

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACION:**

**PERFIL CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO EN PACIENTES DE 5-12 AÑOS, CON DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA EN LA CLÍNICA DE FEBRILES DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, DE ENERO 2013 A DICIEMBRE 2015.**

**Presentado Por:**

**Dra. Laura Evangelina Avelar Menjivar**

**Para Optar al Título de:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRICA**

**Asesor temático:**

**Dr. Guillermo Edgardo Barahona Escobar**

**Asesor metodológico:**

**Dr. Luis Martínez Romero**

**SAN SALVADOR, SEPTIEMBRE DEL 2018**

## CONTENIDO

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCION.....	2
III.	OBJETIVOS.....	6
IV.	MARCO TEORICO.....	7
V.	DISEÑO METODOLOGICO.....	25
VI.	RESULTADOS.....	30
VII.	DISCUSION.....	41
VIII.	CONCLUSIONES.....	44
IX.	RECOMENDACIONES.....	45
X.	BIBLIOGRAFIA.....	46
XI.	ANEXOS.....	48

## I. RESUMEN

El presente estudio tuvo como **objetivo** la descripción del perfil clínico y epidemiológico de los pacientes de 5-12 años con Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, durante el periodo comprendido entre los años 2013-2015. Para lo cual se utilizó la **metodología** con un tipo de investigación observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. El universo fueron todos los pacientes que asistieron a la clínica de febriles del HNNBB en el período de estudio. La población fueron los pacientes de 5-12 años que presentaron signos de alarma para dengue y fueron atendidos y diagnosticados con NS1 y/o IgM para dengue o ambos en la clínica de febriles, que corresponde a 152 pacientes y para este estudio es igual al 100% de la muestra; la fuente de información fue obtenida a través de la técnica de revisión del expediente clínico. Con un procesamiento y análisis de datos en Microsoft Excel 365 e IBM SPSS Statistics Versión 23. Se buscaba caracterizar a los pacientes con dengue con signos de alarma, diagnosticados con Ns1 e IgM sin embargo se encontró que la mayoría de pacientes no tenían signos de alarma. Los **resultados** obtenidos fueron: los pacientes diagnosticados con dengue con signos de alarma en la clínica de febriles del HNNBB, eran predominantemente del sexo masculino en un 60% además, un rango de edad de 7 a 10 años, del área urbana y el departamento de San Salvador fue el más frecuente. Se demostró la fiebre como el síntoma predominante, seguido por cefalea, anorexia, mialgias y artralgias. De los pacientes que presentaron signos de alarma, el signo de alarma más frecuente fue el sangrado de mucosas con un 68.4% seguido, del aumento de hematocrito asociado a caída rápida de plaquetas con un 13.2 % y el dolor abdominal persistente en un 7.9 %. Por lo que se llega a la siguiente **conclusión**: el resultado positivo de Ns1 para dengue se asocia a la presencia de signos de alarma ya que, del total de pacientes que presentaron signos de alarma el 93.3% tuvieron resultado positivos de Ns1 para dengue.

**Palabras clave:** Dengue con signos de alarma, diagnóstico, IgM para dengue, Ns1 para dengue, clínica de febriles

## II. INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo. Es una emergencia de salud pública y en El Salvador el dengue es una enfermedad endémica por lo que es un tema de investigación relevante. (1)

En los últimos 50 años, la incidencia del dengue ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales.

El virus del dengue es el virus transmitido por artrópodos, más importante, que afecta a una gran parte de la población mundial se presenta en más de 100 países y territorios y constituye una amenaza para la salud de más de 2.500 millones de personas en las regiones. Desde la primera epidemia que tuvimos, hemos observado una frecuencia de casos que lleva una tendencia a la alza con mayor predominancia en la edad pediátrica, acompañándose de complicaciones, que repercuten ampliamente en la salud de nuestros niños.

Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue y, aproximadamente, 2,5 mil millones de personas viven en países con dengue endémico. Es una emergencia de salud pública de interés internacional con implicaciones para la seguridad sanitaria, debido a la necesidad de interrumpir la infección y la rápida propagación de la epidemia más allá de las fronteras nacionales.

La interrupción de la transmisión del dengue en gran parte de la Región de las Américas fue el resultado de la campaña de erradicación del *Aedes aegypti* en dicha zona, principalmente durante la década de 1960 y principios de la década de 1970. Sin embargo, no se mantuvieron las medidas de vigilancia y control del vector, y hubo reinfestaciones subsiguientes del mosquito, seguidas de brotes en el Caribe, en América Central y América del Sur. Desde entonces, la fiebre del dengue se ha propagado con brotes cíclicos que ocurren cada 3 a 5 años. El mayor brote ocurrió en 2002 en el que se notificaron más de un millón de casos. De 2001 a 2007, más de 30 países de las Américas notificaron un total de 4' 332.731 casos de dengue. El número de casos de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) en el mismo período fue de 106.037.

El número total de muertes por dengue de 2001 a 2007 fue de 1.299, con una tasa de letalidad por la forma hemorrágica de 1,2%. Los cuatro serotipos del virus del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) circulan en la región. En Barbados, Colombia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Guyana Francesa, México, Perú, Puerto Rico y Venezuela, se identificaron simultáneamente los cuatro serotipos en un año durante este período. Por subregión de las Américas, el dengue está caracterizado según se describe a continuación.

Países de América Central y México Durante el período 2001–2007, se reportaron 545.049 casos, que representa el 12,5% de dengue en las Américas, con 35.746 casos de fiebre hemorrágica por dengue y 209 muertes. Nicaragua tuvo 64 muertes (31%), seguido de Honduras con 52 (25%) y México con 29 (14%). En Costa Rica, Honduras y México se presentó la mayor cantidad de casos en este período. Los serotipos más frecuentes fueron DEN-1, DEN-2 y DEN-3.

En el reporte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de septiembre de 2015, se reportan en Centro América 216,322 casos de Dengue, 3,384 de Dengue Grave.

En el HNNBB la clínica de febriles surgió por la demanda de atención médica, de un número elevado de pacientes febriles, con sospecha de Dengue, ya que estos pacientes requieren atención médica con prontitud y periodicidad y para fomentar la investigación de dengue para generar nuevos conocimientos que nos ayude a brindar una mejor atención.

Y por esta razón es de relevancia clínica conocer los métodos diagnósticos con los que contamos en nuestro país para utilizarlas como herramientas, que nos permitan realizar un diagnóstico temprano y oportuno, para establecer el manejo medico pertinente para esta entidad clínica.

El presente trabajo se enfocará en la presencia signos de alarma para Dengue y la frecuencia de estos, en los pacientes con NS1 e IgM positivos para dengue, en el grupo de pacientes en estudio.

Por lo que la identificación y el diagnóstico confirmado es de suma utilidad, para conocer la frecuencia de casos confirmados por dengue en nuestra población, y así tener una vigilancia epidemiológica que nos permita ahondar en la prevalencia de esta patología.

En el diagnóstico del dengue, se consideran pruebas confirmatorias de la infección: el aislamiento del virus, 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 estándar de oro, siendo esta última una prueba útil para mejorar la sensibilidad y reducir el tiempo requerido para detectar el virus. Sin embargo, la implementación de esta tecnología es compleja. En nuestro país no contamos con cultivo viral.

Una alternativa son las pruebas serológicas: cuando se cuenta con muestras séricas pareadas (de fase aguda y convaleciente), un aumento importante de los títulos de anticuerpos IgG o IgM contra uno o varios antígenos del virus del dengue confirma el diagnóstico. (2)

Y por esa razón es de relevancia académica, conocer los métodos diagnósticos con los que contamos en nuestro país, y así mismo, determinar su sensibilidad y especificidad y dentro de estos métodos, a los que podemos acceder por medio de la red de salud de nuestro país. En el presente trabajo nos referiremos a la IgM y NS1 para dengue.

El objetivo de ser del presente trabajo de investigación es conocer el perfil clínico y epidemiológico en los pacientes, con signos de alarma, ya que es una enfermedad que afecta frecuentemente a nuestra población, específicamente a los grupos etarios, más vulnerables, y dentro de estos, la edad pediátrica.

La presente investigación tiene además como fin, describir la presencia de signos de alarma en pacientes diagnosticados con IgM y NS1 para Dengue, ambas pruebas son muy útiles; sin embargo, el nivel de accesibilidad de la IgM es mayor que el de la NS1. Al describir la presencia de signos de alarma en pacientes diagnosticados con IgM y NS1 para Dengue, podremos describir el hallazgo de un diagnóstico temprano de esta

patología y la presencia de signos de alarma; permitiendo de esta forma conocer la importancia de un diagnóstico temprano y su implicación en la práctica diaria.

### III. OBJETIVOS

#### OBJETIVO GENERAL:

Describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes de 5-12 años, con dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles del HNNBB, en el periodo comprendido entre 2013-2015.

#### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Establecer las características epidemiológicas de los pacientes de 5-12 años diagnosticados con dengue en la clínica de febriles del HNNBB.
- Describir signos y síntomas en pacientes de 5-12 años, que fueron diagnosticados con NS1 e IgM para dengue.
- Verificar la presencia de signos de alarma en pacientes de 5-12 años que fueron diagnosticados con NS1 e IgM para dengue.



#### IV. MARCO TEORICO

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo, es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica. La infección puede cursar de forma asintomática o manifestarse con un espectro clínico amplio, que incluye manifestaciones graves y no graves. (3) Después del período de incubación (de 4 a 10 días).

El sexo femenino predominó entre los pacientes hospitalizados con dengue y el síndrome de shock del dengue durante el período de 1958 a 1964. (4)

En 1958, se describieron más muertes en el sexo femenino, que, en el masculino, con un diagnóstico de laboratorio de infección por dengue, sin embargo, este predominio de sexo se determinó a partir de los 3 años. No se conoce la causa de este fenómeno.

La enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación

##### Fase febril

Generalmente, los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina, que puede ser bifásica. Habitualmente, la fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgia, artralgia, cefalea y dolor retroorbitario. Algunos pacientes pueden presentar odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. Los trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómito y evacuaciones líquidas) son comunes. En la fase febril temprana puede ser difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles agudas. Una prueba de torniquete (PT) positiva en esa fase indica un aumento de la probabilidad de que los pacientes tengan dengue, aun cuando hasta 21% de los casos PT positiva luego no tengan dengue confirmado. Además, al comienzo de la etapa febril, esas características clínicas son indistinguibles entre los casos de dengue y los que más tarde evolucionan a dengue grave; la PT por sí misma no es útil para diferenciarlos. Por lo tanto, la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos, es crucial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica. A los pocos días del inicio de la

enfermedad pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel. Asimismo, puede haber un aumento del tamaño del hígado, que puede ser doloroso a la palpación. La primera anomalía del hemograma es una disminución progresiva del recuento total de glóbulos blancos, que debe poner al médico sobre alerta, dada la alta probabilidad de infección por dengue. La bradicardia relativa es común en esta fase, ya que la fiebre no eleva sustancialmente la frecuencia cardíaca.

### Fase crítica

Cuando en algunos pacientes en los primeros 3 a 7 días de la enfermedad la temperatura desciende y se mantiene a 37,5°C o menos, por lo general, puede haber un aumento de la permeabilidad capilar; paralelamente, incrementan los niveles de hematocrito. Esto marca el comienzo de la fase crítica, o sea, el de las manifestaciones clínicas debidas a la extravasación de plasma, que por lo general dura de 24 a 48 horas y puede asociarse con hemorragia de la mucosa nasal (epistaxis) y de las encías (gingivorragia), así como con sangrado transvaginal en mujeres en edad fértil (metrorragia o hipermenorrea). No hay pruebas de que el virus infecte las células endoteliales y solamente se han encontrado cambios inespecíficos en los estudios histopatológicos de carácter microvascular. El fenómeno de la permeabilidad microvascular y los mecanismos tromborregulatorios se deben a causas inmunopatogénicas que no están totalmente explicadas, pero la información de la cual se dispone sugiere una interrupción transitoria de la función de membrana del glucocálix endotelial. La leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15% a 20% de formas atípicas, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder la extravasación de plasma. En este punto, los pacientes sin un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático y llegar a presentar signos de alarma. Si no se restaura la volemia de manera oportuna y correcta, “pocas horas después” esos pacientes suelen presentar signos clínicos de hipoperfusión tisular y choque hipovolémico. El derrame pleural y la ascitis pueden detectarse clínicamente en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de

los líquidos administrados. La radiografía de tórax, la ecografía abdominal o ambas son herramientas útiles para el diagnóstico temprano de derrames en las cavidades serosas, así como del engrosamiento de la pared de la vesícula biliar producido por la misma causa. La progresión de la intensidad de la extravasación de plasma se refleja también en un incremento progresivo de los niveles del hematocrito; esto repercute en la hemodinámica del paciente que, en una primera etapa, puede durar horas y expresarse en alteración de la presión arterial por estrechamiento de la presión arterial diferencial o presión de pulso, acompañada de taquicardia y de otros signos iniciales de choque, sin caída de la tensión arterial. Entre los niños es más importante determinar alteraciones del estado mental (irritabilidad o letargo) y taquipnea, además de taquicardia. En una segunda etapa, el paciente puede cursar con franca descompensación hemodinámica, caída de la presión sistólica, de la presión arterial media y choque, que pueden agravarse por la presencia de alteración miocárdica en algunos pacientes. (1) El choque ocurre cuando se pierde un volumen crítico de plasma por extravasación y, por lo general, es precedido por signos de alarma. Cuando se produce el choque, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Si el período de choque es prolongado o recurrente, produce hipoperfusión de órganos, con hipoxia y deterioro progresivo del paciente. Puede, entonces, presentarse un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y daño orgánico múltiple, que se acompañan de acidosis metabólica y coagulopatía de consumo. Los signos y síntomas señalados anteriormente pueden conducir a hemorragia grave que causa disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de choque. Las hemorragias en esta fase se presentan principalmente en el aparato digestivo (hematemesis, melena), pero pueden afectar también los pulmones, el sistema nervioso central o cualquier otro órgano. Cuando la hemorragia es grave, en lugar de leucopenia puede observarse leucocitosis. Con menor frecuencia, la hemorragia profusa también puede aparecer sin extravasación de plasma evidente o choque. Algunos pacientes con dengue pueden tener varios órganos afectados desde las fases tempranas de la infección por acción directa del virus, por apoptosis y por otros mecanismos, que pueden causar encefalitis, hepatitis, miocarditis y nefritis; anteriormente esos se describían como casos atípicos; estos casos pueden presentar daño grave de órganos. El riñón, los pulmones y los

intestinos también podrían sufrir daños por la misma causa, así como el páncreas, aunque aún se dispone de poca información sobre la repercusión en ese último órgano. Los pacientes que mejoran después de la caída de la fiebre se consideran casos de dengue sin signos de alarma (DSSA). Al final de la fase febril, algunos pacientes pueden evolucionar a la fase crítica de fuga de plasma sin que se resuelva la fiebre, que desaparecerá algunas horas después. En estos pacientes, deben usarse la presencia de signos de alarma y los cambios en el recuento sanguíneo completo para detectar el inicio de la fase crítica y extravasación del plasma. Los pacientes que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, tales como, dolor abdominal intenso y sostenido, vómitos persistentes, alteración del estado de conciencia, sangrado de mucosas, entre otros, son casos de dengue con signos de alarma (DCSA). Esos pacientes casi siempre se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana. No obstante, algunos casos que no reciben tratamiento oportuno y adecuado, ya sea porque consultan tardíamente al centro de tratamiento, porque no son diagnosticados tempranamente, porque se le administran soluciones inadecuadas (en composición, volumen, velocidad) o porque no tienen seguimiento del personal de salud durante las diferentes etapas de la enfermedad, son los que corrientemente evolucionan a las formas graves de la enfermedad.

#### Fase de recuperación

Cuando el paciente sobrevive la fase crítica, pasa a la fase de recuperación, que es cuando tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, que retorna del compartimiento extravascular al intravascular. (5) Esta etapa de reabsorción de líquidos puede durar de 48 a 72 horas. En estos casos, mejora del estado general, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y aumenta la diuresis. Algunas veces puede presentarse una erupción tardía denominada “islas blancas en un mar rojo” acompañada de prurito generalizado. Durante esa etapa pueden presentarse bradicardia sinusal y alteraciones electrocardiográficas. El hematocrito se estabiliza o puede ser más bajo debido al efecto de dilución causado por el líquido reabsorbido. Normalmente, el número de

glóbulos blancos comienza a subir con el aumento de los neutrófilos y la disminución de los linfocitos. La recuperación del número de plaquetas suele ser posterior a la de los glóbulos blancos. El número de plaquetas circulantes incrementa rápidamente en la fase de recuperación y, a diferencia de otras enfermedades, ellas mantienen su actividad funcional eficiente. La dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis masiva se pueden producir en cualquier momento de la fase crítica o de recuperación, generalmente asociados a la administración de líquidos intravenosos excesiva, muy rápida o cuando la misma se ha prolongado más allá del fin de la etapa de extravasación de plasma o fase crítica. Ese fenómeno también se puede presentar en pacientes con alteración renal, miocárdica o pulmonar por dengue o en aquellos con nefropatía o miocardiopatía anteriores y representa la causa principal de insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar o ambas. En pacientes con choque hipovolémico de otro origen esos efectos indeseables en el pulmón se han asociado a la utilización de solución salina y no se ha observado cuando se administra lactato de Ringer.

## CLASIFICACIÓN SEGÚN LA GRAVEDAD DEL DENGUE

### Dengue sin signos de alarma

La descripción clínica del dengue sin signos de alarma coincide con lo señalado para la fase febril del dengue, este cuadro clínico suele ser muy florido y “típico” en los adultos, quienes pueden presentar muchos o todos los síntomas durante varios días (por lo general, una semana) y pasar luego a una convalecencia que puede durar varias semanas e incluso meses en algunos casos (síndrome postdengue). En los niños, el cuadro clínico puede ser oligosintomático y manifestarse como síndrome febril inespecífico. La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el paciente febril (nexo epidemiológico) es un factor determinante de la sospecha de diagnóstico clínico de dengue. (1)

### Dengue con signos de alarma

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede mejorar y recuperarse de la enfermedad o presentar deterioro clínico y signos de alarma. Si en ese momento el paciente no se siente mejor o no se aprecia su mejoría, debe sospecharse que la enfermedad no ha terminado de evolucionar y que puede sobrevenir una etapa de mayor gravedad. En Puerto Rico se estudió un grupo de defunciones por dengue con diagnóstico confirmado; esos casos presentaron un conjunto de signos clínicos considerados signos de alarma, tales como dolor abdominal intenso, vómitos persistentes y alteración del estado de conciencia, los cuales debieron poner sobre alerta a los médicos respecto de la gravedad de los pacientes. Según el estudio DENCO, el dolor abdominal intenso, el sangrado de mucosas y el letargo fueron las manifestaciones clínicas de mayor significación estadística y se presentaron 24 horas antes de que la gravedad del dengue se estableciera. (5)

La mayoría de los signos de alarma son consecuencia de un incremento de la permeabilidad capilar, por lo que marcan el inicio de la fase crítica. Esos signos son los siguientes: Dolor abdominal intenso y continuo o dolor a la palpación del abdomen. El dolor abdominal intenso y continuo significa que el paciente puede evolucionar o ya está evolucionando hacia el choque por dengue y sus temibles complicaciones. Su valor predictivo positivo (VPP) fue 90% para la extravasación de plasma clínicamente importante (ascitis, derrame pleural o ambos) y 82% para choque, según un estudio realizado entre niños salvadoreños con dengue. Algo semejante se observó con los vómitos frecuentes (tres o más en un periodo de 1 hora o cuatro en 6 horas), pero su VPP no fue alto. El dolor abdominal con esas características no se debe a la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, como se demostró en una investigación realizada durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la Región de las Américas en Cuba en 1981. La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo determinado por la presencia súbita de una gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos de la región retroperitoneal. Los estudios de ultrasonido abdominal realizados con niños indonesios con choque por dengue mostraron que 77% de ellos presentaban “masas” líquidas perirrenales y pararenales, las cuales no aparecían en los niños sin

choque. Lo anterior constituye una asociación evidente entre el acúmulo de líquidos en la región retroperitoneal y el choque por dengue, a la vez que indica la velocidad con que grandes volúmenes de líquidos pueden acumularse en esa región. Además, ese dolor, aunque intenso, es transitorio. En casos aislados, el dolor abdominal puede coincidir con hepatitis, enteritis o pancreatitis, alteraciones que sufren algunos pacientes con dengue y que han generado propuestas para explicar el síntoma. Sin embargo, en esos casos, el dolor abdominal no está asociado a la extravasación de plasma, por lo cual no debe aceptarse como explicación de signo de alarma. Por otra parte, está demostrado que el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar se produce por extravasación súbita de plasma en volumen suficiente para producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, y constituir un signo de alarma. Algunos lo han interpretado erróneamente como colecistitis alitiásica o sin cálculos, pues cuando se ha extirpado la vesícula en esas circunstancias, no se ha encontrado infiltrado de células inflamatorias en su pared, sino puro líquido en forma de edema. La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que forman edemas y aumentan bruscamente su volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, como frecuentemente se encuentra durante la autopsia de los fallecidos por dengue, y que provoca dolor abdominal de cualquier localización. Ese dolor llega a ser tan intenso que puede asemejarse a cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, embarazo ectópico o infarto intestinal).

El vómito persistente se define como: tres o más episodios en 1 hora o cuatro en 6 horas. Estos impiden una hidratación oral adecuada y contribuyen a la hipovolemia. El vómito persistente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad. En un estudio realizado en Sinaloa, México, según los resultados del análisis multifactorial ajustado por edad, sexo y presencia local de casos de dengue, el vómito persistente fue una de las variables con valor predictivo positivo (OR = 3,04; IC95% = 1,05 a 8,80) de enfermedad de mayor gravedad. Acumulación de líquidos. Suele manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta por métodos clínicos, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie necesariamente a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, pues de presentarse compromiso hemodinámico, se clasificaría el paciente como caso de dengue grave. La presencia de ascitis ha tenido

valor predictivo positivo de gravedad de la enfermedad (OR = 22,12; IC95% = 5,00 a 97,87). Sangrado activo de mucosas. Suele presentarse en las encías y la nariz, pero también puede ser transvaginal (metrorragia e hipermenorrea), del aparato digestivo (vómitos con estrías sanguinolentas) o del riñón (hematuria macroscópica). En el estudio mexicano mencionado anteriormente, la gingivorragia y la hematemesis también tuvieron valor predictivo positivo de mayor gravedad (OR = 7,35; IC95% = 2,11 a 25,61 y OR = 7,40; IC95%= 1,04 a 52,42, respectivamente). El sangrado de mucosas acompañado de alteración hemodinámica del paciente se considera signo de dengue grave. Alteración del estado de conciencia. Puede presentarse irritabilidad (inquietud) o somnolencia (letargo), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15. Se acepta que ambas manifestaciones son expresión de la hipoxia cerebral provocada por la hipovolemia determinada por la extravasación de plasma. Hepatomegalia. El borde hepático se palpa a más de 2 cm por debajo del reborde costal. Puede deberse al aumento del órgano propiamente tal (por una combinación de congestión, hemorragia intrahepática y metamorfosis grasa) o por desplazamiento del hígado debido al derrame pleural y otros acúmulos de líquido de localización intraperitoneal (ascitis) o retroperitoneal. Ha sido factor de riesgo significativo de choque en niños con dengue. Aumento progresivo del hematocrito en al menos dos mediciones consecutivas durante el seguimiento del paciente. La presencia de signos de alarma sirve de, advertencia de progresión de la enfermedad a su forma grave. (6)

### Dengue grave

Un paciente con dengue grave es aquel clasificado así por el colectivo médico que lo atiende, porque: a) está en peligro de muerte inminente; b) presenta signos y síntomas de una complicación que, de no tratarse adecuadamente, puede ser mortal o no responder adecuadamente a su tratamiento convencional, y c) tiene otra afección que determina su gravedad. Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios: – choque o dificultad respiratoria debido a extravasación de plasma, – sangrado considerado clínicamente importante por los médicos tratantes o – compromiso grave de órganos como miocarditis, hepatitis, encefalitis. (5) Por lo general, si al disminuir la fiebre y aumentar la permeabilidad vascular la hipovolemia no se trata



oportunamente, la condición del paciente con dengue puede evolucionar a choque. Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (intervalo de tres a siete días) de la enfermedad y casi siempre precedido por los signos de alarma. Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene la presión arterial sistólica normal también produce taquicardia y vasoconstricción periférica, con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar. El médico puede tomar la presión sistólica y encontrarla normal y así subestimar la situación crítica del enfermo. Los pacientes en la fase inicial del estado de choque a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Si persiste la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica aumenta, lo que resulta en disminución de la presión del pulso o de la presión arterial media o ambas. En el estadio más avanzado del choque, ambas presiones descienden hasta desaparecer de modo abrupto. El choque y la hipoxia prolongada pueden generar acidosis metabólica e insuficiencia de múltiples órganos y llevar a un curso clínico muy difícil de manejar. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no tiene una fase caliente del choque como la sepsis bacteriana. El choque es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial. Se considera que un paciente está en choque si la presión diferencial o presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es  $\leq 20$  mmHg o si el pulso es rápido y débil y se presentan al menos dos de los signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento  $> 2$  segundos, piel moteada); esto es igual para los niños y los adultos. (1) No obstante, habrá de tenerse en cuenta que entre los adultos la presión de pulso  $\leq 20$  mmHg puede indicar una gravedad del choque mayor. La hipotensión debe considerarse un signo tardío de choque que suele asociarse a choque prolongado, a menudo complicado con sangrado significativo. (7) También es útil hacer seguimiento de la presión arterial media para determinar la presencia de hipotensión; esa presión se considera normal en el adulto cuando es de 70 a 95 mmHg. Una presión arterial media por debajo de 70 mmHg se considera hipotensión. En los niños, el signo temprano de hipovolemia es la taquicardia. La presión media más baja que la mínima esperada para la edad y sexo del niño puede asociarse con choque o conducir a él. El choque es la forma más frecuente de dengue grave; produce una extravasación súbita y

descontrolada de líquidos de la microvasculatura al afectar el endotelio, entre otras causas, por la acción de citoquinas que inducen apoptosis. Esa es la característica fisiopatológica más relevante del dengue, que lo distingue de las demás infecciones virales y coincide con el descenso progresivo del recuento plaquetario. La trombocitopenia en esta arbovirosis resulta de un proceso que comienza por la adhesión del virus a las plaquetas y otras células de la estirpe megacariocítica y culmina con su lisis, evento de causa inmunológica, debido a la acción de anticuerpos que fueron inicialmente elaborados contra las proteínas de la pared del virus y que se convierten luego en autoanticuerpos con acción cruzada contra algunas proteínas de las plaquetas, contra el fibrinógeno y también contra algunas proteínas del endotelio vascular por un fenómeno de mimetismo molecular. En los pacientes con dengue, la trombocitopenia puede ser moderada ( $<100,000 \text{ mm}^3$ ) o grave ( $<10,000 \text{ mm}^3$ ), pero es transitoria; en pocos días se recuperan los niveles normales, gracias a que el sistema megacariocitopoyético se mantiene íntegro o hiperplásico durante la fase crítica de la enfermedad. Si bien la trombocitopenia no determina el choque, el descenso progresivo del número de plaquetas es un excelente marcador de la evolución negativa de la gravedad del paciente, especialmente cuando se acompaña de aumento del hematocrito. Las hemorragias graves son multicausales ya que a ellas contribuyen factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis y trombocitopenia, entre otros. En el dengue grave pueden presentarse alteraciones de la coagulación, aunque no suelen ser suficientes para causar hemorragia grave. Si el sangrado es mayor, casi siempre se asocia a choque grave, en combinación con hipoxia y acidosis metabólica, que pueden conducir a falla multiorgánica y coagulopatía de consumo. En algunas ocasiones puede surgir hemorragia masiva sin choque prolongado; ese es un criterio de definición de dengue grave. Ese tipo de hemorragia también puede presentarse como consecuencia de la administración de ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes. Los pacientes también pueden sufrir de insuficiencia hepática aguda, miocarditis, encefalitis o insuficiencia renal, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Ese grave compromiso de órganos es por sí solo criterio de dengue grave. El cuadro clínico es similar al que se observa cuando esos órganos son afectados por otras causas. Tal es el caso de la

hepatitis fulminante por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia -signo por demás poco frecuente en el dengue- en el que se altera la función del hígado y que se expresa en un aumento de las aminotransferasas a 10 o más veces su valor normal máximo, asociado a elevación del tiempo de protrombina (TP) que facilita alteraciones de la coagulación. Según su gravedad, se observarán hipoglucemia, hipoalbuminemia y alteraciones de la conciencia. La miocarditis por dengue se expresa principalmente con alteraciones del ritmo cardiaco (taquiarritmias y bradiarritmias), inversión de la onda T y del segmento ST con disfunción ventricular (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo); las enzimas cardiacas se pueden encontrar elevadas. El compromiso grave del sistema nervioso central se manifiesta principalmente con convulsiones y trastornos de la conciencia. En las encefalitis por dengue, el estudio del líquido cefalorraquídeo puede mostrar la presencia del virus o su antígeno NS1 o la presencia de anticuerpos IgM específicos. Todas estas alteraciones graves de los órganos pueden ser de tal intensidad que pueden llevar al paciente a la muerte. Sin embargo, la mayoría de las defunciones por dengue corresponden a pacientes con choque grave, a veces complicado con edema pulmonar y a menudo, aunque no siempre, debido a sobrecarga de líquidos.

## DIAGNOSTICO

### El Agente

Los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV4), como los demás flavivirus, son virus esféricos y envueltos que contienen una simple cadena de polaridad positiva de ARN como genoma, la cual codifica tres proteínas estructurales (cápside C, membrana M y envoltura E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5). La proteína E tiene una función importante en el desarrollo de los anticuerpos y la respuesta inmune protectora, así como en el fenómeno de la inmunoamplificación viral. (3) La proteína NS1 se presenta asociada a la

célula infectada en su superficie y en forma extracelular y puede detectarse en los primeros momentos de la infección y marcar la réplica del virus.

### Tipos de infección

Después de un período de incubación de 4 a 10 días, la infección por cualquiera de los cuatro DENV puede ser asintomática o sintomática. La enfermedad puede presentarse como fiebre de dengue (con o sin signos de alarma) o dengue grave, de acuerdo a la clasificación clínica actual. Dado que las infecciones por un serotipo dado de DENV confieren inmunidad prolongada solo contra ese serotipo, un individuo puede contraer hasta cuatro infecciones por virus del dengue a lo largo de su vida. (8) Asimismo, un individuo puede ser naturalmente infectado por alguno de los otros flavivirus presentes en la Región (por ejemplo, virus Zika, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla vacunal o natural, virus de la encefalitis de San Luis y otros menos comunes). La infección primaria por dengue afecta al individuo sin exposición previa a ningún flavivirus. La infección secundaria se da principalmente en aquellos individuos previamente infectados por alguno de los restantes serotipos, pero también en individuos inmunes a otro flavivirus.

La viremia (presencia de virus en sangre), en general, coincide en el tiempo con la aparición de los síntomas; no es detectable en el momento de la caída de la fiebre. La detección de los anticuerpos IgM a dengue coincide en el tiempo con la desaparición de la viremia y de la fiebre. La infección primaria se caracteriza por niveles detectables de anticuerpos IgM al quinto o sexto día del comienzo de la fiebre; los niveles más altos se encuentran entre los días 14 a 15 y pueden permanecer elevados hasta 30 a 60 días después, y reducirse gradualmente con el tiempo. Los anticuerpos IgG a dengue se elevan después del octavo a noveno día de la fiebre y son detectables de por vida. En la infección secundaria, se observan niveles muy elevados de anticuerpos IgG a dengue desde los primeros 2 a 3 días de la fiebre. Los niveles de anticuerpos IgM pueden ser menos elevados en infecciones secundarias y a veces no son detectables.

(5)

Métodos de diagnóstico: directos e indirectos

El aislamiento viral, la detección del genoma viral (mediante RT-PCR o RT-PCR en tiempo real) y de alguno de los antígenos del dengue, así como el estudio de la respuesta serológica permiten realizar el diagnóstico de la infección por dengue

Muestras clínicas. La muestra que se ha de tomar y el método de diagnóstico dependen de la fase clínica de la enfermedad en que se encuentra el paciente. El suero es la muestra de elección para el diagnóstico del dengue, aunque también puede obtenerse plasma. Se recomienda obtener muestras de hígado, bazo, ganglio linfático y otros tejidos para los exámenes de los pacientes fallecidos con sospecha clínica de dengue de los cuales puede intentarse el aislamiento viral, el diagnóstico molecular y la detección de antígenos virales. Todas las muestras deben acompañarse de los datos generales del paciente, así como de sus datos clínicos y epidemiológicos.

Aislamiento viral: el método diagnóstico más utilizado en la práctica para el aislamiento del agente es la inoculación de células de mosquitos *Aedes albopictus* C6/36 acompañado de la identificación viral mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta, que utiliza anticuerpos monoclonales específicos a cada serotipo. La inoculación intratorácica de mosquitos y la inoculación de larvas de mosquitos son los métodos más sensibles para el aislamiento de este agente, aunque no son los más utilizados en la práctica diaria. El aislamiento viral se considera la “prueba de oro”, puesto que, de ser positivo, constituye una prueba específica e inequívoca de la presencia y viabilidad del virus. Sin embargo, esas técnicas son laboriosas y no suficientemente sensibles para ser utilizadas ampliamente o para el manejo clínico de los casos; en nuestro país no contamos, con este método diagnóstico.

La prueba RT-PCR también puede emplearse para la identificación viral en sustitución de la IFI. Diagnóstico molecular: debido a que es de alta sensibilidad, la prueba RT-PCR se ha convertido en el método de elección para la detección del virus del dengue en el suero del paciente obtenido en la etapa aguda de la enfermedad, de los días 0 a 5 a partir del inicio de los síntomas. (2) Las pruebas basadas en la detección del genoma del DENV y visualización en geles como la “RT-PCR anidada” son sensibles y específicas con respecto a la detección y serotipificación del dengue, pero no están

suficientemente automatizadas para su uso en la vigilancia. La RT-PCR en tiempo real se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada en el diagnóstico de los virus ARN, y ya hay varios protocolos que han mostrado sensibilidad de 80% a 90% en muestras de suero obtenidas en los primeros cinco días de la enfermedad y cuya especificidad es de aproximadamente 100% (no produce resultados falsos positivos).

### Métodos de diagnóstico indirectos

Los métodos serológicos son ampliamente empleados en el diagnóstico corriente del dengue, pero son más útiles cuando la muestra se obtiene luego de tres o cuatro días de síntomas o se trata de muestras subsiguientes a aquellas con resultados negativos en las técnicas directas descritas anteriormente. En general se recomienda el análisis de los anticuerpos IgM a dengue en muestras obtenidas del quinto al sexto día del inicio de la enfermedad o después. (3) Esos métodos sirven para confirmar la infección o sospechar que ha habido una infección reciente. Aunque varios estudios han sugerido la utilidad de detectar anticuerpos IgA e IgE del dengue, la detección de anticuerpos IgM es el marcador de infección reciente más frecuentemente utilizado y es uno de los dos métodos diagnósticos, incluidos en el presente trabajo. Los anticuerpos IgM normalmente se pueden detectar en la fase de convalecencia temprana de la enfermedad, aunque en algunos casos puede detectarse durante la fase aguda. La prueba de ELISA (MAC-ELISA) para la detección de anticuerpos IgM es sencilla y rápida. Requiere de solo una muestra de suero y se utiliza ampliamente en el diagnóstico y la vigilancia serológica del dengue. Recientemente se elaboró un protocolo para la detección rápida de anticuerpos IgM mediante ELISA, que mostró tener sensibilidad y especificidad similares a las del protocolo clásico. Ese protocolo se está usando en la red de laboratorios de salud pública del Brasil. La presencia de anticuerpos IgG en el suero es indicativa de infección pasada. Sin embargo, la presencia de altos títulos de anticuerpos IgG en una muestra de suero o la seroconversión o incremento de cuatro o más veces del título de anticuerpos en un suero pareado obtenido de un caso clínicamente sospechoso de dengue indica infección reciente o infección confirmada, respectivamente. Ese criterio podría ser de

suma utilidad en los casos de infecciones secundarias que no muestran niveles detectables de anticuerpos IgM.

Aunque la técnica de inhibición de la hemaglutinación es el estándar de oro para detectar anticuerpos IgG, en la práctica diaria, la prueba de ELISA de IgG es la más utilizada y permite detectar la presencia de esos anticuerpos e incluso determinar su título. Actualmente existe un gran número de estuches comerciales, de distintos grados de sensibilidad y especificidad, tanto para pruebas de ELISA como para las inmunocromatográficas en tiras rápidas que permiten detectar anticuerpos IgM e IgG. Los anticuerpos detectados mediante IH y ELISA muestran reactividad cruzada entre varios flavivirus, aspecto que debe considerarse tanto en el diagnóstico del paciente como en la vigilancia de laboratorio. Cuando se sospeche la presencia de un flavivirus que no sea dengue, debe realizarse la prueba de neutralización viral en el suero pareado frente a los flavivirus sospechados, como único método serológico para determinar con certeza el agente etiológico. Situaciones como esa pueden presentarse en zonas donde, además del dengue, circulan otros flavivirus, como los virus del Nilo Occidental o de la fiebre amarilla y en pacientes en los que la clínica haga sospechar la presencia de esas infecciones. A pesar de la elevada especificidad de la técnica de neutralización, ella tiene limitaciones y en algunos casos no podrá determinar el flavivirus causal, principalmente por la presencia de infecciones secundarias donde el entrecruzamiento serológico aumenta y se observa el “fenómeno del pecado original”.

#### Diagnóstico de laboratorio para el manejo clínico del caso

El diagnóstico temprano y preciso del dengue es importante para la atención médica del paciente, la detección de los casos graves, la confirmación de la infección y el diagnóstico diferencial de otras enfermedades infecciosas. Sin embargo, cuando se sospecha la presencia de un caso de dengue, no se debe esperar el diagnóstico de laboratorio para iniciar su tratamiento. Los métodos de diagnóstico mencionados anteriormente son también útiles para el diagnóstico clínico, aunque se prefieren los moleculares y los de detección de antígeno que permiten obtener una respuesta más temprana. En la práctica cotidiana, si no se cuenta con toda la capacidad en el hospital

(infraestructura de laboratorio, equipamiento, reactivos, personal capacitado) o se demora la llegada de la muestra a los laboratorios de referencia, no es posible disponer de los resultados rápidamente para proporcionar la mejor atención clínica al paciente. En esos casos, las pruebas que permiten la detección de la proteína NS1, principalmente las tiras rápidas, podrían convertirse en el método de diagnóstico temprano de elección para el caso clínico. (7) No obstante, se requiere de una mejor evaluación de los estuches comerciales disponibles, así como de pruebas más sensibles. Actualmente, esos estuches se han ido introduciendo en el diagnóstico habitual en varios países, por lo que es necesario tener en cuenta que el resultado negativo de la prueba no descarta la infección por dengue del paciente.

#### Vigilancia del dengue en el laboratorio

La EGI-Dengue plantea la necesidad de una vigilancia integrada, en la que la vigilancia clínico-epidemiológica con apoyo del laboratorio, unida a la vigilancia entomológica y ambiental, tiene una función primordial. Tal integración debe poder determinar los factores de riesgos ambientales y entomológicos para elaborar planes que reviertan o minimicen esos riesgos. A su vez, debe poder detectar tempranamente la transmisión del dengue y favorecer una respuesta rápida y eficaz. En los países donde el dengue es endémico, el seguimiento de la incidencia y prevalencia del dengue en el tiempo establece una línea de base de la enfermedad que, si se aplica una vigilancia clínico-epidemiológica y de laboratorio adecuada y sostenida, ayuda a detectar tempranamente el aumento del número de casos, incluso el de pacientes graves. También facilita reconocer la introducción de un nuevo serotipo o genotipo viral y tomar las medidas de prevención y control que interrumpan o disminuyan la transmisión. En los países donde el dengue no es endémico pero que tienen riesgo de transmisión por la presencia del vector, la vigilancia debe tener la capacidad de determinar tempranamente que se ha introducido el virus.

Muestras que habrá que estudiar: cada país debe definir, dependiendo de su capacidad y situación epidemiológica, el total de muestras que habrá que procesar como parte de la vigilancia de laboratorio. En situaciones de brotes y epidemias, puede estudiarse un



porcentaje menor de muestras, principalmente en las zonas donde se ha confirmado la transmisión. En algunos países se recomienda monitorear temporalmente la duración del brote mediante el estudio de un porcentaje de muestras para determinar anticuerpos IgM y el serotipo circulante (en muestras de casos en fase aguda). A su vez, se incluye la vigilancia de una ampliación potencial de la transmisión hacia nuevas áreas geográficas y el estudio de la totalidad de los casos atípicos, graves o fatales, mediante los métodos disponibles. Asimismo, en cada país se determinará la necesidad de establecer redes de laboratorios que fortalezcan el diagnóstico y la vigilancia de dengue. (9)

El NS1 tiene una sensibilidad de 34 – 76% y una especificidad del 100%, y este es el otro método diagnóstico incluido en el presente estudio.

IgG positiva es una ELISA IgG con títulos  $\geq 1280$ , o una IgG en tira rápida que resulte positiva. Se recomienda hacer una prueba de neutralización ante la presencia de casos con clínica dudosa y en aquellos países o lugares donde circulan otros flavivirus 14.

Seroconversión: muestra de IgM negativa que pasa a positiva en la 2ª muestra, o una IgG que cuadruplica su valor de títulos en la 2ª muestra con respecto al valor de la primera muestra

De las muestras obtenidas en los primeros cuatro días de fiebre podrá intentarse el aislamiento viral, la RT-PCR anidada o RT-PCR en tiempo real y la detección de la proteína NS1. No es necesario realizar los tres exámenes con todas las muestras ni realizarlos simultáneamente. Cada laboratorio decidirá su prueba de elección, según su capacidad y disponibilidad de materiales para el diagnóstico. La determinación de anticuerpos IgM podrá ser una opción en el caso de muestras obtenidas durante la etapa aguda de la enfermedad en las que no se detecte el virus o alguno de sus marcadores virales, aunque es posible que esos anticuerpos no se puedan detectar en esa fase de la enfermedad. (10) Cuando sea posible realizar detección de anticuerpos IgG en sueros pareados y si se determina que hubo seroconversión, esa es indicativa de infección reciente por algún flavivirus. Si las características clínicas y epidemiológicas del paciente son compatibles con ese dato, puede considerarse que se trata de un caso de dengue. Cuando se sospeche de la circulación de otro flavivirus, la

infección deberá ser confirmada mediante la prueba de neutralización. A su vez, en esos casos se tratará de realizar el diagnóstico etiológico mediante aislamiento viral y una prueba de RT-PCR anidada, con cebadores específicos para el virus sospechado.

Integración de la vigilancia de laboratorio a la vigilancia clínico-epidemiológica. La vigilancia de laboratorio es un componente indisoluble de la vigilancia integrada y, principalmente, de la vigilancia clínico-epidemiológica. En la integración adecuada de esos componentes radica el éxito e impacto de la vigilancia de dengue. La participación de los especialistas de laboratorio en el diseño, desarrollo e instauración de la vigilancia, así como en el análisis integrado de la situación, permitirá un mejor conocimiento en tiempo real de la situación epidemiológica; ello a su vez ayudará a determinar la incidencia del dengue y dengue grave, las tasas de hospitalización, mortalidad y letalidad según grupo de edad y género y la relación a un serotipo determinado. También se podrá determinar adecuadamente la estacionalidad, la distribución por edad, los patrones de transmisión y los factores de riesgo, entre otras características.

## V. DISEÑO METODOLOGICO

- Tipo de investigación:  
Es un estudio observacional, descriptivo, y retrospectivo.
- Periodo de investigación: de enero del 2013 a diciembre del 2015
- Universo (Unidades de observación y análisis):

Todos los pacientes que asistieron a la clínica de febriles del HNNBB en el período comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2015.

- Población

Pacientes de 5-12 años que presentaron signos de alarma para dengue y fueron atendidos y diagnosticados con NS1 y/o IgM para dengue o ambos en la clínica de febriles de HNNBB, en el periodo comprendido entre enero 2013- diciembre 2015.

- Muestra: fue el 100% de la población y corresponde a 152 pacientes. Para este estudio se tomaron aquellos pacientes con diagnóstico de dengue con IgM positiva y/o Ns1 positiva o ambas.
- Criterios de Inclusión:
  - Pacientes que consultaron en el periodo comprendido entre enero 2013- diciembre2015.
  - Pacientes que tengan entre 5-12 años de edad.
  - Pacientes atendidos y diagnosticados con dengue, por medio de IgM y/o NS1, o ambos en la clínica de febriles del HNNBB.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de dengue con signos de alarma atendidos en unidad de emergencias que fueron ingresados en servicios de hospitalización
  - Pacientes que padecen comorbilidades.
  - Pacientes con expediente clínico incompleto o extraviado.

- Operacionalización de las variables.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valor	Indicador
Sexo	Sexo fenotípico al cual pertenece el sujeto de estudio.	Nominal	Femenino Masculino	Cantidad de pacientes del Sexo femenino y masculino de los sujeto en estudio
Edad	Tiempo de vida en años.	Cuantitativa discontinua	5-6 7-8 9-10 11-12	Frecuencia de los rangos de edad en años
Día de enfermedad	Numero de día de la enfermedad en el que consulta el paciente	Cuantitativa continua	1 2 3 4 5 6 7	Cantidad de pacientes que consultaron en cada Día de la enfermedad
Signos y síntomas de dengue	Signos y síntomas presentes en pacientes diagnosticados con NS1 e IgM para dengue	Nominal	Fiebre Rash Mialgias y artralgias Cefalea Dolor retroorbitario Anorexia Vómitos Dolor abdominal	Frecuencia de pacientes que consultaron con cada uno de los síntomas y signos de dengue

			Todos los anteriores	
Signos de alarma de dengue	Signos de alarma para dengue presentes en pacientes diagnosticados con NS1 e IgM para dengue	Nominal	Dolor abdominal intenso y sostenido Vómitos persistentes Alteración de sistema nervioso central Acumulación clínica de fluidos Sangrado de mucosas Hepatomegalia > 2 cm Aumento de hematocrito, asociado a una caída rápida de plaquetas Todos los anteriores	Frecuencia de pacientes que consultaron con cada uno de los signos de alarma de dengue
NS1 para dengue	Prueba rápida para detección de la proteína no estructural 1 de dengue	Nominal	Positiva Negativa	Frecuencia y porcentaje de pacientes con resultado positivo y negativo de Ns1
IgM para dengue	Prueba serológica para la detección de anticuerpos IgM para dengue	Nominal	Positiva Negativa	Frecuencia y porcentaje de pacientes con resultado positivo y negativo de IgM

- **Fuentes de información:** Secundaria.
- **Técnicas de obtención de información:** Revisión de expediente clínico.
- **Herramientas para obtención de información:** Instrumento de recolección de datos.
- **Procesamiento y análisis de información:**

Se revisaron los expedientes de los pacientes que asistieron a la clínica de febriles del HNNBB de enero del 2013 a diciembre del 2015; inicialmente la población era de 165 pacientes, pero 13 pacientes no cumplían con los criterios de inclusión por lo que se retiraron del estudio y quedo una población de 152 pacientes. La muestra fue el 100% de la población.

Los datos obtenidos por medio del instrumento de recolección de datos de la muestra se vaciaron en físico en una matriz digital creada en SPSS Statistics Versión 23 y en Microsoft Excel 365. En Microsoft Excel 365 se elaboraron tablas de frecuencia y, graficas de presentación de datos. En SPSS Statistics Versión 23 se realizó un análisis estadístico y descriptivo por medio de la elaboración de tablas cruzadas 2x2 y cálculo de medidas de tendencia central. Además de utilizó Microsoft Word 365 para la elaboración del informe final y Microsoft Power point 365 para la presentación de los resultados y conclusiones del informe final.

- **Consideraciones éticas y resguardo de los datos**

Este trabajo fue respaldado por la evaluación del comité de ética del HNNBB, previo a la revisión del protocolo de investigación. Fue autorizado por dicho comité el 5 de septiembre del 2017, por considerarlo como estudio de riesgo mínimo y se llevó a cabo respetando los datos encontrados y manteniendo la privacidad de los sujetos en estudio en todo momento.

Se obtuvo información del expediente clínico de pacientes de 5 a 12 años de edad atendidos y diagnosticados como dengue en la clínica de febriles del HNNBB.

Los datos obtenidos se resguardaron en una base de datos protegida por una contraseña.

No se difundirán datos del expediente clínico, como direcciones o números telefónicos, ni se identificarán los pacientes por su nombre, se asignó un número único y correlativo para los pacientes, que cumplen con los criterios de inclusión

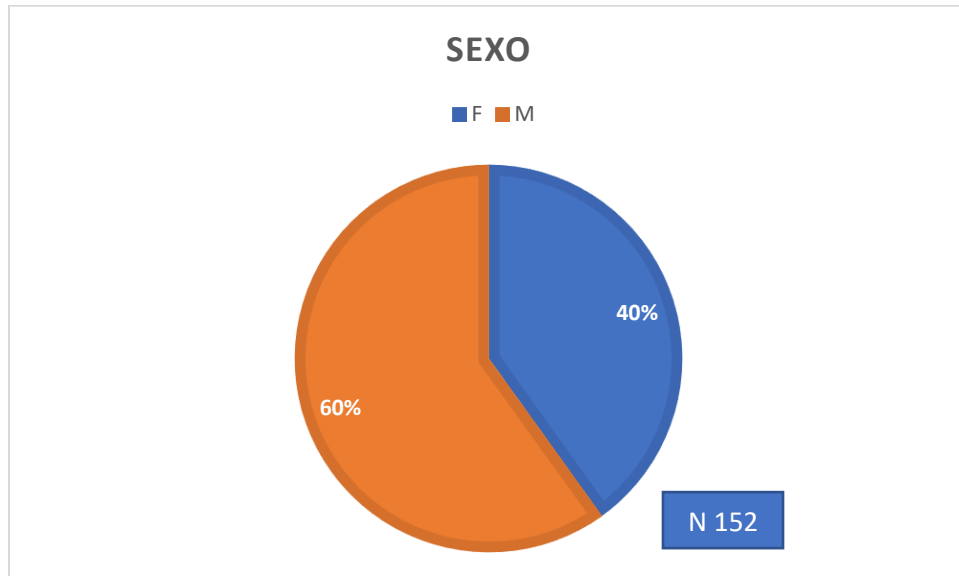
Ningún dato obtenido en el presente trabajo se utilizará con fines lucrativos, únicamente en función de generar nuevo conocimiento que contribuya a una mejora del diagnóstico de Dengue.

Los resultados únicamente serán compartidos con los miembros del comité evaluador.

No haré uso de consentimiento informado ya que la fuente de información será únicamente la información escrita, obtenida por revisión del expediente clínico.

## V. RESULTADOS

- **Grafica 1: Distribución del sexo**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.

En lo que respecta al perfil epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de dengue, se puede aseverar que, la mayor cantidad de pacientes pertenecen al sexo masculino, un 60 % de los casos.

- **Tabla 1: Distribución por rangos de edad.**

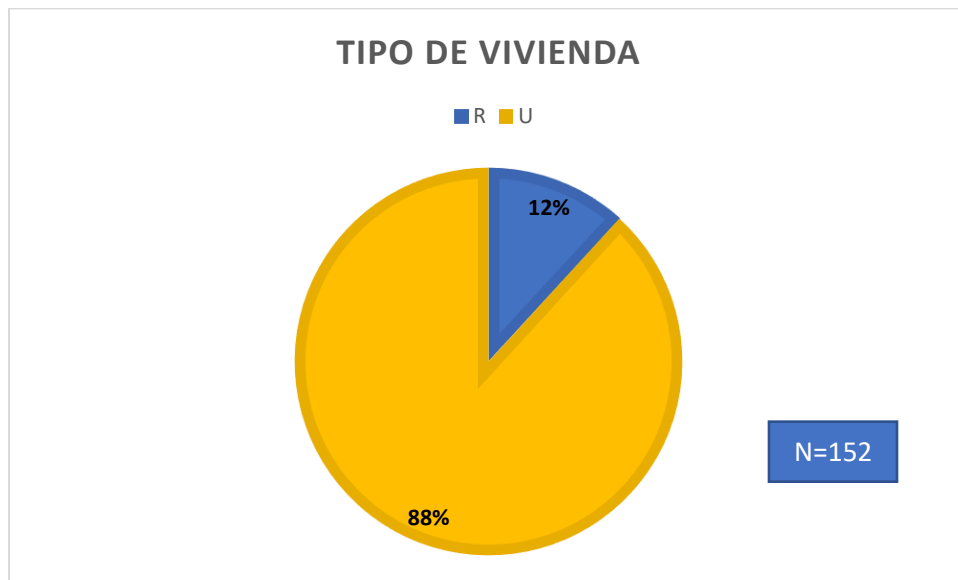
EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
5-6 AÑOS	39	25.7
7-8 AÑOS	43	28.3
9-10 AÑOS	44	28.9
11-12 AÑOS	26	17.1
<b>TOTAL</b>	<b>152</b>	<b>100</b>

**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, En la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.



La mayoría de los pacientes tenían un rango de edad entre los 7 a 10 años, al momento de la consulta en la clínica de febriles, correspondiendo a un total de 57% de todos los casos.

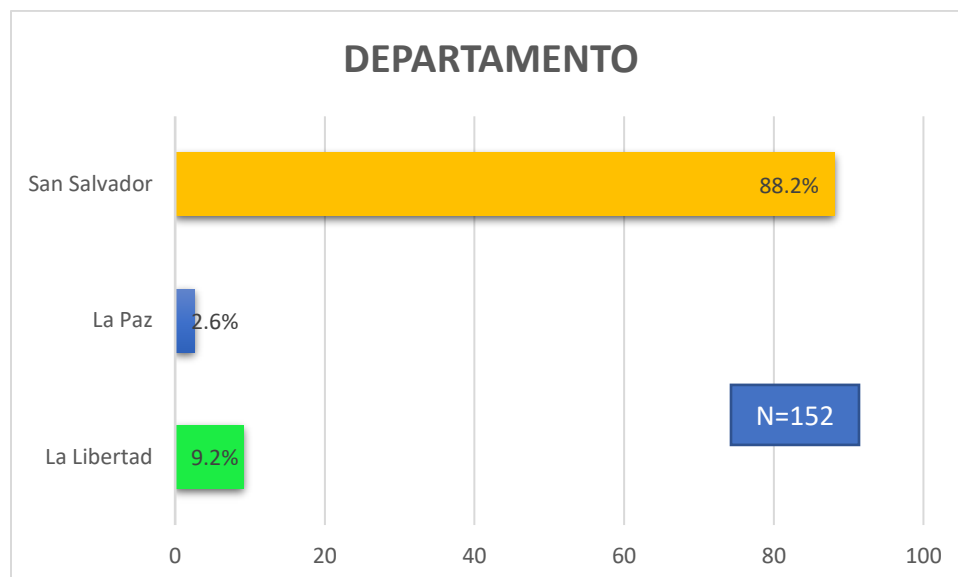
- **Grafica 2: Distribución del tipo de vivienda.**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.

De acuerdo con la localidad geográfica de la vivienda podemos observar que, la mayoría, el 88.5%, habitan en vivienda urbana; y el 12% de los casos habitan en área rural.

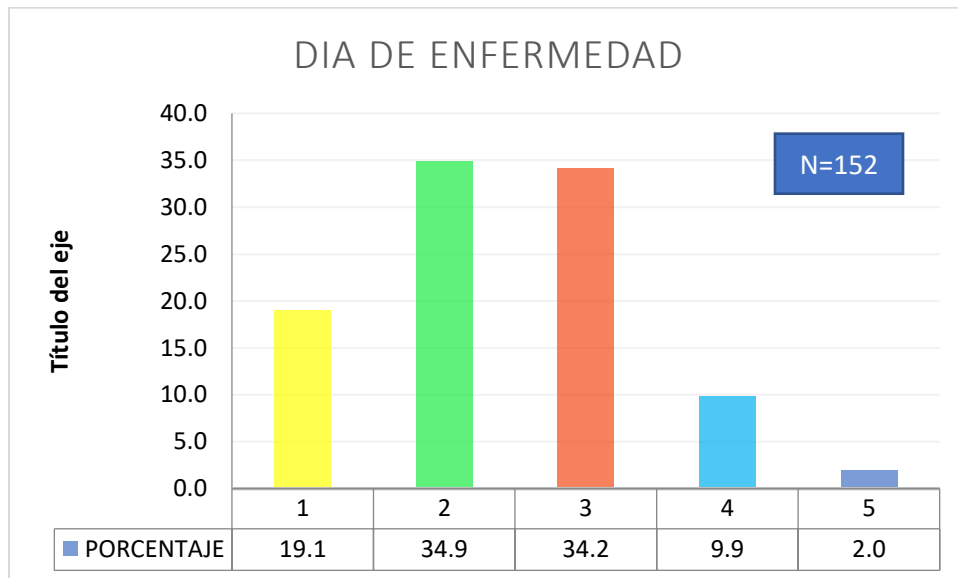
- **Grafica 3: Distribución del departamento de residencia.**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.

Con respecto al departamento de residencia el 88% los pacientes estudiados vivían en San Salvador, el 9.2% en La Libertad, el 2.6% en la Paz y no se encontraron pacientes pertenecientes a otros departamentos.

- **Grafica 4: Día de enfermedad de dengue en el que consultaron los pacientes estudiados.**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.

El mayor número de paciente consulto entre el segundo y tercer día de enfermedad constituyendo el 69.1% de los casos. Los pacientes que consultaron el primer día de enfermedad corresponden al 19.1% de los casos, y los que consultaron el cuarto día de enfermedad fueron el 9.9 %.

Los resultados de las medidas de tendencia central fueron:

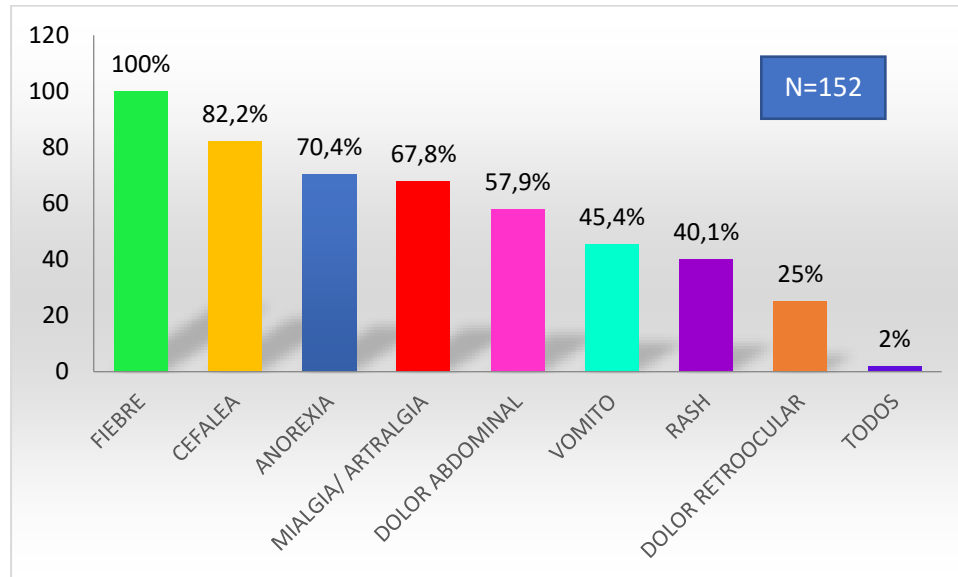
Moda: 2

Mediana: 3

Media: 2.41

En base a estos resultados podemos afirmar que la mayoría consultó, entre el día 2 y 3 de enfermedad.

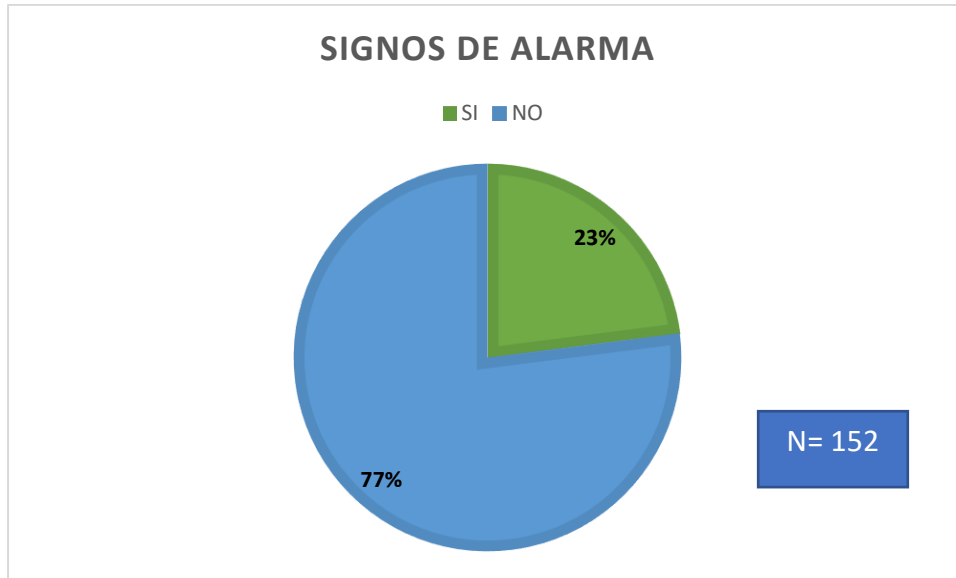
- **Grafica 5: Signos y síntomas de dengue.**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.

Los síntomas de dengue que se presentaron con mayor frecuencia fueron fiebre que se encontró en el 100% de todos los pacientes, cefalea en un 82%, anorexia con un 70.4% de los casos, luego le sigue mialgia y artralgia con un 67.8%, dolor abdominal estuvo presente en un 58% de los pacientes, vómitos 45.4%, rash 40.1%, dolor retroocular en un 25%. Solo 3 pacientes presentaron todos los síntomas y eso corresponde a un 2% de los pacientes en estudio.

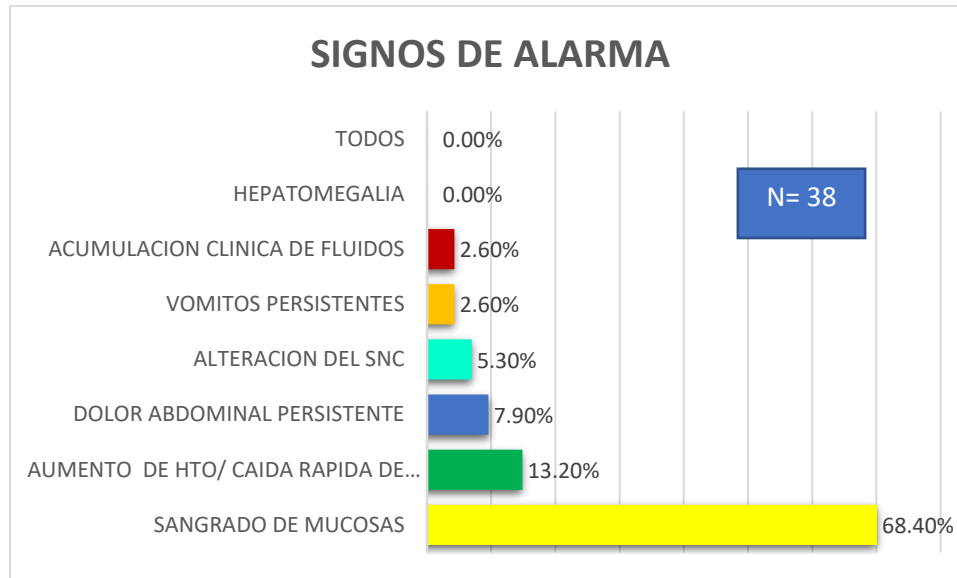
- **Grafica 6: Presencia de signos y síntomas de alarma de dengue diagnosticados con IgM y/o Ns1.**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.

En la gráfica 7 se evidencia que solo el 23% (38 de los pacientes) presento signos y síntomas de alarma y el 77 % (114 pacientes) no presentaron ningún signo de alarma.

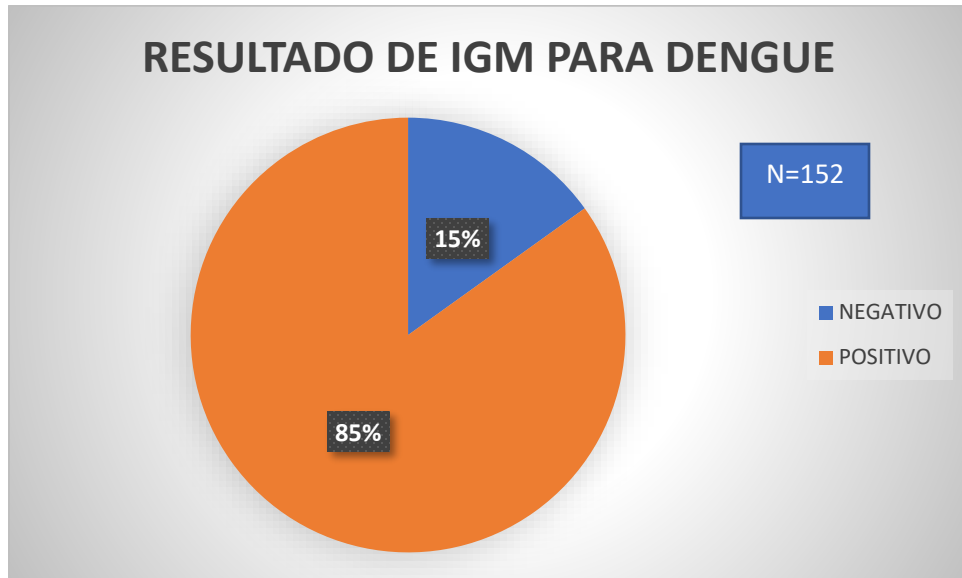
- **Grafica 7: Signos Y síntomas de alarma de dengue diagnosticados con IgM y/o Ns1.**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.

De los 38 pacientes que presentaron signos y síntomas de alarma, podemos ver que el signo de alarma que se encontró con mayor frecuencia fue, el sangrado de mucosas que corresponde a un 68.4% de los pacientes, el segundo lugar en frecuencia fue ocupado por el aumento de hematocrito asociado a la caída rápida de plaquetas, que se presentó en un 13.20%, el dolor abdominal persistente fue registrado en 7.9 % de los casos, la alteración del sistema nervioso central (SNC) se evidencio en 5.30% de los pacientes, los vómitos persistentes y la acumulación de fluidos se presentaron en un 2.60% de los casos, la hepatomegalia no se registró en ningún paciente y, por ende ningún paciente tuvo la presencia de todos los signos de alarma.

- **Grafica 8: Resultado de IgM para dengue.**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015.

De los resultados de IgM para dengue podemos describir que el 85% de los pacientes diagnosticados con dengue, tuvieron resultado positivo a esta prueba y el 15% de los casos fue negativo.

- **Grafica 9: Resultado de Ns1 para dengue.**



**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015

La prueba Ns1 para dengue no se realizó en el 10% (15 de los pacientes estudiados). Del 90% de los pacientes a los que se les realizó la prueba (137 pacientes), el 91% de los pacientes tuvieron resultado positivo y el 9% resultado negativo.



- **Tabla 2: Cruce del resultado de NS1 para dengue y signos de alarma.**

RESULTADO DE NS1	PACIENTES CON SIGNOS DE ALARMA	PACIENTES SIN SIGNOS DE ALARMA	TOTAL
PRUEBA NEGATIVA	2(6.7%)	10 (9.3 %)	12 (8.8%)
PRUEBA POSITIVA	28(93.3%)	97 (90.7 %)	125(91.2%)
(TOTAL)	30(21.9 %)	107(78.1%)	137 (100%)

**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015

El número de pacientes a quienes se les practicó la prueba NS1 fue de 137 (90%) y los resultados de dicha prueba se cruzaron con la presencia de signos de alarma.

A 15 pacientes (10% del total) no se les realizó la prueba de NS1 para dengue y se desconoce la razón por la cual no se tomó dicha prueba.

Se pudo constatar de los 107 pacientes a quienes se les realizó la prueba Ns1 para Dengue y no presentaron signos de alarma fue un 78 % de la muestra y un 22% si presentaron signos de alarma.

De los pacientes que no tuvieron signos de alarma el 90.7% (97 pacientes) resultaron positivos a Ns1 y el 9.3 % (10 pacientes) resultaron negativos.

Del total de pacientes que presentaron signos de alarma (22%), el 93.3% (28 pacientes) tuvieron resultado positivos de Ns1 para dengue y, el 6.7% (2 pacientes) resultado negativo para dicha prueba.

- **Tablas 3: Cruce del resultado de IgM para dengue y signos de alarma.**

RESULTADO DE IGM	PACIENTES CON SIGNOS DE ALARMA	PACIENTES SIN SIGNOS DE ALARMA	TOTAL
PRUEBA NEGATIVA	7(20%)	16 (13.7 %)	23 (15.1%)
PRUEBA POSITIVA	28 (80%)	101 (86.3%)	129 (84%)
TOTAL	35 (23%)	117 (77%)	152 (100%)

**FUENTE:** Base de datos de estudio de Dengue con signos de alarma, en la clínica de febriles de HNNBB, del 2013-2015

Todos los pacientes del estudio (152) se examinaron con IGM, y estos se cruzaron con la variable signos de alarma.

El 77% de los pacientes no presentaron signos de alarma y un 23% si presentaron signos de alarma.

Del total de casos sin signos de alarma, 117 pacientes, el 86.3% presentaron resultado positivo de IgM para dengue y, el 13.7% resultado negativo.

Del total de casos que presentaron signos de alarma, 35 pacientes, el 80% de ellos (28 pacientes) resultaron positivos a IgM y, el 20% (7 pacientes) tuvieron resultado negativo.

## VI. DISCUSION

Basándonos en los resultados del estudio podemos decir que los pacientes estudiados tenían las siguientes características:

El 60 % de los pacientes pertenecían al sexo masculino, que no concuerda con lo visto en el artículo del 2015 de Halstead, donde se observó que el sexo femenino es predominante, en mayores de 3 años de edad y asociado a dengue grave.

El rango de edad que se encontró en nuestro estudio fue de 7-10 años de edad, sin embargo, al compararlo con los reportes epidemiológicos del ministerio de salud de El Salvador en los últimos años 4 años, vemos que hay diferencias en el rango de edad, ya que el rango de edad que se reporta a nivel nacional como más frecuente es de 10 a 19 años.

Con respecto al tipo de vivienda por la localidad más frecuente fue el área urbana y el departamento de residencia donde se encontraron más casos fue San Salvador.

En nuestro centro hospitalario la mayoría de pacientes son del área metropolitana, por lo tanto, la mayoría de pacientes son del área urbana.

Los días de enfermedad de dengue en los que consultaron los pacientes fue entre el segundo y tercero que es comparable a lo descrito en la literatura ya que, la mayoría de pacientes con signos de alarma consulta entre el día 3 y 4 que corresponde a la finalización de la etapa febril e inicio de la etapa crítica.

Los signos y síntomas que se observaron con mayor frecuencia fueron la fiebre, cefalea, anorexia y mialgia y artralgias, que cumplen con la definición de caso de dengue.

En el presente estudio indagamos sobre el perfil clínico de los pacientes diagnosticados con dengue y con signos de alarma, sin embargo, el 77 % de pacientes no presentó signos de alarma, a diferencia de lo descrito en el artículo de Paravitane del 2014 en el que se observó relación de  $Ns1$  para dengue y signos de alarma. De los pacientes que si presentaron signos de alarma, los que se encontraron con mayor frecuencia fueron el sangrado de mucosas, el aumento de hematocrito asociado a caída rápida de plaquetas, el dolor abdominal y, estos tienen importancia ya que se ha descrito que son

señales de advertencia útiles para identificar casos de progresión del dengue a enfermedad grave y preceden a signos de choque temprano y fugas de plasma severas

El signo de alarma más frecuente es el sangrado de mucosas y en la edad pediátrica se asocia a signos de choque temprano; el tercer signo de alarma encontrado más frecuente fue el dolor abdominal persistente y este junto con el sangrado de mucosas tienen valor predictivo positivo para dengue grave y se ha descrito que, pueden presentarse 24 horas antes de los signos de fuga capilar como describió Balasubramanian en el 2012.

Para nuestra muestra también fue importante el aumento de hematocrito y caída rápida de plaquetas, que en la nueva revisión de las guías de dengue de la organización mundial de la salud para el 2016 ya no se toma como signo de alarma, pero para nuestro trabajo lo tomaremos en cuenta ya que para la fecha de realización del protocolo en el año 2015 si estaba vigente.

Con respecto a los métodos diagnósticos utilizados la mayoría de pacientes a quienes se les hizo diagnóstico para dengue y que cumplían con los criterios de inclusión tuvo resultado positivo para IgM y para Ns1, tomando en cuenta que a toda la muestra (152 pacientes) se les realizó IgM para Dengue, pero no a todos se les realizó NS1, (se les realizó solo a 137 pacientes ya que estos se encontraban en las primeras 72 h de la enfermedad) por lo que no podemos concluir cuál de los 2 tuvo mayor frecuencia de resultados positivos, porque el número de pacientes, a los que, se les realizaron dichas pruebas fue diferente. El porcentaje más alto de pacientes tuvo resultado positivo a 1 o ambas pruebas, y de estos el mayor número de pacientes no tenían signos de alarma.

Y de los pacientes que, si presentaron signos de alarma, un mayor número de pacientes fue diagnosticado con Ns1, lo que concuerda con los casos de signos de alarma descritos a nivel internacional, donde se vio que la mayoría de pacientes con signos de alarma o dengue grave tienen resultado positivo a Ns1 y esto debe a la intervención importante de este último en la activación del complemento y la fuga capilar.

El diagnóstico de dengue por IgM es una prueba diagnóstica ampliamente utilizada en Latinoamérica por su disponibilidad para diagnóstico presuntivo de dengue pero, el diagnóstico serológico del dengue puede ser falso positivo, si el paciente ha sido recientemente infectado o vacunado con un antígeno relacionado a los flavivirus (p. ej., un virus relacionado con la fiebre amarilla) por lo que se debería de utilizar, esta prueba, junto a la de detección de Ns1 para dengue, para prevenir falsos positivos por reacción cruzada, en entornos como el nuestro, donde los métodos de detección molecular (por ejemplo, RTPCR) no están disponibles.

## VII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes diagnosticados con dengue con signos de alarma en la clínica de febriles del HNNBB, eran predominantemente del sexo masculino, con un rango de edad de 7 a 10 años, del área urbana y en su mayoría de San Salvador.
2. En los pacientes que fueron diagnosticados con NS1 e IgM para Dengue, en la clínica de febriles del HNNBB, se demostró la fiebre como el síntoma predominante, seguido por cefalea, anorexia, mialgias y artralgias.
3. La mayoría de pacientes diagnosticados con NS1 e IgM para dengue no tenían signos de alarma.
4. Los signos de alarma más frecuentes fueron el sangrado de mucosas, el aumento de hematocrito asociado a caída rápida de plaquetas y el dolor abdominal persistente y estos tienen relevancia clínica ya que sirven como predictores de enfermedad grave de dengue.

## VIII. RECOMENDACIONES

- 1 Al Ministerio de Salud se recomienda realizar capacitaciones frecuentes al personal médico y paramédico para reconocer tempranamente los signos y síntomas más frecuentes de dengue: fiebre, cefalea, anorexia, mialgias y artralgias en la edad pediátrica, y poder hacer diagnóstico precoz de los casos sospechosos de dengue y así mismo, realizar intervenciones tempranas en el curso de la enfermedad.
- 2 Al ministerio de salud se le recomienda programar campañas de educación en salud en los diferentes niveles de atención, haciendo énfasis en el reconocimiento de los signos de alarma más frecuentes encontrados en nuestra población: sangrado de mucosas y dolor abdominal persistente, ya que, nos sirven como predictores de dengue grave
- 3 Al HNNBB se le recomienda utilizar IgM y Ns1, como métodos diagnósticos, en todos los casos de sospecha de dengue, ya que el Ns1 para dengue se correlaciona con casos de dengue con signos de alarma y dengue grave, y además ayuda a descartar falsos positivos por reacción cruzada con otros flavivirus, cuando se toma la muestra de Ns1 para dengue en los primeros 3 días de enfermedad.
- 4 A las autoridades en salud se recomienda implementar medidas de prevención y educación en salud para evitar el desarrollo del ciclo de vida del vector transmisor del dengue, en el área urbana de la zona metropolitana y en todo el país
- 5 Se recomienda además desarrollar nuevos estudios complementarios, idealmente prospectivos, y analíticos, que sean concluyentes, sobre la temática del diagnóstico de dengue con signos de alarma y dengue grave.

## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2. ed. Washington, DC: OPS, 2016.
2. Maria G Guzman, Eva Harris. *Lancet*. January 31, 2015; Vol 38: 453–65.
3. Leticia Cedillo-Barrón et al. Antibody response to dengue virus, México, D.F., México. *Microbes and Infection* 16 (2014) 711-720.
4. Scott B Halstead et al. Dengue Hemorrhagic fever at 60 years: Early evolution of concepts of causation and treatment. *Journals.ASM.org*. 2015;79(3):281-291.
5. S Balasubramanian et al. Dengue viral infection in children: a perspective., Tamil Nadu, India. *Archdischild*, 2012:907–912.
6. Olaf Horstick et al. WHO Dengue Case Classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathogens and Global Health*. 2015;109(1):19-25.
7. Paronavitane et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:570  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/57>
8. Jacky Flipse, Jolanda M. Smit. The Complexity of a Dengue Vaccine: A Review of the Human Antibody Response. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(6): e0003749. doi:10.1371/journal.pntd.000374.
9. Nishat Hussain Ahmed, Shobha Broor. Comparison of NS1 antigen detection ELISA, real time RT-PCR and virus isolation for rapid diagnosis of dengue infection in acute phase, Gurgaon, India. *J Vector Borne Dis* 51, September 2014, pp. 194–199.



10. Cameron P. Simmons et al. Current concepts Dengue, Massachusetts Medical Society. USA. The New England Journal of Medicine 2012; 366:1423-32.

## X. ANEXOS

### **INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS DE TRABAJO DE TESIS DE GRADUACION DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA PEDIATRICA**

PERFIL CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO EN PACIENTES DE 5-12 AÑOS, CON DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA EN LA CLÍNICA DE FEBRILES DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, DE ENERO 2013 A DICIEMBRE 2015.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dra. Laura Evangelina Avelar Menjivar

1. NUMERO DE EXPEDIENTE:
2. NUMERO UNICO CORRELATIVO:
3. SEXO:
4. EDAD:
5. TIPO DE VIVIENDA:                      RURAL-----                      URBANA -----
6. DEPARTAMENTO
7. DIA DE ENFERMEDAD:
8. FECHA DE CONSULTA:
9. NUMERO DE CONSULTA:
  - PRIMERA CONSULTA \_\_\_\_\_
  - SEGUNDA CONSULTA \_\_\_\_\_
10. SIGNOS Y SINTOMAS PRESENTES EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON DENGUE.
  - Fiebre
  - Rash
  - Mialgias y artralgia
  - Cefalea
  - Dolor retroorbitario
  - Anorexia
  - Vómitos
  - Dolor abdominal
  - Todos los anteriores

11. SIGNOS DE ALARMA PARA DENGUE PRESENTES EN LOS PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS CON DENGUE

- Dolor abdominal intenso y sostenido
  - Vómitos persistentes
  - Alteración de sistema nervioso central
  - Acumulación clínica de fluidos
  - Sangrado de mucosas
  - Hepatomegalia > 2 cm
  - Aumento de hematocrito, asociado a una caída rápida de plaquetas
  - Todos los anteriores
- Ningún signo de alarma

12. RESULTADO POSITIVO DE NS1 PARA DENGUE

- SI
- NO

13. RESULTADO POSITIVO DE IgM PARA DENGUE

- SI
- NO