro pacientes (27.6%) mencionaron haber recibido un diagnóstico clínico en el pasado (hace meses o años) para dengue, zika o chikungunya, de los cuales únicamente 14 pacientes (16.1%) fueron diagnosticados mediante pruebas de laboratorio.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a dengue, zika y chikungunya presentes en la población analizada (N=87).

Factores	Frecuencia	Porcentaje (%)
Agua estancada		
Si	59	67.8
No	28	32.2
Viajes fuera de Santa Rosa		
Si	23	26.4
No	64	73.6
Picadura de zancudos		
Si	71	81.6
No	16	18.4
Uso de barreras de protección		
Si	52	59.8
No	35	40.2
Diagnóstico clínico		
Si	24	27.6
No	63	72.4

Fuente: Datos experimentales

Los resultados de detección de anticuerpos IgG contra dengue, zika y chikungunya por inmunocromatografía indican que 70 pacientes (80.5%) fueron positivos para dengue, 61 para zika (70.1%) y 54 para chikungunya (62.1%), mientras que para IgM fue de cuatro (4.6%), ocho (9.2%) y cinco (5.7%) respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Detección de anticuerpos por inmunocromatografía contra dengue, zika y chikungunya en pacientes del departamento de Santa Rosa con sintomatología sugestiva.

Prueba	IgG ^a (N=87)		IgM ^b (N=87)	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Dengue	70	17	4	83
Zika	61	26	8	79
Chikungunya	54	33	5	82

^a: Inmunoglobulina G; ^b: Inmunoglobulina M;

Fuente: Datos experimentales

Se consideró importante analizar las 87 muestras tanto por inmunocromatografía como por IFI para lograr comparar la sensibilidad y especificidad de ambos métodos para detectar los anticuerpos IgG e IgM (Tabla 4.). Se obtuvo un mayor número de casos para IgG detectados por IFI para las tres arbovirosis.

Tabla 4. Detección de anticuerpos contra dengue, zika y chikungunya por inmunocromatografía e IFI en pacientes del departamento de Santa Rosa con sintomatología sugestiva.

Prueba	IgG ^a (N=87)		IgM ^b (N=87)	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Dengue				
Inmunocromatografía	70	17	4	83
IFI ^c	79	8	11	76
Zika				
Inmunocromatografía	61	26	8	79
IFI	69	18	13	74
Chikungunya				
Inmunocromatografía	54	33	5	82
IFI	61	26	13	74

^a: Inmunoglobulina G; ^b: Inmunoglobulina M;

Fuente: Datos experimentales

La distribución de casos por grupo etario para las tres enfermedades se muestra en la tabla 5. Ningún paciente presentó resultados positivos para las tres enfermedades en edades de

los 0 a 15 años. El grupo etario de 46 a 60 años presentó mayor cantidad de casos en las tres enfermedades, siendo 2 casos (2.30%) para dengue, 4 casos (4.60%) para zika y 4 casos (4.60%) para chikungunya. Los pacientes comprendidos en edades de 16 a 25 presentaron el menor número de casos para las tres enfermedades, siendo 3 casos (3.45%) para dengue, ningún caso para zika y 2 casos (2.30%) para chikungunya.

Tabla 5. Distribución de casos por grupo etario

Edad	Diagnóstico de IgM ^a por IFI ^b					
	Dengue	Porcentaje (% ^c)	Zika	Porcentaje (%)	Chik ^d	Porcentaje (%)
0-15	0	0	0	0	0	0
16-25	3	3.45	0	0	2	2.30
26-35	3	3.45	4	4.60	2	2.30
36-45	2	2.30	2	2.30	2	2.30
46-60	2	2.30	4	4.60	4	4.60
61-90	1	1.45	3	3.45	2	2.30

^a: Inmunoglobulina M, ^b: Inmunofluorescencia indirecta; ^c: Porcentaje; ^d: Chikungunya

Fuente: Datos experimentales

Con relación a los síntomas y signos manifestados por pacientes del departamento de Santa Rosa diagnosticados con infección activa de dengue, zika o chikungunya, se detectó una mayor frecuencia de dolor articular, dolor de cuerpo, dolor de cabeza, fiebre y escalofríos.

En las infecciones por dengue síntomas como náuseas, vómitos, diarrea, petequias o equimosis, piel fría, tos y dolor abdominal tienen frecuencia baja, pero más elevada que en los dos virus restantes. En las infecciones por zika el dolor de cabeza y el dolor articular fueron los síntomas presentados en el 100% de los casos. En cuanto a chikungunya los dolores de cuerpo y de articulaciones mostraron la mayor frecuencia en un 92% de los afectados seguido de los escalofríos en el 85%. Por aparte, algunos síntomas como fiebre, sudoración y dolor retro orbitario parecen ser compartidos en frecuencias similares entre los tres virus; mientras que la erupción cutánea, dolor de cuerpo, dolor articular y congestión nasal tienen la misma frecuencia en dengue y chikungunya (Tabla 5).

Por aparte algunos síntomas y signos propios de dengue grave como vómitos con sangre y epistaxis y otros propios de zika como conjuntivitis, no se presentaron en ningún paciente con resultado positivo para IgM de los tres virus.

Tabla 6. Frecuencia de síntomas/signos encontrados en pacientes con serología positiva IgM por IFI para dengue, zika y chikungunya.

Síntomas/Signo	Diagnostico IgM ^a por IFI ^b					
	Dengue (n=11)	Porcentaje (%)	Zika (n=13)	Porcentaje (%)	Chik ^c (n=13)*	Porcentaje (%)
Dolor articular	10	91	13	100	12	92
Dolor de cuerpo	10	91	10	77	12	92
Dolor de cabeza	10	91	13	100	10	77
Fiebre	9	82	11	85	10	77
Escalofríos	8	73	8	62	11	85
Sudoración	8	73	9	69	9	69
Dolor retro orbitario	8	73	8	62	9	69
Dolor abdominal	9	82	4	31	9	69
Diarrea	7	64	5	38	7	54
Nausea	7	64	5	38	6	46
Congestión nasal	4	36	3	23	5	38
Piel fría	5	45	3	23	4	31
Erupción cutánea	4	36	2	15	5	38
Tos	5	45	2	15	4	31
Petequias/Equimosis	5	45	0	0	2	15
Vómitos	4	36	2	15	1	8

^a: Inmunoglobulina M; ^b: Inmunofluorescencia Indirecta; ^c: chikungunya.

Fuente: Datos experimentales

La prueba rápida (inmunocromatografía) mostró ser específica para ambos anticuerpos clasificando pacientes negativos con una certeza superior al 75% para anticuerpos tipo IgG y superior al 95% para anticuerpos de infección activa tipo IgM. El resultado de mayor

correlación fue un 100% de especificidad para IgG en chikungunya, por aparte valores similares fueron encontrados en la especificidad para IgM en dengue, zika y chikungunya.

La concordancia de los resultados entre los métodos, evaluada por el índice Kappa de Cohen, fue moderada en dengue y zika y muy buena para chikungunya en el caso de la IgG; sin embargo, se clasificó como mediana para dengue y zika e insignificante para chikungunya en la IgM. (Anexo 9-15).

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad del método de Inmunocromatografía para dengue, zika y chikungunya respecto al método de IFI.

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice Kappa
Dengue			
IgG ^a	87	88	0.50
IgM ^b	18	97	0.21
Zika			
IgG	83	78	0.52
IgM	31	95	0.30
Chikungunya			
IgG	88	100	0.82
IgM	15	96	0.15

^a: Inmunoglobulina G; ^b: Inmunoglobulina M.

Fuente: Datos experimentales

VIII. DISCUSIÓN

El objetivo general del estudio fue establecer el diagnóstico de dengue, zika y chikungunya en pacientes del departamento de Santa Rosa. Se eligió esta población debido al aumento de nuevos casos de los tres virus en el oriente de la República reportados por el MSPAS en el 2016.

En el reporte de la semana epidemiológica número 48 del año 2018, el MSPAS indica que el virus del dengue es más frecuente en edades de 1 a 14 años, afectando en igual proporción a ambos sexos. El virus del zika se presenta en la mayoría de los casos en niños menores de un año y en mujeres entre 15 y 39 años. Por último, los casos de chikungunya son encontrados con mayor frecuencia entre edades de 15 y 49, teniendo las mujeres de 25 a 39 años mayor riesgo de contraer la infección (MSPAS, 2018).

En el presente estudio se seleccionaron 87 pacientes con sintomatología sugestiva de estas enfermedades y se les realizó una prueba de tamizaje por el método de inmunocromatografía y la confirmación de los resultados por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI). La población muestreada es equitativa en cuanto a género y edad, a excepción del grupo etario de 0 a 15 años, que corresponde al 3.5% de la población (Tabla 1).

Un estudio realizado por Fuller y colaboradores en 2017, menciona que la incidencia de estas arbovirosis es mayor en comunidades con poco acceso a un suministro de agua municipal. De igual forma mencionan que la cantidad de casos aumenta un mes después del inicio de las lluvias características de la época de invierno; lo que refleja la ecología del vector desarrollándose a través de larvas depositadas en remansos de agua. Estos datos concuerdan con los hallazgos de este estudio, en donde el 67.8% de los afectados indicó que existen depósitos de agua próximos a su vivienda por diversas causas, que van desde

mala urbanización hasta la necesidad de recolectar el agua dentro de recipientes por un mal abastecimiento (Tabla 2).

Además de la presencia de lluvia, se sugiere que la transmisión de estos virus está relacionada a la cantidad de ingresos económicos en la región, donde menores cantidades de producto interno bruto per cápita predisponen a un mayor riesgo de contagio. Aunque los ingresos devengados por cada habitante no influyen directamente en la transmisión, contribuyen en las interacciones entre los mosquitos, huésped y las actividades de prevención, por lo que personas con escasos recursos carecerán de insecticidas, pabellones, ventanas con doble marco, entre otras barreras protectoras, que podrían prevenir su transmisión (Gardner, 2018).

Los municipios del departamento de Santa Rosa cuentan con una población económicamente activa del 40%, sin embargo, los ingresos generados no cubren las necesidades básicas de salud y educación; ya que cuentan únicamente con nivel primario, debido posiblemente a la carencia de centros estudiantiles de nivel medio, diversificado, centros de formación técnica o a la interrupción de los estudios que obedece a la necesidad de empezar a trabajar a temprana edad (De Guate, 2018). La baja escolaridad y el nivel socioeconómico de esta población dificulta conocer y establecer las medidas eficaces de control y prevención necesarias para evitar la transmisión de estas enfermedades.

Las encuestas indican que el 59.8% de los pacientes afirmó sobre el uso de barreras protectoras, lo que indica que se dispone de implementos contra el contagio gracias a los programas de prevención. Sin embargo, la picadura por mosquitos continúa siendo frecuente (81.6%), por lo que se hace necesario mejorar estas medidas (Tabla 2).

Los cuadros clínicos inespecíficos presentados en las infecciones por dengue, zika y chikungunya complican el diagnóstico certero y es probable que por esta razón se encontró discrepancia entre la evaluación médica y las pruebas serológicas realizadas. Además, los síntomas y signos en las tres enfermedades son similares entre sí no pudiendo diferenciar

únicamente con el examen clínico. En los casos de zika solo el 25% presenta síntomas y signos, haciendo aún más difícil su detección (Ali, Wahid, Rafique & Idrees, 2017).

Es importante destacar que únicamente el 27.6% de los casos positivos en serología acudieron al médico para ser diagnosticados clínicamente (Tabla 2), por lo que se recomienda relacionar la sintomatología con pruebas de laboratorio para brindar un diagnóstico oportuno y preciso.

En la Tabla 3 se describen los resultados de anticuerpos IgG e IgM contra los tres virus por el método de inmunocromatografía. Siendo el orden de seropositividad para IgM (sugestivo de infección activa) zika, chikungunya y por último dengue. Es importante notar el alto número de seropositividad para IgG, que indica que un alto porcentaje de la población ha estado en algún momento en contacto con cualquiera de los tres virus, lo que refleja la vulnerabilidad de la población a estas infecciones.

Las muestras del estudio también se procesaron con la técnica de IFI, método utilizado en salud pública para el diagnóstico de estas enfermedades y recomendado por la OMS (comunicación personal Carmen Ozaeta, HGSJDD; OMS, 2016). Esta técnica no es el estándar de oro para el diagnóstico (cultivo viral), pero tiene una alta sensibilidad y un costo que permite utilizarla en países en vías de desarrollo. El método IFI demostró la presencia de mayor número de casos positivos para IgM e IgG en los tres virus, lo que indica una mayor sensibilidad de detección.

La disminución del número de casos IgM positivos (Tabla 3 y 4) comparado con los brotes del 2016 se debe probablemente a los esfuerzos del MSPAS y al área de Salud de Santa Rosa que a través del programa de vectores han buscado la eliminación de criaderos, nebulizaciones de viviendas y espacios silvestres, además de facilitar mosquiteros a los habitantes (MSPAS, 2018).

Cabe mencionar que de los 11 pacientes que dieron positivo IgM para dengue ninguno fue positivo para la proteína estructural NS1; esto debido probablemente a que la sensibilidad en la detección de esta proteína se ve afectada cuando la muestra es recolectada después de cinco días de iniciados los síntomas. Valdéz y colaboradores en 2012 indicaron que en los primeros días de síntomas los niveles de NS1 son altos y conforme transcurre el tiempo la presencia de anticuerpos afectará la detección debido a la formación de inmunocomplejos. Resultados similares se encontraron en este estudio.

Como se describió en la Tabla 1, la menor proporción de la población del estudio está situada por debajo de los 15 años (únicamente 3 pacientes). La distribución de los casos por edad para los tres virus (Tabla 5) evidencian la seropositividad en cada grupo. Lo anterior explica probablemente la nula cantidad de casos de dengue detectados, lo que no concuerda con los datos reportados a nivel nacional.

Por aparte el reporte de un mayor número de casos de chikungunya en edades de 16 a 60 años puede considerarse producto de subestimar el diagnóstico en grupos vulnerables (en este caso niños y ancianos), que tienden a presentar síntomas atípicos como manifestaciones dérmicas, miocarditis, afecciones oculares, etc. (Silva & Dermody, 2017).

La frecuencia con que aparecen los diferentes síntomas y signos en cada una de las enfermedades se describe en la Tabla 6, siendo muy similares independientemente del virus que cause la infección. Un estudio llevado a cabo en Perú por Sánchez en 2018, menciona que los síntomas y signos más frecuentes son cefalea, mialgia, artralgia, dolor retro orbitario, fiebre, acompañado en algunos casos de vómitos, náuseas y exantema maculopapular.

La ausencia de dolor retro orbitario en los pacientes de nuestro estudio puede deberse a la dificultad de expresar las molestias en el segmento posterior del globo ocular; siendo confundido con cefalea.

Los síntomas característicos del dengue como petequias, equimosis y sangrado de encías y/o nariz fueron infrecuentes, por lo que se sugiere evaluar en estudios posteriores su valor predictivo positivo o en estudios con un mayor número de casos de infección activa (Vega, et. al., 2012).

Ya que la sintomatología se asemeja en las tres arbovirosis, Ho y colaboradores en 2017 evaluó la combinación de síntomas y signos con resultados de laboratorio en individuos sanos y enfermos para establecer los hallazgos más característicos en personas cursando una de las infecciones virales en cuestión. Obteniendo que la combinación de erupción cutánea y conjuntivitis presentó la mayor probabilidad para identificar una infección por el virus del zika, mientras que la presencia combinada de fiebre, leucopenia y trombocitopenia resultó un buen factor predictivo para dengue. En el caso de chikungunya parece no haber una combinación efectiva para su diagnóstico, siendo característica únicamente la presencia de dolor articular intenso y muy debilitante.

Además, en los casos particulares en que existe sospecha de evolución a dengue grave, el hematocrito y el recuento de plaquetas son análisis indispensables para obtener un diagnóstico oportuno como postulan Ali y colaboradores en 2017. Esto debido a que la espera de aparición de los síntomas tiende a complicar el pronóstico del paciente ya que la evolución del cuadro es repentina y deriva en poco tiempo en manifestaciones graves propias de la extravasación capilar del plasma, que se expresan en aumento significativo del hematocrito y en colección de líquidos en cavidades serosas ocasionando derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico que bajo desatención pueden causar el síndrome de disfunción multiorgánica y la muerte (MSPAS, 2014).

Es de notar que la alta frecuencia de síntomas articulares en la población analizada puede deberse a la infección crónica por chikungunya, ya que se encontró un alto porcentaje con anticuerpos de memoria (IgG) circulantes para el virus (Tabla 3 y 4). Investigaciones avalan que la inflamación y rigidez articular, la tendinitis y/o tendosinovitis y la artralgia

causada por la forma crónica de la enfermedad puede durar de meses a años; siendo recurrente y apareciendo de manera fluctuante (Hawman, 2013).

Al comparar Inmunocromatografía con IFI, se obtuvo para este primer método una buena sensibilidad y especificidad para anticuerpos IgG con los tres virus, mientras que para anticuerpos IgM se obtuvo únicamente buena especificidad (Tabla 7). Burrido, Calleri, Caramello y Ghisetti, 2016 realizaron una comparación de la detección de anticuerpos IgM contra chikungunya por inmunocromatografía utilizando IFI como método confirmatorio, obteniendo una sensibilidad del 37.5% al no detectar satisfactoriamente los pacientes positivos y una especificidad del 100% al distinguir pacientes sin la infección. Lo que sugiere que la prueba de IFI logra detectar concentraciones reducidas de anticuerpos que la inmunocromatografía no detecta.

Por aparte, Martínez, Quijano, Ruiz, Gómez y Centeno en 2009 realizaron un estudio similar evaluando IgM contra dengue, comparando inmunocromatografía con IFI obteniendo 76.1% y 75.8% de sensibilidad y especificidad respectivamente. Probablemente el buen desempeño de la prueba rápida pudo deberse a la reducida cantidad de casos de zika en los años en que se llevó a cabo el estudio por el equipo de Martínez, ya que la propagación del virus en el continente americano fue hasta 2014 (Cucunubá, 2016). Existe una discrepancia entre los estudios anteriores con base en los resultados, inclinándose nuestros hallazgos hacia los presentados por Burrido y colaboradores.

Lo anterior muestra un rendimiento variable de las pruebas de diagnóstico rápido, donde varios factores se ven involucrados. Aunque la reactividad de las pruebas generalmente se incrementa en pacientes con una infección con más de una semana de duración por aumento de los títulos de anticuerpos, las diferencias entre resultados dependerán mucho de la epidemiología, la severidad de la enfermedad, la edad de los pacientes, el estado inmunológico y la variabilidad genética de los subtipos de virus circulantes que puede complicar la detección de anticuerpos (Burrido, Calleri, Caramello & Ghisetti, 2016).

Además, una de las dificultades para el diagnóstico de estas tres arbovirosis son los reactivos utilizados en la fabricación de las pruebas de inmunocromatografía que también pueden influir en los resultados, por ejemplo el uso de anticuerpos policlonales podría reducir la especificidad por su afinidad a multiepítomos, o el uso de anticuerpos monoclonales reducen la sensibilidad al unirse exclusivamente a un epítomo del antígeno (Labclinics, 2018).

Si el diagnóstico serológico se realiza de manera aislada debe incluir dos muestras recolectadas en una o dos semanas diferentes con el objetivo de demostrar la seroconversión o el incremento de hasta cuatro veces el título de anticuerpos IgM; según se indica en el “Informe Anual de la Situación de Enfermedades Transmisibles y no Transmisibles” publicado por el MSPAS en el año 2016, lo que distingue una infección activa de anticuerpos remanentes producto de infecciones anteriores. Sin embargo, la interpretación serológica se complica aún más en dengue y zika debido a reactividad cruzada (MSPAS, 2016).

Por dicha razón, se recomienda el uso de métodos serológicos confiables acompañados de métodos virológicos como el RT-PCR para un diagnóstico más certero, que cubra las diferentes etapas de la enfermedad con su respectiva detección de inmunoglobulinas o partículas virales.

Faingezicht y Ávila, 2009 hablan sobre el inicio de la producción de IgM contra dengue al quinto día de inicio de los síntomas. Alrededor del 93% de los pacientes desarrollan anticuerpos IgM detectables entre los 6 y 10 días desde el inicio de la enfermedad; mientras que el 99% lo hacen entre los 10 y 20 días. Es importante resaltar que los títulos de anticuerpos en infección primaria son significativamente mayores que en infecciones secundarias, aunque es frecuente obtener títulos elevados de estos anticuerpos en reinfecciones. Además, el diagnóstico serológico de la enfermedad se complica porque IgM puede persistir por más de 90 días en pacientes sin infección previa. Es normal encontrar

títulos bajos de IgM (por debajo del límite de detección de la prueba rápida) en pacientes que cursan por una reinfección (Gardner, 2018).

La sensibilidad y especificidad determinan mediante proporciones la efectividad de una prueba para captar personas enfermas y excluir personas sanas, tomando como referencia el estándar de oro o una técnica diagnóstica de mayor certeza. Sin embargo, estas medidas deben verificarse estadísticamente a través del índice Kappa que elimina el error aleatorio (producto del azar) al evaluar la concordancia entre los resultados de muestras individuales (Álvarez y Pérez, 2009).

En la Tabla 7 los valores Kappa de dengue y zika muestran ser bajos tanto para IgG como para IgM a pesar de que los anticuerpos de memoria presentaron sensibilidad y especificidad elevada en cada caso. Chikungunya presentó un alto grado de correlación para IgG con 0.82, mientras la IgM fue de los índices más bajos con 0.15.

Los valores Kappa entre métodos en los distintos anticuerpos fueron expresados de manera semicualitativa en varios niveles, según la escala propuesta por Landis y Koch en 1977 (Anexo 15). Sin embargo, dichos términos pueden resultar ambiguos si no se cuenta con un nivel de confianza que permita realizar una inferencia estadística, además que valores en los límites inferiores presentarían falsamente una mayor concordancia al incluirse en una categoría superior. Cerda y Villarroel, 2008 consideraron que 0.60 era el valor mínimo aceptable para un acuerdo, por lo que únicamente la IgG de chikungunya parece no guardar diferencias significativas entre métodos, seguida de los índices de IgG para dengue y zika; y los índices de IgM para todas las arbovirosis estudiadas cuyos resultados tienen una concordancia menor y por ende son despreciables.

El MSPAS en 2016 aún no recomendaba el uso de ninguna prueba rápida para el diagnóstico de dengue, zika o chikungunya, lo que se sustenta con nuestros resultados al no obtener correlación en la detección de IgM entre las pruebas de inmunocromatografía y un método confirmatorio más sensible y específico. Sin embargo, nuestros hallazgos sugieren

que la correlación de IgG es mayor para los tres virus, presentando la IgG de chikungunya resultados equiparables a IFI, lo que abre las puertas a la investigación de pruebas rápidas como buenos indicadores epidemiológicos en la detección de anticuerpos de memoria.

IX. CONCLUSIONES

1. Se detectaron 11 casos de dengue (12.6%), 13 casos de zika (14.9%) y 13 casos de Chikungunya (14.9%).
2. La presencia de IgG e IgM, respectivamente fue del 80.5% y 4.6% para dengue, 70.1% y 9.2% para zika, 62.1% y 5.7% para chikungunya mediante el método de inmunocromatografía.
3. La frecuencia de los síntomas y signos manifestados en infecciones por dengue, zika y chikungunya no fue específica, presentando las tres virosis artralgias, dolor de cuerpo, cefalea y fiebre en más del 75% de los casos.
4. La comparación del método de Inmunocromatografía con IFI en la detección de IgG mostró una sensibilidad del 87% para dengue, 83% para zika y 88% para Chikungunya; y una especificidad del 88%, 78% y 100% para los virus en el mismo orden.
5. La comparación del método de Inmunocromatografía con IFI en la detección de IgM mostró una sensibilidad del 18% para dengue, 31% para zika y 15% para chikungunya. Y una especificidad del 97%, 95% y 96% para los virus en el mismo orden.

X. RECOMENDACIONES

1. Educar a la población acerca de los síntomas y signos clínicos y el riesgo de los virus del dengue, zika y chikungunya con el fin de que acudan tempranamente a la red de servicios de salud para ser diagnosticados de manera correcta y oportuna.
2. Continuar con las medidas de control del vector en la comunidad, abordando aspectos como el control de depósitos de agua y uso de barreras protectoras, con el objetivo de reducir las picaduras por zancudos y con ello la incidencia de arbovirosis.
3. Implementar en posteriores estudios el diagnóstico de dengue, zika y chikungunya con metodologías moleculares y así abarcar el periodo de tiempo total en que puede diagnosticarse la enfermedad terminado el periodo de incubación.
4. Complementar los hallazgos clínicos con pruebas de laboratorio en pacientes con sospecha de infección primaria o recurrente por cualquiera de las arbovirosis estudiadas para lograr un diagnóstico certero.
5. Realizar las pruebas de hematocrito y el recuento de plaquetas a los pacientes diagnosticados con infección activa del dengue, con el fin de detectar tempranamente la hemoconcentración y la trombocitopenia características del dengue grave.
6. Utilizar la prueba rápida para la detección de anticuerpos de memoria IgG contra chikungunya como método alternativo a la IFI al presentar resultados equiparables y de esta forma poder reducir costos en el presupuesto de estudios seroepidemiológicos.

XI. REFERENCIAS

- Acosta, J., Navarro, E. y Martínez, J. (2015). Enfermedad por el virus del Chikungunya: Historia y epidemiología. *Salud Uninorte*, 31(3), 621-630.
- Ali, A., Wahid, B., Rafique, S. & Idrees, M. (2017). Advances on research on Zika virus. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 1(1), 1-11.
- Arredondo, J., Méndez, A. y Medina, H. (2016). Arbovirus en Latinoamérica. *Acta Pediátrica de México*, 37(2), 111-131.
- Álvarez, H. y Pérez, E. (2009). Utilidad clínica de la tabla 2x2. *Revista de Evidencia e Investigación Clínica*, 2(1), 22-27.
- Biotech, Inc. (2013). Chikungunya IgM Combo Rapid Test en casete (Suero / Plasma / Sangre Total). Recuperado de:
<http://www.annardx.com/productos/images/productos/diagnostica/pruebas-rapidas/ad0066cchikungunyaigm.revd724924967.pdf>
- Burriddo, E., Calleri, G., Caramello, P. & Ghisetti, V. (2016). Unmet needs for a rapid diagnosis of Chikungunya virus infection. *Emerging Infectious Diseases*. 22(10), 1837 – 1839.
- Casapia, M. y Valencia, P. (2000). *Dengue clásico y dengue hemorrágico*. Lima, Perú: Ministerio de Salud, oficina general de epidemiología.
- Carod, F. (2016). Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: Un nuevo virus neurótrofo emergente. *Revista de neurología*, 62(7), 317-328.
- Cardenas, M. y Arias, J. (2015). La fiebre Chikungunya (CHIKV). *Ciencia y Humanismo Salud*, 2(1), 27-34.

- Carvajal, A., Peña, S. y Oletta, J. (2015). Infección por Virus de Zika (VZIK): Arbovirosis emergente en las Américas. *Revista de Medicina Interna (Caracas)*, 31(1), 8-15.
- Centro Nacional de Epidemiología. (2012). *Vigilancia epidemiológica: Situación epidemiológica 2006-2012*. Recuperado de: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/index.php/dos/salas-situacionales/situacion-epidemiologica-2006-2012>.
- Centro Nacional de Epidemiología. (2016). *Vigilancia de semanas epidemiológicas 2016*.
Recuperado de:
http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/SEMEPI/SEMEPI_18_2016.pdf
- Centro Nacional de Epidemiología. (2017). *Vigilancia de semanas epidemiológicas 2017*.
Recuperado de: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/index.php/dos/salas-situacionales/situacion-de-semanas-epidemiologicas-2017>.
- Cerda, J. y Villarroel, L. (2008). Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Revista Chilena de Pediatría*. 79(1), 54 - 58.
- Chopra, A., Anurandha, V., Lagoo-Josi, V., Kunjir, V., Slavi, V., & Saluja, V. (2008). Chikungunya virus ache and pain: An emerging challenge. *Arthritis Rheumatology*, 58(1), 2021-2022.
- Chopra, A., Saluja, M., & Venugopalan, A. (2014). Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *American College of Rheumatology*, 2(66), 319-326.
- Coronell, W., Arteta, C., Suárez, A., Burgos, C., Rubio, T., Sarmiento, M. y Corzo, C. (2016). Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Revista Chilena de infectología*, 33(6), 665-673.

- Corrales, E., Troyo, A. y Calderón, O. (2015). Chikungunya: Un virus que nos acecha. *Acta médica costarricense*, 57(1), 8-15.
- Couderc, T., Khandoudi, N., Grandadam, M., Visse, C., Gangneux, N., Bagot, S.,... Lecuit, M. (2009). Prophylaxis and therapy for chikungunya virus infection. *Journal of Infectious Disease*, 200(4), 516-523.
- Cucunubá, Z. (2016). La epidemia de zika en Latinoamérica y la toma de decisiones bajo incertidumbre. *Salud*, 48(2), 158 – 160.
- Dejnirattisai, W., Supasa, P., Wongwiwat, W., Rouvinski, A., Barba-Spaeth, G., Duangchinda, T., ... Screaton, G. (2016). Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nature Immunology*. 17(9), 1102 – 1109.
- De Guate. (2018). Santa Rosa, departamentos y municipios. Recuperado de: <http://www.deguate.com/municipios/pages/santa-rosa.php>
- Del Castillo, J., Terrero, C., Vargas, E., Rojas, R., Cabrera, J., Peñafiel, I., ... Martínez, E. (2015). *Guía para el manejo clínico del dengue*. Santo Domingo; República Dominicana: Servicios Gráficos Segura S.R.L.
- Durán, C., Lanza, T. y Plata, J. (2010). Fisiopatología y diagnóstico del Dengue. *Revista Médica Hondureña*, 78(3), 136-141.
- EUROIMMUN. (2017). *Diagnostico serológico de infecciones por Zika virus*. Recuperado de: <http://www.zika-diagnostics.com/fileadmin/zika/es/>
- Faingezicht, I. y Ávila, M. (2009). Diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con Dengue. *Revista médica del Hospital Nacional de Niños* 1(34), 33-41.

- Fajardo, A. (2011). *Variabilidad genética del virus del Dengue en la región Sudamericana: Primeros abordajes epidemiológicos frente a una eventual reemergencia del virus Dengue en el Uruguay* (tesis de Maestría). Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- Fajardo, G., Meljem, J., Vicente, E., Venegas, F., Mazón, B., y Aguirre, H. (2012). El Dengue en México: Conocer para mejorar la calidad de la atención. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 50(6), 631-639.
- Fernández, C., Manzur, J., Diosque, M., Kosacoff M. y Echenique, O. (2013). *Enfermedades infecciosas dengue: guía para el equipo de salud. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación*. Recuperado de: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>.
- Flores, L. y Cardona, J. (2017). Metanálisis sobre la utilidad de ELISA, PCR e inmunocromatografía en el diagnóstico de chikungunya. *Revista panamericana de salud pública*, 41(1), 1-9.
- Fuk-Woo, J., Chik-Yan, C., Oi-Ling, J., Tee, K., Cai, J., Ka-Heng, K.,...Yuen, K. (2016). Differential cell line susceptibility to the emerging Zika virus: implications for disease pathogenesis, non-vector-borne human transmission and animal reservoirs. *Emerging Microbes & Infections*, 5(37), 1-12.
- Fuller, T., Calvet, G., Estevam, C., Angelo, J., Abiodun, G., Halai, U., & De Santis, B. (2018). Behavioral, climatic, and environmental risk factors for Zika and Chikungunya virus infections in Rio De Janeiro, Brazil, 2015-16. *PLOS ONE* 1(1), 1-15.
- Gardner, L., Bóta, A., Gangavarapu, K., Kraemer, M. y Grubaugh, N. (2018). Inferring the risk factors behind the geographical spread and transmission of Zika in the Americas. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 1(1), 1-25.

- Granger, D., Gomez, L., Shimek, M., Dubbels, M., Mosquera, J., Chistensen, J.,... Theel, S. (2016). Zika virus Antibody Detection: Evaluation of Three Different Serologic Methodologies. USA: Poster at CVS 2016
- Gioria, V., Micheloud, G., Berrón, C. y Claus, J. (s.f). *Aspectos generales de los virus Dengue, Chikungunya y Zika*. Recuperado de: <http://grupomontevideo.org/ndca/casaludhumana/wp-content/uploads/2016/08/Aspectos-generales-de-los-virus-Dengue-Chikungunya-y-Zika.pdf>.
- Gómez, L., Montoya, G., Rivera, H. y Hernández, J. (2017). Características de la estructura molecular de las proteínas E del virus del Zika y E1 del virus de la rubéola y posibles implicaciones en el neurotropismo y en las alteraciones del sistema nervioso. *Revista biomédica*, 37(1), 121-132.
- Gosink, J. (s.f.). *The Growing global threat of Zika, Dengue and Chikungunya viruses*. Recuperado de: <http://www.medlabmagazine.com/>
- Gutiérrez, L., Quintero, D. y Martínez, M. (2012). Actualización en diagnóstico del dengue: evolución de las técnicas y su aplicación real en la clínica. *Medicina y laboratorio*, 18(9), 411-441.
- Hawman, D., Stoermer, K., Montgomery, S., Pal, P., Oko, L., Diamond, M., & Morrison, T. (2013). Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptative immune response. *Journal of Virology*, 24(87), 13878-13888.
- Ho, H., Wong, J., Kyaw, W., Lye, D., Leo Y. & Chow, A. (2017). Diagnostic accuracy of parameters for Zika and Dengue virus infections, Singapore. *Emerging Infectious Diseases* 12(23), 2085 – 2088.
- Hoyos, A. y Pérez, A. (2010). Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. *Revista Cubana de Salud Pública*, 36(1), 149-164.

Howard, C. (2016). *Aedes mosquitoes and Zika virus infection: An A to Z of emergence?* *Emerging Microbes & Infections*, 5(2), 1-2.

Instituto Nacional de Estadística. (2013). *Caracterización Departamental Santa Rosa 2012*.

Recuperado de:

<https://www.ine.gov.gt/sistema/uploads/2013/12/09/7jKGXujJT7W3rr61kxeJeloYrhgoEEFQ.pdf>

Kelly, J. (2017). *Nueva guía emitida por CDC sobre las pruebas de IgM contra el virus de Zika en el embarazo*. Recuperado de: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901495>.

Kourí, G. (2006). El Dengue, un problema de salud creciente en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 19(3), 143-145.

Labclinics. (2018). *Anticuerpos policlonales vs. monoclonales*. Recuperado de: <http://www.labclinics.com/anticuerpos-policlonales-vs-monoclonales/>

Landis, J. & Koch, G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, (38) 1, 159-174.

Martínez, E. (2008). Dengue. *Instituto de Estudios Avanzados de la Universidad de San Paulo*, 22(64), 33-52.

Martínez, R., Quijano, F., Ruiz, C., Gómez, S. y Centeno, L. (2009). Evaluación de la utilidad de la prueba rápida de casete por inmunocromatografía para el diagnóstico de Dengue en una región endémica colombiana. *Biomédica, Revista del Instituto Nacional de Salud*. 29(4), 2 – 7.

Maskin, M. (2015). Fiebre Chikungunya. *Archivos Argentinos de Dermatología*. 65(3), 115 – 122.

Ministerio de Economía de Guatemala. (2015). *Información socioeconómica de Guatemala. Departamento de: Santa Rosa.* Recuperado de: <http://dae.mineco.gob.gt/mapainteractivo/index.php?controller=crm&action=detalles&id=18>

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (sf). *El virus Zika.* Recuperado de: <http://www.mspas.gob.gt/index.php/institucional/virus-zika>.

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2014). *Dengue, Guía rápida para el manejo clínico.* Recuperado de: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Guia%20Rapida%20de%20Dengue.pdf>

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2016). *Informe anual. Situación de las enfermedades transmisibles y no transmisibles prioritarias de vigilancia epidemiológica, Guatemala 2015.* Recuperado de: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202017/Desarrollo/PRIORIDADES%20DE%20VIGILANCIA%20EPI%201de1.pdf>

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2016). *Guía para la vigilancia y manejo de la infección del virus Zika y sus complicaciones en Guatemala.* Recuperado de: <https://www.mspas.gob.gt/images/files/zika/GuiaparalavigilanciaymanejodelainfecciondelvirusZikaysusComplicacionesenGuatemala.pdf>

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2018). *Baja considerable en enfermedades por vectores.* Recuperado de: <https://www.mspas.gob.gt/index.php/noticias/noticias-mspas/item/454-santa-rosa-area-de-salud-reporta-baja-considerable-en-enfermedades-por-vectores>

MSPAS. (2018). *Semana epidemiológica 48, del 18 al 24 de noviembre 2018.* Recuperado de: http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202018/SEMEPI/SEMEPI_48_2018.pdf

Montes, T. (2001). Actualización en dengue parte 1. *Revista de Ciencias Sociales Venezuela*, 21(1), 36-38.

Nutter, S., Cheung, M., Adler-Shohet, F., Krusel, K., Vogel, K. y Meyers, H. (2012). Evaluation of children fluorescent antibody assays compared to rapid Influenza diagnostic test for the detection of pandemic Influenza A (H1N1) pdm09. *PLOS ONE* 7(3), 1 – 4.

Ochoa, J. (2018). *Factores que influyen en la vigilancia epidemiológica eficiente del Zika en el Ecuador* (tesis de pregrado). Universidad técnica de Machala, San Antonio de Machala, Ecuador.

Organización Panamericana de la Salud (2014). Algoritmo para la detección del virus de Zika. Recuperado: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2015-cha-algorithm-detecting-zikv.pdf>

Organización Panamericana de la Salud/Center for Disease Control and Prevention. (2011). *Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas*. Recuperado de: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.pdf

Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. (2013). *Guía de bolsillo: Diagnóstico y manejo clínico de casos de Dengue*. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/173289/1/Guia_bolsillo.pdf.

Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. (2017). El Dengue, Chikungunya y Zika se pueden prevenir. Recuperado de: http://www.paho.org/gut/index.php?option=com_content&view=article&id=817:el-dengue-chikungunya-y-zika-se-pueden-prevenir&Itemid=441

Organización Panamericana de la Salud. (2009). Actualización: Programa regional de Dengue (Actualizado al 17 de noviembre de 2009). Recuperado de: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/actdengue17.pdf>

Organización Mundial de la Salud/Programa Especial para la Investigación/Capacitación de Enfermedades Tropicales (TDR). (2010). Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Bolivia: WHO Press. Recuperado de: <http://www.slamviweb.org/es/home/dengue/DENGUE%20guia%20para%20el%20tratamiento,%20prevenci%C3%B3n%20y%20control.pdf>.

Organización Mundial de la Salud. (2017): Chikungunya. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>

Ortega, E., Arellano, Z. y Barrón, B. (2017). Chikungunya y Zika en América y México. *Mediagraphic*, 6(2), 57-68.

Pacheco, S., Norambuena, M., Olivares, R., Luppi, M. y Gaete, P. (2016). Virus Zika. Epidemiología, manifestaciones clínicas y prevención. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*, 26(1), 277-284.

Padilla, L. (2012). *Análisis del proceso de replicación viral en células c6/36 persistentemente infectadas con el virus del dengue serotipo 2* (Tesis de Maestría). Instituto Politécnico Nacional Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, México.

Placeres, J., Matinés, J., Chávez, L., Rodríguez, E. y de León, L. (2014). Fiebre causada por el virus Chikungunya, enfermedad emergente que demanda prevención y control. *Revista Médica Electrónica*, 36(5), 596-609.

Patterson, J., Sammon, M. & Garg, M. (2016). Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging arboviruses in the New World. *Western Journal of Emergency medicine*, 6(17), 671-679.

Pavlicich, V. (2016). Dengue: Revisión y experiencia en pediatría. *Archivos de pediatría del Uruguay*, 87(2), 143-156.

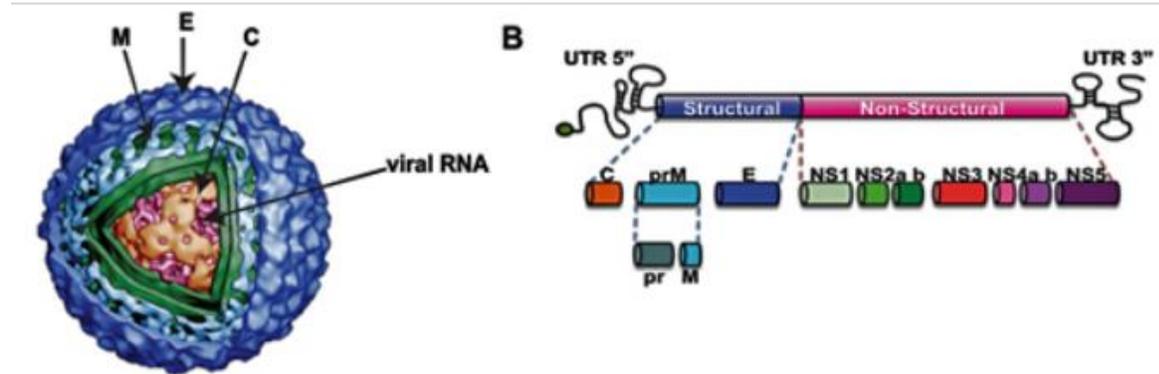
- Pialoux, G., Gauzère, B., Jauréguiberry, S. & Strobel, M. (2007). Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet infectious disease*, 1(7), 319-327.
- Pimienta, F. y Fando, R. (2016). Vacunas experimentales contra el Zika. *Revista Centro Nacional de Investigaciones Científicas*, 47(3), 138-146.
- Raad, J., Rosero, J., Vidal, J., Parody, A., Jaller, R., Caballero, D..., Andrade, L. (2016). Respuesta inmunitaria de una población del Caribe colombiano infectada con el virus de chikungunya. *Revista Colombiana de Reumatología*, 23(2), 85-91.
- Regueira, S., de Jesús, M. y Peña, P. (2016). Variables epidemiológicas en pacientes con sospecha de Dengue. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 41(3), 1-9.
- Reyes, S., Zambrano, L., y Sierra, M. (2014). Caracterización clínica y hematológica de pacientes pediátricos con Dengue en Honduras. *Revista médica Risaralda*, 20(2), 95-100.
- Ribéra, A., Degasne, I., Jaffar, M. & Gasque, P. (2012). Chonic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection: Clinical description and therapeutic considerations. *Medicina tropical: revisión del Cuerpo de Salud colonial*, 1(79), 83-85.
- Rodríguez, J, Vargas, C., Hinojosa, J., Gutiérrez, R. y Henríquez, C. (2004). Enfermedades por artrópodos. Parte I: Loxoscelismo cutáneo y cutáneo-visceral en el Perú. *Dermatología peruana*, 2(14), 134-139.
- Rodríguez, A. y Willamil, W. (2016). El reto de Zika en Colombia y América Latina: Una urgencia sanitaria internacional. *Revista Infection*, 20(2), 59-61.
- Rojas, D., Padilla, J., Escobar, J., Montoya, R., Méndez, J. y Parra, E. (2010). *Guía de atención clínica integral del paciente con dengue*. Bogotá, Colombia: OPS/OMS.
- Rossi, M., Itatí, A. y Weil, M. (2015). Fiebre Chikungunya. *Archivos Argentinos de Dermatología*, 65(3), 115-122.

- Saenz, E., Lara, J., Sequeira, J. y Alfaro, A. (2008). Evaluación de una prueba rápida para diagnóstico de dengue en el nivel local. *Acta médica costarricense*, 50(4), 230-237.
- Sanchez, J., Tantaléan, D., Aguilar, M., Silva, W., Weilg, P., Vásques, F., Costa, L. (2018). Identification of infection by Chikungunya, Zika and Dengue in an area of the Peruvian coast. Molecular diagnosis and clinical characteristics. *BMC Research Notes* 11(1), 175.
- Schwartz, O. & Matthew, L. (2010). Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature reviews*, 1(8), 491-500.
- Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia. (2011). *Plan de Desarrollo departamental 2011-2025, Santa Rosa*. Recuperado de: <http://www.segeplan.gob.gt/nportal/.../49-planes-desarrollo-departamental?...54...santa-rosa>
- Silva, L. & Dermody, T. (2017). Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(3), 737 – 749.
- Staples, J., Breiman, R. & Powers, A. (2009). Chikungunya fever: An epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical Infections Diseases*, 49(6), 942-948.
- Tanaka, H. (2016). *TANAKA develops ZIKA virus detection kit*. Recuperado de: <https://pro.tanaka.co.jp/en/topics/fileout.html?f=187>
- Thirión, J. (2010). *El Mosquito Aedes aegypti y el dengue en México*. Ciudad de México, México: Bayer de México, S.A. de C.V.
- Torres, M. y Puerto, F. (2016). Virus Zika, una nueva epidemia en puerta. *Revista biomédica*, 27(1), 1-2.

- Ubillus, E. (2016). *Titulación de anticuerpos al virus Chikungunya mediante la técnica de neutralización por reducción de placas* (tesis de pregrado). Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.
- Valdéz, J., Ruiz, D., Vázquez, S., Calzada N. y Guzmán, C. (2012). Evaluación del Sistema diagnóstico SD Dengue, Duo para la detección de la proteína NS1 y los anticuerpos IgM e IgG anti-dengue. *Revista Cubana Médica Tropical*, 64(1), 27-34.
- Valerio, Ll., Roure, S. y Fernández, G. (2016). Infección por el virus del Zika o el futuro de las enfermedades infecciosas. *Journal Elsevier*, 147(7), 300-305.
- Valero, N. (2015). Virus Zika: ¿Otro arbovirus emergente en Venezuela?. *Investigación clínica*, 56(3), 241-242.
- Vega, B., Sánchez, L., Cortiñas, J., Castro, O., González, D. y Castro, M. (2012). Clasificación de dengue hemorrágico utilizando árboles de decisión en la fase temprana de la enfermedad. *Revista Cubana Medicina Tropical*. 64(1), 35-42
- Velandia, M. y Castellanos, J. (2011). Virus del dengue: Estructura y ciclo viral. *Revista de la Asociación colombiana de Infectología*, 15(1), 33-43.
- Wang, A., Thurmond, S., Islas, L., Hui, K. & Hai, R. (2016). Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. *Emerging Microbes & Infections*, 6(3), 1-6.
- Zannoli, S., Morotti, M., Denicoló, A., Tassinari, M., Chiesa, C., Pierro, A. & Sambri, V. (2018). *Diagnostics and Laboratory Techniques*. Bologna; Italia: Elsevier.
- Zoghbi, N. y López, A. (2016). La llegada del virus del Zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna-infantil. Una discusión impostergable. *Revista científica del departamento de salud pública Núcleo Aragua*, 14(1), 67-73.

XII. ANEXOS

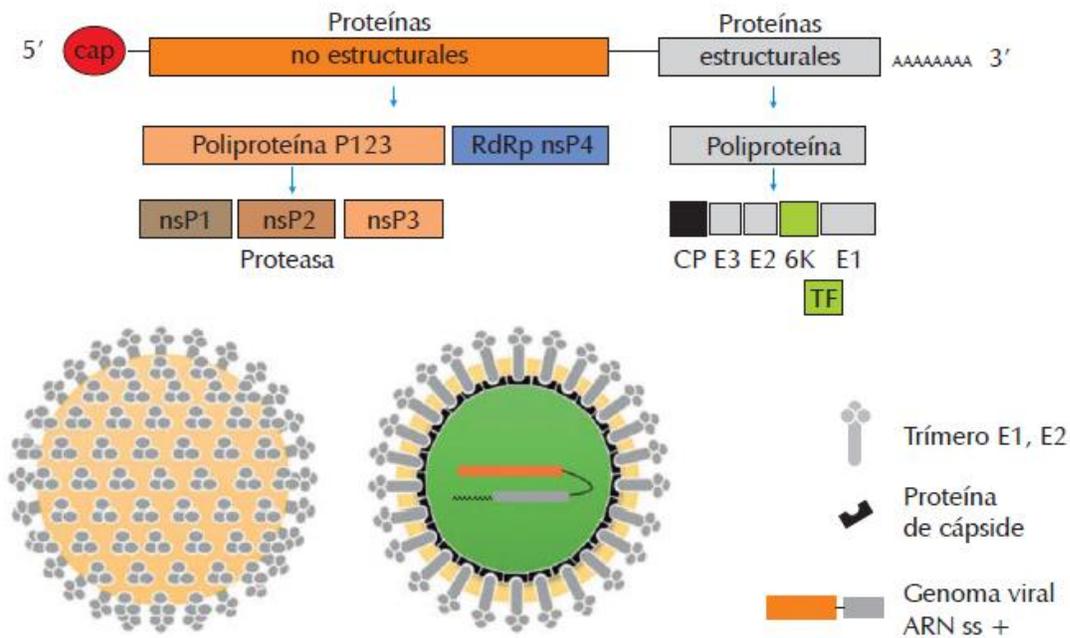
Anexo 1. Estructura del virus Dengue



El virus del dengue presenta una forma esférica, su genoma se encuentra conformado por una cadena sencilla de ARN de polaridad positiva. La nucleocápside se encuentra cubierta por una bicapa de lípidos, la cual interacciona con una proteína transmembranal glicosilada, lugar donde se encuentran las principales actividades biológicas del virus.

Fuente: Urribaren, T. (2017). *Dengue y otras infecciones no hemorrágicas: Fiebre Chikungunya, Zika, Fiebre del Nilo Occidental y otros arbovirus*. [Mensaje en un blog].

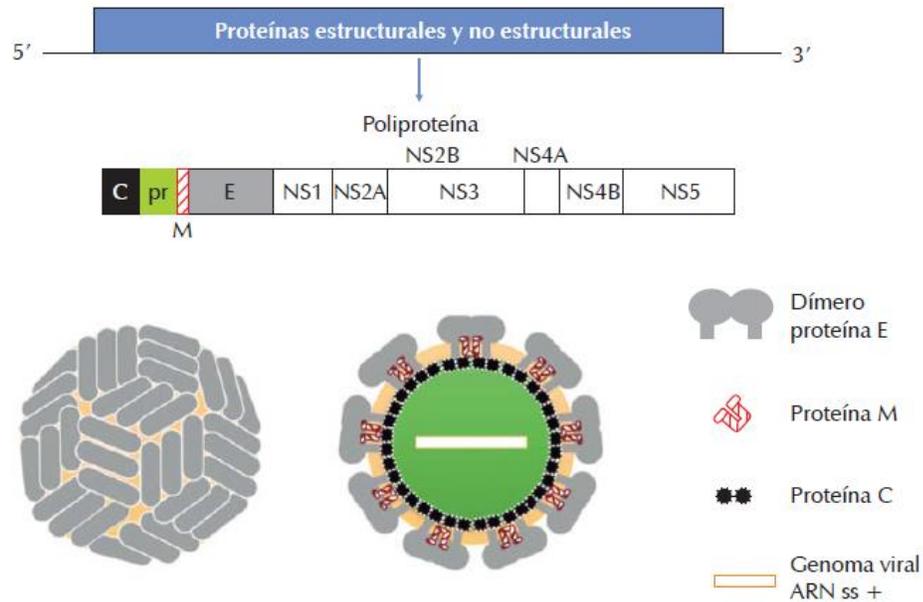
Anexo 2. Estructura del virus Chikungunya



El virus Chikungunya presenta una forma icosaédrica siendo su genoma un ARN de cadena sencilla con sentido positivo; es un virus envuelto el cual presenta en su membrana glicoproteínas E1 y E2 que forman trímeros en su superficie.

Fuente: Ortega, E., Arellano, Z. y Barrón, B. (2017). Chikungunya y Zika en América y México. *Mediagraphic*, 6(2), 57-68.

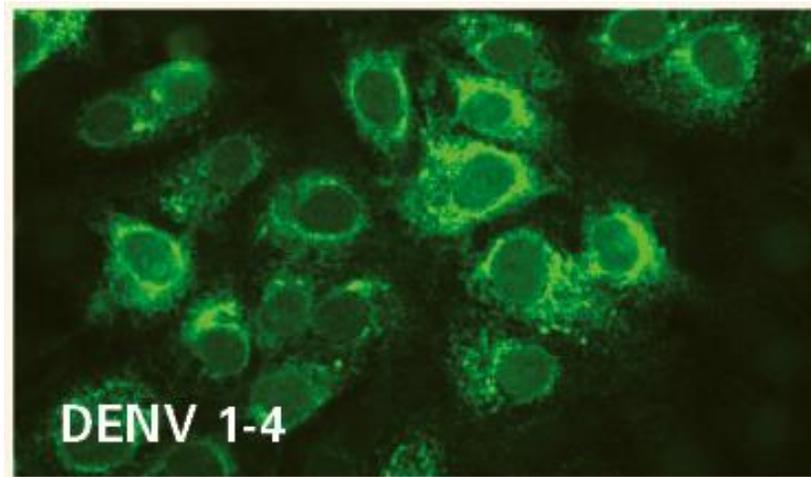
Anexo 3. Estructura del Virus Zika



El virus del Zika presenta una forma esférica con envoltura, su genoma está compuesto por ARN de cadena sencilla y sentido positivo, su marco de lectura codifica para una poliproteína que da lugar a proteínas estructurales y no estructurales.

Fuente: Ortega, E., Arellano, Z. y Barrón, B. (2017). Chikungunya y Zika en América y México. *Mediagraphic*, 6(2), 57-68.

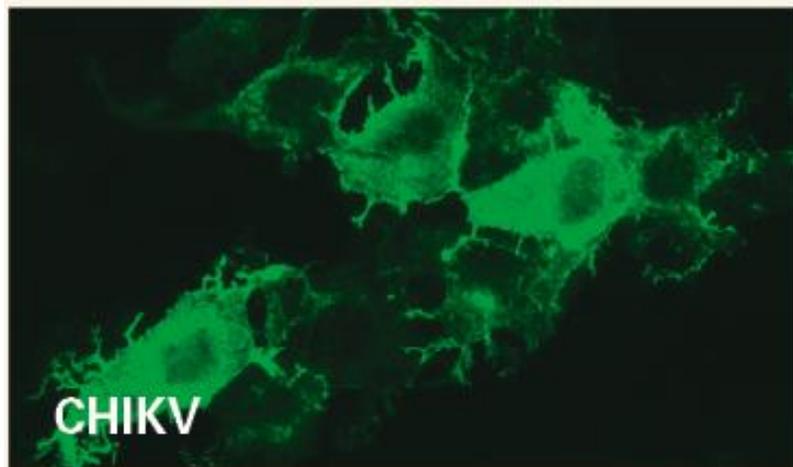
Anexo 4. Patrón de IFI para el diagnóstico de virus del Dengue.



Presenta una fluorescencia granular fina o gruesa y cuerpos de inclusión que contienen material vírico, predominante en el citoplasma.

Fuente: EUROIMMUN. (2017). *Diagnostico serológico de infecciones por Zika virus*. Recuperado de: <http://www.zika-diagnostics.com/fileadmin/zika/es/>

Anexo 5. Patrón de IFI para el diagnóstico de virus del Chikungunya.

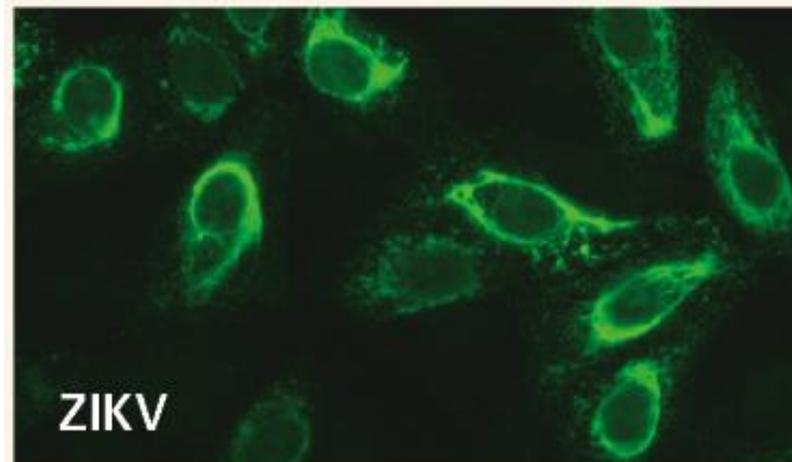


Virus del Chikungunya: Presenta un patrón de homogéneo a granular en el citoplasma y una fluorescencia acentuada en la membrana de las células infectadas.

Fuente: EUROIMMUN. (2017). *Diagnostico serológico de infecciones por Zika virus.*

Recuperado de: <http://www.zika-diagnostics.com/fileadmin/zika/es/>

Anexo 6. Patrón de IFI para el diagnóstico de virus del Zika.



Virus del Zika: Presenta una fluorescencia granular fina o gruesa de las células infectadas, predominante en el citoplasma; algunas células presentan un patrón de fluorescencia reticulado con una reactividad perinuclear densa. El IFI BIOCHIP mosaico incluye células infectadas con virus del Dengue (serotipos 1, 2, 3 y 4); virus del Chikungunya y virus del Zika. Proporcionando perfiles específicos y regiones para su diferenciación.

Fuente: EUROIMMUN. (2017). *Diagnostico serológico de infecciones por Zika virus*. Recuperado de: <http://www.zika-diagnostics.com/fileadmin/zika/es/>



**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE
GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS Y FARMACIA ESCUELA DE
QUÍMICA BIOLÓGICA**



CONSENTIMIENTO INFORMADO

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA EN
PACIENTES DEL DEPARTAMENTO DE SANTA ROSA.**

Como estudiantes e investigadores de la Universidad San Carlos de Guatemala nos preocupamos por la situación que actualmente presenta nuestro país con respecto a las infecciones causadas por el virus de Dengue, Zika y Chikungunya, por lo cual, solicitamos su consentimiento para la participación voluntaria en el desarrollo de la siguiente investigación, la cual tiene como objetivo realizar el diagnóstico diferencial de las enfermedades de Dengue, Zika y Chikungunya en pacientes del Departamento de Santa Rosa.

Durante dicha investigación se realizarán las siguientes actividades:

1. Realización de una ficha epidemiológica con los datos del paciente.
2. Extracción de muestra sanguínea (5 mililitros) para los análisis respectivos.

Si usted desea participar en el estudio, conocerá si ha sido infectado por alguno de los tres virus en estudio (Dengue, Zika o Chikungunya). La investigación no representa ningún riesgo y usted se encuentra en plena libertad de retirar su participación si así lo desea. Usted no recibirá ninguna clase de compensación ya sea económica o de cualquier otra índole por su participación y los exámenes que se le realizarán no tendrán ningún costo. Todo el desarrollo de la investigación será estrictamente confidencial, por lo que su nombre no será utilizado o mencionado en ningún informe cuando el estudio sea publicado, por otra parte, las muestras de sangre extraídas serán almacenadas pudiendo llegar a ser utilizadas para

investigaciones futuras. Los resultados de los análisis realizados le serán entregados de forma confidencial.

ACEPTACIÓN

Por este medio hago constar que fui informa (a) sobre la investigación “Diagnóstico Diferencial de Dengue, Zika y Chikungunya en pacientes del Departamento de Santa Rosa”. Se me indico que mi participación es voluntaria y durante el desarrollo de la investigación me realizarán una encuesta (ficha epidemiológica) para recolectar mis datos y se me extraerá una muestra sanguínea de 5 mililitros. Me comunicaron que los exámenes no tendrán ningún costo y los resultados me los entregarán personalmente, siendo confidenciales para el informe de la investigación, por lo que solamente los responsables de la investigación los conocerán. Además de esto, me informaron que la muestra de sangre extraída quedará almacenada pudiendo ser utilizada en investigaciones futuras de forma confidencia. Estoy consciente que puedo retirarme de la investigación en cualquier momento, sin que esto implique repercusiones para mi persona.

Por lo tanto:

Yo _____, con documento personal de identificación (DPI) número _____; de _____ años, acepto participar en la investigación y que se me extraiga una muestra de sangre.

Fecha: _____

Firma (participante): _____

Anexo 8. Ficha epidemiológica



**Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
Escuela de Química Biológica**



FICHA EPIDEMIOLÓGICA

Código _____

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA EN
PACIENTES DEL DEPARTAMENTO DE SANTA ROSA.**

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre Completo: _____
 Género: F M Edad: _____
 Dirección: _____

 Teléfono: _____

2. DATOS CLÍNICOS

Signos y síntomas	SI	NO
Fiebre		
Escalofríos		
Sudoración		
Dolor de cabeza		
Dolor retro orbitario		
Dolor de cuerpo		
Dolor de articulaciones		
Náusea		
Vómitos		
Diarrea		
Piel fría		
Erupciones cutáneas (Rash)		
Vómito con sangre		
Hemorragia nasal		
Tos		
Petequias o equimosis		
Congestión nasal		
Dolor abdominal		

A. Paciente embarazada: Si No No aplica

Semanas de embarazo: _____

B. Días desde la aparición de los primeros síntomas: _____

3. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

A. Presencia de remansos de agua o agua estancada en vivienda Si No

B. ¿Durante los últimos 10 días antes de su enfermedad viajó a otro lugar? Si No

¿A Dónde? _____

C. Ha sido frecuentemente picado por zancudos Si No

D. Utiliza algún tipo de barrera para evitar la picadura de zancudos Si No

¿Cuál?: _____

4. Diagnósticos previos

A. Ha recibido diagnóstico clínico de alguna de las enfermedades Si No

B. Ha recibido diagnóstico de laboratorio de alguna de las enfermedades Si No

Resultado: _____

Anexo 9. Tablas de contingencia de la detección de anticuerpos tipo IgG para dengue.

El cálculo de la sensibilidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia positiva para ambos métodos (69) y el total de resultados positivos entre la Inmunocromatografía y la IFI (79). El cálculo de la especificidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia negativa para ambos métodos (7) y el total de resultados negativos entre la Inmunocromatografía y la IFI (8).

Inmunocromatografía	IFI^a		
	Positivos	Negativos	Total
Positivos	69	1	70
Negativos	10	7	17
Total	79	8	87

^a: Inmunofluorescencia Indirecta

Fuente: Datos experimentales

Anexo 10. Tablas de contingencia de la detección anticuerpos tipo IgM para dengue.

El cálculo de la sensibilidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia positiva para ambos métodos (2) y el total de resultados positivos entre la Inmunocromatografía y la IFI (11). El cálculo de la especificidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia negativa para ambos métodos (74) y el total de resultados negativos entre la Inmunocromatografía y la IFI (76).

Inmunocromatografía	IFI^a		
	Positivos	Negativos	Total
Positivos	2	2	4
Negativos	9	74	83
Total	11	76	87

^a: Inmunofluorescencia Indirecta

Fuente: Datos experimentales

Anexo 11. Tablas de contingencia de la detección anticuerpos tipo IgG para chikungunya.

El cálculo de la sensibilidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia positiva para ambos métodos (54) y el total de resultados positivos entre la Inmunocromatografía y la IFI (61). El cálculo de la especificidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia negativa para ambos métodos (26) y el total de resultados negativos entre la Inmunocromatografía y la IFI (26).

Inmunocromatografía	IFI^a		
	Positivos	Negativos	Total
Positivos	54	0	54
Negativos	7	26	33
Total	61	26	87

^a: Inmunofluorescencia Indirecta

Fuente: Datos experimentales

Anexo 12. Tablas de contingencia de la detección anticuerpos tipo IgM para chikungunya.

El cálculo de la sensibilidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia positiva para ambos métodos (2) y el total de resultados positivos entre la Inmunocromatografía y la IFI (13). El cálculo de la especificidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia negativa para ambos métodos (71) y el total de resultados negativos entre la Inmunocromatografía y la IFI (74).

Inmunocromatografía	IFI^a		
	Positivos	Negativos	Total
Positivos	2	3	5
Negativos	11	71	82
Total	13	74	87

^a: Inmunofluorescencia Indirecta

Fuente: Datos experimentales.

Anexo 13. Tablas de contingencia de la detección anticuerpos tipo IgG para zika.

El cálculo de la sensibilidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia positiva para ambos métodos (57) y el total de resultados positivos entre la Inmunocromatografía y la IFI (69). El cálculo de la especificidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia negativa para ambos métodos (14) y el total de resultados negativos entre la Inmunocromatografía y la IFI (18).

Inmunocromatografía	IFI^a		
	Positivos	Negativos	Total
Positivos	57	4	61
Negativos	12	12	26
Total	69	18	87

^a: Inmunofluorescencia Indirecta

Fuente: Datos experimentales

Anexo 14. Tablas de contingencia de la detección anticuerpos tipo IgM para zika.

El cálculo de la sensibilidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia positiva para ambos métodos (4) y el total de resultados positivos entre la Inmunocromatografía y la IFI (13). El cálculo de la especificidad corresponde al cociente entre el número de muestras con concordancia negativa para ambos métodos (70) y el total de resultados negativos entre la Inmunocromatografía y la IFI (74).

Inmunocromatografía	IFI^a		
	Positivos	Negativos	Total
Positivos	4	4	8
Negativos	9	70	79
Total	13	74	87

^a: Inmunofluorescencia Indirecta

Fuente: Datos experimentales

Anexo 15. Escala cualitativa de Landis y Koch para la clasificación del índice Kappa

Valor de Kappa	Fuerza de Concordancia
< 0.00	Pobre/Sin acuerdo
0.00 a 0.20	Leve/Baja
0.21 a 0.40	Mediana/Aceptable
0.41 a 0.60	Moderada
0.61 a 0.80	Sustancial/Buena
0.81 a 1.00	Casi perfecta/Muy buena

Fuente: Landis, J. & Koch, G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* (38) 1, 159-174.