

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA UNAN-MANAGUA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESUS RIVERA**



**TRABAJO MONOGRAFICO PARA OPTAR AL TITULO DE PEDIATRA.**

**TITULO**

Diferenciación clínica según serotipos en pacientes con dengue atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo de Agosto 2005 – Enero 2010.

**Autora:** Dra. Carla Patricia Carvajal Gutiérrez.

**Tutor:** Dr. Federico Narvárez Quintero.

Pediatra.

Dpto. Infectología.

**Asesor:** Dr. Gamaliel Gutiérrez

Medico Epidemiólogo.

## DEDICATORIA

**A Dios:** que me ha mostrado su presencia en cada momento de mi vida y principalmente durante esta etapa que ahora concluyo, tengo la certeza de que gracias a Él me ha sido posible alcanzar esta meta tan importante para mí.

**A mis padres:** quienes han sido mis guías y compañeros incansables e incondicionales a lo largo de mi vida, ellos que me han brindado un amor sin límites y son mi escudo y espada en cada batalla que libro para alcanzar mis sueños.

**A Andrea Fernanda:** mi hija amada que se ha convertido en mi razón de seguir adelante cada día, mi niña fuerte y valiente que vino al mundo a luchar y se aferro a la vida en las peores circunstancias, con su ejemplo me ha enseñado a amar aun más la vida y lo que hago por cada uno de mis pacientes.

**A Augusto:** que ha sido mi mejor amigo y compañero, que ha estado a mi lado y me ha dado animo y fortaleza cuando esta me ha faltado, por su amor, paciencia y apoyo en todo momento.

**Carla Carvajal Gutiérrez.**

## **AGRADECIMIENTO**

A Dra. Mariángeles Pérez por animarme, permitirme y facilitarme la realización de este trabajo en el departamento que dirige.

A mi tutor y a mi asesor metodológico, por su paciencia y su excelente disposición para ayudarme a llevar a cabo y finalizar este trabajo, que es también un fruto de sus esfuerzos.

A todo el personal del estudio clínico de dengue, quienes invirtieron mucho de su tiempo en la recolección de la información que se me facilitó para este trabajo.

A mis profesores quienes compartieron conmigo su conocimiento y experiencia, que me inspiraron a ser mejor cada día, quienes depositaron en mí su confianza y aquellos que me animaron durante todo el camino de mi residencia, los que fueron amigos y me brindaron apoyo en momentos difíciles, gracias.

**Carla Patricia Carvajal Gutiérrez.**

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue comparar y diferenciar las características clínicas de los serotipos del virus del Dengue en los pacientes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo de Agosto 2005 – Enero 2010. Se estudiaron un total de 493 niños entre las edades de 6 meses a 14 años, los cuales fueron confirmados con diagnóstico de dengue mediante PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y a los cuales se les aisló un serotipo específico de virus del dengue.

El dengue-3 se encontró en 287 pacientes, dengue-2 en 161 pacientes y el dengue-1 en 45 pacientes. No se observó diferencia entre los pacientes en cuanto al sexo según los serotipos del dengue; la mediana de edad de los pacientes fue de 8.9 años.

El serotipo predominante fue dengue-3, el dengue-1 se asoció a dolor retroocular edema y exantema, dengue-2 mostró más asociación a cefalea, sensibilidad abdominal, hepatomegalia por clínica, ascitis derrame pleural, engrosamiento de la pared vesicular y plaquetopenia, dengue-3 se asoció a rubor facial y leucopenia. Las manifestaciones hemorrágicas no se asociaron a un serotipo en particular de manera significativa, siendo la presencia de petequias y la prueba de torniquete positiva las más frecuentes en los 3 serotipos.

Según la clasificación de OMS encontramos que el dengue clásico o fiebre del dengue (FD) se presentó con mayor frecuencia en niños afectados por los serotipos dengue-1 y dengue-3, en cambio las formas graves de la enfermedad como el dengue hemorrágico (FHD) (29%) y el síndrome de shock por dengue (SSD) (22%) fueron más asociados a los pacientes afectados por dengue-2. De acuerdo a la nueva clasificación de OMS, ningún serotipo mostró ser más severo que otro.

La respuesta inmune se logró determinar en el 96% de los casos. Se observó que la respuesta inmune secundaria (es decir, aquellos pacientes en los cuales ya han presentado dengue en más de una ocasión) se presentó con mayor frecuencia en los pacientes con dengue-2 (85%), en tanto la respuesta inmune primaria se observó más en los pacientes con dengue-1 (57%) y en los pacientes con dengue-3 (54%).

## INDICE

### CAPITULO I:

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
3. Justificación.....	3
4. Planteamiento del problema .....	4
5. Objetivos.....	5
6. Marco teórico.....	6

### CAPITULO II:

1. Diseño metodológico.....	20
-----------------------------	----

### CAPITULO III:

1. Resultados .....	28
2. Discusión.....	30
3. Conclusiones.....	32
4. Recomendaciones.....	33

### CAPITULO IV:

1. Referencias bibliográficas.....	34
------------------------------------	----

### CAPITULO V:

1. Anexos .....	36
-----------------	----

## Opinión del Tutor

El trabajo “Diferenciación clínica según serotipos en pacientes con Dengue atendido en el hospital Manuel de Jesús Rivera en el período agosto 2005 – enero 2010” realizado por la Dra. Carla Patricia Carvajal Gutiérrez, médico residente de último año de la especialidad de pediatría, demostró mucha disposición y durante el desarrollo del mismo, creatividad, responsabilidad y compromiso.

Afortunadamente contamos con el aval para utilizar la base de datos del estudio clínico hospitalario de Dengue, el cual tiene 5 años de estar funcionando en el hospital de referencia nacional Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, obteniendo colaboración en el desarrollo del trabajo.

El dengue es una enfermedad febril, sistémica y dinámica, que se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que va desde lo asintomático hasta manifestaciones severas. En los últimos años hemos observado una mayor afluencia a los centros hospitalarios por esta enfermedad, por lo que es de mucha importancia conocer las características clínicas de los serotipos del virus del dengue, así como la diferencia entre ellos, ya que esta información será de utilidad tanto para el clínico como para el sector de la investigación científica y epidemiología, con el fin de mejorar las medidas de intervención para el abordaje de la enfermedad.

En el presente trabajo se estudiaron las particularidades, tanto de las manifestaciones clínicas, como de los datos de laboratorio y ultrasonido, que presenta cada serotipo de dengue así como su asociación con los diferentes grados de severidad con que se presenta esta enfermedad, estos datos pueden ser considerados para disminuir el impacto del dengue en nuestra población infantil.

Se felicita a la autora por su trabajo y se le insta a continuar su preparación profesional.



Dr. Federico Martínez Quiñero  
Médico Pediatra  
Hospital Manuel de Jesús Rivera-551

## **INTRODUCCION**

El virus del dengue es el agente causal de la fiebre del dengue, fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue las cuales constituyen una misma entidad con diferentes grados de severidad. El virus del dengue esta constituido por 4 serotipos (DEN 1-4). La fiebre del dengue es una enfermedad auto limitada caracterizada por cefalea, dolor retro-orbitario, mialgias, artralgias, erupción cutánea, y en algunos casos, manifestaciones hemorrágicas, dengue hemorrágico se define por signos hemorrágicos, trombocitopenia y hemoconcentración u otras pruebas de fuga vascular, y el progreso puede ser al choque (DSS) y la muerte. (5)

En Nicaragua la enfermedad por virus del dengue es una de las patologías más frecuentes e importantes en salud pública; la primera epidemia en nuestro país se produjo en 1985, donde se produjeron 17,000 casos incluyendo 7 muertes y se atribuyo a los serotipos DEN 1 y DEN 2, desde entonces se reportaron casos esporádicos hasta 1990 con la introducción del serotipo DEN 4 donde se reportaron 4,000 casos. A finales de 1994 a 1998 el serotipo predominante fue DEN-3, sin embargo, DEN-2 fue identificado en varios casos; en 1999 de documento el incremento de la transmisión del DEN-2 junto con la reaparición del DEN-4, en 2003 predomino el serotipo predominante fue DEN-1 y actualmente en Nicaragua circulan los 4 serotipos del virus del dengue. (5)

Los diferentes serotipos de virus del dengue pueden provocar diversos perfiles clínicos y epidemiológicos, definir con precisión características clínicas que se asocian a los distintos serotipos ha sido difícil de alcanzar. Varios informes han indicado que el DENV-2 y DEN-3 pueden causar enfermedades más graves que los otros serotipos y DENV-4 es el responsable de una enfermedad leve; algunos serotipos específicos se han asociado con epidemias de dengue hemorrágico en comparación con dengue clásico (5).

Sin embargo no hay estudios hechos en Nicaragua en los cuales se haya estudiado los cuatro serotipos en asociación con las manifestaciones clínicas.

## **ANTECEDENTES**

La propensión de los serotipos del dengue para producir más enfermedad grave se observó inicialmente por Siler y Simmons (1924-1925; 1929-1930). Diferencias notables en las características clínicas de las infecciones de dengue en los dos estudios sugieren la posibilidad de la existencia de un espectro único de respuestas a la infección con diferentes tipos de virus del dengue.

En el año 2002 se publicó un estudio realizado en Tailandia acerca de la co-circulación de los cuatro serotipos de virus del dengue en niños escolares, encontrando que el serotipo predominante era DEN-3 (78%), a pesar de que todos los serotipos producían formas graves de la enfermedad, se observó que DEN-3 producía síntomas más severos que los otros serotipos, aunque esto no fue estadísticamente significativo ( $p > 0.05$ ). (3).

En Nicaragua un estudio publicado en el año 2000, que describe las características de la epidemia de dengue en el año 1998 señala que el serotipo predominante fue el DEN-3 (90%) y en menor frecuencia el DEN-2 (10%), sin embargo ambos serotipos producían formas graves de la enfermedad. (6).

Un estudio en Nicaragua, publicado en 2006 acerca de las diferencias en las manifestaciones clínicas según el serotipo específico, durante dos periodos distintos en que circularon los serotipos DEN-1 y DEN-2 de forma predominante respectivamente, informó que DEN-2 se asocia más a choque (OR 1.91, 95% CI 1.35–2.71) y hemorragia interna (OR 2.05, CI 1.16–3.78) en comparación con DEN-1 sin embargo DEN-1 se asoció más a incremento de la permeabilidad vascular que DEN-2 (OR 2.36, CI 1.80–3.09). (2).

## **JUSTIFICACION**

La enfermedad causada por el virus del dengue es una preocupación sanitaria para todos los países de Asia y América latina principalmente, donde representa una importante causa de morbilidad y mortalidad en la población en general y sobre todo en los grupos más susceptibles.

En Nicaragua actualmente circulan los 4 serotipos del virus del dengue, cualquiera de ellos causa la enfermedad con sus diferentes expresiones clínicas, dado que esta es una patología heterogénea en su presentación y que se han observado ciertas diferencias entre los serotipos del virus que nos pueden llevar a prever la magnitud que puede alcanzar y los daños que puede ocasionar en la salud al enfrentarnos a ella, consideramos de mucha importancia establecer la asociación entre el cuadro clínico y el serotipo específico del virus en nuestra población, ya que esta información puede contribuir a la formulación de futuras investigaciones dirigidas a conocer el comportamiento del virus a través del tiempo y para el área clínica será valiosa la información ya que le ayudara al médico tratante a establecer una sospecha diagnóstica del serotipo circulante y prever las evolución y posibles complicaciones que pueden presentar sus pacientes y dirigir así su abordaje diagnóstico y terapéutico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las diferencias clínicas de los serotipos del virus del Dengue en los pacientes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo de Agosto 2005 – Enero 2010?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Diferenciar las características clínicas de los serotipos del virus del dengue en pacientes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo Agosto 2005- Enero 2009.

### **Objetivos específicos:**

1. Asociar la edad y el sexo de los pacientes al serotipo del dengue.
2. Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes de cada serotipo de dengue.
3. Señalar los hallazgos de laboratorio y ultrasonográficos encontrados en la población según serotipos.
4. Caracterizar a cada serotipo de dengue según clasificación de severidad y respuesta inmune.

## **MARCO TEORICO**

El dengue es una infección causada por un virus y transmitida por mosquitos que se encuentran en zonas tropicales y las regiones subtropicales de más de 100 países. Dos quintas partes de la población mundial, o 2500 millones de personas están en riesgo de dengue, y cada año aproximadamente 50 millones de nuevos casos se producen en todo el mundo. La prevalencia mundial de la infección del dengue ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas, particularmente en las Américas, oeste del Pacífico, y Asia Sudoriental (1).

El virus del dengue es de la familia Flaviviridae, género Flavivirus, del cual se han reconocido hasta el momento cuatro serotipos distintos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). Son virus constituidos por partículas esféricas de 40 a 50 nm de diámetro que constan de las proteínas estructurales de la envoltura (E), membrana (M) y cápside (C), así como un genoma de ácido ribonucleico (ARN); también tienen otras proteínas no estructurales (NS): NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 (2).

Los serotipos DEN-1 y DEN-2 se aislaron por primera vez de soldados de EE.UU. durante la Segunda Guerra Mundial y DEN-3 y DEN-4 de los pacientes con la fiebre del dengue hemorrágico en las Filipinas y Tailandia en 1954. La co-circulación de todos los cuatro serotipos del dengue se demostró ya en 1960 en Bangkok, Tailandia. DEN-2 estaba presente en las Américas durante la década de 1970, y DEN-1 se introdujo en 1977, DEN-4 en 1981, y DEN-3 en 1994 (2).

En los últimos 20 años, DF y DH / DSS se han extendido drásticamente en toda América Latina y el dengue ha surgido recientemente como uno de los principales problemas de salud pública en Nicaragua. Epidemias periódicas afectan a miles de personas y cientos de casos de dengue se reportan cada año, en particular durante la temporada de lluvias cuando la densidad de la mosquito vector, *Aedes aegypti*, aumenta. (3).

En 1985, durante la primera epidemia de dengue registrada en el país se produjeron 17.000 casos, incluidas las siete muertes, y se atribuyó a DEN-1 y DEN-2. Después se han observado casos esporádicos hasta 1990, cuando se da la introducción del serotipo 4 como resultado más de 4.000 casos fueron notificados. A finales de 1994 y durante la temporada de lluvias de 1995, más de 20.000 casos de dengue fueron reportados; la mayoría fueron causados por DEN-3, con varios casos de infección por DEN-2. Durante los próximos dos años, la incidencia de dengue fue relativamente baja, sin embargo, el número de casos aumentó bruscamente a principios de 1998 y se mantuvo alta durante todo el año, con la epidemia que alcanzó un máximo en septiembre. El serotipo predominante fue DEN-3, sin embargo, DEN-2 fue identificado en varios casos a partir de julio en la capital y se había extendido a otras provincias por el final del año.

El aumento de la transmisión de DEN-2, se documentó en 1999, junto con la reaparición del serotipo DEN-4 (3).

### **Patogénesis**

Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, los cuatro serotipos de DENV pueden causar un amplio espectro de la enfermedad que incluyen los cuatro síndromes principales: fiebre indiferenciada, fiebre del dengue (DF), dengue hemorrágico (DH) y síndrome de choque por dengue (DSS) que ponen en peligro la vida (5). El dengue es capaz de expresarse también mediante las llamadas formas “atípicas” que son relativamente infrecuentes y resultan de la afectación particularmente intensa de un órgano o sistema: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue, entre otras. El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico y los marcadores de laboratorio ya definidos. (4).

Durante años, la patogénesis de la enfermedad del dengue ha sido una cuestión controvertida. Hoy en día, se acepta que la infección secundaria es el principal factor de riesgo para formas graves de dengue, sin embargo, otros factores tales como la virulencia del virus y las características del huésped también son de suma importancia. Los factores individuales de riesgo tales como sexo, raza, y las enfermedades crónicas son factores predisponentes que hacen la enfermedad más frecuente en una determinada raza o grupo de edad. Sin embargo, la pre-existencia de anticuerpos es el principal factor de riesgo individual, pero no el único, para la aparición de una enfermedad grave (4).

### **Factores que incrementan el riesgo de dengue severo (5)**

La densidad poblacional del mosquito: el *Aedes aegypti*. Sin embargo, poblaciones o comunidades con un índice de infestación larvaria de la casa del 2% y más son suficientes para una transmisión epidémica.

La densidad de población humana susceptible: aquella sin inmunidad a ninguno de los serotipos I, II, III, IV para el dengue. Si existe circulación viral de dos o más serotipos en zonas endémicas, los humanos previamente infectados son susceptibles de enfermar dengue severo.

Las condiciones de clima: temperatura, lluvia y humedad; que favorecen el ciclo biológico de reproducción del vector. Sobre todo si se acompaña de la gran producción de criaderos en los hogares y lotes baldíos.

La recuperación de una infección proporciona inmunidad de por vida contra ese serotipo, pero sólo una protección transitoria y parcial contra infecciones heterologas (Gibbons & Vaughn 2002) y las infecciones secuenciales pueden aumentar el riesgo de una enfermedad más grave (5).

*El papel de la edad durante la infección secundaria:* En los seres humanos que tienen una segunda infección por dengue, la edad es un factor de riesgo intrínseco para desarrollar alteración de la permeabilidad vascular. Estudios han demostrado que los niños más pequeños desarrollan las formas más graves de la enfermedad durante una segunda infección (6).

*Secuencia de las infecciones secundarias:* Cada uno de los cuatro virus del dengue ha demostrado que causa DH / DSS durante una infección del dengue secundaria. En teoría, una segunda infección por dengue puede ocurrir en cualquiera de las 12 posibles secuencias (1-2, 1-3, 1-4, etc.) Por desgracia, la secuencia precisa que causa enfermedad grave rara vez se conoce. Varios estudios de base poblacional han demostrado que entre el 2% y 4% de los niños que tienen una infección por dengue secundaria tienen enfermedades graves que requieren hospitalización. Por cada persona hospitalizada hay tres a cinco nuevos niños con enfermedades leves. Las únicas secuencias establecidas son las observadas en las epidemias en entornos aislados, o seguimiento longitudinal de la infección de una cohorte de la población. DH / DSS ha ocurrido con las infecciones en la secuencia DENV-1 seguido por DENV-2, DENV-3-DENV-2, o DENV-4- DENV-2, y DENV-1, DENV-3. Algunas secuencias de infección no han dado lugar a DH / DSS. Después de 1977, DENV-1 se transmite entre las personas inmune a DENV-2 y 3 sin producción de DH / DSS. En otro ejemplo, en las Américas entre 1963 y 1977, muchas personas deben haber sido infectados en la secuencia de DENV-2- DENV-3 genotipo V, pero sin desarrollar DH / DSS (6).

*Virulencia del virus del dengue:* Las distintas cepas del mismo virus parece que varían en su capacidad de causar ya sea DF o infecciones inaparentes. El término "patogenicidad" se utiliza a menudo para describir la asociación de la enfermedad durante la infección por un microorganismo. Estudios clínicos en Asia han expresado que principalmente los serotipos DEN-2 y DEN-4 se asocian a enfermedad silenciosa en niños y que el serotipo DEN-3 ocasiona más frecuentemente las formas graves. (6).

*El curso de la enfermedad del dengue pasa por tres etapas clínicas:*

La etapa febril: es variable en su duración y se asocia a la presencia del virus en sangre (viremia). Como en otras enfermedades, la evolución hacia la curación pasa por la caída de la fiebre y durante la misma el enfermo va a tener sudoración, falta de fuerzas o algún decaimiento; todo de tipo transitorio, pero habitualmente el propio paciente se percata que evoluciona hacia la mejoría. Otras veces, la caída de la fiebre se asocia al momento en que el paciente se agrava, y la defervescencia (transición de la etapa febril a la etapa afebril) anuncia, por tanto, el inicio de la etapa crítica de la enfermedad. (6)

Una importante característica del dengue es que el primer día afebril es el día de mayor riesgo donde pueden presentarse las complicaciones. La etapa crítica que en el niño es entre el tercer y el sexto día de la enfermedad, coincide con la extravasación de plasma (escape de líquidos desde el espacio intravascular hacia el extravascular) y su expresión más temida es el choque, con frialdad de los tegumentos, pulso fino, taquicardia e hipotensión. A veces, con grandes hemorragias digestivas asociadas, así como afectación de hígado y quizás de otros órganos. El hematocrito se eleva en esta etapa y las plaquetas que ya venían descendiendo alcanzan sus valores más bajos. En la etapa de recuperación generalmente se hace evidente la mejoría del paciente, pero en ocasiones existe un estado de sobrecarga líquida, así como alguna infección bacteriana sobreañadida (6).

### **Manifestaciones clínicas**

La fiebre indiferenciada: Los pacientes son menos sintomáticos, con cuadro gripal inespecífico. Este patrón generalmente se produce durante una infección primaria por virus del dengue y puede ser la manifestación común (7).

Dengue clásico: se caracteriza por inicio brusco de fiebre alta (temperatura de 38,9 ° C a 40.6 ° C) asociados con dolor de cabeza (especialmente el dolor retroorbital que empeora con el movimiento del ojo), mialgias severas, artralgia, náuseas / vómitos, sensación alterada del gusto (a menudo descrito como metálicos), y a veces una erupción cutánea. La constelación de síntomas de un cuadro severo e incapacitante con dolor de cuerpo, dolor de espalda y artralgia con frecuencia se llama "fiebre rompe hueso." La fiebre puede durar de 2 días a 1 semana y, en ocasiones es descrito como teniendo dos picos o ser "ensillada", es decir, los primeros 2 a 5 días de fiebre son seguidos por 1 a 2 días de la desaparición de la fiebre, después la temperatura puede subir de nuevo (7).

Puede presentarse una erupción cutánea eritematosa, macular, o maculopapular y pueden haber adenopatías. Los bebés y los niños pequeños suelen presentar síntomas inespecíficos tales como fiebre, secreción nasal, erupción cutánea y diarrea, los niños mayores y adultos tienen generalmente el cuadro clínico clásico, como se describió anteriormente. La fiebre del dengue puede tener manifestaciones hemorrágicas sin incluir la constelación entera de dengue hemorrágico. Las manifestaciones hemorrágicas asociadas a la fiebre del dengue incluyen una prueba de torniquete positiva, petequias / púrpura, sangrado de mucosas y sangrado gastrointestinal (7).

La mayoría de los pacientes que tienen fiebre del dengue se recupera sin problemas. En raras ocasiones, los pacientes pueden presentar manifestaciones poco comunes, tales como convulsiones, parálisis, meningitis y alteraciones del estado mental que puede incluir letargo, somnolencia, y coma. (8)

Dengue hemorrágico: es una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por fiebre alta, manifestaciones hemorrágicas, y las pruebas de pérdida de plasma. Dengue hemorrágico se inicia con la aparición repentina de una temperatura alta que dura de 2 a 7 días, acompañada de escalofríos, síntomas constitucionales parecidos a la gripe, y un enrojecimiento de la cara. A medida que desaparece la fiebre, los pacientes pueden recuperarse o progresar a un estado de fuga de plasma. Las características de pérdida de plasma incluyen ascitis, derrame pleural (del lado derecho en la mayoría de los casos), y rara vez, derrame pericárdico asociado a una alta mortalidad. Si no se trata, la condición puede deteriorarse rápidamente al estado de shock y muerte en cuestión de horas. Las manifestaciones hemorrágicas incluyen hemorragias de la piel tales como petequias, púrpura y equimosis, sangrado de membranas mucosas (epistaxis, hemorragia gingival), y sangrado del tracto gastrointestinal, vaginal y urinario. Estas manifestaciones generalmente ocurren después de que la fiebre disminuye. (7)

El Dengue hemorrágico se clasifica en cuatro grados según la gravedad: Anormalidades de laboratorio asociadas con DH incluyen trombocitopenia (plaquetas < 100,000 x mm<sup>3</sup>), leucopenia, tiempo de protrombina prolongado y tiempo parcial de tromboplastina activado, productos de degradación de la fibrina elevados, albúmina sérica baja, y niveles de enzimas hepáticas elevados. Linfocitosis atípica (15%) y anomalías de electrolitos también puede ser visto. La recuperación de dengue hemorrágico suele ser sin incidentes, marcada por un retorno del apetito y, a menudo una erupción cutánea (eritematosas erupción petequial con islas blancas). En unos pocos pacientes, los síntomas como debilidad y malestar general pueden persistir durante varias semanas después de la enfermedad aguda ha disminuido. (7)

Síndrome de shock por dengue: La mayoría de los pacientes con dengue hemorrágico no desarrollan DSS. DSS se produce durante la desaparición de la fiebre 3-6 días después del inicio de síntomas y tiene una alta tasa de mortalidad de 10% a 47%. Las señales de advertencia de DSS incluyen dolor abdominal severo, vómitos persistentes (con o sin sangre); cambio brusco de temperatura de fiebre a hipotermia; y alteración del estado mental, como irritabilidad, somnolencia o embotamiento. En DSS, la pérdida capilar y la pérdida de volumen intravascular es el resultado más de una fuga de plasma hacia el espacio extravascular que por la hemorragia. (7)

## **Diagnóstico de dengue clásico, dengue hemorrágico y dengue hemorrágico con shock (9)**

### **Criterios OMS de dengue clásico**

Caso sospechoso de dengue clásico: Paciente con enfermedad febril aguda, de 2 a 7 días de duración, con dos o más de las siguientes manifestaciones:

- cefalea intensa
- dolor retro-orbitario
- mialgias
- artralgias
- exantema máculopapular
- manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, gingivorragia
- Prueba del torniquete positiva\*
- Petequias
- Trombocitopenia
- Existencia de otro caso confirmado en la localidad contemporáneo

### **Criterios OMS de dengue hemorrágico**

Todo caso sospechoso o confirmado de dengue que presenta todos los siguientes los dos criterios clínicos más alguno sugerente de permeabilidad capilar aumentada:

Fiebre o historia de cuadro febril reciente

Manifestaciones hemorrágicas: al menos una de las siguientes:

- Prueba del torniquete positivo
- Petequias, equimosis o púrpura
- Sangrado de mucosas, tracto gastrointestinal (hematemesis o melena), sitios de punción y otros
- Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>)

Aumento de la permeabilidad capilar manifestado por uno más de los siguientes elementos:

- Aumento del hematocrito a 20% o más del valor normal o inicial para la edad, sexo y población
  - Disminución del hematocrito en un 20% o del basal después de reponer las pérdidas.
  - Derrame pleural, ascitis
  - Hipoalbuminemia.
-

## **Criterios OMS para el diagnóstico de dengue hemorrágico con shock**

Criterios anteriores más manifestaciones clínicas sugerentes de shock:

- Taquicardia y pulsos débiles
- Disminución de la presión arterial diferencial
- Hipotensión
- Signos de mala perfusión con piel fría y llene capilar enlentecido
- Alteración de conciencia con letargia, agitación, lipotimia.

## **Criterios de gravedad del DH**

Los grados III y IV corresponden a shock por dengue

La presencia de permeabilidad capilar diferencia DH grado I-II del dengue clásico.

---

**Grado I:** Cumple con los criterios de definición de caso (**permeabilidad capilar más** al menos dos de los siguientes signos: fiebre, trombocitopenia o sangrado)

**Grado II:** Lo anterior con evidencias de sangrado espontáneos o provocado

**Grado III:** La presencia de uno o más de los siguientes signos:

Shock reversible al tratamiento con volumen, evidenciado por insuficiencia circulatoria:

**a.** Pulso rápido y débil, taquicardia disminución de la presión de pulso (20 mmHg o menos o tensión arterial sistólica < 90 mmHg en los sujetos > 5 años, < 80 mmHg en niños < 5 años y < 70 mmHg en < 1 año.

**b.** Piel fría, húmeda o marmórea (llene capilar  $\geq$  a 3 seg)

**c.** Estado de conciencia: irritabilidad, somnolencia, letargia o lipotimias

**Debe haber al menos dos** de los puntos como evidencia de la insuficiencia circulatoria

**Grado IV:** Shock profundo, refractario al tratamiento convencional con cristaloides y coloides.

---

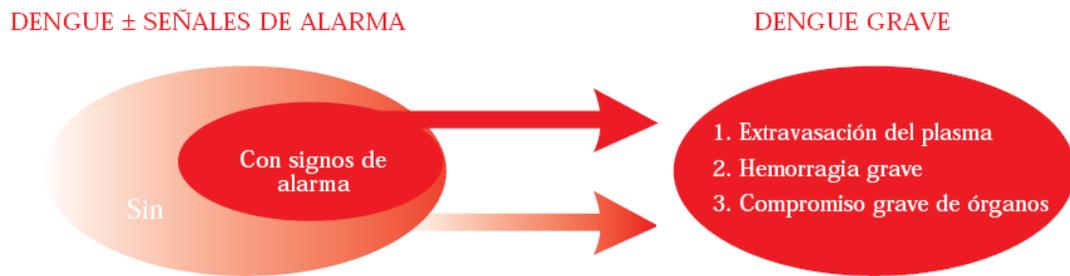
En los últimos años se han publicado artículos (Balmaseda et al., 2005; Setiati et al., 2007) que cuestionan la utilidad de esta clasificación, por considerarla rígida, demasiado dependiente de resultados de laboratorio y no inclusiva de enfermos con dengue con otras formas de gravedad, tales como la afectación particular del Sistema Nervioso Central (encefalitis), del corazón (miocarditis) o del hígado (hepatitis grave). Tampoco era útil para el manejo clínico de los enfermos. Por tal razón, el TDR/OMS (Programa de Adiestramiento e Investigación en Enfermedades Transmisibles de la Organización Mundial de la Salud) auspició un estudio internacional, llamado DENCO (Dengue Control), uno de cuyos componentes era la clínica y su objetivo principal era obtener información de un número elevado de enfermos con dengue confirmado, y encontrar una forma mejor de clasificarlos, así como identificar cuáles serían los signos de alarma que fueran útiles para mejorar el protocolo de manejo de casos de dengue. Se obtuvo información clínica de casi 2.000 enfermos con dengue confirmado, procedentes de siete países de dos continentes. (9).

El estudio concluyó que de 18 a 40% de los casos no podían ser clasificados mediante la actual Clasificación de la OMS, y más de 15% de casos con choque tampoco podían ser clasificados como casos graves de dengue, porque no cumplían con alguno de los criterios para ser considerado caso de FHD/SCD. (9)

Los hallazgos del estudio confirmaron que, utilizando una serie de parámetros clínicos, de laboratorio o ambos, se puede observar una diferencia bien definida entre el dengue grave y el no grave. Sin embargo, por razones prácticas fue conveniente dividir el gran grupo de pacientes con dengue no grave en dos subgrupos: dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma. (9).

Los grupos expertos de consenso en América Latina (Habana, Cuba, 2007), Asia Suroriental (Kuala Lumpur, Malasia, 2007), y en las oficinas principales de la OMS en Ginebra, Suiza en 2008 acordaron que: “el dengue es una sola enfermedad con presentaciones clínicas diferentes y a menudo con evolución clínica y resultados impredecibles”.

Figura 1.4 Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de gravedad



### **Criterios para el dengue con signos de alarma y sin ellos**

*Dengue probable:* vivir en áreas endémicas de dengue/viajar a ellas

Fiebre y dos o más de los siguientes criterios:

- Náuseas, vómito
- Erupción cutánea
- Molestias y dolores
- Prueba de torniquete positiva
- Leucopenia
- Cualquier signo de alarma

Dengue confirmado por laboratorio (Importante cuando no hay signos de extravasación de plasma)

*Signos de alarma:*

- Dolor abdominal intenso o abdomen doloroso a la palpación
- Vómitos persistentes
- Acumulación clínica de líquidos
- Sangrado de mucosas
- Letargia, agitación
- Hepatomegalia >2 cm
- Laboratorio: aumento del hematocrito concurrente con rápida disminución del número de plaquetas.

### **Criterios para dengue grave**

Extravasación grave de plasma que conduce a:

- Choque (SCD)
- Acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria

Sangrado intenso según la evaluación del médico tratante

Compromiso orgánico grave:

- Hígado: AST o ALT 1000
- Sistema nervioso central: Alteración de la conciencia
- Corazón y otros órganos

Estos criterios de severidad tuvieron 95% de sensibilidad y 97% de especificidad

## **Diagnóstico de laboratorio de dengue**

### **1. Detección de IgM por técnica de ELISA**

Tiene un 90% de seropositividad al sexto día de síntomas, si se toma al inicio es negativa y se mantiene positiva por 60 días, puede haber reacciones cruzadas con otros flavivirus.

Se requiere una muestra de sangre (3-5 ml) en tubo sin anticoagulante (tapa roja o azul). El suero extraído debe ser almacenado en un criotubo congelado, se envía en frío en termo o caja aislante con unidades refrigerantes al centro nacional de diagnóstico.

#### ***Interpretación de resultados***

La presencia de IgM evidencia infección aguda si la muestra fue obtenida posterior al 6° día de evolución de la enfermedad, que es el tiempo más corto requerido para la producción de IgM anti virus dengue.

La presencia de IgM antes del sexto día, probablemente representa una infección anterior, o sea, adquirida tres o más meses antes.

Una sola prueba no reactiva de IgM tomada después del sexto día descarta la infección por dengue.

La seroconversión (es decir un aumento de 4 veces los títulos de anticuerpos totales o de IgM) confirma la infección activa por dengue.

### **2. Aislamiento viral:**

Se realiza en cultivos celulares *Aedes albopictus*, requiere una semana de incubación y su sensibilidad es de 50%. El diagnóstico se realiza por anticuerpos policlonales y la determinación del serotipo con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína.

### **3. Reacción de polimerasa en cadena (TR-RPC)**

Tiene su máxima sensibilidad los tres primeros días de enfermedad, lo que permite un diagnóstico precoz. Se requiere una muestra de sangre en tubo con EDTA (tapa lila). Se reservará este examen para los casos con antecedentes de dengue previo o en caso de que el curso de la epidemia presente un rebrote.

Una vez que se ha reconocido la presencia de un brote, se deben tomar muestras precoces, es decir, con no más de 3 días de evolución, para poder aislar la cepa y tipificarla, usando anticuerpos monoclonales específicos para los 4 serotipos de dengue, o mediante la técnica RT-PCR que también permite diferenciar cual es el serotipo responsable del brote. (9)

Se dispone de la posibilidad del cultivo y aislamiento de virus dengue a partir de la sangre de los pacientes durante la etapa febril, que es hasta la fecha la regla de oro para el diagnóstico específico. Las pruebas de laboratorio para identificar antígenos virales, en particular para identificar alguna de las proteínas no estructurales del virus dengue ya existen (determinación de antígenos NS1). Son especialmente útiles en los primeros cuatro días de la etapa febril de la enfermedad (9).

El estudio del paciente debe completarse de acuerdo a: las posibilidades del lugar y el tipo de atención que esté recibiendo, sea ambulatoria o con hospitalización; en este segundo caso puede incluir la realización de coagulograma completo, eritrosedimentación, proteínas totales, ionograma, gasometría, urea, creatinina, transaminasas, etc. (9)

Los estudios radiológicos de tórax y la ecografía abdominal son muy útiles en el dengue, así como el electrocardiograma y el ecocardiograma si se considera una posible afectación miocárdica. Con este último se puede identificar un derrame pericárdico, pero también algo más importante: una contractilidad miocárdica disminuida que sea expresión de miocarditis por dengue. En la última década, la utilización de estudios ecográficos ha permitido la identificación temprana de ascitis, derrame pleural y pericárdico, así como el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar por edema, los cuales son signos de extravasación de líquidos, así como el diagnóstico de acúmulos de líquido en las áreas peri renales, que han sido asociadas al choque por dengue y que no tienen otra explicación que la propia fuga capilar, en esta ocasión hacia el espacio retroperitoneal. (9)

Para el diagnóstico diferencial el médico en determinados casos puede requerir del hemocultivo, la gota gruesa, estudio del líquido cefalorraquídeo (citoquímico y bacteriológico) y otras pruebas más específicas. (9)

### **Criterios de laboratorio para la confirmación del diagnóstico (WHO, 1997)**

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico son los siguientes (debe estar presente por lo menos uno de ellos):

- Aislamiento del virus del dengue del suero, el plasma, los leucocitos o las muestras de autopsia.

- Comprobación de un aumento al cuádruplo de los títulos recíprocos de anticuerpos IgG o IgM contra uno o varios antígenos del virus del dengue en muestras séricas pareadas.
- Demostración del antígeno del virus del dengue en tejidos de autopsia mediante pruebas de inmuno química o inmuno fluorescencia o en muestras séricas mediante técnicas de inmuno ensayo.
- Detección de secuencias genómicas víricas en el tejido de la autopsia, el suero o las muestras de líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (9).

## **Tratamiento**

El tratamiento es de soporte. La fiebre se controla con paracetamol. No deben administrarse esteroides antiinflamatorios debido a sus propiedades anticoagulantes y el riesgo de El síndrome de Reye en los niños. (7)

El reconocimiento temprano y el tratamiento disminuye la morbilidad y la mortalidad. El inicio del tratamiento con la ingesta adecuada de líquidos y el reposo en cama es importante. Los pacientes no son admitidos en el hospital ni reciben líquidos por vía intravenosa, a menos que se presenten con vómitos intensos, deshidratación, sangrado, alteración del estado mental, deterioro clínico, o las pruebas de dengue hemorrágico o DSS. Los pacientes con DH y los que están en estado de shock deben tratarse de una unidad de cuidados intensivos (7).

### **1. Tratamiento del dengue clásico y del dengue hemorrágico sin shock**

- Manejo ambulatorio en casos leves
- Ingestión de líquidos por vía oral, fraccionada y frecuente. Se usan soluciones de rehidratación oral para reposición de electrolitos.
- Uso de antipiréticos de preferencia paracetamol, no usar aspirina ni AINE por riesgo de hemorragia y acidosis
- Realizar prueba del torniquete y tomar hemograma
- Control médico cada 24 horas hasta 24- 48 horas de la desaparición de la fiebre
- Instruir a los padres o la familia a consultar en forma urgente si hay sangramientos o signos de shock.
- Uso de mosquitero en casos sospechosos, durante los 3 primeros días de fiebre.

### **b. Tratamiento del dengue hemorrágico**

- Manejo hospitalizado o en sala de observación
- Hidratación endovenosa con soluciones salinas, fisiológicas o ringer lactato
- Control con Hcto, Hb cada 2-12 horas. Si el Hcto es > al 20% del valor basal usar soluciones isotónicas.
- PCR (proteína C reactiva), si está disponible para diagnóstico diferencial con infecciones bacterianas
- Recuento de plaquetas cada 24 horas.
- Radiografía de tórax
- No administrar líquidos por más de 48 horas de compensado el shock para evitar hipervolemia, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca.

### **C. Tratamiento del dengue hemorrágico con shock**

El shock es una urgencia médica. La medida más importante de tratamiento es la reposición y mantenimiento del volumen de líquidos. Es indispensable la administración intravenosa inmediata de líquidos para aumentar el volumen plasmático como en todo shock hipovolémico:

- Reposición inmediata de la pérdida de plasma
  - Comenzar la administración intravenosa de líquidos como Ringer lactato o suero fisiológico 20 ml/ Kg de peso corporal, hasta lograr estabilidad hemodinámica, la que debe conseguirse en el menor tiempo posible
  - Si el shock persiste después del volumen inicial, usar coloidales o expansores del plasma, en dosis de 10-20 ml/Kg.
  - Cuando exista un shock refractario a volumen, que no mejora después del uso de volumen y expansores, con disminución del hematocrito, se debe sospechar una hemorragia interna grave, por lo que se debe transfundir GR 10 cc/Kg y en algunos casos sangre total.
  - Cuando se aprecie una mejoría evidente de los signos vitales, se reducirá la infusión intravenosa; posteriormente, se ajustará según los valores del hematocrito y los signos vitales.
  - En general, no hay necesidad de administrar volumen por más de 48 horas una vez superado el shock. Debe tenerse en cuenta que se produce una reabsorción del plasma extravasado y puede causar hipervolemia, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca.
  - El aporte de oxígeno puede ser necesario como parte del manejo del shock.
- (10)

## **Complicaciones**

Las complicaciones graves del dengue incluyen la disfunción del hígado, la encefalitis, miocardiopatía (normalmente reversible), pancreatitis, colecistitis alitiásica, neuropatía periférica, y la insuficiencia renal aguda. La afectación hepática es una de las manifestaciones gastrointestinales más importantes, especialmente con la infección por DEN-3 y los serotipos DEN-4 y puede presentarse como hepatitis aguda con valores elevados de enzimas hepáticas (siendo más significativa la elevación de aspartato aminotransferasa que de alanina aminotransferasa e ictericia importante), alteración del estado mental, convulsiones, y la hipoglucemia severa. Los valores de transaminasas son más altos en el día 9 de enfermedad y se normalizan en un plazo de 3 semanas. Las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) se atribuyen a varios factores, incluyendo la invasión viral directa del sistema nervioso central, insuficiencia hepática, alteraciones electrolíticas, y edema cerebral. Algunas series de casos han reportado una alta Tasa de mortalidad (hasta un 20%) en los niños que desarrollan encefalopatía. (7)

## **DISEÑO METODOLOGICO**

**Tipo de estudio:** corte transversal.

**Lugar del estudio:** se realizo en el Hospital Manuel de Jesús Rivera, en la ciudad de Managua-Nicaragua. Este es el hospital de Referencia Nacional para la atención pediátrica, el cual tiene una capacidad para 360 camas, consta de dos servicios de emergencias, consulta externa para todas las subespecialidades que se atienden, hay tres salas de cuidados intensivos y el servicio de Infectología que cuenta con sala de hospitalización con capacidad para 24 pacientes donde se cuenta con dos pediatras Infectologa y un pediatra de planta, con 5 enfermeras para los pacientes con dengue y una enfermera para el área de consulta externa donde se les da seguimiento a los pacientes.

**Periodo del estudio:** el estudio comprendió el periodo entre agosto del 2005 y Enero del 2010.

**Población de estudio:** conformada por 493 niños entre las edades 6 meses y los 14 años quienes fueron diagnosticados con dengue a través de pruebas de laboratorio e identificado su serotipo.

**Muestra:** Igual a la población de estudio.

### **Criterios de inclusión:**

Niños entre las edades de 6 meses y 14 años.

Ingresados en el Hospital Manuel de Jesús Rivera con diagnostico de dengue.

Ingresados en el periodo de estudio.

Pacientes confirmados para dengue a través de pruebas de laboratorio.

### **Criterios de exclusión:**

Los pacientes que no se les logró identificar el serotipo del dengue.

**Fuente, recolección y procesamiento de la información.** La fuente de información fue de tipo secundaria, obtenida de los registros de estudio hospitalario prospectivo de clasificación, manejo y diagnóstico de casos de dengue en Nicaragua.

La información para este estudio fue obtenida a través de una consulta generada en el programa Access de Microsoft office 2003. Se escogieron las variables de interés para este estudio, tales como; edad, sexo, serotipo, manifestaciones clínicas, hallazgos ultrasonográficos y la clasificación de severidad de los pacientes.

Posteriormente esa información fue introducida en el programa estadístico Intercooled Stata 9.0 para su posterior análisis.

**Cruce de variables:**

1. Sexo/ serotipos
2. Edad/serotipos
3. Cefalea/serotipos
4. Dolor retroocular/serotipos
5. Malestar general/serotipos
6. Dolor abdominal/serotipos
7. Dificultad respiratoria/serotipos
8. Sensibilidad abdominal/serotipos
9. Hepatomegalia/serotipos
10. Esplenomegalia/serotipos
11. Edema/serotipos
12. Exantema/rash/serotipos
13. Rubor facial/serotipos
14. Sangrado/serotipos
15. Petequias/serotipos
16. Epistaxis/serotipos
17. Gingivorragias/serotipos
18. Hemorragia de mucosas/serotipos
19. Prueba de torniquete positiva/serotipos
20. Ascitis/serotipos
21. Derrame pleural/serotipos
22. Engrosamiento de pared vesicular/serotipos

- 23. Plaquetopenia < 100 mil/serotipos
- 24. Leucopenia/serotipos
- 25. Hipotensión/serotipos
- 26. Estrechamiento de presión arterial/serotipos
- 27. Mal llenado capilar/serotipos
- 28. Frialdad distal/serotipos

**Plan de análisis:** Los datos de estudio se presentaron comparando cada variable según los serotipos del dengue. Las variables de tipo categóricas fueron expresadas en números relativos y absolutos. La variable edad tuvo una distribución no normal en la población de estudio, por lo que fue expresada a través medida de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartílico).

Para determinar si hubo diferencia significativa de las variables categóricas según serotipo se utilizó la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario (valor esperado menor de 5 de la frecuencia del evento) con su respectivo valor de p. Para comparar si hubo diferencia del valor de la mediana de la edad según serotipo se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y su respectivo valor de p.

Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue menor de 0.05. Se trabajó con un nivel de confianza del 95%. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico intercooled Stata (Stata corp.) versión 9.

### OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor/escala</b>	<b>Tipo de variable</b>
Sexo	Diferencia física o constitutiva de hombres o mujeres	Base de datos	Femenino Masculino	Categórica nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el ingreso al Hospital.	Base de datos	Número en años	Cuantitativa continua
Serotipo	Es un tipo de microorganismo infeccioso clasificado según los antígenos que presentan en su superficie celular.	Base de datos	Denv-1 Denv-2 Denv-3	Categórica nominal
Cefalea	Dolor y molestia localizada en cualquier parte de la cabeza.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Dolor retro ocular	Dolor referido en la zona posterior del globo ocular.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Malestar general	Sensación de molestia, enfermedad o falta de bienestar generalizado.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Dolor abdominal	Experiencia sensorial y emocional desagradable localizada en el área abdominal (entre el tórax y la ingle).	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Dificultad respiratoria	Sensación de dificultad o incomodidad al respirar o la sensación de no estar recibiendo suficiente aire.	Base de datos	Si No	Categórica nominal

Sensibilidad abdominal	Dolor que se siente al aplicar presión en un parte específica del abdomen.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Hepatomegalia	Es el aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Esplenomegalia	Es el agrandamiento del bazo más allá del tamaño normal.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Edema	Hinchazón blanda de una parte del cuerpo producida por acumulación de líquido.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Exantema/rash	Erupción o mancha cutánea rojiza de la piel o de las mucosas.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Rubor facial	Es un enrojecimiento de la piel de la cara.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Sangrado	Es la salida de sangre fuera de su normal continente que es el sistema cardiovascular.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Petequias	Lesiones pequeñas de color rojo, formadas por extravasación de un número pequeño de eritrocitos cuando se daña un capilar o se alteran las plaquetas.	Base de datos	Si No	Categórica nominal

Epistaxis	Es la salida de sangre al exterior por vía anterior o posterior, siendo su origen endonasal, retronasal o extranasal.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Gingivorragia	Es una hemorragia espontánea que se produce en las encías.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Hemorragia de mucosas	Salida de sangre a través de las mucosas en cualquier parte del cuerpo.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Prueba de torniquete positiva	Es un método de diagnóstico clínico que se utiliza para determinar tendencia a la hemorragia. Es positiva cuando luego de aplicarla se observan más de 20 petequias/pulgada <sup>2</sup> de piel.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Ascitis	Es la presencia de líquido seroso en el espacio que existe entre el revestimiento membranoso del abdomen y los órganos abdominales (la cavidad peritoneal).	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Derrame pleural	Es una acumulación patológica de líquido en el espacio pleural.	Base de datos	Si No	Categórica nominal

Engrosamiento de pared vesicular	Grosor de más de 3 mm, por ultra sonografía.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Plaquetopenia <100 mil	Conteo de plaquetas < 100,000 mm <sup>3</sup>	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Leucopenia	Es la disminución del número de leucocitos totales por debajo de 4.000 - 4.500/mm <sup>3</sup>	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Hipotensión	Es el estado de la presión arterial sistólica y diastólica por debajo de lo normal.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Estrechamiento de presión arterial	Diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica <20mmHg.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Mal llenado capilar	Tiempo de llenado capilar >2 segundos.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Frialdad distal	Frialdad de manos y pies percibida al tacto.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Clasificación de severidad de OMS	Criterios estandarizados por OMS para clasificar la enfermedad por dengue según severidad del cuadro.	Base de datos	Si No	Categórica nominal
Respuesta inmune	Es la forma como el cuerpo reconoce y se defiende a sí mismo contra bacterias, virus y sustancias que parecen extrañas y dañinas.	Base de datos	Primaria Secundaria	Categórica nominal

**Consideraciones éticas.** El presente estudio se realizó con fines docentes y no con fines de lucro. Se respetó la confidencialidad de los pacientes. Se contó con la aprobación del jefe de servicio de Infectología y coordinadora del estudio clínico de dengue para la obtención de los datos.

## RESULTADOS

**Resultados generales.** Se estudiaron un total de 493 niños entre las edades de 6 meses a 14 años, los cuales ingresaron al HIMJR en el periodo de Agosto 2005 – Enero 2010. El dengue-3 se encontró en 287 pacientes, dengue-2 en 161 pacientes y el dengue-1 en 45 pacientes. No se observó diferencia entre los pacientes en cuanto al sexo según los serotipos del dengue ( $p=0.948$ ). La mediana de edad de los pacientes fue de 8.9 años (RI 5.2 – 11.4) para DEN-1, 9.5 años (RI 5.8 – 12.5) para DEN-2 y 7.7 años (4.3 – 9.9) para DEN-3, siendo estas diferencias significativas (Kruskal-Wallis = 20.987,  $gl = 2$ ,  $p = 0.0001$ ) (Ver tabla 1)

**Signos y síntomas.** Se observó que la cefalea fue más frecuente (80%) en los pacientes con dengue-2 en comparación a pacientes con dengue-1 (67%) y dengue-3 (68%), siendo esta diferencia significativa ( $p = 0.026$ ). El dolor retro ocular se asoció de manera significativa ( $p= 0.013$ ) a los pacientes con dengue-1 (49%) en comparación a los pacientes con dengue-2 (46%) y dengue-3 (33%). Los síntomas de malestar general y dolor abdominal no se asociaron a un serotipo de manera específica ( $p > 0.05$ ). (Ver tabla 2)

Se determinó que la presencia de sensibilidad abdominal (15%) y hepatomegalia mayor de 2cm (43%) se asoció más ( $p < 0.05$ ) a los pacientes infectados con dengue-2 que en los pacientes con serotipos dengue-1 y dengue-3. El edema (47%) y exantema (100%) fueron signos predominantes de forma significativa ( $p < 0.05$ ) en pacientes afectados por dengue-1. El rubor facial se asoció más ( $p < 0.05$ ) a los pacientes afectados por dengue-3. La esplenomegalia y la dificultad respiratoria no mostraron una asociación significativa ( $p > 0.05$ ) a algún serotipo. (Ver Tabla 3)

Las manifestaciones hemorrágicas no se asociaron a un serotipo en particular de manera significativa ( $p > 0.05$ ), siendo la presencia de petequias y la prueba de torniquete positiva las más frecuentes en los 3 serotipos. (Ver Tabla 4)

**Estudio ultrasonográfico.** Los hallazgos ultrasonográficos como hepatomegalia y esplenomegalia no mostraron asociación significativas según el serotipo aislado ( $p > 0.05$ ). Sin embargo la ascitis (52%), derrame pleural (34%) y engrosamiento de la pared vesicular (54%) se presentaron con más frecuencia ( $p > 0.05$ ) en los pacientes con dengue-2 en comparación a los serotipos dengue-1 y dengue-3. (Ver Tabla 5)

**Laboratorio.** La presencia de plaquetopenia  $< 100,000$  células por  $mm^3$  fue más frecuente (64%) en los pacientes con dengue-2 en comparación a los pacientes con serotipo dengue-1 y dengue-3, pero la leucopenia fue más frecuente en los pacientes con dengue-1 (89%) y en los pacientes con dengue-3 (86%). El dengue-2 presentó una proporción menor de leucopenia ( $< 4000$  por  $mm^3$ ). Estas diferencias observadas fueron significativas ( $p < 0.01$ ). (Tabla 6).

**Clasificación de severidad y manifestaciones de severidad.** Según la clasificación de OMS encontramos que el dengue clásico o fiebre del dengue (FD) se presentó con mayor frecuencia en niños afectados por los serotipos *denv-1* (80%) y *denv-3* ( $p=0.000$ ), en relación con *denv-2*. Las formas graves de la enfermedad como el dengue hemorrágico (FHD) (29%) y el síndrome de shock por dengue (SSD) (22%) fueron más asociados a los pacientes afectados por *denv-2* ( $p=0.000$ ) en comparación con *denv-1* y *denv-3*.

De acuerdo a la nueva clasificación de OMS, ningún serotipo mostró una asociación significativa ( $p=0.201$ ) a una de las formas clínicas de la enfermedad, es decir que según la nueva clasificación ningún serotipo es más severo que el otro. (Ver Tabla 7)

Dentro de las manifestaciones de severidad se observaron con mayor frecuencia de manera significativa ( $p<0.05$ ) en el serotipo *denv-2*; hipotensión para la edad (17%) y estrechamiento de la presión arterial (35%). Los datos de trastornos circulatorios periféricos como el mal llenado capilar (42%) y la frialdad distal (58%) no mostraron asociación ( $p>0.05$ ) a ninguno de los serotipos en particular. (Tabla 8)

**Respuesta inmune.** La respuesta inmune se logró determinar en el 96% (474 pacientes) de los casos. Se observó que la respuesta inmune secundaria (es decir, aquellos pacientes en los cuales ya han presentado dengue en más de una ocasión) se presentó con mayor frecuencia en los pacientes con *denv-2* (85%), en tanto la respuesta inmune primaria se observó más en los pacientes con *denv-1* (57%) y en los pacientes con *denv-3* (54%). Estas diferencias observadas de proporciones de casos entre respuesta inmune y serotipos fue significativa ( $p=0.000$ ). (Tabla 9).

## **DISCUSION**

En contraste con el suroeste asiático, donde el dengue es hiperendémico y todos los serotipos circulan durante el mismo periodo de tiempo, en los países de América Latina tiende a predominar un solo serotipo de dengue en cada periodo de tiempo. En Nicaragua en el año 2003 predominó el serotipo denv-1, luego desde 2005 a 2007 predominó el denv-2 y a partir del 2008 ha predominado el serotipo denv-3. Esto ha permitido hacer una caracterización de la enfermedad y su comportamiento de acuerdo al serotipo que predominó en cada periodo de tiempo.

En este trabajo se evaluaron cuatro años consecutivos en los cuales circularon los serotipos 1,2 y 3, el serotipo que predominó fue el denv-3, sin embargo el que mostró mayor sintomatología fue DENV-2, se asoció con mayor frecuencia a cefalea y dolor retro ocular y dolor abdominal en comparación con DENV-1 y DENV-3. Esto ya había sido señalado antes por Laurentt y cols. Quienes además establecieron que la enfermedad secundaria por DENV-2 se expresa con mayor frecuencia de forma grave.<sup>13</sup>

Al igual que el estudio realizado por Balmaceda y col.<sup>10</sup>, encontramos que el DENV-2 se asoció a formas severas de la enfermedad en comparación con DENV-1 y DENV-3, sin embargo aunque en estudios anteriores se ha descrito que DENV-1 se asocia más a datos de fuga capilar, en nuestro estudio fue DENV-2 quien presentó una mayor asociación a estos signos tanto por clínica como por ultrasonografía; así mismo DENV-2 se asoció más a datos de shock (hipotensión, estrechamiento de la presión arterial) como ya se ha descrito en trabajos previos, sin embargo no mostró asociación con las manifestaciones hemorrágicas y datos de fragilidad capilar como la prueba de torniquete y presencia de petequias como describió antes Balmaceda y cols. Estos datos difieren del estudio de Pereira y cols, en Brazil, quienes mostraron que del DENV-3 es el serotipo que más se asoció a severidad durante la epidemia 2000-2001<sup>12</sup>.

Vaughn y cols.<sup>14</sup>, mostraron que DENV-2 se asociaba a un mayor índice de efusión pleural y manifestaciones hemorrágicas durante la infección secundaria, en comparación con DENV-1, DENV-3 y DENV-4, esto fue descrito de la misma forma por Balmaceda y cols. En nuestro trabajo se puede confirmar ese dato con la diferencia de que en nuestros pacientes las manifestaciones hemorrágicas no fueron de mayor importancia, pero si presentaron otros datos de severidad, como la fuga plasmática y los signos de shock, esto ya había sido descrito así por Wichmann y cols<sup>1</sup> durante la epidemia de 2001 en Tailandia, esto se debe probablemente a características propias del virus y la respuesta inmune que provoca en seres humanos.

En este trabajo encontramos diferencias significativas entre dengue-2 y los otros dos serotipos según la clasificación tradicional de OMS, mostrándose el dengue-2 como el serotipo que presenta las formas más graves de la enfermedad, sin embargo este dato no fue así al relacionarlo con la nueva clasificación propuesta por Balmaceda y cols. Esto se debe a que la nueva clasificación tiene una sensibilidad mayor para la detección de enfermedad severa basándose sobre todo en datos clínicos en comparación con la clasificación anterior, así observamos que hubo más niños con enfermedad severa según la nueva clasificación en los tres serotipos, de forma que no hubo diferencias entre ellos.

## **CONCLUSIONES**

1. La distribución de los pacientes en cuanto a edad y sexo según serotipo no mostro diferencia entre ellos.
2. El serotipo denv-1 se presento con más frecuencia con signos de fragilidad capilar, denv-2 se asocio a mayor sintomatología general, datos de fuga plasmática, plaquetopenia y shock y denv-3 se asocio a manifestaciones clínicas inespecíficas y leucopenia.
3. El denv-2 se asocio mas a respuesta inmune secundaria en comparación con los demás serotipos y según la clasificación de OMS, el denv-2 cursa con enfermedad más grave que los otros serotipos.
4. Según la nueva clasificación, todos los serotipos pueden presentar datos de severidad, lo que se debe a la alta sensibilidad de esta clasificación para la detección de casos severos en comparación con la clasificación anterior.

## **RECOMENDACIONES**

1. Con los datos obtenidos se hace necesario capacitar a los médicos tratantes acerca del conocimiento de las diferencias en el comportamiento clínico del virus del dengue y sus serotipos, de esta forma podrá prever la posible evolución del paciente conociendo el serotipo predominante en cada periodo.
2. De la misma manera el epidemiólogo deberá conocer estas diferencias con el fin de interpretar y prever el comportamiento del virus de la temporada y el impacto que este puede alcanzar en un periodo determinado.
3. Aun es motivo de gran discusión la razón por la cual existen estas diferencias entre los serotipos, se ha considerado que la respuesta inmune es determinante, por lo que el conocimiento planteado en este trabajo abre las puertas a investigaciones más amplias sobre el tema.

## REFERENCIAS

1. Wichmann Ole, Hongsiriwon Suchat et al. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Tropical Medicine and International Health*. september 2004; volume 9 no 9 pp 1022–1029.
2. Endy Timothy P., Nisalak Ananda, et al. Spatial and Temporal Circulation of Dengue Virus Serotypes: A Prospective Study of Primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 156, No. 1, 2002.
3. Harris Eva, Videira Elsa Y Col. Clinical, Epidemiologic, And Virologic Features Of Dengue In The 1998 Epidemic In Nicaragua. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 63(1, 2), 2000, pp. 5–11.
4. Guzmán María G and Kourí Gustavo. Dengue: an update. *The Lancet Infectious Diseases* Vol 2 January 2002.
5. Hammond Samantha Nadia, Balmaseda Angel Y Col. Differences In Dengue Severity In Infants, Children, And Adults In A 3-Year Hospital-Based Study In Nicaragua. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 73(6), 2005, Pp. 1063–1070.
6. Halstead Scott B.. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? Informe especial. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 20(6), 2006.
7. Ministerio de salud. Protocolo para el manejo hospitalario del Dengue en niños/as y adolescentes., Managua, Nicaragua. Agosto. 2008.
8. Torre Cantú Rodolfo, Villarreal Anaya Américo y col. Aspectos clínicos y comportamiento inmunológico del paciente con fiebre por dengue en Tamaulipas. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*. Vol. 8, No. 1. Enero-Abril 2007. Págs. 15-19.
9. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz. Bolivia. OPS/OMS. 2010.
10. Balmaseda Angel, Hammond Samantha N. Y Col. Serotype-Specific Differences In Clinical Manifestations Of Dengue. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 74(3), 2006, pp. 449–456.
11. Barreto Dos Santos, Pereira Flavia Marize Y Col. Analysis Of Recombinant Dengue Virus Polypeptides For Dengue Diagnosis And Evaluation Of The Humoral Immune Response. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 71(2), 2004, Pp. 144–152.
12. Pereira Passos, Maila Neves y cols. Clinical differences observed in patients with dengue caused by different serotypes in the epidemic of 2001/2002, occurred in Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37(4)293-295, jul-ago, 2004.
13. Laurent Thomas, y cols. Influence of the Dengue Serotype, Previous Dengue Infection, and Plasma Viral Load on Clinical Presentation and Outcome During

- a Dengue-2 and Dengue-4 Co-Epidemic. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 78(6), 2008, pp. 990–998.
14. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Endy T, Raengsakulrach B, Rothman AL, Ennis FA, Nisalak A, 2000. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 181: 2–9.
  15. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, Tovar D, Nisalak A, Ramos C, Boshell J, de Mesa MT, Nogueira RM, da Rosa AT, 1997. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 230: 244–251.

# ANEXOS

**Tabla 1. Características generales según serotipos. HIMJR. Agosto 2005- Enero 2010.**

Características Generales	Serotipos			Valor de p	
	Denv-1	Denv-2	Denv-3		
Sexo					
	Femenino	23 (51)	79 (49)	145 (51)	0.948 <sup>§</sup>
	Masculino	22 (49)	82 (51)	142 (49)	
Edad (mediana)	8.9 (5.2 – 11.4)	9.5 (5.8 – 12.5)	7.7 (4.3 – 9.9)	0.0001 <sup>¥</sup>	

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

¥ Se reporta valor de p de prueba de Kruskal-Wallis

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

**Tabla 2. Síntomas en niños con edad ≥ 2 años según serotipos. HIMJR. Agosto 2005- Enero 2010.**

Síntomas en niños ≥ 2 años	Serotipos			Valor de p <sup>§</sup>
	Denv-1 N = 39	Denv-2 N = 151	Denv-3 N = 262	
Cefalea	26 (67)	121 (80)	179 (68)	0.026
Dolor retroocular	19 (49)	70 (46)	87 (33)	0.013
Malestar general	17 (44)	79 (52)	114 (44)	0.209
Dolor abdominal	26 (67)	117 (77)	178 (68)	0.099

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

**Tabla 3. Signos clínicos según serotipo. HIMJR. Agosto 2005-Enero 2010.**

Signos clínicos	Serotipos			Valor de p <sup>§</sup>
	Denv-1 N = 45	Denv-2 N = 161	Denv-3 N = 287	
Dificultad respiratoria	18 (40)	78 (48)	117 (41)	0.261
Sensibilidad abdominal	2 (4)	25 (16)	22 (8)	0.016 <sup>¥</sup>
Hepatomegalia > 2cm	13 (29)	69 (43)	74 (26)	0.001
Esplenomegalia	0	7 (4)	13 (5)	0.446 <sup>¥</sup>
Edema	17 (47)	40 (32)	78 (27)	0.040
Exantema/rash	45 (100)	141 (88)	270 (94)	0.005
Rubor facial	26 (58)	64 (40)	196 (68)	0.000

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

¥ Se reporta valor de p de prueba exacta de Fisher.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

**Tabla 4. Manifestaciones hemorrágicas según serotipo. HIMJR. Agosto 2005- Enero 2010.**

Manifestaciones hemorrágicas	Serotipos			Valor de p <sup>§</sup>
	Denv-1 N = 45	Denv-2 N = 161	Denv-3 N = 287	
Sangrado de cualquier tipo	35 (78)	126 (78)	238 (83)	0.419
Petequias	28 (62)	104 (65)	178 (62)	0.860
Epistaxis	1 (2)	10 (6)	23 (8)	0.387 <sup>¥</sup>
Gingivorragia	0	6 (4)	3 (1)	0.110 <sup>¥</sup>
Hemorragia de mucosas	4 (9)	36 (22)	50 (17)	0.103
Prueba de torniquete positiva	21 (47)	80 (50)	159 (55)	0.353

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

¥ Se reporta valor de p de prueba exacta de Fisher.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

**Tabla 5. Hallazgos ultra sonográficos según serotipo. HIMJR. Agosto 2005- Enero 2010.**

Hallazgos ultra sonográficos	Serotipos			Valor de p <sup>§</sup>
	Denv-1 N = 45	Denv-2 N = 161	Denv-3 N = 287	
Hepatomegalia	36 (80)	135 (84)	242 (84)	0.765
Esplenomegalia	5 (11)	28 (17)	45 (16)	0.623 <sup>¥</sup>
Ascitis	13 (29)	83 (52)	69 (24)	0.000
Derrame pleural	3 (7)	55 (34)	11 (4)	0.000 <sup>¥</sup>
Engrosamiento de pared vesicular	11 (24)	87 (54)	55 (19)	0.000

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

¥ Se reporta valor de p de prueba exacta de Fisher.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

**Tabla 6. Datos de laboratorio según serotipo. HIMJR. Agosto 2005 – Enero 2010.**

Datos de laboratorio	Serotipos			Valor de p <sup>§</sup>
	Denv-1 N = 45	Denv-2 N = 161	Denv-3 N = 287	
Plaquetopenia <100 mil x mm <sup>3</sup>	15 (33)	103 (64)	97 (34)	0.000
Leucopenia < 4 mil x mm <sup>3</sup>	40 (89)	119 (74)	248 (86)	0.003

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue

**Tabla 7. Clasificación de OMS según serotipo. HIMJR. Agosto 2005- Enero 2010.**

Clasificación de severidad de OMS	Serotipos			Valor de p
	Denv-1 N = 45	Denv-2 N = 161	Denv-3 N = 287	
Tradicional <sup>†</sup>				
FD	36 (80)	80 (50)	229 (80)	0.000 <sup>‡</sup>
FHD	6 (13)	46 (29)	49 (17)	
SSD	3 (7)	35 (22)	9 (3)	
Nueva				
Sin datos de alarma	5 (11)	18 (11)	42 (15)	0.201 <sup>§</sup>
Con datos de alarma	15 (33)	59 (37)	116 (40)	
Severo	25 (56)	84 (52)	129 (45)	

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

‡ Se reporta valor de p de prueba exacta de Fisher.

† FD, fiebre del dengue; FHD, fiebre hemorrágica del dengue; SSD, síndrome de shock por dengue.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

**Tabla 8. Manifestaciones de severidad según serotipo. HIMJR. Agosto 2005-Enero 2010.**

Manifestaciones de severidad o datos de alarma	Serotipos			Valor de p <sup>§</sup>
	Denv-1 N = 45	Denv-2 N = 161	Denv-3 N = 287	
Hipotensión para la edad	5 (11)	28 (17)	24 (8)	0.017 <sup>‡</sup>
Estrechamiento de presión arterial	12 (27)	57 (35)	40 (14)	0.000
Mal llenado capilar	19 (42.22)	54 (34)	96 (33)	0.500
Frialdad distal	26 (57.78)	70 (43)	126 (44)	0.196

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

‡ Se reporta valor de p de prueba exacta de Fisher.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

**Tabla 9. Respuesta inmune según serotipo. HIMJR. Agosto 2005-Enero 2010.**

Manifestaciones de severidad o datos de alarma	Serotipos			Valor de p <sup>§</sup>
	Denv-1 N = 44	Denv-2 N = 153	Denv-3 N = 277	
Primario	25 (57)	23 (15)	149 (54)	0.000
Secundario	19 (43)	130 (85)	128 (46)	

§ Se reporta valor de p de prueba de chi cuadrado.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.