

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**



TEMA MONOGRAFICO

DIFERENCIAS DE LOS PARAMETROS DEL LABORATORIO Y DE HALLAZGOS ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON DENGUE VS PACIENTES CON OTRA ENFERMEDAD FEBRIL DEL HOSPITAL "INFANTIL MANUEL DE JESUS RIVERA" *La Mascota* "EN EL PERIODO DE AGOSTO DEL 2005 A ENERO DEL 2010.

Autor: Dra. Anaishelle Rodríguez Estrada

Tutor: Dr. Federico Narváez

Asesor Metodológico: Dr. Gamaliel Gutiérrez

Managua 28 de junio 2011.

RESUMEN

Objetivo: Conocer las diferencias de los parámetros de laboratorio y de hallazgos ultrasonograficos en pacientes pediátricos con dengue vs pacientes con otra enfermedad febril del HIMJR durante el período 2005-2010. **Material y Método:** estudio longitudinal prospectivo. La población de estudio estuvo conformada por 872 pacientes que cumplieron la definición de caso para dengue. Un total de 544 pacientes resultaron positivos para dengue a través de pruebas de laboratorio y 328 negativos para dicha patología, el estudio se llevó a cabo en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. El período de estudio fue de agosto del 2005 a enero del 2010. **Resultados:** De toda la población en estudio la edad varió entre los 6 meses y 14 años, con un promedio de 8 años ($DE \pm 3.8$), siendo el grupo de 5 a 9 años el más frecuente (40.6%) en los pacientes positivos y con un promedio de 7 años ($DE \pm 4.3$) en los pacientes con otra enfermedad febril (OEF). el sexo se distribuyo de manera uniforme en pacientes con dengue, y en pacientes con OEF predomino el sexo masculino, durante el periodo en estudio se encontraron los 4 serotipos predominando *denv-3* (58.1% de casos), seguido por el *denv-2* (32.6%), en cuanto a la temperatura en pacientes con Otra Enfermedad Febril el descenso es más marcado que en los pacientes con dengue, el Hematocrito tiende a elevarse en pacientes con dengue, en cambio pacientes con OEF sus valores disminuyeron significativamente. Se observan diferencias significativas ($p < 0.05$) en los días 2do y del 4to al 8vo día de la enfermedad, existen datos de leucopenia en pacientes con dengue donde se observo que sus valores disminuyen en comparación a los pacientes con OEF, los valores de las plaquetas disminuyeron significativamente alcanzando su valor más bajo el día 6 de la enfermedad, Se determinó diferencias significativas ($p < 0.05$) en los valores promedios de plaquetas entre los pacientes con dengue vs OEF entre los días 2do al 9no de la enfermedad. Los Segmentados disminuyeron de manera similar en ambos grupos estudiados. Los Linfocitos sus valores en ambos grupos se encontró un comportamiento parecido solo existió diferencia significativa el primer día de la enfermedad.

El colesterol en pacientes con OEF sus valores reportaron un leve descenso desde el 3 día de la enfermedad en cambio los pacientes con dengue los valores disminuyen el día 4 significativamente. Se determinó que hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) desde el 3er al 8vo día de la enfermedad. Las pruebas hepáticas (TGO) sus valores aumentan desde el primer día de la enfermedad en pacientes con dengue que el día 4 de la enfermedad hay un incremento significativo. en cambio los pacientes con OEF sus valores los primeros día de la enfermedad permanecen normales si existió elevación en el día 9 relacionado con falla hepática pero de forma tardía. La (TGP) su alteración fue más tardía hasta el día 5 que se aumentan sus valores en pacientes con dengue, al contrario los pacientes con OEF el valor máximo lo alcanzo hasta el día 7. Se encontró que en los pacientes con dengue el descenso de albuminas fue ligeramente más marcado en comparación a los pacientes con OEF, alcanzando diferencias significativas ($p < 0.05$) 4to, 5to, 6to y 7mo de la enfermedad.

En los hallazgos del ultrasonido existen datos de ascitis en ambos grupos en estudio predominando en los días 5, 6, 7 la presencia de mayor cantidad líquido pacientes con dengue. El aumento de la pared vesicular en pacientes con dengue se encontró en los días 4, 5, 6. Alcanzando sus valores máximos, en cambio los pacientes OEF si se encontró aumento en sus valores pero no tan marcados.

DEDICATORIA

El presente estudio está dedicado a DIOS por estar siempre a mi lado y darme fuerzas para poder culminar mis estudios.

A mi Familia por darme siempre confianza y seguridad, a mis pequeños hijos que con su ternura incondicional han logrado que siga adelante, a mi Esposo Derwin Guerrero por su Amor y Apoyo logre terminar esta etapa en mi vida.

Especialmente agradezco a mis Maestros del Hospital Infantil que me enseñaron con mucha paciencia y dedicación.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradezco a DIOS.

A los Doctores. Gamaliel Gutiérrez y Federico Narváez por tener gran Disponibilidad Y Paciencia siempre en la realización de este estudio *GRACIAS*.

INTRODUCCION

Las enfermedades producidas por flavivirus transmitidos por mosquitos son hoy día consideradas infecciones reemergentes, por el incremento en la incidencia observada en los últimos años de la fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica del dengue (FHD).¹⁻⁴ El complejo dengue está integrado por 4 serotipos (dengue 1, 2, 3 y 4), que son miembros de la familia Flaviviridae, género flavivirus y presentan una morfología y estructura genómica común. Estos agentes comparten determinantes antigénicos comunes entre todos los miembros de la familia Flaviviridae. Presentan además antígenos comunes y antígenos específicos propios de cada serotipo viral. Su ARN de simple cadena de aproximadamente 11 Kb y polaridad positiva codifica para 3 proteínas estructurales (envoltura, cápside y membrana) y 7 proteínas no estructurales.

(5)

La extensión geográfica de la enfermedad hacia nuevas áreas, su incremento en el número de brotes y situaciones endémicas así como en su severidad, han conducido al desarrollo de sistemas de vigilancia para su prevención y control, en los que la confirmación de laboratorio ocupa un papel prioritario.⁶ El laboratorio puede brindar información temprana y precisa, a las autoridades de salud, lo que favorece la toma inmediata y oportuna de las medidas adecuadas para el control. Dada la emergencia y reemergencia del dengue y la FHD, su diagnóstico se convierte en un objetivo de primer orden para cualquier país, por la necesidad de diferenciar el dengue de otras enfermedades y como soporte a los sistemas de vigilancia de la enfermedad.

(2)

Su diagnóstico puede enfrentarse a exámenes rutinarios como Biometría Hemática completa Plaquetas Extendido periférico, Hematocrito, Proteínas totales y fraccionadas, Colesterol, TP, TPT Creatinina, Glicemia, Transaminasas GP/GO y través del aislamiento e identificación viral a partir de muestras de suero y/o muestras de autopsia.(5)

La demostración de un incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos IgG en sueros pareados o la demostración de anticuerpos IgM a los antígenos del virus en un monosero, la demostración del antígeno viral por inmunohistoquímica e inmunofluorescencia y la detección del ácido nucleico viral en tejidos de autopsia y en muestras de suero.⁷ y agregar estudios de Rayos X, así como ecográficos en el diagnostico.(3)

En la actualidad el diagnóstico del dengue está dirigido principalmente a la vigilancia epidemiológica y es una necesidad urgente el contar con métodos que permitan un diagnóstico temprano de la enfermedad y en consecuencia, la toma de medidas terapéuticas adecuadas para el tratamiento y control del paciente. Su utilidad principal actual radica en la detección de la circulación de alguno de los serotipos en un área geográfica determinada, caracterización de las cepas circulantes, estimación de la incidencia de la enfermedad una vez controladas las epidemias, confirmación de los casos de FHD y diagnóstico diferencial con otras entidades. Se necesitan métodos sensibles, específicos, rápidos, tempranos y baratos, que permitan por una parte el diagnóstico etiológico en el paciente y por otra brindar un pronóstico de la enfermedad.

Antecedentes

Existen estudios que han valorado la presencia de alteraciones en laboratorio y datos ecográficos con el fin tanto de diagnóstico como de clasificación y pronóstico en la evolución clínica de los pacientes con dengue.

Vielma Silvana , Muñoz Maritza en su estudio de hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con dengue el año 2004, valoraron 613 pacientes sospechosos de Dengue, provenientes del Estado Mérida, Venezuela. Se les detectó anticuerpos del tipo Ig M contra el virus del Dengue utilizando la técnica de Micro-ELISA. Las manifestaciones clínicas mas frecuentes encontradas coinciden con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S); sin embargo, síntomas gastrointestinales y respiratorios se presentaron en alto número de casos, por lo que los mismos podrían ser de importancia para diagnosticar la enfermedad. (48)

Valladares-Alfaro, Osmín Tovar, en su estudio: Perfil Clínico y de Laboratorio del Dengue Hemorrágico en Pacientes Menores de 14 años. Hospital Escuela Infantil Honduras Enero 2002- Agosto 2003. Demostraron como el hematocrito presento un aumento (en relación con hemoconcentración) a partir del tercer día con un pico al sexto día y una tendencia hacia la disminución a partir del séptimo día, coincidiendo con la caída de los glóbulos blancos y las plaquetas. Siendo estándar pronostico en aquellos pacientes con dengue.(23)

Eric Martínez Torres en sus artículos relacionados a dengue nos describe el comportamiento del laboratorio según el día de la enfermedad, así como otras alteraciones en cuanto a Rayos X y por ultrasonidos. **São Paulo Dec. 2008.(53)**

Estudios han demostrado que el diagnostico precoz lleva a evitar complicaciones, complementándose con la clínica, laboratorio, Radiografía y Ultrasonido, el recuento leucocitario > 6000 células/mm³ ha sido factor asociado a la progresión negativa de la enfermedad (Harris et al., 2003).

En Rio de Janeiro, en el año 2002, los resultados de laboratorio demostraron la importancia de la leucocitosis y la hemoconcentración como indicadores pronósticos en el momento de su alteración en aquellos niños que presentaron complicaciones y luego fallecieron.

Así como las elevaciones en las transaminasas, principalmente de TGO que nos expresa citolisis hepática (Acevedo et al., 2002).así como Rayos X demuestran múltiples complicaciones como Edema Agudo de Pulmón, Cardiomegalia. (8)

Murillo Joel, Llanes Humberto en su estudio de Caracterización clínica y epidemiológica del Dengue Hospital de Culiacán de México 2007. Estudio transversal de 231 casos de dengue nos presentan como es el comportamiento de los exámenes del laboratorio según la enfermedad, concluyendo como el hematocrito resultó predictor de trombocitopenia en pacientes con dengue(34)

En la última década, la utilización de estudios sonográficos ha permitido la identificación temprana de ascitis, derrame pleural y pericárdico, así como el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar por edema , todos los cuales son signos de extravasación de líquidos, así como el diagnostico de a cúmulos de liquido en las áreas perirenales 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 (Setiawan et al., 1998; Venkata et al., 2005).(23)

JUSTIFICACION

La prevalencia mundial del dengue se ha incrementado dramáticamente en los últimos años, alrededor de 100 países han reportado, casos de dengue y/u dengue hemorrágico y más de 60 lo hacen regularmente todos los años, por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera uno de principales problemas de salud de la humanidad, además de que produce gran afectación social y económica.

El comportamiento fluctuante del dengue y sus variedades clínicas, ha llevado a la realización de múltiples investigaciones y evaluaciones del comportamiento de la enfermedad a través de la historia, y se han realizado numerosas publicaciones, además de la creación de las diferentes guías de manejo para aplicaciones terapéuticas adecuadas y evitar el aumento de la morbimortalidad del dengue.

El presente trabajo ante tal epidemia de dengue y su alta prevalencia pretende estudiar el comportamiento del laboratorio en pacientes positivos para dengue haciendo diferencia con otros pacientes que presenten otra enfermedad febril e identificar la evolución por día de enfermedad para poder dar a conocer al personal de salud y puedan realizar diagnóstico precoz de dicha enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años en Nicaragua se han reportado alta incidencia de Dengue según el Ministerio de salud informó en el año 2009, hasta la semana 42 se registró un acumulado de 10.078 casos sospechosos de dengue, de los cuales 2.106 fueron confirmados por laboratorio. En el año 2010, hasta la semana 3, el Ministerio de Salud de Nicaragua informó la ocurrencia de 1.388 casos sospechosos de dengue, lo que representa un aumento de 370% con relación a igual periodo del 2009. Con alta tasa de letalidad representando un problema de salud en nuestro país.

La infección por dengue puede ser clínicamente inaparente y puede causar una enfermedad de variada formas febriles, dolores en el cuerpo, cuadros gripales asociados, por las formas atípicas que resultan de su afectación, haciéndose difícil realizar su diagnóstico tempranamente, además es importante mencionar que no existen estudios que nos demuestren cómo evoluciona la enfermedad en cuanto al laboratorio y podernos guiar ante la presencia de estos pacientes.

Tomando en cuenta lo anterior y en vista de la necesidad de disminuir la morbimortalidad es necesario dar a conocer como es el comportamiento de dicha enfermedad por lo cual nos preguntamos:

¿Cuáles son las diferencias de los parámetros de laboratorio y de hallazgos ultrasonograficos en pacientes pediátricos con dengue vs pacientes con otra enfermedad febril del HIMJR durante el período 2005-2010?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Conocer las diferencias de los parámetros de laboratorio y de hallazgos ultrasonograficos en pacientes pediátricos con dengue vs pacientes con otra enfermedad febril del HIMJR durante el período 2005-2010.

Específico:

- ✚ Caracterizar a la población de estudio según edad, sexo y serotipo.
- ✚ Describir el comportamiento por día de la enfermedad de los parámetros de laboratorio en pacientes con dengue y en pacientes con otra enfermedad febril
- ✚ Establecer la evolución por día de los hallazgos ultrasonograficos en pacientes con dengue y en pacientes con otra enfermedad febril.
- ✚ Describir el comportamiento de la Biometría Hemática Completa.
- ✚ Describir el comportamiento de la Química Sanguínea.
- ✚ Describir el comportamiento de hallazgos ultrasonograficos.

MARCO TEORICO

Definición.

La Fiebre del Dengue (FD) es un síndrome agudo febril benigno que se produce por varios virus transmitidos por artrópodos y caracterizado por fiebre bifásica, mialgias y/o artralgias, erupción cutánea, leucopenia y linfadenopatía. **La fiebre hemorrágica del Dengue (FHD)** es una enfermedad febril que se produce por fagos dengue y se caracteriza por hemoconcentración, anomalías de la hemostasia, y en casos más graves, **por un síndrome de choque (SSD)** con pérdidas de proteína. Existen al menos cuatro tipos antigénicos distintos del virus del dengue, todos ellos miembros de la familia Flaviviridae, los serotipos conocidos son el 1, 2, 3 y 4.(3-6)

Epidemiología: La incidencia y las epidemias de dengue han aumentado exponencialmente en los últimos 35 años a escala mundial. En el período de 1970 a 1998, el número de casos de dengue se cuadruplicó hasta alcanzar la cifra máxima de 1,3 millones, con más de 3 600 muertes. Actualmente, el dengue es endémico en más de 100 países del sudeste asiático, el Pacífico occidental, América, África y el Medio Oriente. (9)

Los factores determinantes de la aparición del DH y de la reemergencia del dengue son complejos y no se han estudiado completamente, aunque podrían estar relacionados con los profundos cambios demográficos y sociales que se produjeron durante la Segunda Guerra Mundial, los cuales favorecieron la propagación del virus y de su vector por varios países del sudeste asiático (10). Posteriormente, el crecimiento sin precedentes de la población, la urbanización masiva sin planificar, el insuficiente abastecimiento de agua potable, la disposición inadecuada de los residuos sólidos y de los depósitos no biodegradables, el aumento del número de viajeros y de las migraciones poblacionales, el deterioro de los sistemas de salud y de los programas de control, y la pobreza han contribuido a agravar la situación epidemiológica mundial.

La aparición de cepas con mayor virulencia y capacidad de transmisión, así como la circulación simultánea de varios serotipos y genotipos en una misma región, también han influido en el agravamiento de las epidemias de dengue y de DH en diversas partes del mundo. (15)

Recientemente se demostró que los cambios climáticos de los últimos años contribuyen a la transmisión viral, por lo que se espera que en el futuro aumente el número de enfermos.

Dengue en Nicaragua año 2009. Hasta la SE 42 se registró un acumulado de 10.078 casos sospechosos de dengue, de los cuales 2.106 fueron confirmados por laboratorio; 57 casos de dengue hemorrágico y 8 defunciones por dengue. Los virus actualmente circulantes son el DEN-V 1, 2 y 3 con predominio del DEN-V 3. En la SE 42, cinco de los 17 departamentos se encuentran con tasas superior a la nacional (18.84×100.000 habitantes), siendo éstos RAAS, Boaco Chontales, Managua, Masaya, y Río San Juan (16)

Dengue en Nicaragua año 2010. Hasta la SE 3, el Ministerio de Salud de Nicaragua informó la ocurrencia de 1.388 casos sospechosos de dengue, lo que representa un aumento de 370% con relación a igual periodo del 2009. Se notificaron 21 casos sospechosos de dengue hemorrágico y se han confirmado 2 muertes por dengue, ambas correspondientes al SILAIS León. La tasa de letalidad es de 9.5%. Lugares afectados: León, Managua y Carazo. Siendo el Departamento de León el lugar con mayor tasa de incidencia en el país (7,12 por 100.00 habitantes). Hasta la SE 3 se presentaba la siguiente situación se han notificado 281 casos sospechosos, de los cuales 41 casos se han confirmado por laboratorio

PATOGENIA

Se han debatido diferentes hipótesis para explicar la patogenia de la forma grave de esta enfermedad, o sea, el dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue. Hipótesis de Rosen: La virulencia podía variar de una a otra cepa infectante en cada uno de los serotipos conocidos, los casos de choque podrían ser explicados por infecciones por cepas muy virulentas.

Hipótesis de Hammon: Refiere la posibilidad de la coexistencia de más de un virus (dengue y otro), de cuya asociación surgiría un cuadro clínico mucho más grave.

Hipótesis de Pravi: postula la asociación con altos niveles de inmunoglobulina E (por una probable infección parasitaria preexistente), esta circunstancia favorecería formas clínicas graves.

Hipótesis de Halstead: La más aceptada de todas, se la conoce como “teoría secuencial” y dice que la FHD/SCD se presenta en personas que ya tienen anticuerpos heterotípicos a un serotipo de dengue, los cuales en presencia de una segunda infección por otro serotipo formarían inmunocomplejos con el virus infectante, el cual penetraría en el fagocito mono nuclear , donde se produce una multiplicación viral aumentada con liberación de los mismos hacia el torrente sanguíneo hasta su destrucción por los linfocitos citotóxicos, el monocito activado libera con su destrucción una serie de mediadores que provocarían los fenómenos que llevan a los cuadros graves.

ETIOLOGIA

El virus del dengue es un virus ARN, monocatenario, esférico, perteneciente a la familia flaviviridae. Se conocen cuatro serotipos y cualquiera de ellos es capaz de producir la enfermedad. Estos cuatro serotipos son antigénicamente muy semejantes entre si y la infección por un serotipo produce inmunidad de por vida para el mismo e inmunidad temporal para los otros serotipos.

El DENV consta de una simple cadena de ARN de sentido positivo, con un genoma de aproximadamente 11, 000 nucleótidos (nt) que se traduce como una sola poliproteína, que a continuación es escindida en 3 proteínas estructurales: Capside (C), Membrana (M) y Envoltura (E) y 7 proteínas no estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4, NS4B y NS5.

Las funciones de las proteínas no estructurales incluyen un ARN-dependiente de la ARN polimerasa (RdRp), metiltransferasa (NS5) y helicasa / proteasa (NS3). La región codificante está flanqueada por una 5'UTR (Región no traducida) de aproximadamente 98 nt y una 3'UTR de 388 – 462 nt.

El extremo 5' del ARN está cubierto por una caperuza, y el extremo 3' carece de cola de poli A. En ambos extremos del genoma están presentes secuencias no codificadoras necesarias para los procesos de replicación, transcripción y traducción y a las cuales se asocia la posible estructura secundaria del genoma. El cordón de iniciación se corresponde con AUG, que da inicio a un marco de lectura abierto sin interrupción de aproximadamente 10.250 nucleótidos, donde están codificadas 10 proteínas virales. Las proteínas estructurales se localizan hacia la porción 5' Terminal y el segmento restante abarca las proteínas no estructurales (25)

Inmunología del virus Dengue

La respuesta inmune de protección contra la infección del DENV es conducida por la presencia o ausencia de anticuerpos virus – neutralizantes y por la complicada respuesta de las células T con la ayuda de las síntesis de anticuerpos. En las infecciones por DENV se obtiene la respuesta de los anticuerpos IgM, IgG e IgA. La respuesta de IgM empieza temprano, frecuentemente antes de la aparición de los síntomas. Los anticuerpos IgM son usualmente detectables en ensayos serológicos entre 5 y 8 días después de iniciados los síntomas (Sa- Ngasang et al., 2006). Los anticuerpos IgA son detectables también y tienen una vida media similar a la IgM aunque con algunas variaciones en infecciones primarias y secundarias. Los anticuerpos IgG son detectables prontamente después de la infección y se mantienen durante años (Halstead, 1974). La infección, con alguno de los serotipos de DENV produce inmunidad al serotipo en particular, sin embargo no es una protección a largo plazo contra la infección por alguno de los tres serotipos del virus Dengue ⁽²⁷⁾.

La reinfección con un serotipo distinto, por segunda o tercera vez puede producir “fiebre por dengue” (DF) o una infección más severa que resulta en “fiebre hemorrágica del dengue (DHF) y/o “síndrome de choque por dengue” (DSS). Hay muchas mecanismos que tratan de explicar la severidad de las manifestaciones de la enfermedad en las infecciones secundarias por DENV, a pesar de todo la pre – existencia de anticuerpos reactivos a DENV, parece ser un factor que media la inducción de DHF/DSS. Probablemente los anticuerpos más complicados son aquellos de reacción cruzada entre serotipos, pero que no neutralizan múltiples serotipos del DENV. Los complejos DENV – anticuerpos no neutralizantes pueden hacer pasar al DENV, dentro de las células susceptibles a través de receptores FC expresados en la superficie celular, dando lugar al fenómeno conocido como “incremento de infección dependiente de anticuerpo (ADE) de la replicación viral ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Clasificación de severidad del dengue (Clasificación tradicional).

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) el dengue se puede clasificar en: fiebre del dengue (FD) y dengue hemorrágico (FHD) con sus cuatro grados de severidad, considerando los grados III y IV como síndrome de choque por dengue (SCD).

Se habla de un probable **caso de dengue** ante la presencia de una enfermedad febril aguda (menor de 7 días de evolución) acompañada de 2 ó más de los siguientes síntomas o signos:

- Dolor de cabeza.
- Dolor retro orbital.
- Mialgia.
- Artralgia.
- Rash.
- Manifestaciones hemorrágicas
- Leucopenia
- Soporte serológico
- Ocurrencia del caso en el mismo lugar y tiempo que otros casos confirmados de dengue.

En la definición de un caso de **dengue hemorrágico** deben de estar presentes todos los siguientes **cuatro criterios**:

1. Fiebre o historia de fiebre de 2 a 7 días de evolución, ocasionalmente bifásica.
2. Manifestaciones hemorrágicas, con la evidencia de al menos una de las siguientes:
 - a. Una prueba de torniquete positiva.
 - b. Presencia de petequias, equimosis o púrpura
 - c. Sangrado de mucosas, tracto gastrointestinal u otro sitio.
3. Trombocitopenia (menor o igual a 100 000 células por mm³).

4. Evidencia de fuga plasmática debido a incremento de la permeabilidad vascular, manifestada por al menos una de las siguientes:

- a. Aumento en el hematocrito igual o mayor del 20% por encima del promedio para edad, sexo y población.
- b. Una caída en el hematocrito igual o mayor al 20% de la línea de base posterior a tratamiento de reemplazo de volumen.
- c. Signos de fuga plasmática tales como derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia.(33)

La definición para el **síndrome de choque por dengue** incluye la presencia de los cuatros criterios arriba mencionados más la evidencia de falla circulatoria, manifestada por:

- Pulso rápido y débil
- Estrechamiento o pinzamiento del pulso (<20mm Hg)

O manifestado por:

- Hipotensión para la edad
- Piel fría y sudorosa e inquietud

Grados de severidad del Dengue hemorrágico.

El dengue hemorrágico se puede dividir o clasificar en cuatro grados de severidad (grados III y IV son los considerados como síndrome de choque por dengue):

Grado I: fiebre acompañada por síntomas no específicos; la única manifestación hemorrágica es la prueba de torniquete positivo y/o la fácil aparición de moretones.

Grado II: presencia de sangrado espontáneo más el Grado I, usualmente a nivel de piel u otras hemorragias.

Grado III: Falla circulatoria manifestada por pulso rápido y débil, estrechamiento-pinzamiento de la presión del pulso o hipotensión, con la presencia de piel fría y sudorosa e inquietud.

Grado IV: choque profundo con presión de pulso indetectable.

Nueva propuesta de clasificación de severidad del Dengue ⁽³⁴⁾.

Se ha propuesto una **nueva clasificación de severidad**; Dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue severo.

El *dengue sin signos de alarma* define de la siguiente manera:

- Vivir o haber viajado a una área endémica de dengue.
- Fiebre y la presencia de 2 ó más de los siguientes criterios:
 - Nauseas ó vómitos.
 - Rash.
 - Dolor o malestares.
 - Prueba de torniquete positivo.
 - Leucopenia
- Dengue confirmado por laboratorio.

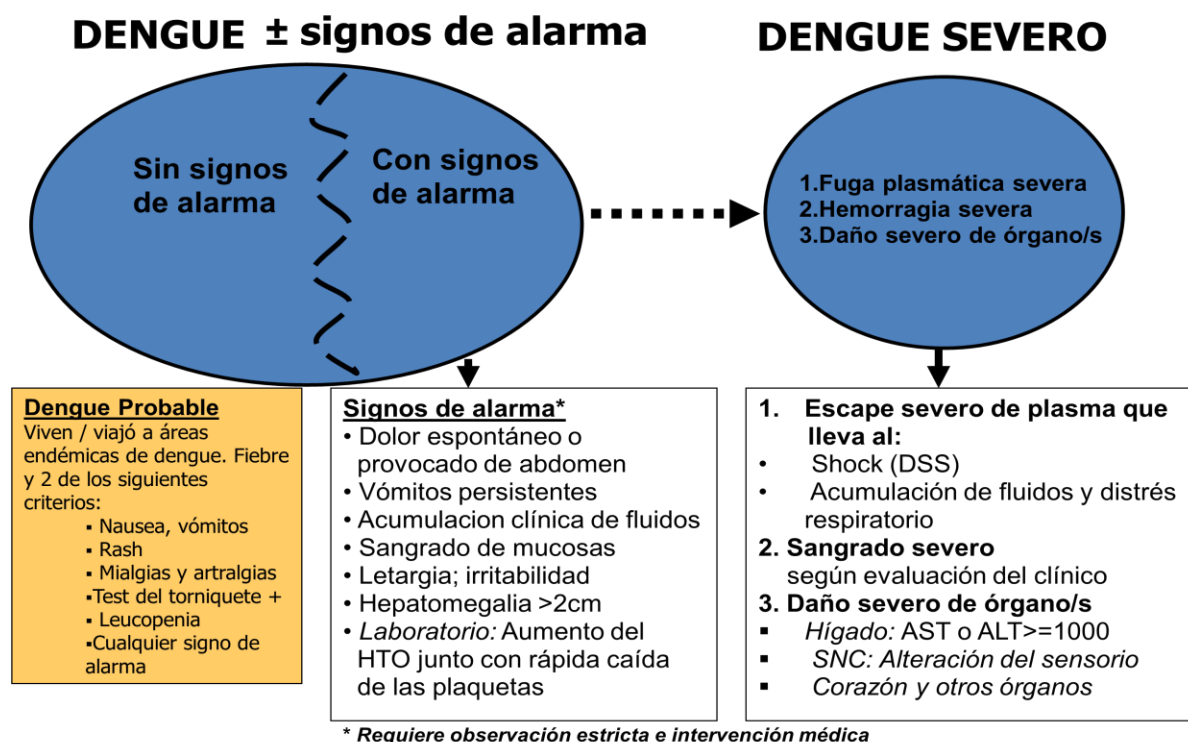
El *dengue con signos de alarma* corresponde a la definición de caso más la presencia de cualquiera de los siguientes signos de alarma:

- Dolor o sensibilidad abdominal.
- Vómitos persistentes.
- Acumulación clínica de líquido.
- Sangrado de mucosas.
- Letargia o irritabilidad.
- Hepatomegalia mayor de 2 cm.
- Laboratorio: incremento del hematocrito concurrente con el rápido descenso de las plaquetas.

La definición de un *dengue severo* está dada por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- Fuga plasmática severa que conlleva a:
 - Choque.
 - Acumulación de líquido con dificultad respiratoria.
- Sangrado severo (evaluado por el médico).
- Falla o daño severo de órganos:
 - Hígado: AST o ALT mayor o igual de 1000.
 - Sistema nervioso central: alteración o trastorno de la conciencia.
 - Corazón y otros órganos.

Figura 2. Nueva clasificación propuesta para severidad del Dengue.⁽³⁴⁾



Fases del dengue.

1. Fase Febril. El paciente típicamente desarrolla fiebre alta de manera súbita. Esta fase febril aguda usualmente dura entre 2 a 7 días y a menudo es acompañada de rubor facial, eritema en piel, dolor de cuerpo, mialgia, artralgia y cefalea. Algunos pacientes pueden presentar inflamación de garganta, inyección faríngea e inyección conjuntival. La presencia de anorexia, náusea o vómito también es común. Puede ser difícil diferenciar clínicamente el dengue de otra enfermedad febril en esta fase. Una prueba de torniquete positiva en esta fase incrementa la posibilidad de dengue. Las manifestaciones clínicas de esta fase no distinguen los casos severos de los no severos. La monitorización de signos de alarma y de otros parámetros clínicos es crucial para reconocer la progresión hacia la fase crítica.

Manifestaciones hemorrágicas leves como petequias y sangrado de mucosas (nariz o encilla) pueden ser vistas en esta fase. Hemorragias masivas vaginales (en mujeres en edades fértiles) y sangrado gastrointestinal también puede ocurrir durante esta fase, pero no es muy común.

El hígado con frecuencia está aumentado de tamaño y sensible. Las alteraciones iniciales en la biometría hemática completa se presentan por un progresivo descenso de los leucocitos, lo que debe alertar al clínico a una alta probabilidad de dengue.

2. Fase crítica. Alrededor de la defervescencia, cuando la temperatura cae a los 37.5-38°C o menos y se mantiene por debajo de ese valor, usualmente entre el 3er y el 7mo día, puede suceder un incremento de la permeabilidad capilar en paralelo con el aumento en el valor del hematocrito. Esto marca el inicio de la fase crítica. El período clínicamente significativo de la fuga capilar usualmente dura de 24 a 48 horas.

Una progresiva leucopenia seguida por un rápido descenso del conteo plaquetario usualmente precede a la fuga plasmática. En este punto, los pacientes sin un incremento en la permeabilidad capilar mejorarán, mientras que aquellos con incremento en la permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida o fuga del volumen plasmático.

El grado de fuga plasmática varía. La presencia de derrame pleural y de ascitis puede ser clínicamente detectable dependiendo del grado de fuga y del volumen de la terapia de líquidos intravenosos, es aquí donde la radiografía de tórax y el ultrasonido abdominal pueden ser útiles herramientas diagnósticas. El grado de incremento de hematocrito por encima de la línea de base o valor normal a menudo refleja la severidad de la fuga plasmática.(34)

El choque ocurre cuando un volumen crítico de plasma se fuga. Esto es a menudo precedido por signos de alarma. La temperatura del cuerpo puede estar por debajo de lo normal cuando el choque ocurre. Con el choque prolongado hay una hipoperfusión en los órganos, lo que resulta en un daño o falla orgánica, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada. Esto a su vez conlleva a una hemorragia severa causando así un descenso del hematocrito y a su vez en un choque severo. En lugar de la leucopenia que normalmente se observa durante esta fase del dengue, puede haber un aumento de los leucocitos en los pacientes con sangrado severo. Además el daño severo a órganos, tales como hepatitis severa, encefalitis o miocarditis y/o hemorragia severa también puede ocurrir sin fuga plasmática obvia o choque.

Aquellos pacientes que mejoran después de la defervescencia se dice que tienen dengue no severo. Algunos pacientes progresan a la fase crítica de fuga plasmática sin la defervescencia, y en estos pacientes, los cambios en la biometría hemática completa deben de ser usados para guiar el inicio de la fase crítica y la de la fuga plasmática.

Los pacientes que se deterioran se manifestarán con signos de alarma. Los casos de dengue con signos de alarma probablemente mejorarán con rehidratación intravenosa temprana. Algunos casos evolucionarán a dengue severo.

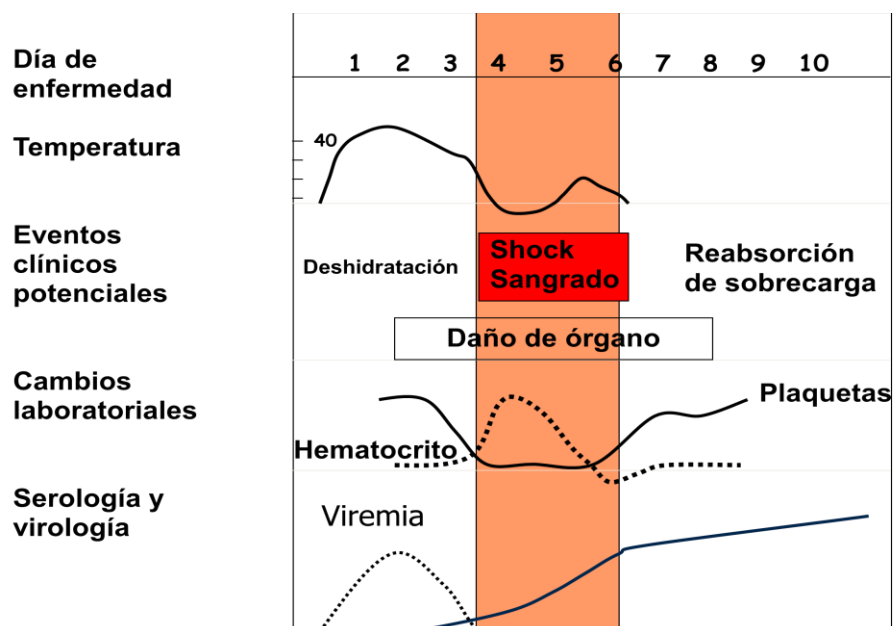
3. Fase de recuperación o convalecencia. Si el paciente sobrevive 24-48 horas de la fase crítica sucede una gradual reabsorción de los líquidos del espacio extravascular en las siguientes 48 -72 horas. El estado general del paciente mejora, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, el estatus hemodinámico se

estabiliza y la diuresis vuelve a la normalidad. Algunos pacientes pueden presentar un rash de islas blancas en mar rojo. Algunos experimentan un prurito generalizado. Bradicardia y cambios electrocardiográficos son comunes en esta fase. El hematocrito se estabiliza o puede estar un poco bajo de lo normal debido al efecto de dilución por la reabsorción de fluidos. El conteo de leucocitos usualmente comienza a incrementarse inmediatamente después de la defervescencia, pero la recuperación del conteo Plaquetario ocurre después que el de los leucocitos. La dificultad respiratoria debido a un derrame pleural masivo o ascitis ocurrirá en cualquier momento si los fluidos intravenosos fueron administrados excesivamente. Durante la fase crítica y/o la fase de recuperación o convalecencia, la terapia intravenosa excesiva está asociada con edema pulmonar o falla congestiva.

FASES DE LA ENFERMEDAD

1	Fase febril	Deshidratación; la fiebre alta puede causar alteraciones neurológicas y convulsiones febriles en niños pequeños.
2	Fase crítica	Choque debido a fuga plasmática; hemorragia severa; falla de órganos.
3	Fase de recuperación o convalecencia	Hipervolemia (sólo si la terapia de líquidos intravenosos fue excesiva o se extendió a este período).

Curso de la enfermedad del dengue*.



Curso de la enfermedad: Fase febril Fase crítica Fase de recuperación

*Adaptado de WCL Yip, 1980 por Hung NT, Lum LCS, Tan LH.

Dengue severo. La clasificación del dengue severo está definida por la presencia de uno o más de los siguientes criterios: fuga de plasma (que conlleva a choque o que produce dificultad respiratoria), sangrado severo y/o daño/falla importante de órganos. A medida que la permeabilidad vascular progresa, la hipovolemia empeora y produce choque. Normalmente esto se produce entre 4to y 5to día (rango de 3er a 7mo día) de la enfermedad y es precedido por signos de alarma. ***Durante la etapa inicial del choque, mecanismos compensatorios que mantienen normal el valor de la presión arterial sistólica también producen taquicardia y vasoconstricción periférica lo que reduce la perfusión a nivel de piel, resultando de esta manera la presencia de frialdad distal y retraso en el llenado capilar.*** Durante esta etapa solamente la presión diastólica tiende a subir (acercándose más al valor de la sistólica) y la presión del pulso se estrecha a medida que aumenta la resistencia vascular periférica. Los pacientes con choque a medida permanecen conscientes y lúcidos.

La inexperiencia del clínico puede medir una presión sistólica normal y mal juzgar el estado crítico del paciente. Finalmente hay una descompensación y ambas presiones (sistólica y diastólica) desaparecen de manera abrupta. El choque hipotensivo prolongado y la hipoxia pueden conllevar a una falla multiorgánica y a un curso clínico extremadamente difícil.

Se considera que un paciente tiene choque si la presión de pulso (ejemplo: la diferencia de presión entre la sistólica y diastólica) es ≤ 20 mm Hg en niños o si tiene signos de mala perfusión capilar (frialidad distal, retraso del llenado capilar o pulso rápido). La hipotensión usualmente está asociada con el choque prolongado el cual a menudo está complicado por un mayor sangrado (hemorragia).

Pacientes con dengue severo pueden tener anomalías de la coagulación, pero no es suficiente para causar un mayor sangrado (hemorragia). Cuando los problemas de sangrado ocurren, casi siempre están asociados con choque profundo, el cual en combinación con trombocitopenia, hipoxia y acidosis pueden conllevar a falla multiorgánica y a una coagulación intravascular diseminada. Una hemorragia masiva puede ocurrir sin choque prolongado en situaciones cuando se ha administrado ácido acetil salicílico, ibuprofeno o corticosteroides.

Manifestaciones poco comunes, incluyendo falla hepática aguda y encefalopatía, pueden estar presente, aún en la ausencia de fuga plasmática severa o choque. Cardiomiopatía y encefalitis también han sido reportadas en algunos casos con dengue. Sin embargo, la mayoría de las muertes en los pacientes con dengue ocurren con choque profundo, particularmente si la situación es complicada por sobrecarga de líquidos intravenosos.

El dengue severo debe de ser considerado si el paciente es de un área de riesgo y que presenta fiebre de 2 a 7 días más cualquiera de los siguientes criterios:

- Evidencia de fuga plasmática:
 - Un alto o progresivo aumento del hematocrito.
 - Derrame pleural o ascitis.
 - Compromiso circulatorio o choque (taquicardia, extremidades frías y sudorosas, llenado capilar mayor de 3 segundos, pulso débil o indetectable, pinzamiento o presión arterial irrecuperable).
- Hemorragia significativa.
- Alteración de la conciencia (letargia, inquietud, coma, convulsiones).

Manifestaciones gastrointestinales severas (vómito persistente, dolor abdominal intenso, ictericia).

Falla orgánica severa (falla hepática aguda, falla renal aguda, encefalopatía o encefalitis u otra inusual manifestación, cardiomiopatía).

Diagnostico

El hemograma es un recurso muy importante en la evaluación inicial y en el seguimiento del dengue porque permite evaluar el recuento plaquetario y el hematocrito, ambos parámetros de severidad de la enfermedad (3). Además los pacientes con dengue hemorrágico presentan descenso en sus valores de neutrófilos, leucocitos y plaquetas dentro del tercero y quinto día de la enfermedad (24).

Como resultado de la pérdida de volumen plasmático, en el Dengue Hemorrágico, el hematocrito elevado suele ser una anormalidad detectable, y un viraje del mismo se considera un criterio diagnóstico de esta complicación. No obstante, para la identificación de este cambio se requiere de la cuantificación de un hematocrito previo (o posterior) con el fin de obtener un valor como línea de base; éstos generalmente no se encuentran disponibles, lo cual dificulta la identificación del fenómeno y retarda el diagnóstico de Dengue Hemorrágico.

Estudios realizados con pacientes pediátricos han señalado que un hematocrito elevado aislado podría ser un criterio diagnóstico de Dengue Hemorrágico; sin embargo, la dificultad que introduce la prevalencia de anemia en cada población afecta a la determinación de un punto de corte como valor absoluto. (11).

Existe una fuerte asociación entre un hematocrito alto tomado en la primera valoración y el desarrollo de DH, con independencia de otros factores clínicos. Esto sugiere que el primer hematocrito puede ser un parámetro importante en la toma de decisiones clínicas tempranas (2). La trombocitopenia es un rasgo característico del Dengue (22), sin embargo, su patogenia no está totalmente esclarecida. Se ha sugerido que una supresión de la médula ósea inducida por el virus deprime la síntesis de plaquetas. Además, se ha descrito la producción de autoanticuerpos antiplaquetarios del tipo inmunoglobulina M (IgM) en pacientes con Dengue, siendo mayor en los casos de DH y SSD que en quienes tienen DC.

La presencia de estos autoanticuerpos genera lisis de las plaquetas por activación de la vía del complemento e inhibe la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato (5). La intensidad de la trombocitopenia ha sido tomada como un parámetro para clasificar la severidad del dengue, que se correlaciona con el grado de viremia y con la magnitud de la respuesta inmune. Se sugiere que, un descenso progresivo de las plaquetas puede anticipar la forma severa del Dengue, sin embargo, la evidencia disponible en la literatura que respalda estas aseveraciones es escasa.

La OMS sugiere que para considerar un caso de DH, éste debe presentar al menos un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³. La presencia de trombocitopenia profunda se asocia tanto con las complicaciones hemorrágicas, como con la evidencia de extravasación plasmática, independientemente de variables como edad, género o el tiempo de enfermedad al momento de la consulta. Así, los pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a 50.000/mm³, presentan con más frecuencia hemorragias mucocutáneas y, con mayor relevancia clínica, efusiones pleurales y hemorragias mayores, complicaciones que se consideran criterios importantes para clasificar la severidad de la enfermedad.

La bioquímica suele mostrar también aumento del lactato deshidrogenasa y ocasionalmente ligera transaminitis (15). En el diagnóstico del dengue, se consideran pruebas confirmatorias de la infección: el aislamiento del virus, y la detección de antígenos o de secuencias genómicas virales en muestras tales como suero, líquido cefalorraquídeo o tejidos de autopsia. Para estudiar el suero de fase aguda, el aislamiento viral y la detección del genoma amplificado constituyen el gold estándar, siendo esta última una prueba útil para mejorar la sensibilidad y reducir el tiempo requerido para detectar el virus.

Confirmación por laboratorio de las infecciones por dengue.

a. Aislamiento viral: cuatro sistemas de aislamiento han sido usados rutinariamente para el aislamiento de virus dengue: inoculación intracerebral de ratón recién nacido, el uso de cultivos celulares de mamíferos (principalmente células LLC-MK2), inoculación intratorácica de mosquitos adultos, y el uso de líneas celulares de mosquitos ⁽³⁵⁾. Los virus del dengue pueden ser aislados de suero, plasma, y leucocitos en casi todos los pacientes febriles.

Los virus también pueden ser aislados en especímenes de tejidos post-mortem, por ejemplo: hígado, pulmones, bazo, ganglios linfáticos, timo, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o ascítico ⁽¹⁵⁾.

La línea celular más ampliamente utilizada es la C6/C36 de *A. Albopictus*. El uso de líneas celulares ha proveído un método rápido, sensible y económico para el aislamiento viral. Muchos especímenes de suero pueden ser procesados fácilmente, por lo que es el método ideal para vigilancia virológica de rutina. Sin embargo, el sistema es menos sensible que la inoculación de mosquitos, aunque también la sensibilidad de la línea celular puede variar con la cepa del virus.

El método de elección para la identificación del virus es inmunofluorescencia indirecta (IFI) con anticuerpos monoclonales. Es simple y rentable y es el método más

rápido. Más allá permite detectar múltiples virus en pacientes con infecciones concurrentes con más de un serotipo.

b. Transcriptasa Inversa – Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés): para el dengue el RT-PCR provee un rápido diagnóstico específico para cada serotipo.

El método es rápido, sensible, simple y reproducible si es controlado apropiadamente y puede ser usado para detectar ARN en muestras clínicas humanas, tejidos de autopsia, o mosquitos. Aunque el RT-PCR tiene similar sensibilidad al sistema de aislamiento viral que usa cultivos celulares C6/C36, el pobre manejo u almacenamiento y la presencia de anticuerpos usualmente no influencia el resultado a como lo hacen con el aislamiento viral ⁽²¹⁾.

La aplicación de esta técnica molecular ha sido aplicada en nuestro país desde aproximadamente 10 años, proveyendo información importante para caracterizar la dinámica de transmisión y para que las medidas de control puedan ser implementadas en un tiempo adecuado ⁽²⁶⁾.

C. ELISA – Inhibición: es usado para diferenciar infecciones primarias y secundarias por dengue. La prueba es simple y fácil de realizar, pero no puede ser usada para identificar serotipo del virus. El diagnóstico serológico inequívoco depende en un incremento significativo (≥ 4 veces) en el título de anticuerpos específicos entre muestras de suero agudo y convaleciente ⁽³⁵⁾

El ultrasonido es una técnica de imágenes ampliamente disponible para estudiar el dolor abdominal y los procesos febriles agudos. Permitiendo valorar con alto grado de certeza los hallazgos relacionados con el dengue: ascitis, derrame pleural y pericárdico, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, hepatoesplenomegalia y, además, excluir posibles diagnósticos diferenciales

Tratamiento

El manejo del paciente con dengue va a estar dado según el estado clínico del paciente

Grupo A – pacientes que pueden ser enviados a su hogar

Son pacientes que pueden tolerar volúmenes adecuados de líquido por la boca, mantienen buena diuresis, no tienen signos de alarma, particularmente durante la defervescencia. A los pacientes ambulatorios se les debe ver todos los días en busca de signos de alarma hasta que se encuentren fuera del período crítico (al menos dos días después de la caída de la fiebre). Debe orientárseles guardar reposo en cama, ingerir líquidos (Harris et al., 2003) en abundante cantidad (más de cinco vasos de tamaño promedio para adultos o lo correspondiente a niños) de leche, jugos de frutas. El agua sola no es suficiente para reponer las pérdidas de electrolitos asociadas a la sudoración, vómitos u otras pérdidas. Para aliviar los dolores del cuerpo y bajar la fiebre, puede paracetamol (dosis de 10-15 mg x Kg de peso x día en niños), así como aplicar agua en la piel con esponjas hasta hacer descender la temperatura. No dar aspirina ni antiinflamatorios no esteroideos. Debe educarse al paciente y a su familia respecto a los signos de alarma que deben ser vigilados para acudir prontamente al médico, particularmente al momento de la caída de la fiebre tales como dolor abdominal, vómitos frecuentes y somnolencia, así como el sangrado de mucosas.

Grupo B – pacientes que deben ser internados en un hospital para mejor observación y tratamiento

Son los pacientes con cualquiera de las siguientes manifestaciones:

Signos de alarma

Condiciones médicas co-existentes -condiciones que pueden hacer mas complicado el dengue o su manejo, tales como: estado de gestación, edades extremas de la vida (menores de un año, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades hemolíticas crónicas y cualquier enfermedad crónica. o pacientes que reciben tratamiento mantenido con anticoagulantes o corticoides, así como circunstancias sociales tales como vivir sólo, o vivir muy distante de la unidad de salud sin medio de transportación confiable.

Plan de acción con los pacientes que tienen *signos de alarma*: Iniciar reposición de líquidos por vía intravenosa (IV) utilizando soluciones cristaloides, como solución salina isotónica al 0.9%, u otra (Dung et al., 1999; Wills et al., 2005). Comenzar por 5-7 ml x Kg x hora y posteriormente mantener la dosis o disminuirla de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. Si fuera posible, tomar una muestra de sangre para hematocrito antes de iniciar la reposición de líquidos por vía IV y después repetir el hematocrito periódicamente. Administrar la cantidad mínima necesaria para mantener la adecuada perfusión y una diuresis adecuada (0.5 ml x kg x hora). Habitualmente se necesita continuar esta administración de líquidos por vía IV durante 48 horas. Si hay empeoramiento clínico o elevación del hematocrito, aumentar la dosis de cristaloides IV a 10 ml x kg de peso x hora hasta la estabilización del paciente o hasta su remisión a una unidad de Cuidados Intensivos.

Plan de acción para los pacientes sin signos de alarma

Estimularlos a ingerir abundante cantidad de líquidos por la boca, mantener reposo en cama y vigilar la evolución de los síntomas de dengue y de los signos propios de cualquier otra enfermedad que padezca (comorbilidad). Si no puede ingerir líquidos, iniciar tratamiento de reposición de líquido por vía IV utilizando solución salina al 0.9%, con o sin dextrosa, a una dosis de mantenimiento. Debe monitorearse la temperatura, el balance de ingresos y pérdidas de líquidos, la diuresis y la aparición de cualquier signo de alarma, así como la elevación progresiva del hematocrito asociada a la disminución progresiva del recuento Plaquetario en tiempo relativamente cortó.

Grupo C – Pacientes que requieren tratamiento de emergencia y cuidados intensivos porque El plan de acción consiste en el tratamiento del choque mediante resucitación con aporte por vía IV de soluciones cristaloides a 10-20 ml x kg x hora en la primera hora y re-evaluar la condición del paciente (signos vitales, tiempo de llenado capilar, hematocrito, diuresis) y decidir –en dependencia de la situación- reducir progresivamente la cantidad de líquidos, si es que el paciente evidencia mejoría, o repetir un segundo bolo de cristaloides si los signos vitales son aun inestables – y si el

hematocrito se ha elevado –, lo cual sugiere que el choque persiste. La cantidad de solución cristaloide ahora transfundida puede ser de 20 ml x kg x hora.

Si se obtiene mejoría en el estado del paciente, reducir la cantidad de líquidos progresivamente. De lo contrario, considerar la posibilidad de utilizar una dosis de coloide. Si el hematocrito desciende y el paciente mantiene el estado de choque, pensar en que se ha producido una hemorragia, casi siempre digestiva, e indicar transfusión de glóbulos rojos. Los pacientes con choque por dengue deben ser monitoreadas frecuentemente hasta que el periodo de peligro haya pasado. Debe mantenerse un cuidadoso balance de todos los líquidos que recibe y pierde.

Dengue severo

El choque por dengue está presente en la inmensa mayoría de los enfermos que agravan y fallecen, como causa directa de muerte o dando paso a complicaciones tales como: hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar, fallo múltiple de órganos (síndrome de hipoperfusión-reperfusión).

Más que complicaciones del dengue se trata de complicaciones del choque prolongado o recurrente. Prevenir el choque o tratarlo precoz y efectivamente significa prevenir las demás complicaciones de la FHD y evitar la muerte.

En los enfermos con dengue es frecuente que exista alguna afectación hepática, generalmente recuperable. También puede existir alguna afectación miocárdica. Con menor frecuencia ocurre la afectación renal y neurológica. No obstante, *algunos enfermos de dengue pueden manifestar especial afectación de un órgano o sistema* por lo que se les han llamado "formas clínicas de dengue a predominio visceral" en ocasiones asociadas a extrema gravedad y muerte. Por su relativa poca frecuencia también se les ha llamado "formas atípicas de dengue", a veces asociadas a una determinada predisposición individual u otra enfermedad previa o coexistente (infecciosa o no infecciosa). (44)

Durante una epidemia es posible que se presente alguno de estos casos: hepatitis o hepatopatía, conducente a fallo hepático agudo (Shah, 2008), encefalitis o encefalopatía, expresada frecuentemente en afectación de la conciencia (coma) a veces también con convulsiones, miocarditis o miocardiopatía, manifestada en hipocontractilidad miocárdica con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y posible fallo cardíaco, así como nefritis o nefropatía que puede ser causa de fallo renal agudo o puede afectar selectivamente a la función de reabsorción propia del túbulo renal distal y de esa manera contribuir al aumento de líquido del espacio extravascular.(45)

Diseño Metodológico.

Tipo de estudio: longitudinal prospectivo.

Población, lugar y período de estudio: la población de estudio estuvo conformada por 872 pacientes que cumplieron la definición de caso para dengue. Un total de 544 pacientes resultaron positivos para dengue a través de pruebas de laboratorio y 328 negativos para dicha patología.

El estudio se llevó a cabo en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. Este hospital está ubicado en el barrio La Fuente, en la ciudad de Managua, capital de Nicaragua. Es un hospital escuela de referencia nacional, consta con un total de 246 camas censables. Entre las diferentes especialidades que ofrece, cuenta con el servicio de Infectología, el cual tiene un área de hospitalizaciones, con un total de 30 camas y un área de consulta externa. Dicho servicio es atendido por dos médicos pediatras infectólogos y un pediatra altamente entrenado en dengue para atender a los pacientes con dicha patología.

El período de estudio fue de agosto del 2005 a enero del 2010.

Criterios de inclusión:

Niños entre 6 meses de vida y los 14 años de vida.

Dengue confirmado por laboratorio a través de PCR-RT, aislamiento viral o serología a través de sueros pareados.

Casos negativos de dengue.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los casos en los que las pruebas de laboratorio presentaron un resultado indeterminado para dengue.

Fuente y procesamiento de la información: La información fue de tipo secundaria, obtenida mediante los registros del Estudio Hospitalario prospectivo de clasificación, manejo y diagnóstico de casos de dengue en Nicaragua. A través del programa Access 2003 se elaboró una consulta para extraer las variables de interés y posteriormente se analizaron con el programa estadístico Intercooled Stata versión 9.0.

Estudio Hospitalario prospectivo de clasificación, manejo y diagnóstico de casos de dengue en Nicaragua: desde el año 2005 se lleva a cabo en el hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera un estudio sobre dengue. En dicho estudio se recopila información clínica, manejo y tratamiento de los pacientes con cuadro clínico de dengue. Es invitado a participar todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso de dengue entre las edades de 6 meses y los 14 años con un peso no menor de 8 kg. Una vez que al paciente y al tutor se le explica el estudio y acepta participar se le pide al tutor legal del paciente firmar un consentimiento informado y se solicita también un asentimiento verbal a los niños mayores de 5 años y un asentimiento escrito a los niños mayores de 12 años. Una vez cumplidos los requisitos de enrolamiento se inicia el proceso de recolección de información del paciente.

Cada paciente ingresado al estudio es historiado y examinado exhaustivamente por un médico pediatra Infectólogo durante el tiempo que permanece hospitalizado o en su cita en la consulta externa en caso de manejo ambulatorio. Toda la información recolectada (datos generales, historia clínica, evolución diaria del paciente, datos de laboratorio y resumen de alta) es supervisada por un segundo médico pediatra y luego monitoreada por un oficial de control de calidad. Luego el expediente es llevado a digitación, donde es ingresado a una base de datos de Access a través de doble entrada de datos y posteriormente se hace un check de las bases de datos para corregir probables errores de digitación. A todo paciente del estudio se le toman al menos 3 muestras de sangre en su etapa aguda (primeros 6 días de la enfermedad) y una muestra en la etapa de convalecencia (14 días después del inicio de la enfermedad). A través de estas muestras se realiza el diagnóstico del dengue ya sea por uno de los siguientes métodos: aislamiento viral, RT-PCR para dengue, serología

(sueros pareados). La detección de la respuesta inmune se realiza a través de la titulación de anticuerpos de la muestra aguda y de la muestra convaleciente.

La clasificación de severidad de los pacientes se hace a través de un algoritmo basado de manera estricta en los criterios de severidad de OMS. Para cada paciente el algoritmo genera la clasificación tradicional (fiebre del dengue, dengue hemorrágico, síndrome de shock por dengue) y la nueva propuesta de clasificación (dengue sin datos de alarma, dengue con datos de alarma y dengue severo).

Diagnóstico de casos de dengue. La confirmación o diagnóstico de casos de dengue se realizó a través de pruebas de laboratorio. Se consideró positivo por dengue al paciente si a través de cualquiera de las siguientes técnicas:

- Aislamiento del virus del dengue.
- Detección de ARN del virus del dengue a través de RT-PCR.
- ELISA-IgM positivo.
- Elevación o incremento de los títulos de anticuerpo de una muestra convaleciente en comparación a la muestra aguda a través inhibición de ELISA.

Plan de análisis: Los resultados se presentaron comparando la evolución por día de enfermedad entre los pacientes con dengue y los pacientes con otra enfermedad febril (OEF). Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y números absolutos. Las variables numéricas continuas fueron expresadas a través de su valor promedio. La comparación de las variables categóricas se hizo a través de la prueba de chi cuadrada y la comparación de los valores promedios se realizó a través de la prueba de t de Student para datos no pareados. Se trabajó con un nivel de confianza del 95% y se consideró diferencia significativa cuando el valor de p fue menor de 0.05.

Cruce de Variables.

1. Edad / resultado de laboratorio
2. Sexo/ resultado de laboratorio
3. Segmentados / resultado de laboratorio
4. Linfocitos / resultado de laboratorio
5. Plaquetas / resultado de laboratorio
6. Colesterol / resultado de laboratorio
7. TGO/ resultado de laboratorio
8. TGP / resultado de laboratorio
9. Albumina/ resultado de laboratorio
10. Volumen de ascitis promedio / resultado de laboratorio
11. Grosor de la pared vesical / resultado de laboratorio
12. Longitud del hígado / resultado de laboratorio
13. Longitud del bazo / resultado de laboratorio
14. Resultado del laboratorio / resultado de laboratorio
15. Día de la enfermedad / resultado de laboratorio

Operacionalización de variables.

Variable	Concepto	Indicador	Valor/escala
Edad	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio	Base de datos	Numérica continua en años Menor de 1 año 1 a 4 años 5 a 9 años 10 a 14 años
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	Base de datos	Femenino Masculino
Serotipo	Un serotipo es un tipo	Base de datos	Denv-1

	de microorganismo infeccioso clasificado según los antígenos que presentan en su superficie celular. Los serotipos permiten diferenciar organismos a nivel de subespecie, algo de gran importancia en epidemiología		Denv-2 Denv-3 Denv-4
Temperatura	La temperatura es una magnitud referida a las nociones comunes de caliente o frío. Por lo general, un objeto más "caliente" tendrá una temperatura mayor, y si fuere frío tendrá una temperatura menor.	Base de datos	Numero (grados centígrados)
Hematocrito promedio	El hematocrito es el porcentaje del volumen de la sangre que ocupa la fracción de los glóbulos rojos. Término clínico que nos indica el % de ocupación de los globulos rojos en un volumen de sangre	Base de datos	Numérica continua
Leucocitos promedio	Los leucocitos (también llamados glóbulos	Base de datos	Numérico continua

	blancos) son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmune, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos).		
Segmentados promedio	Tipo de leucocito agranulocítico de pequeño	Base de datos	Numérica continua
Linfocitos promedios	Tipo de leucocito agranulocítico de pequeño tamaño que se origina a partir de las células fetales y médula ósea.	Base de datos	Numérica continua
Plaquetas promedio	Menor de los elementos de la sangre.	Base de datos	Numérica continua
Colesterol	Alcohol esteroideo cristalino liposoluble que se encuentra en las grasas y aceites. distribuido en todo el organismo, bilis, sangre, tejido nervioso.	Base de datos	Numérica continua
TGO	Transaminasa	Base de datos	Numérica continua

	Glutamico Oxalacetica (44 mu/ml) enzima de gran concentración en el hígado.		
TGP	Transaminasa Glutamico Piruvica (62 mu/ml)	Base de datos	Numérica continua
Albumina	Proteína hidrosoluble compuesta por carbono, hidrogeno, oxigeno, nitrógeno y azufre.	Base de datos	Numérica continua
Volumen de Ascitis promedio	Acumulación intraperitoneal anormal de liquido con gran contenido de liquido y proteínas.	Base de datos	Numérica continua
Grosor de pared vesicular	Medida en mm de pared vesicular	Base de datos	Numérica continua
Longitud de hígado	Medida en mm del hígado.	Base de datos	Numérica continua
Longitud de bazo	Medida en mm del bazo.	Base de datos	Numérica continua
Resultado de laboratorio	Prueba de PCR-RT, aislamiento viral o serología de sueros pareados que identifica los pacientes positivos o no para dengue.	Base de datos	Positivo Negativo

Consideraciones éticas: El estudio hospitalario prospectivo de la clasificación y manejo de casos de Dengue en Nicaragua está aprobado por el Comité Institucional de Revisión Ética (CIRE) del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia del Ministerio de Salud de Nicaragua, registrado con el código # NIC-MINSA/CNDR CIRE-01/10/06-13.4. Para el presente estudio se obtuvo el permiso de la Dra. María de los Ángeles Pérez, quien es la coordinadora del estudio clínico en el hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. El propósito de esta monografía es para fines docentes y no con fines de lucro. Se respetó en todo momento la confidencialidad de los pacientes.

Resultados.

Datos generales. Se estudiaron un total de 872 pacientes de los cuales 544 resultaron positivos para dengue. La edad en ambos grupos varió entre los 6 meses y 14 años, con un promedio de 8 años ($DE \pm 3.8$), siendo el grupo de 5 a 9 años el más frecuente (40.6%) en los pacientes positivos y con un promedio de 7 años ($DE \pm 4.3$) en los pacientes con otra enfermedad febril (OEF). Se observó que en el grupo de paciente positivo para dengue hubo mayor proporción de niños en edades de 5 a 14 años en comparación al grupo de pacientes con OEF, en donde hubo mayor proporción de niños de 6 meses a 4 años. El sexo dentro del grupo de pacientes con dengue se distribuyó de manera uniforme (50% femenino), pero se observó que la proporción de pacientes masculinos en los pacientes con OEF era significativamente mayor en comparación a los pacientes con dengue. Se observó que durante el período de estudio circularon los cuatro serotipos del dengue, predominando el dengue-3 (58.1% de casos), seguido por el dengue-2 (32.6%). Cabe mencionar que se encontró un caso de coinfección de dengue-3 & -4. (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales en pacientes con dengue y pacientes con OEF. HIMJR. 2005 -10.

Características generales		Resultado de laboratorio		Valor de p
		OEF N = 328	Positivos N = 544	
Edad*				
	Menores de 1 año	22 (6.7)	19 (3.5)	0.000
	1 a 4 años	99 (30.2)	110 (20.2)	
	5 a 9 años	116 (35.4)	221 (40.6)	
	10 a 14 años	91 (27.7)	194 (35.66)	
Sexo				
	Femenino	138 (42.1)	272 (50)	0.023
	Masculino	190 (57.9)	272 (50)	
Serotipo [§]				
	Denv-1	---	45 (9.1)	
	Denv-2	---	161 (32.6)	
	Denv-3	---	287 (58.1)	
	Denv-3 & -4	---	1 (0.2)	

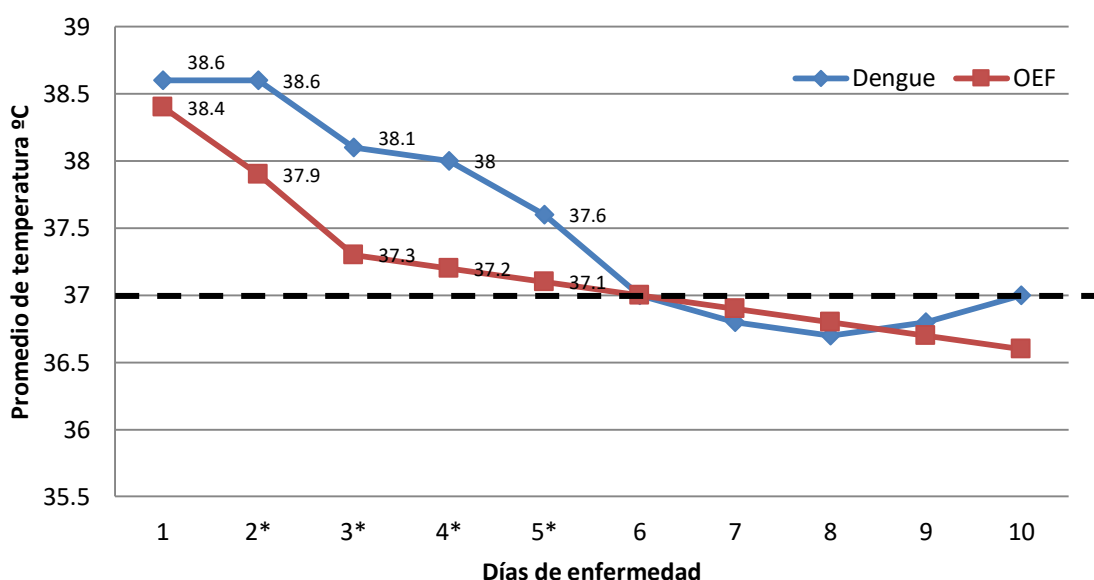
*Edad varió 6 meses a 14 años en ambos grupos. Promedio de edad en pacientes con dengue 8 años ($DE \pm 3.8$); OEF promedio de edad 7 años ($DE \pm 4.3$)

§ La N para de pacientes con serotipo identificados fue de 494

Fuente: Base de datos estudio clínico de dengue HIMJR.

TEMPERATURA. Se observó que en los pacientes con OEF el descenso de la temperatura es mucho más marcado que en los pacientes con dengue, iniciando al segundo día de la enfermedad y alcanzado un valor normal al tercer día. En cambio en los pacientes con Dengue, el descenso de la temperatura no fue tan marcado y alcanza un valor normal al 6to día de la enfermedad. Se determinó que el valor promedio máximo de temperatura en los días 2, 3, 4 y 5 era significativamente mayor ($p<0.05$) en los pacientes con dengue en comparación a los pacientes con OEF. No se observó diferencia significativa en los valores promedio de temperatura en el primer día de la enfermedad, ni a partir del 6to día de la enfermedad (fig. 1).

**Figura 1. Valor promedio máximo de temperatura por día de enfermedad.
Dengue vs otra enfermedad febril (OEF). HIMJR. 2005-2010.**



§OEF Otra enfermedad febril

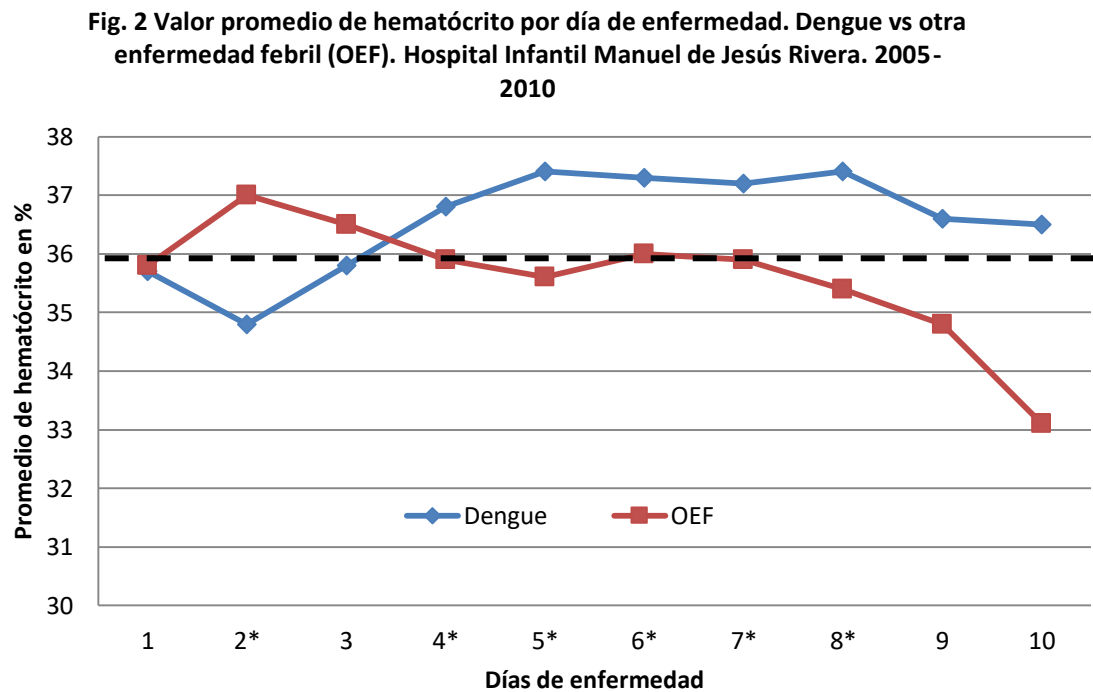
*Diferencia significativa en valores promedios máximos de temperatura entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

Datos de laboratorio.

Biometría Hemática completa.

HEMATOCRITO Se observó que en los pacientes con dengue el valor del hematocrito tiende a elevarse a partir del 3er día de la enfermedad, pero en los pacientes con OEF el valor del hematocrito tiende a bajar por debajo de valores normales (menor de 36) a partir del 4to día de la enfermedad. Se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) en los días 2do y del 4to al 8vo día de la enfermedad entre los valores promedios de hematocrito de los pacientes con dengue vs OEF (Fig. 2).



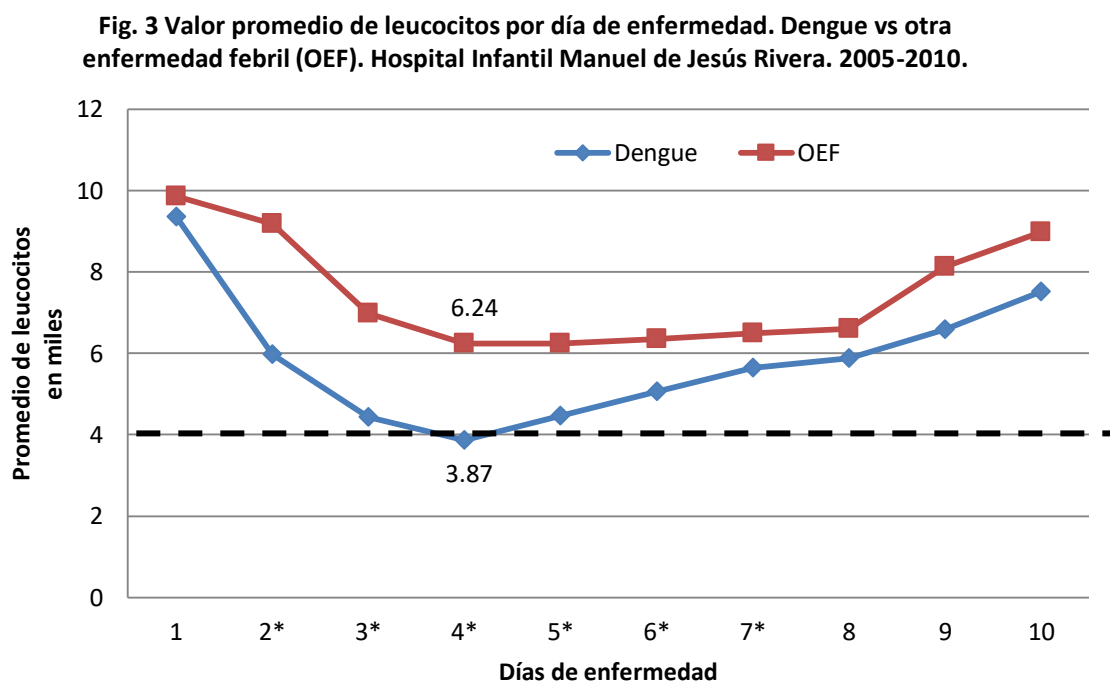
§OEF

Otra enfermedad febril

*Diferencia significativa en valores promedios máximos de temperatura entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

LEUCOCITOS. Se encontró que el descenso en el valor promedio de leucocitos fue más marcado en los pacientes con dengue en comparación a los pacientes con OEF. En ambos grupos de pacientes se observó que a partir del 2do día de la enfermedad inicia un descenso en los valores de los glóbulos blancos, alcanzando su pico más bajo en el 4to día de la enfermedad. Cabe mencionar que los pacientes con dengue son los únicos que llegan a alcanzar un valor ligeramente inferior a las 4000 células por mm³. Se pudo determinar una diferencia significativa de los valores promedios de leucocitos de los pacientes con dengue vs OEF en los días 2do al 7mo de la enfermedad (Fig. 3).



§OEF

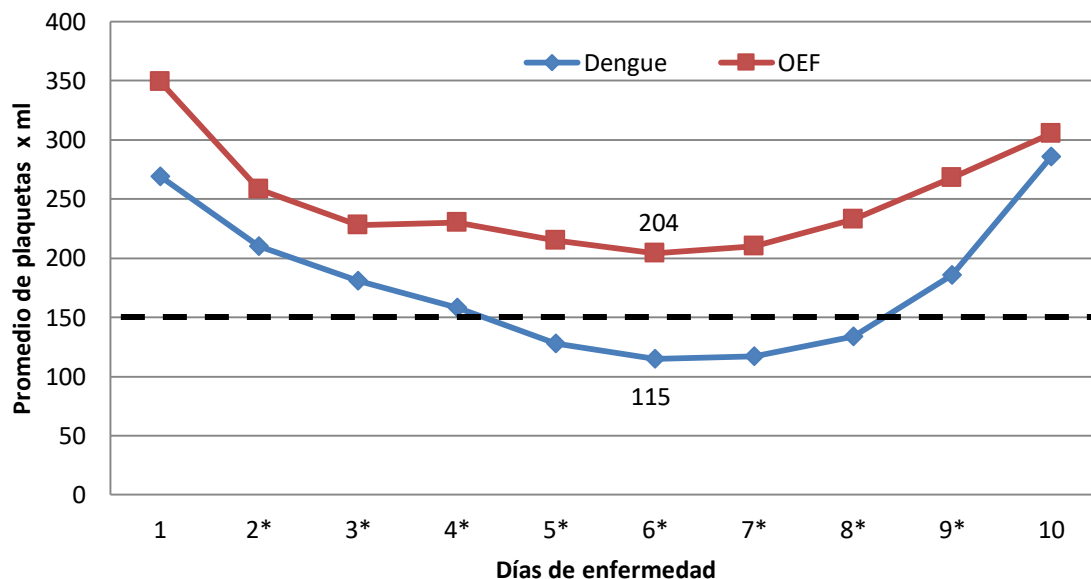
Otra enfermedad febril

*Diferencia significativa en valores promedios máximos de los leucocitos entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

PLAQUETAS. Se observó que los pacientes con OEF mostraron un descenso del nivel de plaquetas pero siempre manteniéndose en rangos normales (por arriba de 150 plaquetas por mm³), alcanzando su valor más bajo en el 6to día de la enfermedad (204 000 células por mm³). En cambio los pacientes con Dengue el descenso en los valores de plaquetas es más marcado, alcanzando su punto más bajo en el 6to día de la enfermedad. Aproximadamente a partir del 4to día la enfermedad se llega por debajo de valores normales. Se determinó diferencias significativas ($p < 0.05$) en los valores promedios de plaqueta entre los pacientes con dengue vs OEF entre los días 2do al 9no de la enfermedad (Fig. 4).

Fig. 4 Valor promedio de plaquetas por día de enfermedad en pacientes con dengue vs otra enfermedad febril (OEF). Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2005-2010



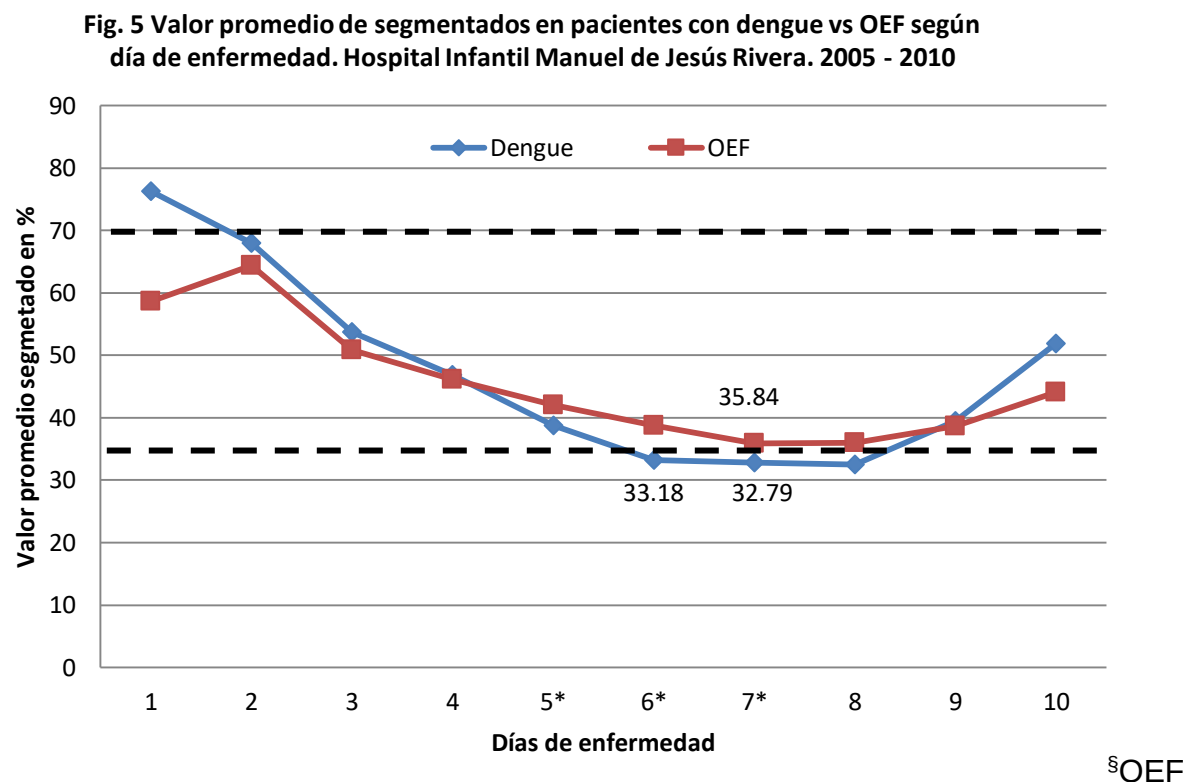
§OEF

Otra enfermedad febril

*Diferencia significativa en valores promedios de plaquetas entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

SEGMENTADOS. El comportamiento de los segmentados en los pacientes estudiados, tanto los pacientes con dengue como los pacientes con OEF, muestra un patrón muy parecido. Se observó que a partir del 3er día de la enfermedad existe un descenso de estas células, encontrando su punto más bajo en el 7mo y 8vo día. Se determinó que en los pacientes con dengue al 6to, 7mo y 8vo día de la enfermedad los valores de segmentados están ligeramente debajo de lo normal (menor de 35%), en cambio en los pacientes con OEF los segmentados en promedio no desciende por debajo de lo normal, pero sí llegan a acercarse mucho al límite inferior normal el día 7mo de la enfermedad. Se pudo encontrar diferencias significativas ($p < 0.05$) (Fig. 5).



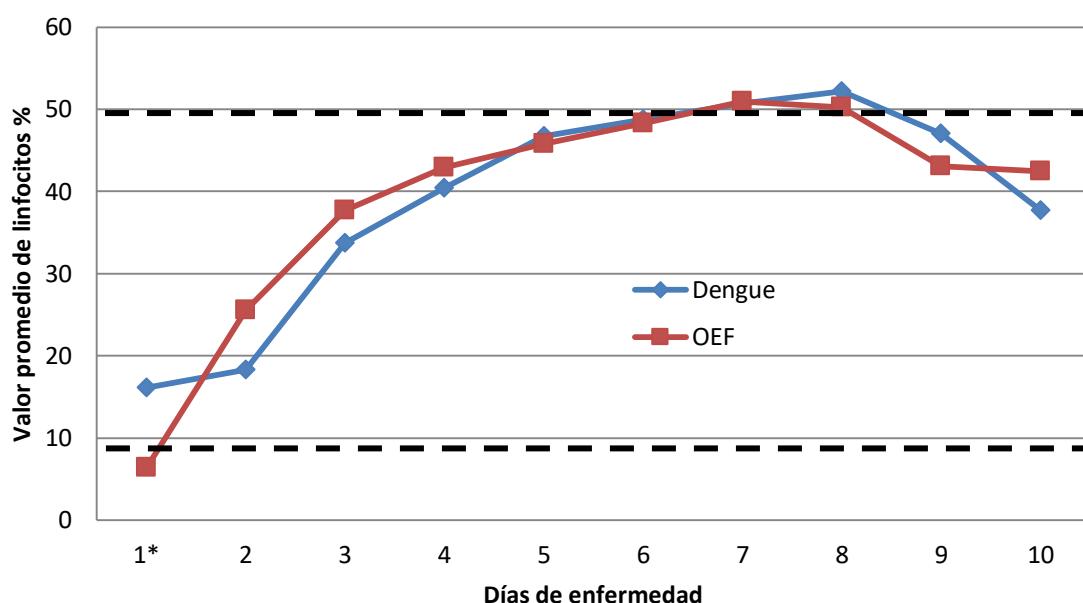
Otra enfermedad febril

*Diferencia significativa en valores promedios de segmentados entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

LINFOCITOS. El comportamiento de los linfocitos en los pacientes con dengue y en los pacientes con OEF fue muy parecido. De hecho, sólo se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) en el valor promedio entre ambos grupos en el primer día de la enfermedad. Se observó que para ambos grupos de pacientes los valores promedios de este tipo de células fue en aumento conforme avanzaban los días de enfermedad, alcanzando su punto máximo en el 7mo y 8vo día de la enfermedad, llegando a valores por encima de lo normal ($> 50\%$). Posterior al 8vo día se observó un descenso de los linfocitos, regresando a valores normales (Fig. 6).

Fig. 6 Valor promedio de linfocitos en pacientes con dengue vs OEF según día de enfermedad. HIMJR. 2005 - 2010.



§OEF

Otra enfermedad febril

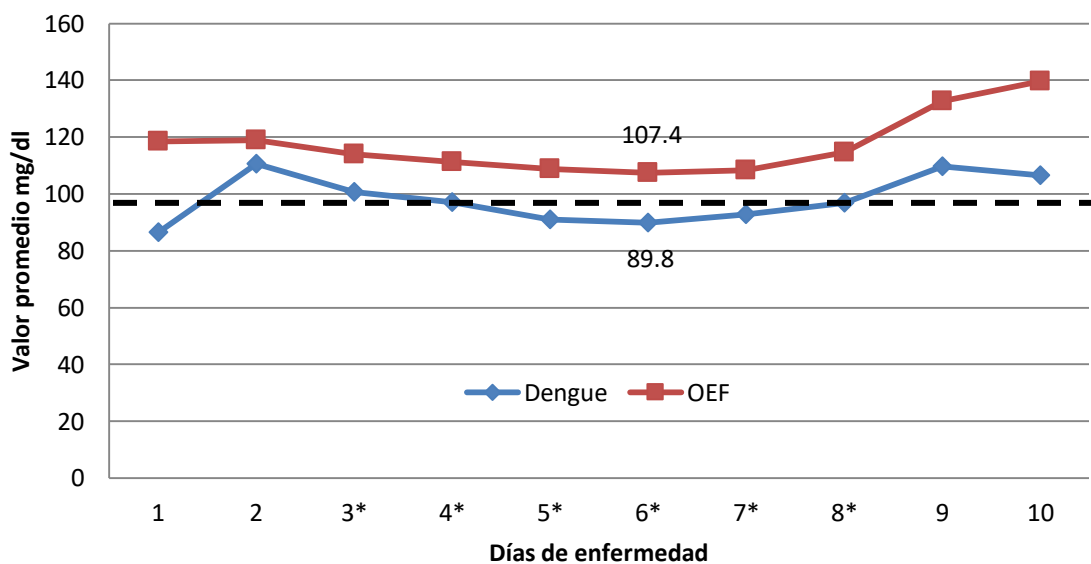
*Diferencia significativa en valores promedios de linfocitos entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

QUIMICA SANGUINEA

COLESTEROL. Se encontró que los niveles de colesterol en los pacientes con OEF se reportan un leve descenso a partir del 3er día de la enfermedad, alcanzado su pico más bajo en el 6to día. Posterior al 6to día de la enfermedad los niveles de colesterol comienzan a elevarse. Algo similar sucede en los pacientes con dengue, con la diferencia que el nivel de colesterol baja más que en los pacientes con OEF, y a partir del 4to día se observa que los niveles de colesterol está por debajo de los 100 mg/dL. Se determinó que hubo diferencia significativa ($p<0.05$) desde el 3er al 8vo día de la enfermedad en los valores promedios de colesterol entre los pacientes con dengue y los pacientes con OEF (Fig. 7).

Fig. 7 Valor promedio de colesterol por día de enfermedad. Dengue vs otra enfermedad febril. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2005 -2010.



§OEF

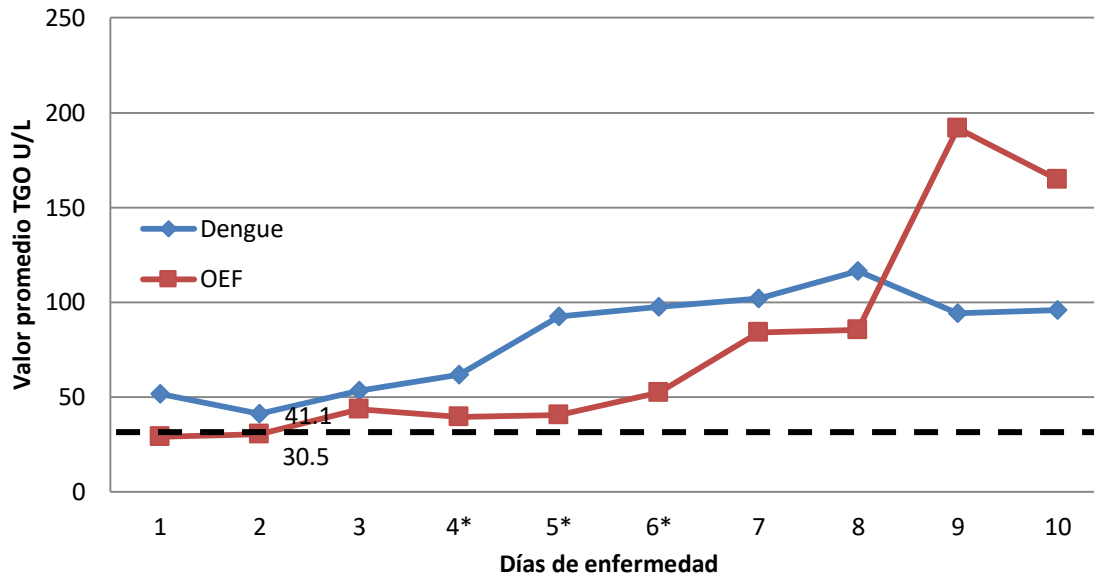
Otra enfermedad febril

*Diferencia significativa en valores promedios máximos de colesterol entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO). El valor promedio de la TGO en los pacientes con dengue se mantuvo por encima de lo normal (>38 U/L) desde el primer día de la enfermedad debido a pacientes con dengue severo e incluso pacientes que llegaron a hacer falla hepática y esto elevó el promedio de esta enzima. Se observa que posterior al 4to día de la enfermedad el aumento de la TGO en los pacientes con dengue es más marcado. En los pacientes con OEF se observó que durante el 1er y 2do día la enfermedad la TGO estaba en valores normales y a partir del 3er día sobrepasó el valor normal, mostrando un aumento marcado de su valor promedio a partir del 7mo día de la enfermedad. En este grupo de pacientes con OEF también existieron casos con falla hepática, lo que explica el pico elevado en el 9no y 10mo día de la enfermedad. Se determinaron diferencias significativas ($p<0.05$) en los días 4to, 5to y 6to de la enfermedad de los valores promedios de TGO entre los pacientes con OEF y los pacientes con dengue (Fig. 8).

Fig. 8 Valor promedio de TGO en pacientes con dengue vs OEF. HIMJR. 2005-2010



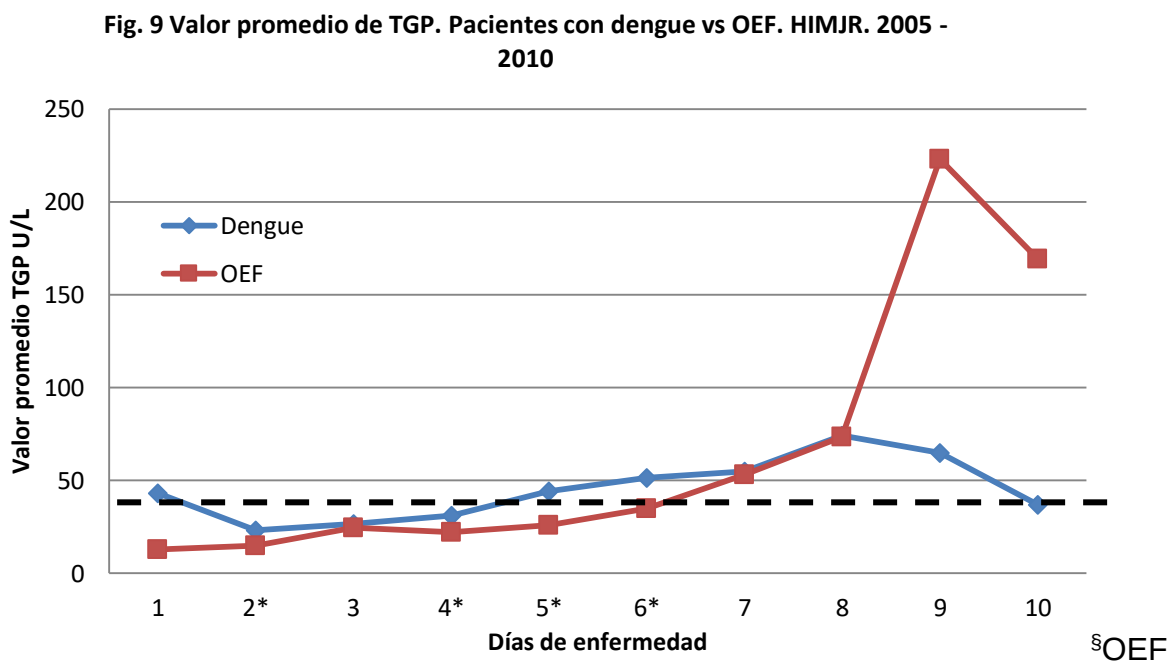
§OoOEF Otra enfermedad febril

TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética

*Diferencia significativa en valores promedios máximos de TGO entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP). Los valores promedios de TGP en los pacientes con dengue se encontraron en niveles normales en el 2do, 3er y 4to día de la enfermedad, pero a partir del 5to día, pero a partir del 5to día se muestra un aumento de esta enzima sobrepasando el límite superior normal (>41 U/L). En los pacientes con OEF el valor promedio de la TGP se observó en valores normales durante los 6 primeros días de la enfermedad, elevándose por encima de lo normal a partir del 7mo día, con un pico máximo en el 9no día de la enfermedad. Cabe mencionar que la presencia de pacientes con falla hepática provocó el valor promedio de los valores de TGP en los pacientes con OEF. Se logró determinar diferencia significativa ($p<0.05$) de los valores promedios de TGP entre los pacientes con OEF y pacientes con dengue en los días 2do, 4to, 5to y 6to de la enfermedad (Fig. 9).



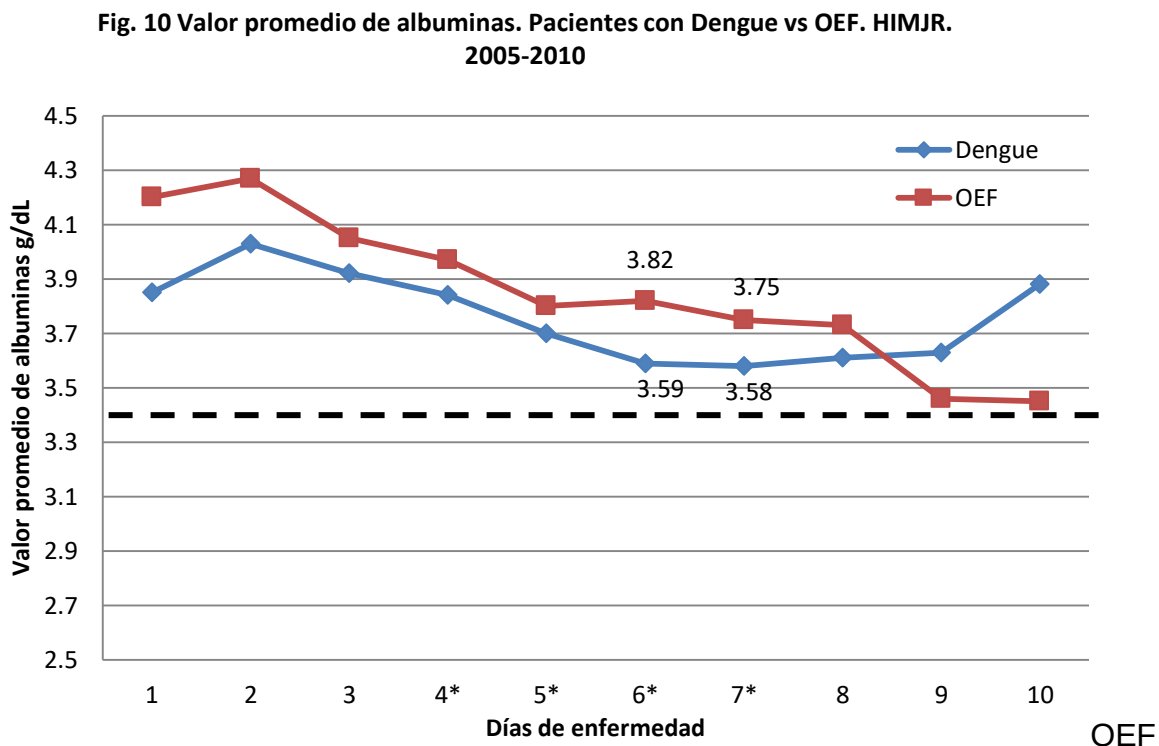
Otra enfermedad febril

TGP Transaminasa Glutámico Pirúvica.

*Diferencia significativa en valores promedios máximos de TGP entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

ALBUMINA. De manera general se observó que el valor promedio de las albúminas, tanto en los pacientes con dengue como en los pacientes con otra enfermedad febril, se mantuvo dentro de valores normales (3.4 – 4.8 g/dL) durante los 10 días de seguimiento. Se encontró que en los pacientes con dengue el descenso de albuminas fue ligeramente más marcado en comparación a los pacientes con OEF. La diferencia de media más alta encontrada entre los pacientes con OEF y pacientes con Dengue fue de 0.23 g/dL, alcanzada en el 6to día de la enfermedad. Se logró determinar diferencias significativas ($p<0.05$) en los valores promedios de albúmina en los días 4to, 5to, 6to y 7mo de la enfermedad (Fig. 10).



Otra enfermedad febril

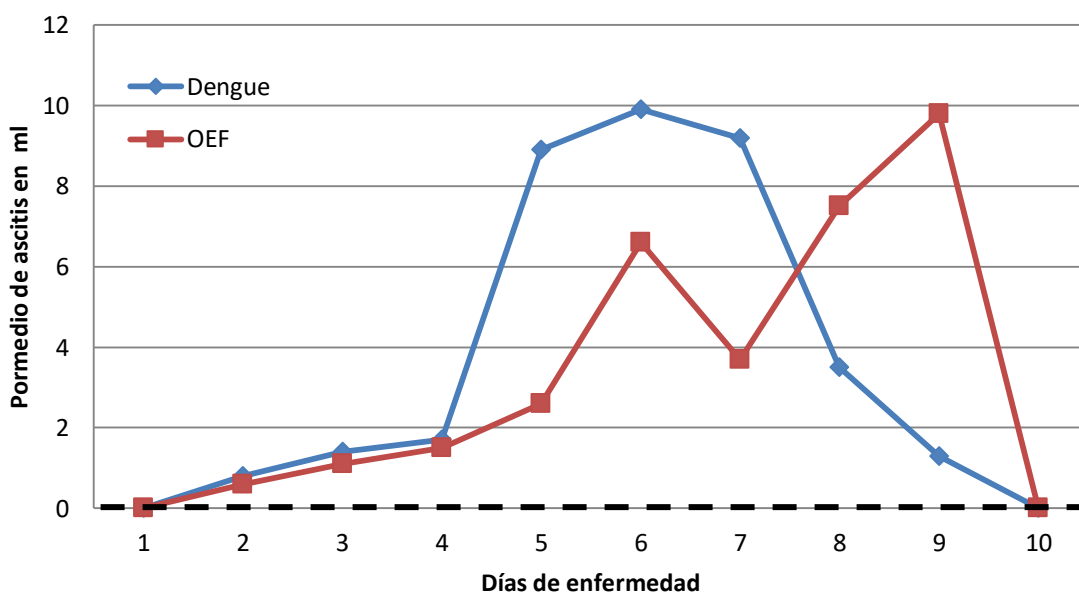
*Diferencia significativa en valores promedios albumina entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

ULTRASONIDO

ASCITIS. La cantidad de ascitis por día de evolución se comportó casi de igual manera en los pacientes con dengue y en los pacientes con OEF. Ambos grupos de pacientes muestran presencia de ascitis a partir del 2do día de la enfermedad y va aumentando a medida que avanzan los días de enfermedad. A pesar que en el 5to, 6to y 7mo día de la enfermedad los pacientes con dengue mostraron una mayor cantidad de ascitis, esta cantidad no mostró ser significativamente mayor ($p>0.05$). Lo contrario encontró en los días 8vo y 9no de la enfermedad, donde los pacientes con OEF presentaron una mayor cantidad de ascitis en comparación a los pacientes con dengue, pero al igual que en el caso anterior, esta diferencia no fue significativa ($p>0.05$) (Fig. 11).

Fig. 11 Valor promedio de ascitis* por día de enfermedad en pacientes con dengue vs otra enfermedad febril (OEF). Hospital Infantil Manuel de Jesús Riverva. 2005-2010



§OEF

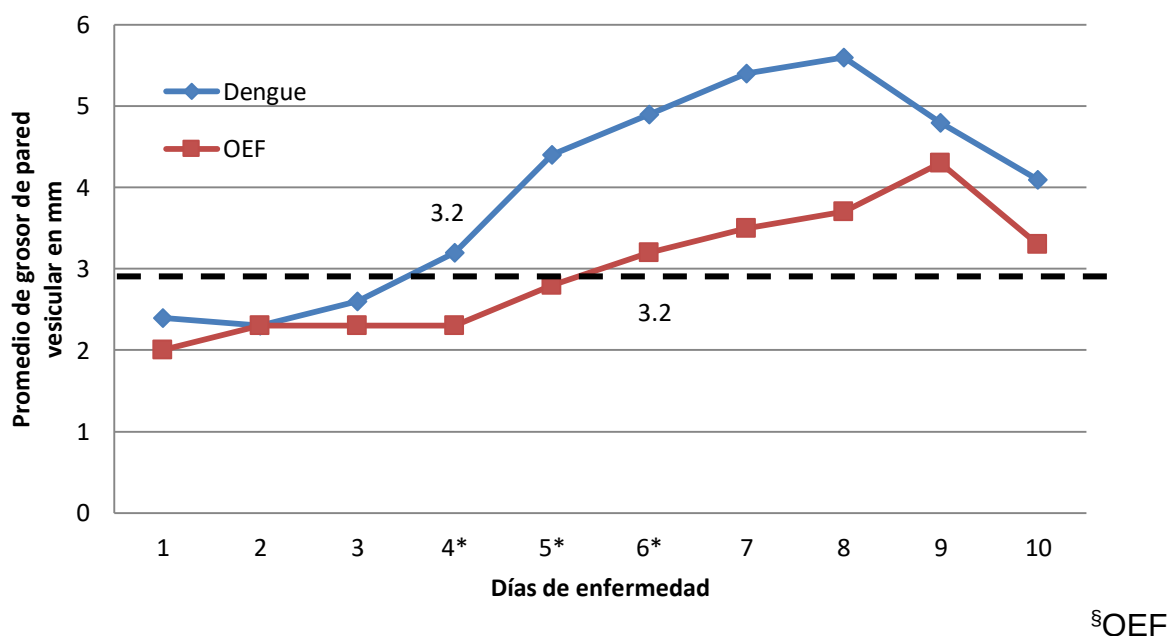
Otra enfermedad febril

*No hubo Diferencia significativa en los valores promedios de ascitis de pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue.

GROSOR DE LA PARED VESICULAR. Se encontró que durante los primeros 3 días de la enfermedad, tanto los pacientes con dengue como los pacientes con OEF, presentaron un grosor de la pared vesicular en valores normales ($< 3\text{mm}$). Los pacientes con dengue presentaron de manera más temprana el engrosamiento de la pared vesicular, se observó que a partir del 4to día la enfermedad presentan un grosor de la pared vesicular de 3.2mm , en cambio los pacientes con otra enfermedad febril, comenzaron a presentar engrosamiento de la pared vesicular (3.2 mm) de manera más tardía, iniciando a partir del 6to día de la enfermedad. Se logró determinar diferencias significativas en los valores promedios del grosor de la pared vesicular entre los pacientes con dengue y los pacientes con OEF en el 4to, 5to y 6to día de la enfermedad (Fig. 12).

Fig 12. Valor promedio de grosor de pared vesicular por día de enfermedad. Dengue vs otra enfermedad febril (OEF). Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2005-2010



Otra enfermedad febril

*Diferencia significativa en los valores promedios de grosor de pared vesicular entre pacientes con dengue y pacientes con OEF.

Fuente: base de datos estudio clínico de dengue

DISCUSION

El principal factor fisiopatológico del Dengue es un importante aumento de la permeabilidad vascular, lo que lleva a una pérdida de plasma y albúmina a partir del espacio intravascular, determinando un cuadro de poliserositis (9). Un precoz diagnóstico del laboratorio nos puede llegar a prevenir complicaciones, el Hemograma, Química Sanguínea, y datos ultrasonograficos son herramientas diagnósticas muy útil para poder llegar a diferenciar de otras enfermedades febriles.(16)

En nuestro estudio encontramos datos de hemoconcentración, Plaquetopenia y leucopenia, al igual que estudios antes descrito existieron pacientes que presentaron dichas alteraciones (Basu2008) (14) fisiopatologicamente esto se explica por el derrame excesivo de citoquinas que produce un aumento de la permeabilidad vascular que se traduce en una extravasación de plasma, mediante la cual se escapa agua y proteínas hacia el espacio extravascular y se produce hemoconcentración(Blanco 2008) (8), así como el recuento Plaquetario muestra un descenso progresivo hasta llegar a las cifras más bajas durante el día del choque para después ascender rápidamente y normalizarse en pocos días. (Limonta et al., 2007).

También encontramos que pacientes con dengue la temperatura se relaciona a la etapa febril asociándose al virus en sangre (Erick M. Torrez 2008)(17) su comportamiento es bifásico pero en comparación con OEF existen evidencia que la temperatura disminuye más rápidamente de forma brusca, esto se explica que la infección por virus alcanza su etapa crítica asociado con datos de Shock en donde la temperatura desciende (Martínez & Velázquez, 2002(16).

Encontramos que los valores de colesterol disminuyen en ambos pacientes, desde los primeros días de la enfermedad, aunque los pacientes con Dengue su descenso es más marcado. Existen pocos estudios que nos expliquen sobre tal descenso (Setiawan y col). (10) uno de ellos explican que al estar en contacto con dicha viremia puede provocar la lisis de grandes cantidades de esas células y disminuir transitoriamente la competencia inmunológica del paciente, así como provocar daños en otras células y tejidos del huésped, tales como los endotelios a nivel capilar. (Bhamarapravati y col. 2006)(7)

Los datos encontrados en cuanto a las transaminasas (TGO) indican que desde el primer día de la enfermedad sus valores se encuentran aumentados en comparación con los pacientes que presentan Otra enfermedad Febril sus valores aumentan tardíamente. Dicha alteración también se encuentra documentada (REV CUBANA MED TROP 2001)(4) el cual demuestra el daño hepático que causa el virus del dengue produciendo focos de necrosis en el hígado, que se inician con cambios citopáticos precoces y extensa muerte celular por apoptosis vinculada con la aparición de los antígenos virales en el interior de los hepatocitos generando hepatitis anictérica. (SERGIO DEL VALLE 2002)(22) Al igual la (TGP) sus valores aumentan pero tardíamente en ambos grupos es importante recalcar que la que las transaminasas principalmente la (TGO) son indicadores pronósticos. (Azevedo et al., 2002).(33)

Existió un ligero descenso de los valores de Albumina (Premuljo y Thulkar) (8) como manifestación más frecuente de fuga capilar estando acorde con lo informado por otros autores y se relaciona con mayor grado de la enfermedad. (Rev Med Post Grad de Med UNAH 2006)(11-13)

En los Hallazgos ultrasonograficos se encontraron datos de Ascitis en los pacientes con dengue el cual observamos que en los primeros días de la enfermedad se comportan de manera igual en cuanto a la cantidad de liquido. Esto se relaciona con el proceso fisiopatológico de una poliserositis, existiendo correlación con la gravedad de la enfermedad (Setiawan et al). (10)

En cuanto al Grosor de la pared vesicular los 3 primeros días los pacientes con Dengue y los pacientes con Otra enfermedad febril el grosor vesicular fue menor de 3mm, de manera temprana existe que los pacientes con dengue presentan mayor engrosamiento de la pared, estudios encontrados asociado al hallazgo sonográficos de engrosamiento de la pared vesicular > 3 mm se ha reportado como un criterio que indica la necesidad de hospitalización y monitoreo (10-11)

CONCLUSION

El dengue es un problema de salud debido a que es una enfermedad endémica la cual ha venido incrementando en los últimos años. En nuestro centro hospitalario se han manejado un sin número de pacientes con Dengue identificándose características clínicas y de laboratorio que han sido de gran utilidad para una mayor comprensión de la evolución y comportamiento de esta enfermedad.

En dicho estudio damos a conocer la importancia de diferenciar dengue de otra enfermedad febril por medio de datos del laboratorio encontrando que los pacientes con dengue que cursan durante la fase crítica de la enfermedad presentan datos de Hemoconcentración, Plaquetopenia, Leucopenia mientras los pacientes con OEF los valores fueron normales.

La Química Sanguínea en aquellos pacientes con OEF, como es el Colesterol se observa que sus valores se mantienen normales, en cambio en los pacientes con Dengue desde el primer día de la enfermedad disminuyen, así también se observa que existen datos de Hipoalbuminemia en aquellos pacientes con dengue.

Las Transaminasas son muy importantes en pacientes que se sospecha dengue, ya que encontramos que por el daño hepático que causa el dengue las pruebas hepáticas se alteran principalmente la TGO.

Existieron datos de Ascitis, Hepatomegalia, aumento del grosor de la pared vesicular en pacientes con dengue. En cambio los pacientes con OEF si existió presencia de líquido en la cavidad peritoneal pero en pocas cantidades.

Además se valoro como fue el comportamiento de la temperatura en pacientes con OEF se observo la disminución bruscamente y posteriormente en la fase de la efervescencia alcanza sus valores normales en cambio los pacientes con Dengue el descenso no fue tan marcado.

Todas estas alteraciones encontradas durante la enfermedad por Dengue se pueden explicar por un aumento de la permeabilidad vascular, lo que lleva a una pérdida de plasma y albúmina a partir del espacio intravascular como fenómeno Fisiopatológico mas importante en el Dengue.

RECOMENDACIONES

- ✚ Dar a conocer los resultados de este estudio al personal de Salud de las Unidades Hospitalarias del país, para facilitar el diagnóstico en los pacientes con dengue.
- ✚ Implementar en las Unidades Hospitalarias que cuenten con química sanguínea, la toma de colesterol y transaminasa en aquellos pacientes con sospecha de dengue.
- ✚ Incorporar en aquellas Unidades de salud que cuenten con el equipo de ultrasonido la realización de dicho procedimientos a todo paciente sospechoso de Dengue, haciendo énfasis en la medida del grosor de la pared vesicular.
- ✚ En la medida de lo posible realizar un seguimiento durante la evolución de la enfermedad, la toma de química sanguínea y rastro ultrasonográficos

REFERENCIAS

1. Balmaseda A, Hammond SN, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, et al. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Mar;74(3):449-56.
2. Larrú Martínez B, Quiroz E, Bellón JM, Esquivel R, Nieto Guevara J, Sáez-Llorens X. Dengue pediátrico en Panamá. *Anales de Pediatría* [en línea] 1 de junio de 2006 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]; 64(6):517-522. URL disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05ZIO103&rev=37&vol=64&num=6&pag=517
3. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis.* 1997 Aug;176(2):313-21.
4. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1987 Sep;18(3):392-7.
5. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004 Oct;80(948):588-601.
6. WHO. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition 2009 ed: WHO; 2009.
7. Perez MA, Gordon A, Sanchez F, Narvaez F, Gutierrez G, Ortega O, et al. Severe coinfections of dengue and pandemic influenza A H1N1 viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Nov;29(11):1052-5.
8. Lopez Rodriguez E, Tomashek KM, Gregory CJ, Munoz J, Hunsperger E, Lorenzi OD, et al. Co-infection with dengue virus and pandemic (H1N1) 2009 virus. *Emerg Infect Dis.* 2010 May;16(5):882-4.
9. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis.* 2000 Jan;181(1):2-9.
10. Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Dec;73(6):1063-70.
11. Feigin RD, Cherry JD. Dengue y fiebre hemorrágica del Dengue. *Tratado de Infecciones en Pediatría.* Segunda ed: Interamericana McGraw-Hill; 1992. p. 1410-20.
12. Halstead SB. Dengue/fiebre hemorrágica dengue. In: Interamericana M-H, editor. *Tratado de Pediatría de Nelson* 2001. p. 1102-5.
13. DeMadrid AT, Porterfield JS. The Flaviviruses (group B arboviruses): A cross neutralization study. *Gen Virol.* 1974(23):91-6.
14. Russell PK, Nisalak A. Dengue virus identification by the plaque reduction neutralization test. *Immunol.* 1967(99):291.
15. World Health Organization, Geneva (1997) Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition.
16. Actualización: PROGRAMA REGIONAL DENGUE (actualizado al 17 de noviembre del 2009). Consultado el 7 junio del 2010, de <http://new.paho.org/hq>.
17. Actualización Regional Dengue: Programa Regional de Dengue (04 de febrero de 2010). Consultado el 07 de junio del 2010, de <http://new.paho.org/hq>.
18. Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev.* 1990 Oct;3(4):376-96.

19. Halstead SB, Marchette NJ. Biologic properties of dengue viruses following serial passage in primary dog kidney cells: studies at the University of Hawaii. *Am J Trop Med Hyg.* 2003 Dec;69(6 Suppl):5-11.
20. Halstead SB, Udomsakdi S, Simasthien P, Singharaj P, Sukhavachana P, Nisalak A. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. I. Experience with classification of dengue viruses. *Yale J Biol Med.* 1970 Apr;42(5):261-75.
21. Rice C, Knipe D, Howley. The virus and their replication. *Fields Virology.* Third ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
22. Bressanelli S, Stiasny K, Allison SL, Stura EA, Duquerroy S, Lescar J, et al. Structure of a flavivirus envelope glycoprotein in its low-pH-induced membrane fusion conformation. *EMBO J.* 2004 Feb 25;23(4):728-38.
23. Martínez-Vega RA, Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. *Rev Méd Chile* [online] septiembre de 2006 [fecha de acceso 14 de febrero de 2007] 134(9):1153-1160. URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S034-98872006000900010&lng=es&nrm=iso
24. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. *Anales de Pediatría* [en línea] 1 de junio de 2006 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]; 64 (6):523-529. URL disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05ZIO&rev=37&vol=64&num=6&pag=523
25. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Médica* [en línea] 1 de diciembre de 2005 [fecha de acceso 20 de febrero de 2007] 23 (10): 593-597. URL disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05ZIO106&rev=28&vol=23&num=10&pag=593
26. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. *Rev Méd Chile* [en línea] febrero de 2006 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007];134 (2): 167-173. URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872006000200005&lng=es&nrm=iso
27. Seijo A. El dengue como problema de salud pública. *Arch argent pediatri* [online] 2001 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]; 99 (6). URL disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2001/arch01_6/510.pdf
28. Benítez-Leite S, Machi ML, Gibert E, Rivarola K. Conocimientos, actitudes y prácticas acerca del dengue en un barrio de Asunción. *Arch.argent.pediatri* [online] 2001 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]; 99 (5). URL disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2001/arch01_5/437.pdf

29. Caballero Hoyos R, Torres López T, Chong Villarreal F, Pineda Lucatero A, Altuzar González M, López Coutiño B. Concepciones culturales sobre el dengue en contextos urbanos de México. *Revista de Saúde Pública* [en línea] febrero de 2006 [fecha de acceso 14 de febrero de 2007] 40 (1). URL disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000100020&tlng=en&lng=en&nrm=iso
30. Meneghello JR, Fanta EN, Paris EM, Rosselot JV. *Pediatría*. 4ta Ed. Santiago de Chile (Chile): Publicaciones Técnicas Mediterráneo; 1991: 705.
31. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [en línea] 1 de noviembre de 2005 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007] 23(9): 529-532. URL disponible en: <http://db.doyma.es/cgibin/>
32. Nogueira SA. The challenge of diagnosing dengue in children. *Jornal de Pediatria* [online] 2005 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 81 (3). URL disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572005000400003&script=sci_arttext&tlng=en
33. Leiva Herrada CH, Castro Atarama O, Parra Alejandro JL. Aspectos clínicos del síndrome de fiebre del dengue con manifestaciones hemorrágicas en pediatría. *Revista Diagnóstico* [en línea] 2004 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]. URL disponible en: <http://www.fihudiagnostico.org.pe/revista/numeros/2004/ene-feb04/23-27.html>
34. Liborio M, Tomisani AM, Moyano CB, Salazar R, Balparta LR. Estrategias de prevención de dengue- Rosario, Argentina. *Revista Brasileira de Epidemiología* [en línea] septiembre de 2004 [fecha de acceso 16 de febrero de 2007] 7 (3). URL disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000300009
35. Corachán M. Dengue. *Jano, Medicina y Humanidades* [en línea] 14 de febrero de 2003 [fecha de acceso 20 de febrero de 2007] 64 (1463): 33-35. URL disponible en: <http://db.doyma.es/cgibin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=13043747>
36. Romero Ramírez DS, Marrero García AR, Ramos Prats R, Vaswani Dadlani AH, León González J, González LA. Enfermedad de dengue: descripción de dos casos. *BSCP Can Ped* [online] 2004 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]; 28(2,3)URLdisponibleen:http://www.comtf.es/pediatrica/Bol20042_3/DENGUE_RomeroRamirez.pdf
37. Orozco Hechavaría N, Díaz Portuondo IM, Abad Cañete U, Martínez Delgado Y. Incidencia de dengue en niños y adolescentes. *Rev Cubana Med Trop* [online] 2001 [fecha de acceso 21 de febrero de 2007]; 53 (1). URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602001000100002&script=sci_arttext

38. Sáez-Llorens X. Persistente presencia de dengue en el trópico. *Anales de Pediatría* [en línea] 1 de junio de 2006 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]; 64(6): 515-516. URL disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05ZI0103&rev=37&vol=64&num=6&pag=515
39. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Tratado de Pediatría*. 17° Ed. Madrid (España): Elsevier España SA; 2005: 1092-1094.
40. Vargas Caballero ME, Aguirre Portuondo TM, Palacios Serrano H. Características clínicas de la fiebre de dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba. *Rev Cubana Méd Trop* [en línea] 2001 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007] 53(1):2023. URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602001000100003&lng=es&nrm=iso
41. González G, Guerra A, Malabé L, Pérez P. Dengue neonatal. A propósito de un caso. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* [en línea] diciembre de 2001 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 64 (4). URL disponible en: <http://www.dynabizvenezuela.com/images/dynabiz/ID3749/siteinfo/GonzalezG.pdf>
42. Palacios Serrano H, Vargas Caballero ME, Aguirre Portuondo TM. Dengue hemorrágico en dengue primario. *Rev Cubana Méd Trop* [en línea] 2001 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 53 (1). URL disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03750760200100010001&lng=es&nrm=iso
43. Maguiña Vargas C, Osorio Plenge F, Suárez Ognio L, Soto Arquíñigo L, Pardo Ruiz K. Dengue clásico y hemorrágico: una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Rev Méd Hered* [en línea] 2005 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 16 (2). URL disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2005000200006
44. Carranza-Coello HM, Moncada-Cantarero WO. Caracterización del dengue hemorrágico en niños hospitalizados en el Instituto Hondureño de Seguridad Social y el Hospital Escuela durante el período Enero 2003 a Septiembre 2004. *Revista Médica de los Post Grados de Medicina UNAH* [en línea] 2006 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 9 (2). URL disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/Vol9-2-2006-17.pdf>
45. Rodríguez MBP, Freire HBM, Correa PRL, Mendoca ML, Franca EB. Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? *Jornal de Pediatría* [online] 2005 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 81 (3). URL disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572005000400007&script=sci_arttext&lng=en
46. Seijo A, Cernigoi B, Deodato B. Dengue importado del Paraguay a Buenos Aires. Estudio clínico y epidemiológico de 38 casos. *Medicina (Buenos Aires)* [en línea] 2001 [fecha de acceso 16 de febrero de 2007] 61 (1): 137-141. URL disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/vol61-01/2/dengueimportado.htm>
47. Damonte EB. Dengue: un viejo y un nuevo desafío para la quimioterapia antiviral. *Revista Química Viva* [en línea] agosto de 2006 [fecha de acceso 22 de febrero de 2007]; 5(2).
48. VIELMASILVANA; MUÑOZMARITZAPÉREZLOPRESTI. *Revista de farmacia* Vol. 48(1) 2006.

49. Halstead SB. *Aedes aegypti*: Why can't we control it? Bull Soc. Vector Ecol. 1988; 13(2): 304-311.

50.OMS –Dengue Hemorrágico: Diagnóstico, tratamiento y Lucha. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. 1987:13/15.

51. De la Hoz F. Rivas F. Velandia y Cols. Dengue Hemorrágico en Colombia. Resultado de vigilancia médica. UIS 1992 173-6.

52. Secretaria de Salud Departamental del Huila. Sección Epidemiología, 1993.

53. Martínez E. Dengue hemorrágico en niños: Bogotá – Colombia: Instituto Nacional de Salud. 1990.

54. Salgado Doris. Dengue Hemorrágico en Huila. Publicaciones Periódicas de Nestlé, 1994. No 124. Colombia.