

## Artículo Original

Virología

Kasmera 47(2):131-137, Julio-Diciembre, 2019

P-ISSN 00755222 E-ISSN 2477-9628

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.3479187>



# Anticuerpos contra el virus del dengue en pacientes con dislipidemias

## *Antibodies against dengue virus in patients with dislipidemias*

Gotera Jennifer  <sup>1</sup>, Valero Nereida <sup>2,3</sup>, Ávila Ayari <sup>1</sup>, Linares Johan <sup>4</sup>, Mosquera Jesús <sup>3</sup>, Bermúdez Valmore <sup>5</sup>, Veliz Teresa <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento Salud Pública y Social. Maracaibo. Zulia-Venezuela.

<sup>2</sup>Universidad Estatal del Sur de Manabí. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa, Ecuador. <sup>3</sup>Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrete". Maracaibo. Zulia-Venezuela. <sup>4</sup>Universidad del Zulia. Facultad de Medicina.

Escuela de Medicina. Departamento de Ciencias Morfológicas. Maracaibo. Zulia-Venezuela. <sup>5</sup>Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia.

### Resumen

El objetivo fue comparar los anticuerpos IgG e IgM contra el virus del dengue en pacientes con dislipidemias. Tipo de estudio descriptivo, prospectivo de diseño no experimental, de corte transversal. La muestra estuvo constituida por 214 individuos, distribuidos en 169 con dislipidemias y 45 controles. Los lípidos séricos y los anticuerpos anti-dengue se determinaron mediante métodos bioquímicos e inmunológicos convencionales. Se clasificaron en 3 grupos: hipertriacilgliceridemia (279,7±84,2 mg/dl); hipercolesterolemia (252,7±38,5 mg/dl) y el grupo con triacilglicéridos y colesterol elevados (257,3±38,5; 271,6±88,7 mg/dl). El 96% de los pacientes resultó con inmunidad (IgG) contra el virus del dengue, la respuesta primaria (IgM) estuvo presente en un 22%. En cuanto a la positividad de IgM, la mayor frecuencia estuvo en el grupo con hipertriacilgliceridemia (34,2%), mientras que la frecuencia para la IgG estuvo en el grupo con triacilglicéridos y colesterol elevados (31,2%). En este estudio no se observó diferencia entre los anticuerpos IgG e IgM contra virus del dengue en los pacientes con dislipidemias y el grupo control. Se necesitan futuros estudios para evidenciar en áreas de menor endemia para el virus del dengue si efectivamente la alteración del perfil lipídico modifica la intensidad de respuesta ante la infección.

**Palabras claves:** dengue, dislipidemias, inmunidad, anticuerpos

### Abstract

The objective was to compare the antibodies against the dengue virus in patients with different types of dyslipidemias. Type of descriptive, prospective study of non-experimental, cross-sectional design. The sample consisted of 214 individuals, distributed in 169 with dyslipidemias and 45 controls. Serum lipids and anti-dengue antibodies were determined by conventional biochemical and immunological methods. They were classified into 3 groups: hypertriacilgliceridemia (279.7 ± 84.2 mg / dl); hypercholesterolemia (252.7 ± 38.5 mg / dl) and the group with high triglycerides and cholesterol (257.3 ± 38.5, 271.6 ± 88.7 mg / dl). 96% of the patients showed immunity (IgG) against dengue virus, the primary response (IgM) was present in 22%. Regarding the positivity of IgM, the highest frequency was in the group with hypertriacilgliceridemia (34.2%), while the frequency for IgG was in the group with triacylglycerides and high cholesterol (31.2%). In this study, no difference was observed between IgG and IgM antibodies against dengue virus in patients with dyslipidemia and the control group. Future studies are needed to demonstrate in areas of lower endemicity for the dengue virus if, in fact, the alteration of the lipid profile modifies the intensity of response to the infection.

**Keywords:** dengue, dyslipidemia, immunity, antibodies

**Recibido:** 19/05/2019

**Aceptado:** 03/10/2019

**Publicación en línea:** 07/10/2019

**Como Citar:** Gotera Jennifer, Valero Nereida, Ávila Ayari, Linares Johan, Mosquera Jesús, Bermúdez Valmore, Veliz Teresa. Anticuerpos contra el virus del dengue en pacientes con dislipidemias. Kasmera. 2019;47(2)131-137. doi 10.5281/zenodo.3479187

**Autor de Correspondencia:** Gotera Jennifer. E-mail: [jennifergotera@hotmail.com](mailto:jennifergotera@hotmail.com)

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2019. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



## Introducción

Los virus son agentes patógenos intracelulares obligados que dependen del metabolismo de la célula huésped para su replicación; interactúan con las membranas y los lípidos del hospedador en varias etapas de su ciclo de vida, por esta razón es que diversos estudios reportan el papel de los lípidos en la replicación de virus de ARN de cadena positiva (+ RNA) como los miembros de la familia *Flaviviridae* (1). Los Flavivirus son los agentes causantes de diversas enfermedades agudas y crónicas en todo el mundo, como el dengue, hepatitis C, fiebre amarilla, así como encefalitis causada por el virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la encefalitis japonesa y el virus Zika, entre otros (2).

Hoy en día, el Virus del Dengue (DENV) causa la infección viral transmitida por mosquitos más extendida en seres humanos, en todo el mundo. Hay una estimación de alrededor de 400 millones de infecciones por dengue cada año, alrededor de 100 millones de casos presentan síntomas y más de 25000 muertes en todo el mundo; por lo tanto, DENV es una seria amenaza para la salud pública (3).

En los últimos años se ha visto un aumento en los estudios que investigan el papel de los lípidos en la replicación del virus + RNA, en particular de los esteroides, y descubrieron que los sitios de contacto de la membrana y las proteínas de transferencia de lípidos son secuestrados por los virus y juegan un papel fundamental en la formación de compartimientos de replicación viral (4).

Estudios previos *in vitro* han demostrado que los lípidos y las lipoproteínas desempeñan un papel en la modificación de la infectividad del virus. Sin embargo, la relación entre el desarrollo del dengue grave y el colesterol total (CT), el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), y de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), no está claro (4). En este sentido, se ha demostrado alteraciones en los niveles séricos de lípidos, con aumento de triglicéridos (TG), VLDL-c (lipoproteínas de muy baja densidad) y HDL-c, en dengue grave y dengue con signos de alarma (5).

En contraste, Van Gorp y col (6), encontraron niveles de colesterol, HDL y LDL significativamente disminuidos, observando cambios en el perfil lipídico plasmático entre los pacientes con diferentes estadios de gravedad de la enfermedad por DENV, pudiendo esto utilizarse como un predictor potencial para el resultado clínico. Otros estudios han demostrado que los cambios específicos en el perfil lipídico pueden anticipar el desarrollo de las formas severas de dengue en pacientes pediátricos, sin embargo, el uso exclusivo de colesterol total y LDL como biomarcadores de pronóstico para el aumento de la severidad del dengue es prematuro y no concluyente, pero es un gran punto de partida para más investigaciones (7).

La importancia del metabolismo lipídico celular para una variedad de patógenos virales humanos sugiere que algún día se puedan aprovechar estas vías para inhibir selectivamente patógenos virales con una toxicidad mínima para el huésped y también mayores barreras para la resistencia viral. Hasta la fecha diversos estudios sobre DENV muestran un gran potencial para esto, pero también demuestran que se requerirá una comprensión más profunda de los lípidos específicos y sus funciones en los procesos virales para diseñar estrategias terapéuticas que eviten la toxicidad del huésped o la replicación de otros patógenos virales (8). Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue comparar los anticuerpos IgG e IgM contra el DENV en pacientes con dislipidemias.

## Métodos

**Tipo y diseño de la Investigación:** el estudio se encuentra enmarcado en una investigación de tipo descriptivo, prospectivo, de corte transversal.

**Población y muestra:** se estudiaron 169 individuos adultos (rango: 18 hasta 84 años) sin discriminación por sexo, etnia o procedencia. Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos y clasificados de la siguiente manera: con hipertriacilgliceridemia (triacilglicéridos  $\geq 150$  mg/dL), con hipercolesterolemia (colesterol total  $\geq 200$ mg/dL) y el grupo colesterol total y triacilglicéridos elevados, cursando con ambos tipos de dislipidemia simultáneamente.

Se incluyó un grupo control de 45 individuos con perfil de lípidos normal, edades similares al grupo de pacientes seleccionados (rango entre: 18 hasta 83 años) y cuyo resultado serológico por prueba rápida para dengue fue negativo, sin antecedentes previos de enfermedad febril en los últimos dos meses, y sin antecedentes de enfermedades metabólicas (dislipidemias, diabetes e hipertensión arterial).

Los pacientes acudieron al Centro Endocrino Metabólico Dr. Félix Gómez, de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, para la realización de pruebas de laboratorio de rutina. Las muestras sanguíneas tomadas a estos pacientes fueron procesadas en la Sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette" de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zulia.

**Obtención de la muestra:** a cada paciente e individuo control, se le tomó por venopunción una muestra de sangre completa sin anticoagulante (6 ml), la cual después de la retracción del coágulo fue centrifugada a 3000 rpm durante 10 minutos para la posterior obtención del suero, donde se determinaron los niveles de lípidos circulantes, como se explica más adelante: CT, TG, HDL-c, VLDL-c, LDL-c. La infección activa al DENV fue confirmada por estudios serológicos a través de la determinación de anticuerpos IgM específicos o antígeno NS1 del virus dengue; igualmente se detectó la inmunoglobulina sérica isotipo G (IgG anti-dengue) específica. Todos estos parámetros fueron determinados de igual manera en la población control. Las muestras (suero) de los pacientes y

controles fueron almacenados a -20°C hasta la realización de las pruebas.

**Recolección de la información:** a cada individuo, se le llenó una ficha de datos diseñada para la investigación de Arbovirus y Dislipidemias, previo consentimiento informado.

**Técnicas de laboratorio para el procesamiento de las muestras:**

**Detección de anticuerpos específicos IgM e IgG anti-dengue:** se realizó mediante la técnica ELISA de captura e indirecto, siguiendo las instrucciones del fabricante (HUMAN; Wiesbaden, Alemania). Los resultados de los pacientes se obtuvieron por comparación con un valor de punto de corte, el cual se obtuvo a través de la siguiente fórmula:

$$CN+CN/2= X + 0,35 = \text{Cut-off}$$

(0,35: valor constante referido en el instructivo; CN: absorbancias del control negativo; X: valor promedio de controles negativos; Cut-off: valor de corte).

De esta forma se estimó que el valor de corte para la IgG fue: Cut-off: 0,636 y para IgM: Cut-off: 0,609. Valor de absorbancia por encima de un 10% al valor de corte se consideró positivo y negativo por debajo del 10% del valor de corte. Partiendo de estos puntos de corte se estimaron los casos positivos y negativos para ambas inmunoglobulinas.

La presencia cualitativa de NS1 en suero se evaluó mediante un ensayo inmunocromatográfico (Standard Diagnostic, Inc. Bioline, Corea).

**Determinación de lípidos:** CT y los TG se determinaron mediante el método colorimétrico-enzimático de la casa comercial JAS Diagnostic, Inc. Miami, Florida, EEUU y los resultados se expresaron en mg/dL. HDL-c se midió después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apo B (BioSystems, Costa Brava, España) y expresadas en mg/dL. LDL-c y VLDL-c se cuantificaron por el método de Friedewald y col, (9). Los valores de referencia de lípidos fueron establecidos en base al Tercer Reporte del Programa de Educación Nacional de Colesterol (NCEP) Panel de Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Alto en Sangre en Adultos (Adult Treatment Panel III) (10). Por lo que los pacientes fueron clasificados de la siguiente manera: pacientes con valores de CT  $\geq$  200 mg/dL tenían hipercolesterolemia; hipertriacilgliceridemia con niveles  $\geq$ 150 mg/dL; niveles elevados de LDL-c con valores  $\geq$  130mg/dL y niveles disminuidos de HDL-c cuando los mismos fueron < 35 mg/dL. Se clasificaron como normal aquellos individuos cuyos niveles séricos de lípidos resultaron dentro de los valores de referencia.

**Análisis estadístico:** los datos obtenidos, fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS® versión 20.0 para Windows, el cual permitió agrupar la información en tablas resumiendo los datos en frecuencia absoluta y relativa, promedio y desviación estándar. Como medida de asociación se utilizó la prueba de Chi

cuadrado ( $\chi^2$ ), con un nivel de significancia estadística del 0,05 % y nivel de confianza de 95%.

**Consideraciones bioéticas:** este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigaciones de Enfermedades Endocrino Metabólicas de la Universidad del Zulia-Venezuela. Todos los participantes fueron informados sobre los objetivos y riesgos del estudio y el manejo confidencial de los resultados e identidad de cada uno, antes de firmar un consentimiento informado en el cual evidencia su participación voluntaria; siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para la Investigación en seres Humanos.

## Resultados

Del total de 214 pacientes, el 78% (n=167) fue representado por el sexo femenino y 22% (n=47) por el masculino. La edad de los pacientes con dislipidemias se ubicó en un  $X \pm DE$  51,5 $\pm$ 15,2 años, presentando una edad mínima de 19 años y máxima de 84 años. Por otra parte, en el grupo control la edad se distribuyó con un  $X \pm DE$  45,09 $\pm$ 19,5 años, con una edad mínima de 18 y máxima de 83 años.

En la [Tabla 1](#), se pueden observar los estadísticos descriptivos de las pruebas del perfil lipídico según los grupos de estudio. Se constituyeron 4 grupos, 3 con alteraciones del perfil lipídico, más el grupo control. Se pudo observar que el comportamiento de los parámetros del perfil lipídico para el grupo control, tomando como referencia el  $X \pm DE$  resultaron para el CT: 165 $\pm$ 23,8mg/dL; TG: 85,9 $\pm$ 29,1 mg/dL, HDL-c:51,6 $\pm$ 8,1 mg/dL, LDL-c:96,5 $\pm$ 20,7 mg/dL y VLDL-c:17,1 $\pm$ 5,8 mg/dL).

**Tabla 1.** Pruebas del perfil lipídico según grupo de dislipidemias.

Grupos de Dislipidemia	Perfil lipídico (mg/dL)	Valor Min.	Valor Máx.	X $\pm$ DE
Control normal	Colesterol	116	198	165 $\pm$ 23,8
	Triacilglicérido	31	140	85,9 $\pm$ 29,1
	HDL-c	37	68	51,6 $\pm$ 8,1
	LDL-c	50	130	96,5 $\pm$ 20,7
Hipertriacilgliceridemia	VLDL-c	6	28	17,1 $\pm$ 5,8
	Colesterol	106	199	167,2 $\pm$ 24,6
	Triacilglicérido	153	583	279,7 $\pm$ 84,2
	HDL-c	29	80	48,1 $\pm$ 9,5
Hipercolesterolemia	LDL-c	3	104	63,8 $\pm$ 28,4
	VLDL-c	28	116	55,4 $\pm$ 17,2
	Colesterol	204	411	252,7 $\pm$ 38,5
	Triacilglicérido	33	149	95,2 $\pm$ 31,8
Triacilglicéridos y colesterol elevados	HDL-c	41	106	64,0 $\pm$ 12,3
	LDL-c	47	297	154,1 $\pm$ 43,9
	VLDL-c	6	29	19,3 $\pm$ 6,3
	Colesterol	202	382	257,3 $\pm$ 38,5
	Triacilglicérido	161	541	271,6 $\pm$ 88,7
	HDL-c	34	90	57,5 $\pm$ 13,5
	LDL-c	82	235	145,9 $\pm$ 34,6
	VLDL-c	32	108	54,4 $\pm$ 17,8

Valores de referencia: colesterol:<200 mg/dL; triacilglicéridos: <150mg/dL; HDL-c:35-60 mg/dL; LDL-c: 0-130mg/dL; VLDL-c:0-40mg/dL.

Con respecto a los grupos con alteraciones lipídicas, el único parámetro que constituyó el criterio de selección era el tipo de dislipidemia incluida, en tanto que las demás pruebas del perfil lipídico eran normales. En este

sentido se comprobó mediante el  $X \pm DE$  la conformación de cada grupo. Para el grupo con hipertriacilgliceridemia es el siguiente  $279,7 \pm 84,2$  mg/dL; en hipercolesterolemia  $252,7 \pm 38,5$  mg/dL y en el grupo colesterol total y triacilglicéridos elevados  $257,3 \pm 38,5$  mg/dL +  $271,6 \pm 88,7$  mg/dL respectivamente (Tabla 1).

En cuanto a la determinación de anticuerpos de tipo IgM, es necesario mencionar que solo fue posible procesar un 82% (175) del total de las muestras incluidas en el estudio, dado la poca disponibilidad de reactivo al momento del procesamiento. Se observó 22% de positividad para anticuerpos IgM anti dengue. Por otra parte, se obtuvo un 96% de positividad para IgG anti dengue en la población total (214), incluyendo el grupo control.

En la Tabla 2, se compara los anticuerpos IgM e IgG anti dengue en los grupos de pacientes con dislipidemias. En cuanto a la positividad de IgM anti dengue, la frecuencia más alta se presentó en el grupo con hipertriacilgliceridemia con un 28,8%. En tanto que en la determinación de la IgG anti dengue fue de 96,9% para el grupo con TG y CT elevados. Se estableció la relación entre la determinación de IgM anti dengue y los grupos de estudio, no encontrándose asociación entre estas variables ( $p:0,204$ ). Por otra parte, al tratar de hacer la misma comparación, pero con IgG anti dengue no fue posible aplicar dicha prueba; dado que, se presentó la limitación de frecuencia menores de 5 en algunas celdas.

**Tabla 2.** Determinación de anticuerpos IgM e IgG anti dengue en pacientes con dislipidemias.

Grupos de Dislipidemias (n)	IgM anti dengue (+)		IgM anti dengue (-)	
	n	%	n	%
Hipertriacilgliceridemia (45)	13	28,8	32	71,1
Hipercolesterolemia (45)	10	22,2	35	77,7
Triacilglicéridos y colesterol total elevados (45)	5	11,1	40	88,8
Control normal (40)	10	25	30	75
Total	38	21,7	137	78,2

  

Grupos de Dislipidemias (n)	IgG anti dengue (+)		IgG anti dengue (-)	
	n	%	n	%
Hipertriacilgliceridemia (52)	50	96,1	2	3,8
Hipercolesterolemia (51)	50	98	1	1,9
Triacilglicéridos y colesterol total elevados (66)	64	96,9	2	3
Control normal (45)	41	91,1	4	8,8
Total	205	95,7	9	4,2

$X^2$  (grupos\*IgM): 4,600  $p:0,204$ . IgM Cut-off: 0,606; IgG Cut-off: 0,636

## Discusión

En este estudio se analizó la relación entre la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra el DENV en una población de adultos con dislipidemia y sin infección aparente. Durante la última década, se ha puesto en evidencia la asociación de flavivirus con el metabolismo celular para establecer un entorno óptimo para su

replicación. Estos cambios metabólicos incluyen la estimulación de la glucólisis, además de las vías anabólicas y catabólicas de los lípidos (2).

Diversos estudios describen que los lípidos circulantes son importantes para varios pasos en el ciclo replicativo de DENV (11,12). La mayoría de las moléculas descritas como receptores para el DENV están presentes en los complejos ricos en colesterol (balsas lipídicas) o se reubican en estas estructuras después de la interacción del receptor y la partícula viral (13,14). Puerta y col (15), describen que, durante una infección secundaria por un mecanismo dependiente de anticuerpos, el receptor Fc debe ser trasladado a balsas lipídicas para la internalización de partículas virales del DENV y la infección posterior, todo esto sugiere que DENV modula el metabolismo de los lípidos celulares para establecer un entorno óptimo para su replicación (16,17).

Así mismo, un estudio para evaluar diferentes marcadores bioquímicos, como indicadores tempranos de severidad en dengue, respalda la asociación entre el riesgo de desarrollar dengue hemorrágico y las alteraciones tempranas de los niveles séricos de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, creatina quinasa, LDL y CT (18). Estudios realizados por Van Gorp y col (4) en 2002, quienes analizaron los cambios plasmáticos en el perfil lipídico como predictor potencial de dengue grave (DG) encontraron disminución significativa en los niveles de CT, HDL-c y LDL-c en los pacientes con DG. Por otro lado, Suvarna y Rane (19), en la India en 2009, correlacionaron los niveles séricos de lípidos con la severidad de la infección por DENV, encontrándose niveles incrementados de TG y VLDL-c, además de disminución en las concentraciones séricas de LDL-c.

De igual manera Duran y col (5) en 2015, demostraron que en un 60,20 % de la población estudiada (pacientes infectados con DENV) presentaron alteraciones lipídicas, principalmente observadas en pacientes con DG. Estos pacientes mostraron niveles drásticamente disminuidos de CT y LDL-c. También se observaron niveles aumentados en suero de TG, HDL-c y VLDL-c en DG.

En el estudio se pudo observar que casi la totalidad de la población posee inmunidad (IgG) contra el DENV y un bajo número de pacientes positivos para anticuerpos IgM anti dengue. La alta seroprevalencia encontrada para el dengue, no es un hallazgo nuevo ni inesperado, dado que en Venezuela esta afección ha estado presente por muchas décadas, permaneciendo en situación de hiperendemicidad en diversas regiones del país (una de ellas el estado Zulia, donde se realizó el estudio) y en ocasiones produciendo epidemias (20,21).

Una de las limitaciones encontrada en esta investigación se relaciona al bajo número de individuos con anticuerpos IgM, la explicación puede estar relacionada al hecho que los pacientes adultos incluidos, eran asintomáticos a la infección al momento del análisis de las pruebas de laboratorio, que no estaban infectados o que la prueba serológica para IgM anti dengue se hizo demasiado pronto para que los anticuerpos pudieran ser







**Autores:**

**Correspondencia:** Gotera Jennifer. <https://orcid.org/0000-0001-6242-5774>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento Salud Pública y Social. Maracaibo. Zulia. Venezuela. Dirección Postal: Dirección postal: Final Av. 20 al lado de la Maternidad Castillo Plaza. Escuela de Bioanálisis. Venezuela. Código Postal: 4002. Teléfono: +58414-6362696. E-mail: [jennifergotera@hotmail.com](mailto:jennifergotera@hotmail.com)

Valero Nereida. <https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa, Ecuador. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrete". Maracaibo. Zulia-Venezuela. E-mail: [valero.nereida@gmail.com](mailto:valero.nereida@gmail.com)

Ávila Ayari. <https://orcid.org/0000-0002-4590-5941>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento Salud Pública y Social. Maracaibo. Zulia. Venezuela. E-mail: [ayari.avila@gmail.com](mailto:ayari.avila@gmail.com)

Linares Johan. <https://orcid.org/0000-0003-2208-0593>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Departamento de Ciencias Morfológicas. Maracaibo. Zulia. Venezuela. E-mail: [drjohanlinaresccv@gmail.com](mailto:drjohanlinaresccv@gmail.com)

Mosquera Jesús. <https://orcid.org/0000-0002-4632-0195>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrete". Maracaibo. Zulia-Venezuela. E-mail: [mosquera99ve@yahoo.com](mailto:mosquera99ve@yahoo.com)

Bermúdez Valmore. <https://orcid.org/0000-0003-1880-8887>. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia. E-mail: [vbermudez@hotmail.com](mailto:vbermudez@hotmail.com)

Veliz Teresa. <https://orcid.org/0000-0002-3434-0439>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa, Ecuador. E-mail: [veliz@unesum.edu.ec](mailto:veliz@unesum.edu.ec)

**Contribución de los Autores:**

**GJ:** contribución sustancial a la concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos y obtención de datos. Aprobación de la versión final a ser publicada. **VN:** análisis e interpretación de datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación de la versión final a ser publicada. **AA:** análisis estadístico y revisión crítica del artículo. **LJ:** revisión crítica del artículo. **MJ:** análisis e interpretación de datos. Revisión crítica del artículo. **BV y VT:** revisión crítica del artículo.