

Original

Evolución de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico diagnosticados de dengue en la epidemia del 2020

Bruno Ibarra¹, Cynthia Holt¹, Evelyn Leiva¹, Eric Benegas¹, Cynthia Bernal², Astrid Paats¹, Vannia Valinotti¹, Fatima Cardozo², Alejandra Rojas², Isabel Acosta-Colmán¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología, San Lorenzo, Paraguay

²Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío
01/04/23
Fecha de aprobación
20/05/23

Palabras claves
Dengue, Lupus

Introducción: El dengue es una virosis endémica en Paraguay. En los últimos años, se ha reportado su probable papel en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes, ya que puede desencadenarlas o exacerbarlas.

Objetivos: Evaluar la evolución de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con diagnóstico de dengue en el periodo de tiempo entre enero de 2020 a marzo de 2020.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico de corte longitudinal, con una muestra de 19 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), diagnosticados de dengue en etapa febril entre enero y marzo del año 2020. Se recogieron datos mediante un registro electrónico con datos específicos de las características clínicas previas al dengue y las características evolutivas del dengue en los pacientes con LES. Se determinó el antígeno NS1 mediante pruebas rápidas inmunocromatográficas y se extrajo el ARN viral previo a la reacción de rRT-PCR. Se midió el índice de anticuerpos IgG e IgM anti-DENV.

Resultados: La edad media fue de 32,10±13,83 años; el 84% eran mujeres y el 98% procedían del Departamento Central. El 42% (8/19) de los pacientes afirmaron haber padecido dengue anteriormente. De los 19 pacientes, 15 presentaron una confirmación laboratorial mediante la detección del antígeno NS1, la PCR o la serología, como se muestra en el gráfico 1; los demás se incluyeron en esta cohorte por nexo epidemiológico. El DENV-4 fue el serotipo más frecuente, con un 64%. La media del tiempo de evolución del dengue fue de 3,84±1,259 días y los síntomas más comunes fueron la fiebre en un 74%(14/19) y las mialgias en un 63%(12/19). En cuanto a la evolución de los pacientes, el 42% (8/19) requirieron hospitalización, el 5,2%(1/19) ingresaron en UCI y no hubo fallecimientos. La media de SLEDAI al inicio de la infección por dengue fue de 2,5 puntos y a los tres meses fue de 3 puntos; no se halló una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del score antes y después del dengue (p=0,451).

Conclusión: La evolución del dengue en pacientes con LES fue favorable en los pacientes incluidos en este estudio. La PCR fue el método diagnóstico que con mayor frecuencia pudo detectar un resultado positivo en la etapa febril del dengue en pacientes con LES. Aunque se registraron ingresos hospitalarios, incluso en UCIA, no se produjo ningún fallecimiento por dengue en pacientes con LES.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
dr.acostacolman@gmail.com
(I. Acosta-Colmán)

Evolution of patients with systemic lupus erythematosus diagnosed with dengue in the 2020 epidemic.

ABSTRACT

Keywords

Dengue, Lupus

Introduction: Dengue is an endemic virus in Paraguay, in recent years its probable role in the pathophysiology of autoimmune diseases has been reported, being able to trigger or exacerbate them.

Objectives: To evaluate the evolution of patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) diagnosed with dengue in the period of time between January 2020 and March 2020.

Materials and Methods: Observational, analytical longitudinal study, the sample size was 19 patients with SLE, diagnosed with dengue fever in the period from January to March 2020. Data was collected through an electronic record with specific data of the clinical characteristics before dengue and the evolutionary characteristics of dengue in patients with SLE. The determination of the NS1 antigen was carried out through rapid immunochromatographic tests and, prior to the rRT-PCR reaction, the extraction of the viral RNA was carried out. The index of IgG and IgM anti-DENV studies will be completed.

Results: The mean age was 32.10 ± 13.83 years, 84% were female and 98% came from the central department. 42% (8/19) of the referred patients had previously suffered from dengue. Of the total number of patients, 15 patients presented laboratory confirmation either by detection of the NS1 antigen, PCR, or serology, as shown in Graph 1; the rest were included in this cohort due to an epidemiological link. DENV-4 was the most frequent serotype in 64% (9). The mean value of dengue evolution time was 3.84 ± 1.259 and the predominant symptoms were fever in 74% (14/19) and myalgia in 63% (12/19). In relation to the evolution of the patients, 42% (8/19) were hospitalized, 5.2% (1/19) were admitted to the ICU and no patients appeared deceased. The mean of SLEDAI at the beginning of the Dengue infection was 2.5 points and at three months it was 3 points. No statistically significant difference was found between the score values before and after dengue. ($p=0.451$).

Conclusion: The evolution of dengue in patients with SLE was favorable in the patients included in this study. PCR was the diagnostic method that most frequently was able to detect a positive result in the febrile stage of dengue in patients with SLE. Although hospital admissions were even obtained in the ICU, they did not develop due to dengue in patients with SLE.

Corresponding author

Email:
dr.acostacolman@gmail.com
(I. Acosta-Colmán)

INTRODUCCIÓN

La fiebre del dengue es una infección viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* que se encuentra en los trópicos y subtropicales, cuyas manifestaciones inusuales están siendo cada vez más reconocidas. Por tanto, la infección con un serotipo proporciona inmunidad protectora de por vida a ese serotipo; sin embargo, no hay protección cruzada entre los serotipos^{1,2}.

El Dengue es una virosis endémica en el Paraguay y, como sucede con otras infecciones virales y bacterianas, en los últimos años se ha reportado su probable papel en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes, pudiendo desencadenar o exacerbarlas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas pero en algunos casos pueden ser graves, especialmente en presencia de factores de riesgo, como: una segunda infección por dengue, la edad, raza,

comorbilidades como las enfermedades autoinmunes y tratamiento inmunosupresor^{3-5,7}. Los pacientes con enfermedades del sistema inmunológico podrían considerarse más susceptibles a complicaciones, tanto por la infección del dengue o por la patología de base, de esta forma varios factores influyen en su pronóstico, como el uso de corticoides e inmunosupresores o el grado de actividad de la patología autoinmune al momento de la infección^{2,4}.

Según un estudio realizado por Colmán et al⁴ con pacientes paraguayos con enfermedad autoinmune que contrajeron el Dengue, donde no se observó complicaciones graves entre los pacientes que habían pasado por esta infección y que el seguimiento a los tres meses no produjo reactivación o agravamiento de la enfermedad de base. Durante el año 2009 en

Argentina se registró un brote epidémico de infección por el virus del dengue. Los factores del huésped (i.e. comorbilidades, inmunosupresión, otros), el sistema inmune y la virulencia del virus determinan la fisiopatología y su expresividad clínica. En este estudio⁸ que incluyó 11 pacientes tampoco evidenciaron formas graves del dengue y todos presentaron una evolución favorable. Es por eso que es necesario este estudio para recoger a mayor escala y de forma objetiva como es la evolución de un paciente con enfermedad autoinmunes que contrae IVD.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, analítico de corte longitudinal, el tamaño de la muestra fue de 19 pacientes con LES, diagnosticados de dengue en etapa febril (de 2 a 7 días de iniciado el cuadro) en el periodo de enero a marzo del año 2020. Se recabaron datos mediante un registro electrónico con datos específicos de las características clínicas antes del dengue y las características evolutivas del dengue en los pacientes con LES.

El reclutamiento se realizó en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de la FCM-UNA, en donde se les solicitó la firma del consentimiento informado y se procedió a la cumplimentación del cuestionario sociodemográfico. El estudio de laboratorio se realizó en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud (IICS). Se realizó la determinación del antígeno NS1 en 19 muestras de suero o plasma a través de pruebas rápidas inmunocromatográficas de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Standard SD, Corea). Para la detección de genoma del virus del dengue por rRT-PCR, se realizó previamente la extracción del ARN viral a partir de 140 μ L de suero o plasma utilizando el kit Qiamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Germantown, MD, EUA), siguiendo las instrucciones del fabricante. La reacción se consideró positiva si la curva de amplificación cruzaba el umbral antes del ciclo 40 (Ct). Las muestras con curvas más tardías fueron evaluadas individualmente. Las muestras positivas para la detección de ARN del virus del dengue fueron sometidas a la reacción de tipificación utilizando el protocolo validado por Waggoner y cols., 2013² que amplifica secuencias de las regiones 5'UTR y cápside de los cuatro tipos de virus del dengue. Fueron utilizados como controles positivos ADNc sintético y aislados virales de serotipo 1, 2, 3 y 4 y agua libre de nucleasas (*Life Technologies* Carlsbad, CA) como control negativo.

Para la detección del índice anticuerpos IgG e IgM se determinó el índice de anticuerpos IgG e IgM utilizando kits ELISA comerciales (Dengue ELISA IgM de

Captura M1018 y Dengue ELISA IgG G1018, Vircell Microbiologists, Granada, España) a partir de 5 μ L de suero o plasma siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se utilizó el programa SPSS para el análisis de datos. Para determinar si el haber tenido dengue influyó sobre la actividad de la enfermedad medido por SLE-DAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), se realizó una comparación entre medias de los SLEDAI antes y a los tres meses de haber padecido el dengue mediante la prueba t para muestras relacionadas y se consideró como una p estadísticamente significativa los valores menores a 0,05.

RESULTADOS

Se realizó un reporte de 19 pacientes donde el 84% (16/19) pertenece al sexo femenino con un valor de la media de la edad de $32,10 \pm 13,83$ años y un 98% (18/19) pertenecían al Departamento Central.

Del total de pacientes con LES, el 84% (16/19) presentaban además de LES el diagnóstico de hipertensión arterial. Un 58% (11/19) realizan seguimiento de forma ambulatoria. Los días de evolución de la enfermedad de dengue se presentaron con un valor de la media de $4 \pm 1,31$ y la sintomatología clínica de los pacientes con LES y dengue predominantes fueron la fiebre en un 74% (14/19) y las mialgias en un 63% (12/19).

En cuanto al antecedente de haber padecido previamente dengue, el 42% (8/19) de los pacientes refiere haber padecido previamente dengue. De ellos, un 75% (6/8) manifestó como síntoma más frecuente la fiebre seguido por las mialgias en un 63% (5/8).

La tabla 1 describe las frecuencias y porcentajes de los diferentes resultados de las pruebas serológicas realizadas en pacientes con LES en relación a la infección por el virus del dengue.

Con relación a la prueba de PCR para dengue, el 63% (12/19) mostró un resultado positivo. De los participantes con resultado positivo, la Ct fue de 31,89 promedio. Además, se demostró que el 21 % de los pacientes presentaron un resultado positivo para la prueba de NS1.

De los serotipos de dengue más frecuentes en la población estudiada, se destaca el serotipo 4 como el más frecuente en un 64% de los sujetos de estudio. Tabla 2.

Tabla 1 Resultados de pruebas diagnósticas de dengue en pacientes con LES.

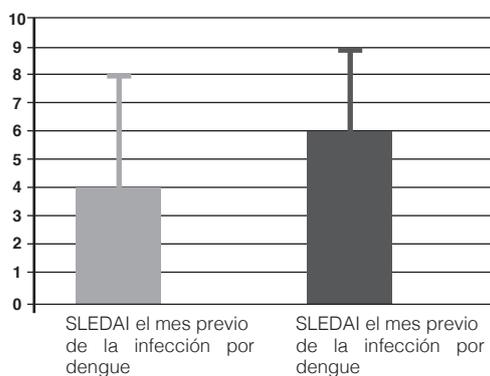
PRUEBAS SEROLÓGICAS	RESULTADO	FRECUENCIA	%
rRT-PCR	Positivo	12	63%
	Negativo	4	21%
	No Detectado	3	16%
NS1	Positivo	4	21%
	Negativo	15	79%

En relación con la evolución de los pacientes 42% (8/19) fueron hospitalizados, 5,2%(1/19) ingresaron a unidad de cuidados intensivos (UCI) y no se registró pacientes fallecidos. La duración de la sintomatología del dengue fue entre 5 a 10 días. En ninguno de los casos se observó una exacerbación de la enfermedad de base.

Tabla 2 Pruebas ELISA IgM-IgG para dengue para pacientes con LES.

PRUEBAS SEROLÓGICAS	RESULTADO	IgM	IgG
ELISA IgM-IgG	Positivo	9 (47%)	5 (26%)
	Negativo	8 (42%)	13 (68%)
	Indeterminado	2 (11%)	1 (6%)

Gráfico 1 Media del valor del SLEDAI en la semana 0 y a los 3 meses de la infección por dengue.



La media del valor del SLEDAI al inicio de la infección por Dengue es de 2 puntos y a los tres meses fue de 3 puntos. Se vió que la diferencia de medias de SLEDAI fue de un punto entre el mes de inicio de síntomas y el tercer mes (Gráfico 1). Aunque existe una diferencia ésta no fue estadísticamente significativa (valor de p mayor a 0.05).

DISCUSIÓN

En esta investigación se constató que los pacientes con LES tuvieron una evolución favorable cuando contrajeron el dengue ya que no se registró fallecimiento y no se constató empeoramiento significativo de la enfermedad de base. Se constató además que la rRT-PCR fue la prueba diagnóstica que con mayor frecuencia presenta datos positivos.

Investigadores como Santosa et al⁹, destaca que en reiteradas ocasiones existe un diagnóstico tardío del dengue y en ocasiones puede confundirse un brote de LES con una infección por dengue por la mala interpretación de los test serológicos específicos para el dengue y destaca que tanto la prueba rápida (NS1) como las pruebas serológicas (IgM, IgG) no suelen aportar datos de valor e incluso en ocasiones generan falsos registros al momento de interpretación y análisis de resultados. Esto coincide con nuestra investigación en donde observamos que la rRT-PCR fue el método que más detectó casos positivos.

En la investigación de Bernal et al¹⁰ se destaca que en pacientes con LES en el inicio del cuadro de infección por dengue, las pruebas para detectar el antígeno NS1 del virus y anticuerpos específicos de tipo IgM pueden presentarse con resultado negativo. El diagnóstico de dengue en pacientes con LES puede ser complicado, por la inespecificidad de los síntomas iniciales y porque las pruebas como la de detección de NS1 pueden dar espacio a confusión cuando dan negativo. Además, el estado de inmunosupresión de los pacientes con enfermedades autoinmunes podría conducir a obtener resultados negativos para la detección de anticuerpos como la IgM para dengue.

Dentro de la sintomatología clínica de los pacientes con LES y dengue, la investigación realizada destaca a la fiebre y a las mialgias como las sintomatologías predominantes en los cuadros de infección por dengue en los pacientes con LES. Estudios como los de Souza et al¹¹ mencionan que los síntomas más frecuentes de infección por dengue son la fiebre, la artralgia y la trombocitopenia y destaca que son síntomas comunes en muchas patologías como LES, artritis reumatoide, dengue, chikunguña y otras infecciones en general, por lo en muchas ocasiones el diagnóstico clínico suele ser confuso y es necesaria la implementación de pruebas serológicas como apoyo para el diagnóstico terapéutico. La evolución del dengue en los individuos de la población general y realizados en pacientes con LES no difiere de lo encontrado en este estudio^{9,11}.

A finales del 2019 y el primer trimestre del 2020 el Paraguay registró una de las más grandes epidemias de dengue de las últimas décadas. El serotipo predominante en el país fue el tipo 4, que sería el menos mortal, aunque se han detectado la circulación de los serotipos 1 y 2¹²⁻¹⁴. Esto coincide con nuestro estudio donde constatamos el serotipo más frecuente registrado por las entidades de vigilancia sanitaria en el periodo de estudio.

Este estudio tiene como limitación principal el tamaño de la muestra, ya que el reclutamiento fue afectado por la pandemia del COVID-19 y por que la situación epidemiológica del país en relación al dengue cambió en los siguientes meses. También la pandemia dificultó el seguimiento de los pacientes por lo que se registran algunas pérdidas. No obstante existen muy pocos estudios publicados en relación al dengue en pacientes con LES por lo que este estudio contribuye con el conocimiento de la evolución del dengue en esta población vulnerable.

CONCLUSIÓN

La evolución del dengue en pacientes con LES fue favorable en los pacientes incluidos en este estudio. La PCR fue el método de diagnóstico que con mayor frecuencia pudo detectar un resultado positivo en la etapa febril del dengue en pacientes con LES. El serotipo DENV-4 fue detectado con mayor frecuencia. Aunque se registraron ingresos hospitalarios, incluso en UCIA, no se registraron muertes por dengue en pacientes con LES.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

FINANCIACIÓN

No se recibieron fondos para la realización de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

BI: escritura del artículo, elaboración del protocolo, **CH:** escritura del artículo, **EB:** análisis de resultados, **EL:** reclutamiento de pacientes, **VV:** reclutamiento de pacientes, elaboración de protocolo, **AP:** reclutamiento de pacientes, elaboración de protocolo, **AR:** escritura del artículo, procesamiento de muestras, elaboración del protocolo, **CB:** procesamiento de muestras, elaboración del protocolo, **FC:** procesamiento de muestras, **IAC:** escritura de resultados, elaboración del protocolo, escritura del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durán CA, Lanza TM, Plata JA. Fisiopatología y diagnóstico del dengue. *Rev méd hondur* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 27];136–41. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-644922?lang=es>

2. Waggoner JJ, Abeynayake J, Sahoo MK, Gresh L, Tellez Y, Gonzalez K. et al. Single-reaction, multiplex, real-time rt-PCR for the detection, quantitation, and serotyping of dengue viruses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Apr 18;7(4):e2116.
3. Wiwanitkit V. Weak binding affinity of immunoglobulin G, an explanation for the immune mimicking theory in pathophysiologic findings in the recovery phase of dengue. *Nanomedicine* [Internet]. 2005[cited 2022 Nov 27];1(3):239–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963405001218?via%3Dihub>
4. Rajadhyaksha A, Mehra S. Dengue fever evolving into systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. *Lupus* [Internet]. 2012[cited 2022 Nov 27];21(9):999–1002. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203312437807>
5. Colman N, Ojeda A, Yinde Y, Aquino A, Duarte M. Impacto de la infección por dengue en pacientes con enfermedades autoinmunes. Revisión de casos. *Rev. Par. Reumatol*. 2017[citado 27 Nov 2022]; 3(1):20-24. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/69/0?articlesBySameAuthorPage=2>
6. Dengue: Tratamiento, Prevención y control. Nueva Edición (2009). A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547871>
7. Schmidt AC. Response to dengue fever--the good, the bad, and the ugly? *N Engl J Med* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 27];363(5):484–7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM-cibr1005904>
8. Srikiatkhachorn A, Rothman AL, Gibbons RV, Sittisombut N, Malasit P, Ennis FA, et al. Dengue--how best to classify it. *Clin Infect Dis Internet*. 2011 [cited 2022 Nov 27];53(6):563–7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/53/6/563/356372>
9. Santosa A, Poh Z, Teng GG. Delayed diagnosis of systemic lupus erythematosus due to misinterpretation of dengue serology. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 28];41(1):77–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03009742.2011.633552?journalCode=irhe20>
10. Bernal C, Acosta I, Cardozo F, Cantero C, Waggoner J, Acosta ME, et al. Reporte de caso: diagnóstico retrasado de dengue en paciente con lupus eritematoso sistémico. *Rev cient estud investig* [Internet]. 2019 [citado 28 Nov 2022];7:120. Available from: <http://revista.unibe.edu.py/index.php/rcei/article/view/258>
11. de Souza SP, de Moura CGG. Dengue mimicking a lupus flare. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2010[cited 2022 Dec 2];16(1):47–8. Available from: https://journals.lww.com/jclinrheum/Citation/2010/01000/Dengue_Mimicking_a_Lupus_Flare.16.aspx
12. «Alerta en Paraguay por temor a una de las peores epidemias de la década: 350 sospechas de dengue a la semana». *abc*. 27 de noviembre de 2019. Consultado el 21 de abril de 2020.
13. «Alerta por posible epidemia de sarampión y dengue en el país». *La Nación*. Consultado el 21 de abril de 2020.
14. «WEB D.G.V.S.». www.vigisalud.gov.py