

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN-MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



“Correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de Dengue confirmado. Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez Mayo - Noviembre 2016”

(Informe final de investigación para optar a Título de Médico y Cirujano)

Autores:

Br. Julio César Juárez Téllez

Br. Cristóbal Steven Torrez Maltez

Br. Kristhel Paola Torrez Mairena

Tutora Científica:

Dra. Clara Isabel Gonzales.

Médico y Cirujano Especialista en Gineco-Obstetricia

Profesor Titular de Microbiología y Parasitología Unan-Managua

Tutor Metodológico:

Dr. Ervin José Ambota López.

Médico Salud Pública – Epidemiología

INDICE

AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIA.....	ii
RESUMEN.....	iii
OPINION DEL TUTOR	iv
I- INTRODUCCIÓN.....	1
II- ANTECEDENTES.....	2
III- JUSTIFICACION	5
IV- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
V- OBJETIVOS	7
VI- HIPOTESIS	8
VII- MARCO TEÓRICO.....	9
VIII- DISEÑO METODOLÓGICO	22
IX- RESULTADOS	32
X- DISCUSIÓN	36
XI- CONCLUSIÓN.....	40
XII- RECOMENDACIONES	41
XIII- GLOSARIO	43
XIV- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46
ANEXOS	49

I AGRADECIMIENTOS

Primeramente, damos gracias a Dios, nuestros queridos padres que es un privilegio para nosotros que sean nuestros padres agradecemos tanto esfuerzo y sacrificio que hicieron para ayudarnos a culminar nuestros estudios y hoy seamos hombres y mujeres profesionales, así como también agradecemos a las personas que nunca dejaron de creer en nosotros

A nuestra tutora de tesis Dra. Clara Isabel Gonzales, Por la orientación y ayuda que nos brindó para la realización de esta monografía, por su apoyo y agradeciendo al Lic. Deyvi Dinarte y Lic. Medardo Andino, por el apoyo en la realización de las pruebas de laboratorios y brindarnos materiales para la elaboración del proyecto.

A cada uno de los profesores de nuestra carrera, que nos enseñaron cada uno de sus conocimientos de la profesión como de la vida impulsándonos siempre a seguir adelante.

II DEDICATORIA

Esta tesis se la dedicamos a Dios quién nos dirigió por el buen camino, darnos fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder la fé no caer en el intento.

A nuestros padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos.

III RESUMEN

Con el **objetivo** de “Determinar la correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de los dengues confirmados en pacientes ingresados en los Hospitales Escuela Alemán Nicaragüense y Roberto Calderón Gutiérrez. Mayo-Noviembre 2016”. Se realizó un **diseño metodológico**, analítico, cuantitativo, de cohorte prospectivo, longitudinal, comparativo, con un universo igual a la muestra de 27 casos confirmados mediante pruebas rápidas de dengue, a los que se les extrajo una serie de muestras sanguíneas en diferentes días de enfermedad para el posterior análisis de 5 parámetros bioquímicos en plasma. Con **resultados**: predominante las edades de 20-40 años, sexo femenino, procedencia urbana, nivel académico secundaria, los síntomas y signos más frecuentes en todos los pacientes fueron; fiebre, cefalea y anorexia, del total de pacientes incluidos en este estudio la forma clínica dengue confirmados predominó fue dengue con signos de alarma, en relación a la correlaciones de las formas clínicas del dengue con los parámetros bioquímicos utilizados como referencia observados en el proceso natural de la enfermedad de la etapa febril a la crítica en dengue graves hubo correlación con albumina, LDH, no se observó correlación con el colesterol, CK-Nac y PCR, siendo el valor P y χ^2 de poca significancia estadísticas. **Palabras claves**: dengue, biomarcadores, correlación y parámetros bioquímicos.

IV OPINION DEL TUTOR

El dengue es una enfermedad viral mortal que se volvió una epidemia, transmitida por mosquitos de mayor impacto nacional que, durante la última década, su incidencia se ha incrementado debido a la adaptación de su vector *Aedes Aegyptis* a la creciente concentración de la población en áreas urbanas, el gran movimiento humano y la expansión de la infección hacia nuevas zonas del país.

Su expresión clínica es de amplio espectro; varía desde cuadros febriles de resolución espontánea, hasta cuadros graves, cuya letalidad oscila entre 2 y 4 % y podría reducirse mediante una identificación temprana de los enfermos con mayor riesgo de complicaciones. De acuerdo con las guías de manejo de la Organización Mundial de la Salud, el manejo médico debe concentrarse en la administración oportuna y suficiente de líquidos vía oral o parenteral, según las condiciones del enfermo, para evitar complicaciones con un seguimiento clínico estricto.

La evolución del dengue en los primeros días de la enfermedad no es predecible, se requieren herramientas que orienten tempranamente al personal de salud en la identificación de los enfermos de mayor riesgo de evolucionar hacia formas graves, con el fin de priorizar su atención y brindar un cuidado específico y oportuno. Una herramienta podrían ser el uso de marcadores biológicos, de alto rendimiento, que sugiere una asociación temprana de los niveles elevados de la lactato-deshidrogenasa, creatinina y proteína C reactiva, niveles bajos de albúmina, de aquí la importancia de dicho estudio en el contexto de un estudio de cohorte, que examino la potencial asociación entre las alteraciones tempranas marcadores bioquímicos y la gravedad de la enfermedad.

Dr. Ervin José Ambota López, MD

Tutor Metodológico

I. INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad vectorial que más morbimortalidad ocasiona mundialmente, constituye un importante problema de salud pública en todo el mundo, principalmente en las regiones tropicales y subtropicales.

La enfermedad se caracteriza por manifestaciones complejas el éxito del manejo consiste en la identificación temprana de los signos y síntomas que aparecen en cada una de sus etapas. Por esta razón el objetivo de este estudio es predecir que pacientes desarrollaran la forma grave desde la etapa febril antes que llegue a la crítica, por tal motivo en este trabajo realizamos las pruebas bioquímicas buscando la asociación de estas con las formas clínicas de dengue y detectar en los pacientes graves a que valores o corte de estas en la fase temprana posteriormente se complicaron.

Como en Nicaragua aún no hay estudios publicados sobre la asociación de los marcadores bioquímicos en los pacientes adultos con dengue por esta razón, la importancia de realizar esta investigación y poder brindarle al personal médico herramientas que le anticipen el diagnóstico y así dar mejor manejo en los casos que se espera que sean graves y así reducir la morbimortalidad y enfermedad crónica como la PTI asociada a dengue.

II. ANTECEDENTES

Villar Centeno. L, (2005, pág. 15), realizó la investigación “Evaluación de marcadores bioquímicos como predictores de dengue hemorrágico” de casos y controles anidado en una cohorte durante abril 2003-enero 2004, se seleccionaron al azar la población, por cada caso cuatro controles. Se incluyeron 112 pacientes de los cuales 6 desarrollaron dengue hemorrágico. Se realizaron pruebas bioquímicas a todos los casos de DH y 24 de los dengues clásicos seleccionados al azar. Encontrándose en todos los pacientes con Dengue hemorrágico y 7 de los 24 Dengue clásico valores de PCR mayor o igual a 12 mg/dl. Otra asociación a dengue hemorrágico fue valores de CK mayor 190 U/L, Colesterol total mayor 150 mg/dl. Este estudio respalda la asociación entre el riesgo de desarrollar dengue hemorrágico y las alteraciones tempranas de los niveles séricos CK y colesterol los cuales habían sido sugeridos como potenciales predictores de severidad en dengue. Además, como un marcador independiente, la elevación de la PCR podría ser un hallazgo constante en las primeras horas de enfermedad que evoluciona hacia Dengue hemorrágico siendo este el marcador más notable.

Villar Centeno et al, (2008, pág. 21) en el estudio “Alteraciones bioquímicas como marcadores de la Fiebre Hemorrágica del Dengue “una cohorte prospectiva en Bucaramanga, Santander Colombia, la población a estudio fue los mayores de 5 años, se tomaron 682 pacientes de los cuales 174 se excluyeron, en general 203 pacientes tuvieron infección por dengue 30 de estos desarrolló Dengue hemorrágico. Se realizaron pruebas bioquímicas a 199 pacientes (169 con fiebre por dengue y 30 con dengue hemorrágico). Se encontró en los resultados que se compararon mediante la prueba de Student t Se determinó la frecuencia de las alteraciones bioquímicas, utilizando los límites aceptados normales superiores para CK (70 U/L en las mujeres y 90 U/L en los hombres), y LDH (570 U/L); y la albúmina inferior 4 g/dl se

asoció como un indicador temprano de la alteración de la permeabilidad capilar y marcador pronóstico útil, para la PCR se consideraron los valores superiores a 6 mg/L aumentado. Este estudio apoya la asociación entre el desarrollo de DH y alteraciones tempranas de los niveles séricos de CK, LDH, triglicéridos, y la albúmina. Estos biomarcadores se han propuesto como indicadores de gravedad del dengue en estudios retrospectivos y transversales. Un aumento precoz de la LDH (tres veces el valor normal) era un predictor independiente de DH. Los niveles de triglicéridos mayor de 160 mg/dl y los niveles de albúmina superior a 4 g/dl se asociaron negativamente con DH. En el presente estudio, el riesgo de dengue hemorrágico fue siete veces mayor en los pacientes con niveles elevados de CK dentro de las primeras 96 horas de la aparición de la fiebre.

Villar. L et al, (2013, pág. 18) en su estudio “Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue” de tipo casos y controles anidado en una cohorte en Colombia se seleccionaron al azar 125 casos de dengue grave y 120 controles de dengue no grave del año 2003-2010. Los puntos de corte fijados fueron LDH 400 U/L, CK 48 mg/dl, PCR 9.8 mg/dl y albumina límite inferior normal 4 g/dl. Al establecer asociación con la gravedad se encontró que al inicio de la enfermedad tener niveles de PCR <9.8 mg/dl, LDH <400 U/L podía disminuir el riesgo de evolucionar a la forma grave del dengue y albumina inferior a 4 mg/dl podía incrementar 3,46 veces el riesgo de presentar un cuadro clínico complicado, en el caso de la CK, no se encontraron diferencias en el desarrollo de dengue grave y dengue no grave. Se concluye que hay asociación de los niveles de PCR, LDH y albumina con la gravedad del dengue.

Valera. J et al (2014, pág. 19), realizó el estudio descriptivo “Caracterización de pacientes con dengue y evaluación de biomarcadores de morbimortalidad en un centro de nivel III de Cali” de enero a julio 2013” con una muestra de 200 pacientes con diagnóstico de dengue confirmado de los cuales 162 fueron con dengue con signos de alarma y 38 sin signos de alarma.

Encontrándose prueba de albumina se solicitada en 72 pacientes, de los cuales se reportó hipoalbuminemia en 11 pacientes (15,3%); la prueba LDH fue reportada en 91 pacientes, entre los cuales 8 la tenían en rangos de normalidad y solo 3 de estos últimos presentaban signos de alarma revelando de esta forma mejor pronóstico. Se reportó la prueba de PCR en 78 pacientes, de los cuales se incrementó (>10) en 48 de ellos (61,5%) y alcanzó incremento notable (>60) en tan solo 10 (12,8%).

Conroy. A, et al, (2015, pág. 24) realizaron el estudio “Biomarcadores de acogida asociados con la progresión de la fiebre hemorrágica del dengue” de tipo casos y controles anidados en el cual se seleccionaron al azar los sujetos en estudio de cohorte prospectivo del dengue en Bucaramanga Colombia se probaron 19 biomarcadores elegidos ampliamente de cuatro vías implicadas en la patogénesis del dengue. Los biomarcadores se realizaron en una población de 111 pacientes diagnosticado con dengue por ELISA, 46 fueron los casos por fiebre hemorrágica por dengue/ síndrome de shock por dengue (FHD/SCD) y 65 fueron los controles por fiebre por dengue (DF) y 15 controles sanos (HC). Este estudio es uno de los más completos para evaluar la asociación de biomarcadores con la progresión de la enfermedad durante la fase aguda. Se encontró que la Proteína C Reactiva con valores de 21 se asoció con fiebre hemorrágica por dengue/síndrome por shock por dengue.

III. JUSTIFICACION

El dengue es una infección viral de gran impacto en la salud pública de Nicaragua y el mundo, siendo la infección viral transmitida por mosquito de más rápida propagación, representa un alto costo para el sistema de salud, a nivel económico.

Recientemente se han descrito estudios que han mostrado que los parámetros bioquímicos puede ser una herramienta pronóstica de severidad.

Todos estos biomarcadores nos permitirán conocer el nivel de daño causado por el virus hacia el organismo y así determinar que valores nos orientan en la etapa inicial hacia progresión de la forma grave.

Además, conociendo que el costo promedio para realizar estas pruebas en cada paciente es aproximadamente \$22 una inversión mínima en comparación con la pérdida de una vida humana.

No hay estudios en Nicaragua sobre este tema, por esta razón, la importancia de realizar esta investigación y así contribuir al conocimiento científico sobre factores predictivos de gravedad para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas del paciente así dicho estudio sirva como antecedente a estudios posteriores que refuercen los hallazgos encontrados en el mismo.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo, en Nicaragua en el año 2016 se registraron 6224 casos confirmados y 15 fallecidos y en el año 2017 se reportan 2508 casos confirmados y 2 fallecidos. Y en la actualidad se encuentra enfrenado un brote de gran magnitud.

Siendo esta patología de gran relevancia a nivel mundial y nacional con nuestro trabajo pretendemos brindar información que sea de utilidad para un mejor manejo de dicha enfermedad por esta razón nos planteamos la siguiente pregunta.

¿Existen correlación entre los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de dengue confirmados en pacientes ingresados en los Hospitales escuelas Alemán Nicaragüense y Roberto Calderón Gutiérrez Mayo-Noviembre 2016?

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de los dengues confirmados en pacientes ingresados en los Hospitales Escuela Alemán Nicaragüense y Roberto Calderón Gutiérrez. Mayo-Noviembre 2016.

Objetivos específicos

1. Describir las características socio demográficos de casos confirmados positivos para dengue.
2. Determinar los signos y síntomas de las formas clínicas del dengue.
3. Identificar la clasificación según las formas clínicas del dengue.
4. Correlacionar los valores de los parámetros bioquímicos con la evolución clínica del dengue confirmado.

VI. HIPOTESIS

Hipótesis Alternativa:

Existe relación entre los cambios de valores de marcados bioquímicos, con el daño causados por el virus del dengue en el organismo, que orienta la severidad de la enfermedad.

Hipótesis Nula:

No existe relación entre los cambios de valores de marcados bioquímicos, con el daño causados por el virus del dengue en el organismo, que orienta la severidad de la enfermedad.

VII. MARCO TEÓRICO

Epidemiología

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. El número real de casos de dengue está insuficientemente notificado y muchos casos están mal clasificados. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año, de los cuales 96 millones se manifiestan clínicamente.

En 2010, 2013 y 2015, se notificaron casi 2,4 millones de casos al año. Aunque la carga total de la enfermedad a nivel mundial es incierta, el comienzo de las actividades para registrar todos los casos de dengue explica en parte el pronunciado aumento del número de casos notificados en los últimos años. Otra característica de la enfermedad son sus modalidades epidemiológicas, en particular el hiper endemicidad de los múltiples serotipos del virus del dengue en muchos países y la alarmante repercusión en la salud humana y en la economía nacional y mundial.

OMS (2016, pág. 12-25) refieren que antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. En 2008, en las regiones de las Américas, Asia Sudoriental y Pacífico Occidental se registraron en conjunto más de 1,2 millones de casos, y en 2013, más de 3 millones (según datos oficiales presentados por los Estados Miembros a la OMS). En fecha reciente el número de casos notificados ha seguido aumentando. El año 2015 se caracterizó por grandes brotes de dengue en todo el mundo., se notificaron 2,35 millones de casos tan solo en la Región de las Américas, de los cuales más de 10 200 casos fueron diagnosticados como dengue grave y provocaron 1181 defunciones. Cada año, unas 500,000 personas que padecen dengue grave necesitan hospitalización. Aproximadamente un 2,5% fallecen.

MINSA, boletín epidemiológico (2016, pág. 8) refiere que desde los ochenta Nicaragua forma parte de la región endémica de dengue. En nuestro país según el último reporte de julio 2016 del Ministerio de salud de Nicaragua (MINSA), se reportaron 300 casos positivos de dengue para un total de 3,521 afectados en lo que va del año 2016.

Definición

El MINSA (2018, pág. 9) define como dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica de origen viral que se caracteriza por el inicio súbito de un síndrome febril que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica. Puede cursar de forma asintomática o expresarse con un espectro clínico que incluye las expresiones graves y no graves.

Ciclo de transmisión

MINSA (2018, pág. 11) Dado que el dengue es una enfermedad de transmisión vectorial este cumple con un ciclo biológico de transmisión entre el agente un artrópodo del género *Aedes Aegyptis* y el y huésped el ser humano, es una antropozoonosis.

Figura N° 1. Ciclo de transmisión del virus del Dengue



Fuente: Guía para el manejo Clínico de Dengue en Adultos. 2018.

Fisiopatología

Romero, Altamirano (2015, pág. 21), afirma que la infección asintomática y la fiebre indiferenciada son las manifestaciones más comunes del virus del dengue y representa 50% a 80% de los casos. Después de la picadura de un mosquito infeccioso, el virus se replica en los ganglios linfáticos locales, y en 2-3 días se disemina por vía sanguínea a varios tejidos, los virus circulan en la sangre típicamente durante 5 días en los monocitos/macrófagos infectados.

En las formas graves del dengue existen diversas teorías patogénicas. Según la teoría secuencial, una segunda infección producida por otro serotipo produce una amplificación de la infección mediada por anticuerpos o inmuno amplificación con una gran replicación viral y aumento de la viremia, lo cual determina la gravedad de la enfermedad siendo este el caso cuando se da infección primaria por el serotipo Den2 el cual se asocia mayormente con gravedad posterior reinfección con el serotipo Den1 (infección secundaria).

Otras teorías consideran que las diferencias en la patogenicidad de las cepas virales explican las formas graves del dengue en cuanto que los serotipos tienen mayor porcentaje a desarrollar gravedad en orden descendente primero el Den2, Den4, Den3 y Den1, pero en la práctica, en una misma epidemia de dengue coexisten factores del huésped y factores del virus, así como factores epidemiológicos o ambientales dicho esto la gravedad depende de múltiples factores.

Para Duran, Lanza & Plata (2008) ante la respuesta a los antígenos virales el sistema inmune comienza con la formación de anticuerpos del virus; los cuales se producen por la invasión previa de un serotipo heterólogo del virus, donde el virión se une al receptor Fc que se encuentra en macrófagos, neutrófilos, mastocitos, célula natural killer, los cuales posteriormente dirigen el virus hacia los órganos blancos.

Martínez, E (2018, pág. 18) cuando el virus es introducido en la piel, la primera célula diana es la célula dendrítica presente en la epidermis, principalmente las células de Langerhans, que se activan y presentan el virus al linfocito T, el virus es atrapado por los macrófagos y células endoteliales llevando el virus a los linfocitos T activándose así primeramente los CD4 y posterior a ellos los CD8 con liberación de la cascada de citoquinas como el factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleucina 1 beta liberadas por los monocitos ocasionando aumento de la permeabilidad capilar siendo esta la principal mecanismo fisiopatológico del dengue.

Duran. A. Lanza. T y Plata. J. (2008, pág. 14) afirma que el daño celular es inducido por el virus en los primeros días de la infección por medio de apoptosis a linfocitos T y necrosis afectando células como el hepatocito, miocardiocitos, células endoteliales, células tubulares renales y neuronas lo cual explica la afectación a múltiples órganos. La reacción antígeno-anticuerpo contra proteínas no estructurales del virus del dengue origina reacción cruzada contra proteínas de coagulación como el fibrinógeno, plasminógeno y proteínas de las células endoteliales.

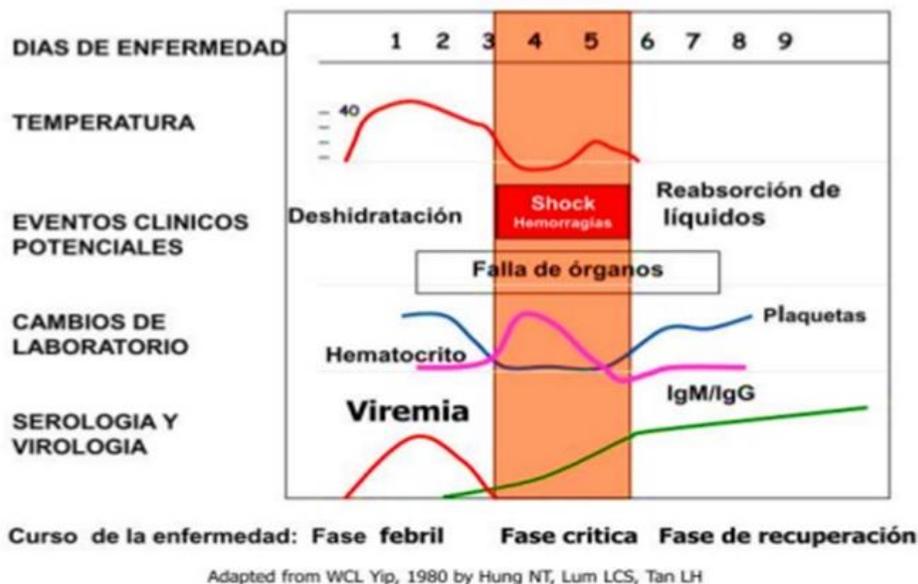
Esto produce un desbalance entre los factores pro coagulantes y la fibrinólisis de esta forma se produce sangrado más que por la trombocitopenia mediada por reacción cruzada contra las plaquetas ocasionando destrucción e inhibición de la agregación. Además, la activación del complemento y la liberación de anafilotoxinas producen aumento de la permeabilidad vascular y un mayor escape de líquido hacia el espacio intersticial.

Martínez. E. (2008, pág. 18), la activación de los linfocitos T citotóxicos ocasiona lisis celular debido al intercambio de la respuesta inmune pasando de linfocitos TH1 a TH2 e inversión de la producción de CD4 a CD8.

Manifestaciones Clínicas

La infección por dengue tiene un espectro clínico amplio que incluye formas graves y no graves de manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas aparecerán según el ciclo viral que cumple el dengue en el interior del organismo, es decir, cada fase clínica se corresponde con los periodos de replicación del virus, así como también de la respuesta inmunológica del huésped. Inmediatamente después del final del periodo de incubación, se desencadenan una especie de fenómenos fisiopatológicos que da inicio a la aparición de los síntomas los cuales se dividen en tres fases que son:

Figura N°2 Curso de la enfermedad de dengue



Fuente:
Guía para
el manejo
Clínico
de
Dengue
en
Adultos.
2018

Fase Febril: Generalmente la primera manifestación clínica es la fiebre alta de inicio súbito, de intensidad variable (Martínez. E. 2008), la cual suele durar de 2 a 7 días, usualmente suele acompañarse de otros síntomas como rubor facial, cefalea, dolor retro ocular, exantema generalizado, artralgia y mialgia además puede presentar manifestaciones hemorrágicas leves como petequias y sangrado de mucosas. Después de unos días de fiebre a menudo cursa con hepatomegalia; hematológicamente ocurre leucopenia y plaquetopenia los cuales son datos altamente sugestivos de dengue.

Fase Crítica: Se desencadena entre el 3er y 8vo día de la enfermedad, la temperatura suele caer entre 37.5°C a 38.5°C y con ello el aumento de la permeabilidad capilar junto con el incremento del hematocrito, lo cual marca el inicio de la fase crítica. Entre 24 y 48 horas persiste el periodo de extravasación sanguínea.

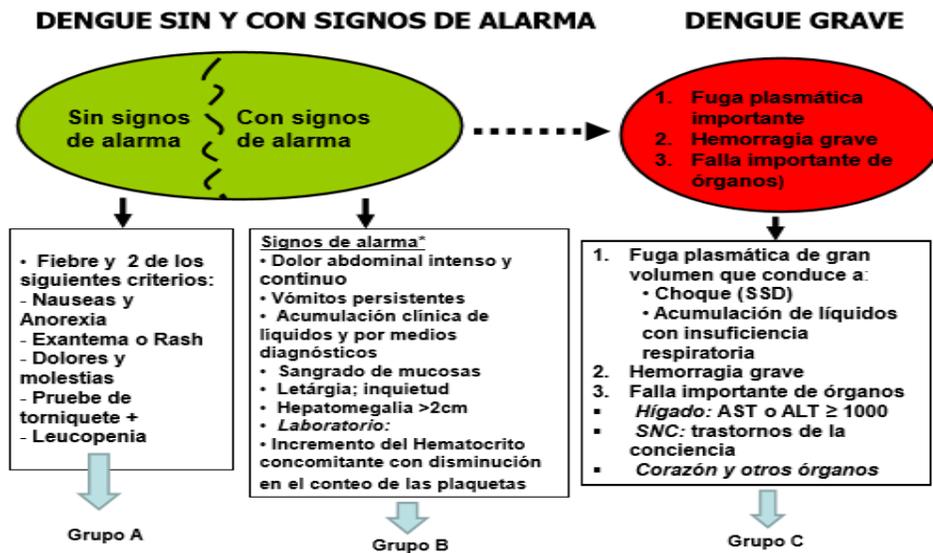
La leucopenia progresiva seguida de un rápido descenso del número de plaquetas precede usualmente a la extravasación plasmática. En este momento, los pacientes que no presentan aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que los que tienen un aumento de la permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida del volumen plasmático manifestando signos de alarma y llegando hasta evolucionar a formas graves de dengue.

Tabla 1. Fase febril, crítica y de recuperación.

1	Fase febril	Deshidratación; la fiebre alta puede causar trastornos neurológicos y convulsiones febriles en niños pequeños.
2	Fase crítica	Choque a causa de la extravasación de plasma; hemorragia importante; deterioro de órganos.
3	Fase de convalecencia	Hipervolemia (sólo si la terapia de líquidos intravenosos ha sido excesiva o se ha extendido a esta fase)

Fuente: Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control 2009.

Figura N°3. Clasificación Clínica del dengue



Fuente: Guía para el manejo Clínico de Dengue en Adultos. 2011

Definiciones.

Caso probable de dengue: Paciente con fiebre alta menor de 7 días con 2 o más de los siguientes criterios:

- Dolores y molestias (retro-orbital, cefalea, mialgia, artralgia).
- Anorexia, náuseas.
- Erupción cutánea (exantema o rash).
- Leucopenia.
- Prueba de lazo positiva 20 petequias por cada 2.5 cm².
- Buscar Señales de alarma.
- Buscar prueba de lazo positiva, petequias, cualquier sangrado.

Signos y Síntomas de alarma:

- Dolor abdominal o sensibilidad al tacto.
- Vómitos persistentes (3 en una hora, o más que impidan una adecuada hidratación oral)
- Acumulación clínica de líquido o por medios diagnósticos como RX, US (derrame pleural, ascitis, edema generalizado y facial).

- Hemorragia en mucosas (epistaxis, gingivorragia, sangrado vaginal, Hemoptisis, sangrado gastrointestinal, hemorragia conjuntival y hematuria macroscópica y Microscópica).
- Letargo, irritabilidad.
- Hepatomegalia > 2cm.
- Laboratorio: Aumento del hto, coincidiendo con la rápida disminución de plaqueta.

Dengue Grave: Paciente con uno o más de los siguientes hallazgos:

- Importante fuga de plasma con choque.
- Acumulación de líquidos con distrés respiratorio (Aumento de la frecuencia respiratoria, tiraje intercostal, Saturación de oxígeno <95%, respirando aire ambiente).
- Sangrado severo que pone en peligro la vida del paciente.
- Daño importante de órgano.
- Hígado: AST o ALT \geq a 1000.
- SNC (Letargia, convulsiones, Glasgow < 10).
- Miocardiopatía.
- Arritmia cardíaca.
- Elevación de troponinas.
- Disfunción ventricular según fracción de eyección por ecocardiograma (disfunción sistólica).
- Sospechar en aquellos pacientes que no responden a terapia con; cristaloides, coloides y aminos (dopamina, dobutamina y norepinefrina).

DIAGNÓSTICO

La confirmación de laboratorio se realiza mediante pruebas para detectar la presencia del virus, como es el aislamiento viral y pruebas moleculares o la determinación de anticuerpos a través de pruebas serológicas.

Inmunocromatografía (Pruebas rápidas para Dengue): Detección de anticuerpos (IgM e IgG). La detección de anticuerpos anti dengue (IgM e

IgG) es la más ampliamente utilizada de las pruebas en el diagnóstico de dengue actualmente. Estos kits ya sea en la forma de captura de inmunoglobulina o detección directa de inmunoglobulina y están configurados para detectar IgM, IgG o ambos a la vez.

IgM Puede ser detectado tan pronto como 3-5 días después del inicio de la enfermedad. Los niveles de IgM seguirán aumentando durante aproximadamente 2 semanas a partir de entonces y puede persistir durante aproximadamente 179 y 139 días después de infección primaria e infección secundaria, respectivamente. Mientras que un solo IgM aumenta la probabilidad de que un paciente febril tiene dengue, un diagnóstico definitivo puede requerir el uso de sueros pareados para demostrar el aumento títulos de IgM.

Inhibición-hemaglutinación (IH): La prueba de IH, es la más frecuentemente usada, es sensible, fácil de realizar, requiere un equipo mínimo, pero los anticuerpos IH pueden persistir por tiempos prolongados, de hasta 48 años o más, por lo que esta prueba es ideal para estudios sero epidemiológicos. (Tang, K. F., & Eng, Eong, O. (2012).

Fijación de complemento (FC): La prueba CF, no es usada rutinariamente en el diagnóstico serológico de dengue. Es más difícil de realizar, requiere personal altamente capacitado, se basa en el principio de que el complemento es consumido durante las reacciones antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos CF aparecen posteriores a los anticuerpos IH, son específicos de infección primaria, y persisten por períodos cortos.

Neutralización (NT): En NT es la más específica y sensible prueba serológica para los virus dengue. La mayoría de los protocolos usados en los laboratorios incluyen las placas séricas de dilución y reducción. En general los títulos de anticuerpos neutralizantes aumentan al mismo tiempo o más lentamente que los anticuerpos IH y ELISA, pero más rápido que los anticuerpos CF.

Prueba de inmunocaptura enzimática de la inmunoglobulina M (MAC-ELISA): MAC-ELISA, es una prueba rápida y sencilla que requiere equipo poco sofisticado. El desarrollo de anticuerpos IgM anti dengue, puede presentarse para el día quinto de la enfermedad. Cerca del 93% de los pacientes desarrollan anticuerpos IgM detectables entre los 6-10 días del inicio de la enfermedad, en el 99% de los pacientes entre los días 10-20 tienen anticuerpos IgM detectables. Los títulos de anticuerpos IgM en infección primaria, son significativamente mayores que en infecciones secundarias, aunque no es infrecuente obtener títulos de IgM de 320 en casos secundarios. En muchas infecciones primarias, la IgM detectable puede persistir por más de 90 días, aunque lo normal es que ya no se detecten niveles a los 60 días de la infección. (Ospina. M et al. 2004).

Exámenes complementarios.

Otros exámenes de acuerdo a grado de severidad y/o comorbilidad del paciente con dengue según el criterio del médico.

Ultrasonido

Se debe de realizar a todo paciente con sospecha de dengue o en el seguimiento de su enfermedad, esperando encontrar los siguientes hallazgos:

1. Hepatomegalia (imagen en cielo estrellado).
2. Engrosamiento de pared vesicular.
3. Ascitis.
4. Derrame pleural y/o pericárdico.

Rayos X de Tórax

Se debe indicar de acuerdo con el cuadro clínico Pulmonar encontrado, y durante la fase crítica en caso de sospechar derrame pleural para determinar el índice de efusión pleural. Si es > del 30 % poner al paciente en posición semi fowler, O2 y valorar ventilación mecánica. (MINSa. 2011)

Marcadores Bioquímicos

De acuerdo a Villar, Díaz & Martínez (2005, pág. 23) existe evidencia directa e indirecta sobre alteraciones bioquímicas relacionados con la severidad de dengue; se han reportado niveles elevados de LDH (Lactato deshidrogenasa), y la enzima Creatinquinasa (CK), además se han descrito alteraciones de la concentración sérica de lípidos y proteínas. (Villar, Díaz & Martínez. 2005).

LDH: proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una inter conversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma reducida: DANH. La LDH también podría ser útil en la predicción del dengue grave. En la literatura científica hay reportes de niveles elevados de este marcador asociados con síntomas característicos de gravedad. Durante la infección por el virus del dengue, se genera una afección del miocito de los músculos estriados, lo que podría desencadenar la liberación de LDH.

Otra manifestación frecuente en el dengue es el compromiso hepático, el cual también podría estar asociado con el incremento en los niveles de LDH. Ejemplo de lo anterior es lo descrito por (Agrawal, et al.1978), en un modelo animal, donde observaron que, al inocular el virus del dengue, los niveles de LDH en el músculo esquelético se incrementaban con el paso de los días. Además, en una cohorte de 199 pacientes con dengue se encontró que tener, al inicio de la enfermedad, LDH mayor de 570 U/L incrementaba el riesgo de evolucionar a la forma complicada de la enfermedad.

PCR: La PCR hace parte de las proteínas sintetizadas durante la fase aguda de un proceso infeccioso o inflamatorio, se ha reportado asociación entre los niveles de PCR con la gravedad del dengue se encontró que, en los primeros días de enfermedad, tener niveles inferiores a 9,8 mg/L podía reducir el riesgo de sufrir posteriores complicaciones. En enfermedades con otras causas, como la endocarditis infecciosa y el sarampión, se ha propuesto esta

proteína como marcador de gravedad. Olaison, et al. (1978), encontraron que los niveles de PCR altos se asocian significativamente con episodios complicados de endocarditis infecciosa y propusieron utilizar mediciones seriadas para detectar oportunamente las complicaciones que se presenten durante el curso clínico de la enfermedad.

Albúmina: La albúmina constituye el 50% de las proteínas plasmáticas, representando la principal determinante de la presión oncótica en el individuo sano. Circula entre el espacio intravascular e intersticial en un período de alrededor de 16 horas, con una vida media de degradación de aproximadamente 21 días. La disminución de sus niveles séricos se ha asociado a malos resultados (Pacheco et al. 2007), estudios previos en los que se afirma que tener niveles por debajo de 4 mg/dl incrementa el riesgo de dengue grave. La hipoalbuminemia es un indicador de extravasación plasmática. Este fenómeno se genera durante la infección, puesto que los monocitos infectados liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad vascular, lo que disminuye los niveles de proteínas en sangre.

Villar et al (2005, pág. 8), refiere que la **CK-Nac:** La creatina quinasa es una enzima intracelular, distribuida por todo el organismo humano. Su función fisiológica está asociada con la adenosina trifosfato (ATP) producida cuando el músculo se contrae. El nivel de CK en suero está elevado en pacientes con alteraciones del músculo esquelético y en infartos de miocardio. Una mayor elevación de la CK en pacientes con Dengue Hemorrágico ha sido reportada en otros estudios y se ha atribuido a un daño del músculo esquelético cuya intensidad guardaría relación con la severidad del dengue. (Villar et al 2005).

Colesterol total: El colesterol es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados, es una sustancia esencial para crear la membrana plasmática que regula la entrada y salida de sustancias en la célula. En dengue se ha descrito que conforme incrementa la severidad de la enfermedad, se observa una disminución de

lípidos se sugiere que este fenómeno puede ser explicado por la alta susceptibilidad de los lípidos a los efectos tóxicos de radicales libres, cuyo nivel se aumenta en los pacientes con dengue.

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

❖ Tipo de estudio:

Analítico, de cohorte, cuantitativo, prospectivo, corte longitudinal, comparativo

❖ Área de estudio:

Sala de febriles (UAF) del servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Alemán Nicaragüense, ubicado en la ciudad de Managua, carretera Norte de la SIEMENS 300 metros al sur, es un Hospital departamental fundado en el año de 1986.

Sala de febriles (UAF) del servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, ubicado en la ciudad de Managua mercado Roberto Huembes 100 metros abajo, fundado en el año de 1974.

❖ Universo:

27 pacientes ingresados a sala de UAF donde se confirmó diagnóstico dengue

❖ Población:

Pacientes confirmados con dengue positivo por laboratorio

❖ Muestra:

Igual que el universo.

❖ Tipo de muestreo:

No probabilístico por conveniencia.

Criterio de inclusión y exclusión

❖ Criterio de inclusión:

- 1- Pacientes hospitalizados en el área de febriles del servicio de medicina interna en los Hospitales Alemán Nicaragüense y Roberto Calderón.
- 2- Pacientes ingresados dengue confirmado mediante una prueba rápida en los primeros 5 días de evolución de la enfermedad.

- 3- Pacientes mayores o igual de 15 años.
- 4- Pacientes dispuestos a colaborar con la investigación y que autorizaron incluirlos en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

❖ **Criterios de exclusión:**

- 1- Pacientes con el Test Rápido negativo.
- 2- Mujeres embarazadas.
- 3- Pacientes con comorbilidades.
- 4- Pacientes que cursen con algún foco infeccioso durante el ingreso.
- 5- Pacientes con diagnóstico de dengue grave al ingreso.

Enunciado de Variables

Objetivo No 1: Características sociodemográficas

1. Edad
2. Sexo
3. Escolaridad
4. Procedencia

Objetivo No 2: Signos y síntomas según formas clínicas

1. Fiebre
2. Mialgias
3. Cefalea
4. Dolor retro ocular, etc.

Objetivo No 3: Formas clínicas

1. Dengue sin signos de alarma
2. Dengue con signos de alarma
3. Dengue grave

Objetivo No 4: correlacionar los valores de los parámetros bioquímicos con la evolución clínica

1. Colesterol total
2. Albúmina
3. Lactato Deshidrogenasa
4. Creatinina quinasa Nac
5. PCR (proteína C reactiva

Operacionalización de variables.

Variable	Definición	Indicador	Escala/Valor
Edad	Es el tiempo vivido de una persona desde su nacimiento hasta el día de la encuesta.	Años	15-19 20-40 41-60 >60 años
Sexo	Son las características físicas, orgánicas que diferencian a un hombre de una mujer.	Genero	Hombre Mujer
Procedencia	El lugar de donde se origina dicha persona.	Origen	Rural Urbano
Escolaridad	Nivel académico que cursa actualmente el individuo hasta el día de la encuesta.	Grado	Analfabeto Primaria Secundaria Universitario
Signos y síntomas de las formas clínicas del dengue	Espectro clínico según el ciclo viral que cumple el dengue en el interior del organismo	Signos Síntomas	➤ Fiebre ➤ Mialgias ➤ Cefalea ➤ Dolor retroocular...
Clasificación Clínica del Dengue	Son los signos y síntomas que desarrolla la forma clínica de dengue.	Definición de caso según norma del MINSA	➤ Dengue sin signos de alarma ➤ Dengue con signos de alarma ➤ Dengue Grave
Parámetros bioquímicos	Son exámenes de laboratorio que se utilizan para conocer	Valores de laboratorio reportados	Colesterol total VN: <200 mg/dl Albúmina

	la evolución del paciente con dengue hacia la gravedad.		VN: 3.8-5.1 g/dl Lactato deshidrogenasa VN: H: 80-285 u/l M: 103-227 u/l Creatina quinasa Nac VN: H: ≤140 U/L M: ≤173 U/L Proteína c reactiva VN: <6 mg/dl
--	---	--	--

Cruce de variables

1. Parámetros bioquímicos primera prueba y la forma clínica de dengue.
2. Parámetros bioquímicos segunda prueba y la forma clínica de dengue.

MÉTODO Y TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

❖ Fuente de la información

Primarias

✚ Se realizó una encuesta con preguntas abiertas y cerradas a cada uno de los individuos que participaron en el estudio, donde se incluyen datos personales, antecedentes médicos, anamnesis y examen físico.

✚ Se recolectó información procedente de los exámenes de laboratorio que se realizaron en el estudio los cuales son los resultados de las pruebas bioquímicas.

Secundarias

✚ Instrumento ad hoc, con los estudios previos de Conroy et all (2015) y Villar et all (2013).

✚ Se recolectó información procedente del expediente clínico para completar datos de laboratorio e imagenológicos, hoja de hemodinámica que revelan signos de alarma.

Primero se llenó la ficha de encuesta y el consentimiento informado para la recolección de información de los pacientes.

Posteriormente se seleccionaron los días de lunes a viernes para la captación de los pacientes. Los pacientes captados fueron todos los que ingresaron como caso sospechoso de dengue en la sala de febriles del servicio de Medicina Interna del Hospital Alemán Nicaragüense y Roberto Calderón Gutiérrez.

Luego se aplicó los criterios de inclusión y exclusión; a los pacientes que cumplieron con los criterios se les explicó que serían parte del estudio, para lo cual fue necesario la extracción de dos o tres muestras de sangre venosa durante diferentes días según la evolución de su enfermedad, a las personas que estuvieron de acuerdo se les entregó una hoja de consentimiento informado que debían firmar, con dicha información y los posibles riesgos y complicaciones de la punción para la toma de muestra.

Con la autorización y firma del consentimiento informado se procedió a llenar el instrumento de recolección de información (encuesta) con los datos necesarios para el estudio, realizando el interrogatorio y examen físico para clasificarlo según sintomatología en las diferentes formas clínicas de dengue, al finalizar se procedió a extraer la primera muestra de sangre.

Los pacientes que se captaron y se tomó la primer muestra se le realizó el test diagnóstico de dengue y de estos solo se incluyeron los positivos de dengue de los cuales hubieron pacientes que se perdieron porque fueron dado de alta aunque se buscaron con su dirección algunos vivían muy lejos y otros no se pudo dar con su dirección, no permitieron la toma de la segunda muestra, por lo tanto el universo se redujo grandemente, con los criterios de exclusión se fue minorando y con las perdidas aún más por la complejidad del estudio, el tiempo que no se disponía 24 horas y 7 días a la semana por lo que no se contaba con el fin de semana y en ocasiones a la hora que se llegaba a buscar los pacientes ya se habían dado de alta, ésta es la razón por lo que la muestra fue pequeña igual que el universo.

Para transportar las muestras hacia el laboratorio donde fueron procesadas, fue necesario centrifugarlas y mantenerlas a una temperatura entre 8° y 4° centígrados previamente para así evitar que estas sufrieran hemólisis, éstas fueron centrifugadas inmediatamente en un lapso no mayor de dos horas. Este proceso se realizó en los laboratorios del Hospital Alemán Nicaragüense y Hospital Roberto Calderón Gutiérrez. Las muestras centrifugadas se transportaron contenidas en recipientes térmicos en un lapso menor de 4 horas hacia el laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua sede Managua, donde fueron procesadas.

La toma de muestras se realizó de la siguiente manera:

1. La primera muestra se extrajo entre el tercer y quinto día de la enfermedad, (etapa febril).
2. La segunda muestra se extrajo entre las 24 y 48 horas después de la primera muestra, (etapa crítica).
3. La tercera muestra, se extrajo solo a los pacientes que evolucionaron a dengue grave, el día de alta o el día previo entre el octavo y décimo día de enfermedad, (etapa recuperación).

El procesamiento de muestras constó de la realización de los parámetros bioquímicos y prueba rápida de dengue.

1. A la primera muestra se le realizó los parámetros bioquímicos (LDH, CK-Nac, CT, Albúmina, PCR) y la prueba rápida cuando se captó el paciente en su quinto día de la enfermedad.
2. A la segunda muestra se le realizó los parámetros bioquímicos y la prueba rápida de dengue. El test Cypress se les hizo a todas las muestras a partir del quinto día de enfermedad, sin embargo, también se realizó al cuarto día en pacientes que fueron dados de alta al 4to día. Por esta razón se hicieron 10 pruebas piloto realizando la prueba rápida antes del quinto día y posteriormente se realizó en el quinto, obteniendo los siguientes resultados:

positivos o negativo en las dos ocasiones que se realizó el test demostrando así que se podía realizar antes del quinto día, esto se hizo debido a que algunos pacientes que se captaron en el tercer día fueron dados de alta en su cuarto día porque cumplían criterios de egreso por no presentar signos de alarma y 48 horas afebril, por tal motivo la segunda muestra se tomó al cuarto día para evitar perder a los pacientes dado la dificultad para contactarlo y tomar la segunda muestra en el quinto día. Sin embargo, la prueba rápida se continuó tomando a partir del quinto día para evitar posibles falsos negativos, únicamente se tomó antes del quinto día en la situación antes mencionada.

3. En cuanto a la tercera muestra se le realizó únicamente los parámetros bioquímicos. Esta se realizó en la fase de recuperación de pacientes que cursaron con dengue grave el día de alta o el día previo; sin embargo, existieron circunstancias en la que debíamos realizar monitoreo domiciliar a estos pacientes debido a que fueron dados de alta y se dificultó tomar la muestra durante la estancia hospitalaria. Estas muestras fueron tomadas entre el 6to y el 7mo día.

En el laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-Managua se realizaron los parámetros bioquímicos y pruebas rápidas para detección de anticuerpos contra dengue IgG e IgM. Estas tarjetas de ensayo combinada Cypress (IgG e IgM) para el diagnóstico de la fiebre del dengue son un ensayo inmunocromatográfico de selección, de un solo uso para la detección de anticuerpos IgG e IgM del virus del dengue en suero o plasma humano. Este test proporciona una detección diferencial específica de los anticuerpos anti dengue IgG e IgM, y se puede utilizar para detectar y diferenciar la posible existencia de una infección primaria y una secundaria por dengue. El test rápido de diagnóstico Cypress brinda una metodología excelente para la detección de anticuerpos anti dengue IgG e IgM; además esta prueba utiliza una mezcla que recombina las proteínas envoltantes del dengue, el test es capaz de detectar los 4 serotipos del dengue.

Principio del ensayo:

El dispositivo de prueba Cypress Dengue IgG/IgM dispone de tres líneas recubiertas previamente, “G” (línea de prueba dengue IgG), “M” (línea de prueba dengue IgM) y “C” (línea de control) en la superficie del dispositivo. Las tres líneas en la ventana de resultados no son viables antes de aplicar las muestras. “La línea de control” se usa para el control del procedimiento. La línea de control debe aparecer siempre que el procedimiento de prueba se haya realizado adecuadamente y funcionen los reactivos de prueba de la línea de control. Se podrá ver una línea purpura G y M en la ventana de resultados si hay suficientes anticuerpos IgG y/o IgM del virus del dengue en la muestra. Si los anticuerpos del virus del dengue no están presentes en la muestra no aparecerá ninguna línea de color en la zona “G” y/o “M”.

Cuando se añade una muestra en el dispositivo, los anticuerpos IgG o IgM del virus del dengue en la muestra reaccionan frente a oro coloidal combinado con las proteínas envoltantes del dengue. Y forman un complejo de antígeno-anticuerpo. Dado que este complejo se mueve a lo largo del dispositivo de prueba por capilaridad, será capturado por los pertinentes anticuerpos IgG o IgM inmovilizados en dos líneas de la membrana de prueba generando una línea coloreada.

Procesamiento de la información

Primero se transcribió el documento en Microsoft Word 2010. Posteriormente se construyó una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 20 donde fueron procesados los datos, introduciéndose las características generales de cada individuo y los valores de cada una de las pruebas bioquímicas y el resultado del test rápido de dengue. Las tablas obtenidas fueron trasladadas al programa Microsoft Word 2010 donde fueron modificadas.

Análisis de la información

Se realizaron dos tipos de análisis:

Uno descriptivo que se llevó a cabo por medio de un análisis univariado obteniéndose tablas de frecuencia de las variables y gráficos de barras obtenidas de SPSS y modificadas en Microsoft Excel 2010 pero no se presentaron en el documento porque no daban entender la información.

El análisis inferencial fue por el cruce de variables de aquellas que consideramos tenían asociación obteniéndose tablas de contingencia de donde se extrajo los datos necesarios, siendo estos el corte y rango del cruce de las variables parámetros bioquímicos con las formas clínicas de dengue los cuales se compararon con los cortes y rango de uno de los antecedentes así observar la variación de nuestra población en estudio con sus resultados en relación a los estudios previos ya que en nuestro país no se cuenta con un estudio de este tema, lo que se desea es ver que tan aproximado están nuestros resultados con ya realizados.

Para realizar esta comparación de este estudio se tomó como referencia el corte y rango de los resultados de los dengues graves obtenidos del estudio de “Conroy et all” (2015).

Se eligió únicamente esta investigación de referencia porque es la más reciente relacionada con el tópico abordado y es la que reveló resultados importantes y válidos que muestran asociación de las pruebas con el dengue grave por otra parte nos reflejan que a esos cortes los pacientes con dengue posteriormente desarrollaron la forma grave además que estos datos se extrajeron de un tamaño de muestra considerable y por lo tanto de valor significativo.

Se aclara que solo se tomaron los valores de la forma grave porque lo que se buscó fue observar que resultados del dengue que desarrolló a grave se

encontraron dentro de los resultados de referencia o no y así contrastar que tanta variación existe de la literatura con la población de nuestro país, de lo contrario poder crear los propios cortes con estudios posteriores y una muestra más grande siempre y cuando se obtenga buenos resultados.

La definición de corte en este estudio fue la media de los resultados de cada prueba en cada una de las formas clínicas de dengue. El corte de cada una de las pruebas químicas se obtuvo primero de la población en general. Después para sacar el corte y contrastar con el corte de referencia del estudio de "Conroy et al" (2015), se extrajo la media de los resultados de cada prueba, pero por los grupos conformados por la clasificación clínica de dengue y se obtuvo un corte para cada forma clínica de dengue en todas las pruebas químicas

El rango se definió como el intervalo puesto entre el resultado menor y el mayor obtenido por cada prueba de igual manera primero se obtuvo el rango de la población en general de toda la muestra. Luego se extrajo el rango en cada subgrupo según la clasificación clínica de dengue para comparar con la literatura a como se describió antes para comparar el corte.

IX. RESULTADOS

Se realizó un estudio de correlación para valorar los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de dengue confirmado, durante 8 meses en pacientes adultos que fueron ingresados en los Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez Mayo - Noviembre 2016. Se obtuvo los siguientes resultados; la edad por grupos etáreos fueron de 20-40 años 48.1% (13), 15-19 años 29.6% (8), 40-60 años 14.8% (4) y > 60 años 7.4% (2). El sexo: el 51.9% (14) fue femenino y el 48.1% (13) masculino. La procedencia: el 81.5% (22) fue urbano y el 18.5% (5) del área rural. La escolaridad: el 51.9% (14) en la secundaria, el 25.9% (7) universidad y el 22.2% (6) la primaria.

En cuanto a la forma clínica del dengue según signos y síntomas presentados por los pacientes; El 100% (27) de los pacientes presentó fiebre, 66% (18) náuseas de los cuales 17% (3) fue dengue sin signos de alarma, 78% (14) dengue con signos de alarma y 5% (1) fue dengue grave. El 81% (22) presentó anorexia de los cuales el 18% (4) dengue sin signos de alarma, 82% (18) dengue con signos de alarma. El 41% (11) presentó exantema de los cuales el 100% (11) fue dengue con signos de alarma. El 70% (19) presentó artralgia de los cuales el 16% (3) dengue sin signos de alarma, 79% (15) dengue con signos de alarma y 5% (1) dengue grave. El 74% (20) presentó mialgia de los cuales el 10% (2) fue dengue sin signos de alarma, 85% (17) dengue con signos de alarma y 5% (1) dengue grave. El 26% (7) presento leucopenia de los cuales 14% (1) del total fueron dengue sin signos de alarma, y 86% (6) con signos de alarma. El 67% (18) desarrollo dolor retro ocular y de estos 11% (2) dengue sin signos de alarma, 78% (14) dengue con signos de alarma y 11% (2) dengue grave. El 96% (26) desarrollo cefalea y de estos 19% (5) dengue sin signos de alarma, 73% (19) dengue con signos de alarma y 8% (2) dengue grave. El 30% (8) presento escalofríos, todos fueron del grupo de dengue con signos de alarma. El 44% (12) presento

dolor abdominal, todos fueron del grupo de dengue con signos de alarma. El 48 % (13) presento vómitos de los cuales 92% (12) dengue con signos de alarma y 8% (1) dengue grave. El 4% (1) desarrollo acumulación clínica de líquidos correspondientes a dengue grave. El 4% (1) desarrollo edema correspondientes a dengue grave. El 15% (4) presento letargia de los cuales el 75% (3) correspondientes a dengue con signos de alarma y 15% (1) a dengue grave. El 4% (1) presento hepatomegalia que correspondía a dengue grave. El 4% (1) presento hemoconcentración que correspondía a dengue grave. El 22% (6) desarrollo plaquetopenia, el 83% (5) corresponde a dengue con signos de alarma y 17% (1) a dengue grave.

El total de pacientes incluidos en este estudio fueron 27 confirmados con dengue, dentro de ellos el 74.1% (20) fue dengue con signos de alarma, el 18.5% (5) dengue sin signos de alarma y 7.4% (2) dengue grave. Representado por el 66.6% (18) dengue secundario y el 33.3% (9) dengue primario.

Al correlacionar los valores de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas del dengue positivo, observamos que el resultado de colesterol total de la primera prueba: se encontró la media de 123.2 mg/dl, el mínimo fue 63 mg/dl y el resultado máximo 210.9 mg/dl. En cuanto a los resultados de colesterol total de la segunda prueba: la media de 134 mg/dl. El mínimo fue 63 mg/dl y el máximo 195.7 mg/dl.

La albumina de la primera prueba: la media fue 3 g/dl, el mínimo fue 1.7 g/dl y el máximo 4.2 g/dl. Albumina de la segunda prueba: la media de 3.2 g/dl. El mínimo fue 2 g/dl y el máximo 4 g/dl.

En relación a LDH de la primera prueba: la media de 475.9 U/L. El mínimo fue 131.2 U/L y el máximo 814 U/. LDH de la segunda prueba: la media de 514.5 U/L. El mínimo fue 108.8 U/L y el máximo 822 U/L.

Los resultados de CK-Nac de la primera prueba: la media 103 U/L. El mínimo fue 18.6 U/L y el máximo 491.4 U/L. y CK-Nac de la segunda

prueba: la media 71.4 U/L, la mediana 42 U/L. El mínimo fue 15.4 U/L y el máximo 319.8 U/L.

Resultado de PCR de la primera prueba: la media fue de 45.1 mg/dl. El mínimo fue 5 mg/dl y el máximo de 384 mg/dl. PCR de la segunda prueba: la media fue 48 mg/dl. El mínimo fue 5 mg/dl y el máximo 758 mg/dl.

La correlación entre la clasificación clínica del dengue y los resultados de las pruebas bioquímicas mostraron lo siguiente; En la primera prueba de colesterol total en el dengue sin signos de alarma, la media fue 108.4 mg/dl, el intervalo fue 76.1 mg/dl-138.7 mg/dl; en el dengue con signos de alarma la media fue 122.6 mg/dl, el intervalo fue 63 mg/dl-210.9 mg/dl; en el dengue grave la media fue 166.4 mg/dl, el intervalo fue 152.2 mg/dl-180.6 mg/dl. Se obtuvo un χ^2 de 54.000 y valor de P 0.324.

En la segunda prueba de colesterol en el dengue sin signos de alarma la media fue 117.7 mg/dl, el intervalo 63 mg/dl-174.2 mg/dl; en el dengue con signos de alarma la media fue 125.3 mg/dl, el intervalo 95.7 mg/dl-195.7 mg/dl; en el dengue grave la media 166.6 mg/dl, el intervalo fue 147.8 mg/dl-185.5 mg/dl. Se obtuvo un χ^2 de 54.000 y valor de P 0.256.

En la primera prueba de albúmina en el dengue sin signos de alarma la media fue 2.8 g/dl, el intervalo 2.8 g/dl-3.3 g/dl; en el dengue con signos de alarma la media fue 2.9 g/dl, el intervalo fue 1.7 g/dl-4.2 g/dl; en el dengue grave la media fue 3.4 g/dl, el intervalo 3.1 g/dl-3.7 g/dl. Se obtuvo un χ^2 de 25.537 y valor de P 0.377.

En la segunda prueba de albumina en el dengue sin signos de alarma la media fue 3.08 g/dl, el intervalo 2.8 g/dl-3.3 g/dl; en el dengue con signos de alarma fue 3.3 g/dl, el intervalo 2 g/dl-4 g/dl; en el dengue grave la media fue 3.5 g/dl, el intervalo fue 3.2 g/dl-3.8 g/dl. Se obtuvo un χ^2 de 16.335 y valor de P 0.928.

En la primera prueba de LDH en el dengue sin signos de alarma la media fue 502.6 U/L, el intervalo fue 228.1 U/L-678 U/L; en el dengue con signos de alarma la media fue 449.2 U/L, el intervalo fue 191.2 U/L-814 U/L; en el dengue grave la media fue 355.6 U/L, el intervalo fue 131.2 U/L-580 U/L. Se obtuvo un χ^2 de 46.575 y valor de P 0.612.

En la segunda prueba de LDH en el dengue sin signos de alarma la media fue 536.6 U/L, el intervalo fue 383.3 U/L-712 U/L; en el dengue con signos de alarma la media fue 515 U/L, el intervalo fue 247.9 U/L-822 U/L; en el dengue grave la media fue 454.4 U/L, el intervalo 108.8 U/L-800 U/L. Se obtuvo un χ^2 de 54.000 y valor de P 0.324.

En la primera prueba de CK-Nac en el dengue sin signos de alarma la media fue 56.8 U/L, el intervalo fue 22.7 U/L-83.4 U/L; en el dengue con signos de alarma la media fue 120.4 U/L, el intervalo fue 186 U/L-491.4 U/L; en el dengue grave la media fue 89 U/L, el intervalo fue 34 U/L-55 U/L. Se obtuvo un χ^2 de 50.625 y valor de P 0.170.

En la segunda prueba de CK-Nac en el dengue sin signos alarma la media fue 46.8 U/L, el intervalo fue 22.7 U/L-102.2 U/L; en el dengue con signos de alarma la media fue 79.4 U/L, el intervalo fue 15.4 U/L-319.8 U/L; en el dengue grave la media fue 52.6 U/L, el intervalo 48.6 U/L-56.7 U/L. Se obtuvo un χ^2 de 50.625 y valor de P 0.170.

En la primera prueba de PCR en el dengue sin signos de alarma la media fue 86.2 mg/L, el intervalo fue 5 mg/L-384 mg/L; en el dengue con signos de alarma la media fue 29.1 mg/L, el intervalo fue 5 mg/L-96 mg/L; en el dengue grave la media fue 30 mg/L, el intervalo fue 11 mg/L-48 mg/L. Se obtuvo un χ^2 de 11.899 y valor de P 0.454.

En la segunda prueba de PCR en el dengue sin signos de alarma la media fue 157.2 mg/L, el intervalo fue 5 mg/L-758 mg/L; en el dengue con signos de alarma la media fue 23.1 mg/L, el intervalo fue 5 mg/L-96 mg/L;

X. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio de correlación para valorar los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de dengue confirmado, en pacientes adultos que fueron ingresados en los Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo de 8 meses. Se utilizará un único estudio reciente de referencia para su correlación donde los resultados se utilizó como datos de base para relacionar nuestros resultados con el de referencia.

En el caso de las variables socio-demográficas se encontró que el grupo etáreo predominante fue el de 20-40 años concordando con el estudio de Conroy et al (2015) donde se identificó que la mayor parte de los casos pertenecían a este grupo; al igual que el sexo en donde existió un predominio poco significativo del femenino en relación al masculino el cual coincide con este mismo.

El grupo etáreo de 20-40 años, el 69.2% fue dengue con signos de alarma este grupo de edad se encuentra incluido en los estudios de Villar et al (2005) y Villar et all (2013).

La variable edad de los estudios de referencia es una de las razones que motivo la existencia de este estudio porque ya se conoce que la edad pediátrica está más propensa a presentar complicaciones por su estado fisiológico que aún no tiene la suficiente competencia inmunológica para contrarrestar los microorganismos invasores como son los virus que son intracelulares. Por tal motivo la excluimos y únicamente observamos la variación de los parámetros bioquímicos en el adulto, específicamente en la fase temprana de la enfermedad si posteriormente desarrolla la forma grave en la fase crítica porque la literatura ya describe que los niños están predispuestos a desarrollar dengue grave en mayor porcentaje que el adulto.

La sintomatología según la forma clínica del dengue con respecto a la literatura de referencia, antes que todo se aclara que la literatura habla de fiebre del dengue que es lo mismo decir según nuestra normativa del MINSA dengue sin y con signos de alarma y fiebre hemorrágica del dengue que se contrasta con dengue grave. En el que se observa que las náuseas prevalecieron en el dengue no grave no concuerda con el estudio de Conroy et al (2015), el rash solo se presentó en el dengue no grave no concuerda con el estudio Conroy et al (2015) ya que en éste predominó en el dengue grave. La artralgia se presentó de igual manera en nuestro estudio que el de Conroy et al (2015). La mialgia se manifestó de la misma manera en nuestro estudio que la literatura previa concordando con Conroy et al (2015). El dolor retro ocular no concuerda con la literatura de Conroy et al (2015) ya que en este se presentó más en el dengue grave y en nuestro estudio fue viceversa. La cefalea se presentó de igual manera que la literatura de Conroy et al (2015) en ambas formas clínicas de dengue. Los escalofríos no concuerdan con la literatura de Conroy et al (2015) ya que en este se presentó en casi todos los pacientes y en este estudio solo en menos de la mitad de la población. El dolor abdominal no concuerda con la literatura de Conroy et al (2015) ya que en este se presentó en mayor porcentaje en el dengue grave y en el estudio reciente no, lo que indica que no presentar este síntoma no está exento de desarrollar la forma grave. El vómito no concuerda con la literatura de Conroy et al (2015) ya que este se presentó mayor porcentaje en el dengue no grave en este estudio y con respecto en la literatura fue en el dengue grave lo que nos orienta que el hecho de no presentar vómitos no quiere decir que no pueda desarrollar la forma grave según el estudio reciente.

Con respecto a la correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de dengue se observa que en nuestro estudio el corte de colesterol en la etapa febril y crítica en el dengue no grave y dengue grave fue más alto en relación a la literatura Conroy et al (2015). Con valor de P y χ^2 que no reflejan asociación por tal razón sin significancia estadística. Además, que

en éste el colesterol disminuye más en el dengue grave en relación con el no grave por lo tanto nuestros resultados no concuerdan ya que no varía como lo describe la patogenia que conforme pasa a la etapa crítica disminuye, es porque la toxicidad de los lípidos por los radicales libres producto de las reacciones por el virus del dengue desencadena disminución de colesterol siendo esto lo que se observa en los resultados del estudio contrastado.

En cuanto a la albúmina se observó que los resultados concuerdan con la literatura de Conroy et al (2015) obteniéndose cortes más bajo y evidenciando que este parámetro disminuye aún más en la etapa crítica en el dengue grave, por lo que se cumple con la patogenia ya que dentro de la fisiopatología que conlleva a la gravedad es la fuga plasmática severa demostrada por la hipoalbuminemia, dicho reporte sería más significativo con una muestra más grande. Además, con resultados χ^2 y valor de P que no revelan asociación por tal motivo sin valor estadístico.

EL LDH se observó que se obtuvo un corte un poco más alto que la literatura de Conroy et al (2015) y que al pasar a la fase crítica dicho parámetro aumentó como lo describe la patogenia que éste se eleva conforme el cuadro clínico pasa a ser severo. Con resultados de χ^2 y valor P que no reflejan asociación por ende sin valor estadística.

En el corte de CK-Nac en relación con el estudio de Conroy et al (2015) concuerda con nuestros resultados porque dicho parámetro en la fase crítica disminuye con respecto a la etapa febril siendo más claro en el dengue grave que disminuye aún más sin embargo no se presenta según lo demuestra la patogenia del virus porque dicho parámetro debería aumentar en la fase crítica en relación a la fase febril. Sin embargo, los resultados de χ^2 y valor de P no revelan asociación ni significancia estadística.

El corte de PCR concuerda con el trabajo de Conroy et al (2015) ya que se encuentra un corte más alto que el de dicho autor pero en el análisis de dicho trabajo se observa que éste parámetro al pasar de la fase febril a la crítica del

dengue grave en vez de aumentar disminuye caso contrario lo que sucede en el dengue no grave por ende la población en estudio de mayor importancia no sigue el flujo de lo que dice la patogenia descrita del virus. Además, el resultado de χ^2 y valor de P no reflejan asociación ni significancia estadística.

Cabe recalcar que dichos resultados de éste no concuerdan en la mayoría con la literatura porque hay una gran diferencia del tamaño de la muestra por lo tanto una gran variabilidad, los factores sociodemográficos y ambientales que hacen variar en cada región, además que el grupo de mayor importancia son los dengues graves y fue el grupo más pequeño con un valor estadístico relativamente no valorado pero para ser el primer estudio en nuestro país servirá de antecedente y de mucha ayuda para posteriores estudios con un tamaño más grande de la muestra ya que nuestros antecedentes reflejan la complejidad del trabajo por lo que tuvieron que hacer una cohorte de tal manera que fueron alargando dicho tema y en diferentes hospitales dándole seguimiento para así poder tomar una población con un valor estadístico significativo por esto se insta a dar seguimiento de este estudio en nuestro entorno para realizarlo en distintos hospitales de los departamentos del país y constar con valores significativos con nuestra propia población y todos sus factores ambientales entre otros ya que aquí se trabaja siempre con datos de otras regiones sabiendo que influye mucho desde las características sociodemográficas etc., lo ideal es trabajar con resultados de nuestra población por la incidencia de esta arbovirosis en Nicaragua.

En relación de la forma clínica del dengue con el tipo de infección la población de dengue grave aún es muy pequeña para obtener buenos resultados y contrastar, pero por el momento no concuerda con la literatura porque en el estudio el 50% de dengue grave fue por dengue primario y el resto por dengue secundario.

XI. CONCLUSIÓN

1. Datos socio demográficos: edad predominante fue 20-40 años, sexo femenino, procedencia urbana, con nivel académico fue secundaria.
2. Los síntomas y signos más frecuentes en todos los pacientes fueron; fiebre, cefalea y anorexia.
3. El total de pacientes incluidos en este estudio la forma clínica dengue confirmados predominó dengue con signos de alarma.
4. En relación a la correlación de las formas clínicas del dengue con los parámetros bioquímicos utilizados como referencia observados en el proceso natural de la enfermedad de la etapa febril a la crítica en dengue graves hubo correlación con albúmina, LDH, no se observó correlación con el colesterol, CK-Nac y PCR, siendo el valor P y χ^2 de poca significancia estadística.

XII. RECOMENDACIONES

MINSA:

Fortalecer, equipar y capacitar a los recursos de laboratorio clínico de los hospitales para que dispongan de los parámetros bioquímicos con el propósito de tener una mejor visión clínica de la evolución natural del dengue para poder intervenir a los pacientes y así disminuir la mortalidad de esta enfermedad.

Hacer promoción a las investigaciones clínicas de tipo multicéntrico en todos los departamentos del país para obtener experiencias en próximos brotes del dengue.

Hospitales:

Implementar el uso de los parámetros bioquímicos, e incorporar en la normativa de dengue con autorización del MINSA para constar con la realización de estos en todos los hospitales del país a todos los pacientes con diagnóstico de dengue desde que se capte en la etapa febril así obtener resultados que nos alerten que estos pacientes son los que están predispuestos a presentar la forma grave y prevenir la morbimortalidad por esta enfermedad.

Atención Primaria:

Constar con pruebas rápidas de dengue y los parámetros bioquímicos en las unidades para poder realizarse a los pacientes que cuenten con los criterios de clasificación de esta patología.

Fortalecer las medidas de promoción y prevención de las enfermedades de arbovirosis, concientizando a la población la importancia de mantener limpio sus hogares y evitar los criaderos de zancudo.

Mantener informado a los usuarios que asisten a su centro de salud acerca del peligro que representa esta enfermedad a través de medios de comunicación social donde se defina de manera sencilla las características, complicaciones y signos de alarma del dengue y la importancia que el paciente asista en su primera etapa para realizarle los parámetros bioquímicos en el tiempo adecuado.

Comunidad:

A la comunidad fortalecer las medidas de prevención a través de la red comunitaria promoviendo mantener una comunidad limpia, libre de criaderos potenciales de zancudos.

Organizar a la comunidad a través de líderes comunitarios para mantener limpios aquellos lugares de servicios públicos como escuelas, parques, iglesias etc. a través de la educación sanitaria.

XIII. GLOSARIO

ARN: Ácido ribonucleico

ARNasa: Enzimas degradantes del ARN

ALT: Alanina aminotransferasa

ADN: Acido desoxirribonucleico

AINE: Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

AST: Aspartato aminotransferasa

DEN: Dengue

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas).

FD: Fiebre por dengue

FHD: Fiebre hemorrágica por dengue

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IH: Inhibición de la hemaglutinación

IFN: Interferón

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleuquina

IR3535 3-[N-acetil-N-butil]-éster etílico del ácido aminopropiónico

LDH: Lactato Deshidrogenasa

MAC-ELISA: M Antibody Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de captura de anticuerpos)

NAAT Nucleic Acid Amplification Test: (prueba de amplificación del ácido nucleico)

OMS: Organización Mundial de la Salud

SILAIS: Sistemas Locales de Atención Integral en Salud

MINSA: El Ministerio de Salud.

CDC: Centro para el control de enfermedades.

ONG: Organización no gubernamental

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa).

SCD: Síndrome de choque por dengue

SRO: Sales de rehidratación oral

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

PD10: Proteína recombinante que contiene al dominio III de la proteína E del virus dengue 1

PD5: Proteína recombinante que contiene al dominio III de la proteína E del virus dengue 2 fusionado a la proteína P64k de Neisseria meningitidis

SCD: Síndrome de choque por dengue

Th: Respuesta de células T cooperadoras –del inglés- T helper

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

RX: Radiografía

USD: Ultrasonido

BHC: Biometría Hemática Completa

PTI: Púrpura trombocitopénica inmunológica

CID: Coagulación intravascular diseminada

CPG: Concentrado de paquete globular

CHIKV: Chikungunya

ECG: Electroencefalograma

EKG: Electrocardiograma

ESAFc: Equipo de Salud Familiar y Comunitario

IMC: Índice de Masa Corporal

LDH: Lactato deshidrogenasa

SSN: Solución Salina Normal

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Agrawal, DK., Tandon, P., Chaturvedi, UC. Kumar, A., (1978). *Biochemical study of certain enzymes and metabolites of the carbohydrate metabolism in the skeletal muscle of the dengue virus-infected mice.*

Bhatt, S., Gethin, PW., Brady, OJ., Messina, JP., Farlow, AW., Moyes, CL., (2012). *The global distribution and burden of dengue. Nature; pp.504-50.*

Conroy, A., Galvez, M., Hawkins, M., Rajwans, N., Tran, V., Conrad, W... y Kain, K. (2015). *Biomarcadores de acogida están asociados con la progresión de la fiebre hemorrágica del dengue: un estudio de casos y controles anidados. International journal of infectious diseases.*

Durán, C. A., Lanza, T. M., Plata, J. A. (2010). *Fisiopatología y diagnóstico del dengue. Rev Med Hondur; Vol. N°78(3) pp:113-168.*

Enfoque de salud ambiental. *Biodiversidad y enfermedades transmitidas por vectores. (2011). Boletín de Chemotecnia. Pp.001-002*

Ho, T. S, Wan, S. M., Lin, Y. S., Liu, S. S. (2013). *Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. Journal of Biomedical Science. Taiwán. Pp: 1-8 Recuperado de: <http://www.ijbiomedsci.com/contente/20/1/75>*

Hunsperger, A. E., Muñoz, Jordán, J., Beltrán, M., Colón, M., Carrión, J. Vázquez, J and Margolis, S. (2016). *Performance of Dengue Diagnostic Tests in a Single Specimen Diagnostic Algorithm. Journal of infection Diseases. San Juan: Puerto Rico. Recuperado de <http://jid.oxfordjournals.org>*

Torres, Eric. (2008). *Dengue. Estudios Avanzados, 22(64), 33-52.* Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142008000300004>

Mitra, S., Choudhar, R., Nori, H., Kundavaram, P., Prabhakar, A., Vishalakshi, J & Jayaprakash, M. (2016). *Comparative evaluation of validity and cost-benefit analysis of rapid diagnostic test (RDT) kits in diagnosis of dengue infection using composite reference criteria: A cross-sectional study from south India. J Vector Borne Dis.* pp. 30–36.

Ministerio de Salud (MINSa). *Guía para el Manejo Clínico del Dengue en Adulto.* (2011). Managua: Nicaragua.

Ministerio de Salud (MINSa). *Guía para el Manejo Clínico del Dengue en Pediatría.* (2011). Managua: Nicaragua.

Olaison, L., Hogevis, H., Alestig, K., Fever, (1997) *C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis.*

Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para la Investigación y capacitación de Enfermedades Tropicales. *Dengue Guía para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control.* (2009). La paz: Bolivia (2010). Pp 99-105.

Ospina, Ospina, M. C. (2004). *Dengue. Diagnóstico por el laboratorio. Infection* Vol. (8) Pp: 225-230.

Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud. *Guía de Bolsillo. Diagnóstico y Manejo Clínico de casos de Dengue.* (2013).

Poole, Smith, K., Gilbert, A., Gonzalez, A. L., Beltran, M., Tomashek, K., Ward, B & Ndao, N. (2014). *Discovery and Characterization of Potential Prognostic Biomarkers for Dengue Hemorrhagic Fever. Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 91(6), pp. 1218–1226.

Ray, G., Kumar, V., Kapoor, A., Dutta, AK. Batra, S., (1999). *Status of antioxidants and other biochemical abnormalities in children with dengue*

fever. J Trop Pediatra. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/45.1.4>

Rojas, E. M., Díaz, Quijano, F. A., Coronel, Ruiz, C., Martínez, Vega, R. A., Rueda, E., & Villar, Centeno, L. A. (2007). *Correlación entre los niveles de glutatión peroxidasa, un marcador de estrés oxidativo, y la presentación clínica del dengue. Rev Med Chile. Vol. 135 pp:743-750.*

Valera, J., Ocampo, J., Casanova, M., Muriel, A. (2014). *Caracterización de pacientes y evaluación de biomarcadores de morbimortalidad en un centro de nivel III de Cali. Revista colombiana salud libre.*

Villar, Centeno, L. A., Lozano, Parra, A., Salgado, García, D., Herrán, O. (2013). *Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. Biomedic. Pp: 63-69.* Recuperado de: **<http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.732>**

Villar, L., Díaz, F., Martínez, R., (2005). *Evaluación de marcadores bioquímicos como predictores de dengue hemorrágico. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga: Colombia. Vol. 37, Pp: 102-106.* Recuperado de: **<http://redalyc.org/articulo.oaid=343835671003>**

Villar, Centeno., Luis, A., Quijano, FA., Martínez, V. (2000). *Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg. pp:78: 37*

ANEXOS

ANEXO N°1:

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los pacientes fueron informados del procedimiento y seguimiento de este estudio, como parte de los criterios éticos establecidos para toda investigación, a todos los pacientes, se les explicó un formato de consentimiento informado para dicha autorización.

Esta autorización fue aceptada en términos de estado consiente y voluntario por parte del paciente, el documento fue corroborado con las firmas correspondientes y documentos de identificación ya sea por la misma paciente o por las personas responsables según su consideración.

Con relación Riesgos y beneficios del estudio: se considera que no habrá ningún riesgo devenido a la realización del estudio, puesto que el mismo consiste simplemente de la toma de una muestra biológica y en la recolección de información de los archivos de los hospitales sin interferir en su evolución terapéutica.

Confidencialidad de los resultados: se asegurará mantener la integridad física, moral y confidencialidad de los datos personales y de los resultados de cada paciente.



ANEXO N°2:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE

NICARAGUA, MANAGUA

RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS - MANAGUA.

Formato de Consentimiento informado para la realización de tomas de muestra de sangre y examen físico.

N° Expediente _____ Fecha y Hora: _____

YO: (Nombre del participante o representante legal) _____
por

este medio hago constatar que:

- He leído la hoja de información y estoy claro.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He tenido suficiente tiempo para considerar la participación

Y acepto participar en la investigación titulada *Alteraciones de los parámetros bioquímicos como marcadores de gravedad de dengue en pacientes ingresados en la sala de febriles*. Que los estudiantes de 5to año de la carrera de medicina **Kristhel Paola torres Mairena 12032978, Cristóbal Steven Torrez Maltez 10030570 y Julio César Juárez Téllez 12031900**, están elaborando para su Título de Médico general.

Tiene como objetivo: proporcionara al médico tratante una nueva herramienta para el manejo oportuno de los pacientes confirmados por dengue, con esto aportar un mayor conocimiento sobre el comportamiento de la enfermedad.

1. Entendiendo lo anterior Yo **autorizo efectuar:**

- La extracción de sangre o muestras biológicas o fluidos corporales todo lo necesario para la investigación.
- Examen físico general.

Comprendiendo:

- Que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin que repercuta en mis cuidados médicos.
- Entiendo los riesgos de la participación como lo hematoma en sitio de venopunción
- Que puedo retirarme del estudio sin dar explicaciones

Tengo, además, el derecho de:

- Conocer los resultados que se obtengan en lo relativo a mi persona.
- Que se respete mi integridad física y moral y que se mantenga la máxima discreción en todo momento.



ANEXO N° 3: INSTRUMENTO DE RECOLECCION

Universidad Nacional autónoma de Nicaragua, Managua
Unan- Managua



“Parámetros bioquímicos indicadores de mal pronóstico de dengue”

Ficha N° _____

I- Datos personales

- 1- Nombre: _____
- 2- Fecha: _____ 5- N° telf.: _____
- 3- Edad: _____
- 4- Sexo: _____

Marque con una “X”

6- Procedencia

Urbana

Rural

7- Escolaridad

Primaria

Secundaria

Universitario

Otro

(especificar): _____

II- Datos Clínicos

- 8- FIS: _____
- 9- Fiebre
- 10- Náuseas
- 11- Anorexia
- 12- Exantema
- 13- Artralgia
- 14- Mialgia
- 15- Prueba de torniquete
- 16- Leucopenia
- 17- Dolor retroocular
- 18- Cefalea
- 19- Escalofríos
- 20- Otro (Especificar) _____

Signos de alarma21- Dolor abdominal 24- Edema 28- Hepatomegalia 22- Vómitos 25- Derrame Pleural

29- Hemoconcentración

23- Acumulación clínica
de líquidos 26- Ascitis 27- Letargia 30- Plaquetopenia **III- Clasificación de dengue según OMS**31- Grupo A 32- Grupo B 33- Grupo C **IV- Datos de laboratorio**

34-

Prueba rápida de dengue	Reactor	No Reactor	Resultado
IgG G			
IgG M			

35-

Test	1er Prueba	2da Prueba	3er Prueba
Albumina			
PCR			
CK			
LDH			
Colesterol T			
Día desde el inicio de fiebre			

ANEXO N° 4: TABLAS

Tabla N° 1. Frecuencia de las características sociodemográficas de casos positivos confirmado para dengue, ingresados en los Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez. Mayo - Noviembre 2016.

Grupo Etáreo (27)	<i>Fr</i>	%
15-19	8	26.6
20-39	13	48.1
40 – 59 años	4	14.8
60 a más años	2	7.4
Sexo		
Femenino	14	51.9
Masculino	13	48.1
Procedencia		
Rural	5	18.5
Urbano	22	81.5
Escolaridad		
Primaria	6	22.2
Secundaria	14	51.9
Universitario	7	25.9

Fuente: Encuesta

Tabla N° 2. Frecuencia de la sintomatología según forma clínica de los pacientes con diagnóstico de dengue confirmado. Ingresados en los Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez Mayo - Noviembre 2016.

SIGNOS Y SINTOMAS	DSSA(n=5)	DCSA(n=20)	DG(n=2)
Nauseas	3	14	1
Anorexia	3	15	0
Exantema	0	11	0
Artralgia	3	15	1
Mialgia	2	17	1
Torniquete	5	20	2
Leucopenia	4	14	2
Dolor retroocular	2	14	2
Cefalea	5	19	2
Escalofríos	0	8	0
Dolor abdominal	0	12	0
Vómitos	0	12	1
Acumulación Clínica de Líquidos	0	1	0
Edema	0	1	0
Derrame Pleural	0	0	0
Ascitis	0	0	0
Letargia	0	3	1
Hepatomegalia	0	1	0

Fuente: Encuesta

Tabla N° 3. Resultados del Test Rápido para dengue del estudio "Correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de Dengue confirmado. Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez Mayo - Noviembre 2016".

Anticuerpos detectados	Frecuencia	Porcentaje
Ig G positiva	18	66.7
Ig M positiva	1	3.7
Ig M e Ig G	8	29.6
TOTAL	27	100.0

Fuente: Encuesta.

Tabla N° 4. Media y rango de los parámetros bioquímicos obtenido de los resultados, al momento de la captación y de seguimiento del estudio “Correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de Dengue confirmado. Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez Mayo - Noviembre 2016”.

Parámetros bioquímicos	Media (rango)	
	Primera prueba	Segunda prueba
Colesterol total	123.2 (63-210.9)	134 (63-195.7)
Albúmina	3 (1.7-4.2)	3.2 (2-4)
LDH	475.9 (131.2-814)	514.5 (108.8-822)
CK-Nac	103 (18.6-491.4)	71.4 (42-319.8)
PCR	45.1 (5-384)	48 (4-758)

Fuente: Encuesta

Tabla N° 5. Correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de dengue en la fase febril del estudio “Correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de Dengue confirmado. Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez Mayo - Noviembre 2016”.

Parámetros bioquímicos	DSSA(n=5)	DCSA(n=20)	DG(n=2)	Chi ²	Valor de P
Colesterol total	108.4 (76.1-138.7)	122.6 (63-210.9)	166.4 (152.2-180.6)	54.000	0.324
Albúmina	2.8 (2.8-3.3)	2.9 (1.7-4.2)	3.4 (3.1-3.7)	25.537	0.377
Lactato deshidrogenasa (LDH)	502.6 (228.1-678)	449.2 (191.2-814)	355.6 (131.2-580)	46.575	0.612
Creatin Kinasa NAC	56.8 (22.7-83.4)	120.4 (186-491.4)	89 (34-55)	50.625	0.170
Proteína c reactiva (PCR)	86.2 (5-384)	29.1 (5-96)	30 (11-48)	11.899	0.454

Fuente: Encuesta

Pacientes con dengue sin signos de alarma (DSSA), pacientes que desarrollaron dengue con signos de alarma (DCSA), pacientes que desarrollaron dengue grave (DG).

Tabla N° 6. Correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de dengue en la fase crítica del estudio “Correlación de los parámetros bioquímicos con las formas clínicas de Dengue confirmado. Hospitales Escuelas Alemán Nicaragüense - Roberto Calderón Gutiérrez Mayo - Noviembre 2016”.

Parámetros bioquímicos	DSSA(n=5)	DCSA(n=20)	DG(n=2)	Chi²	Valor de P
Colesterol total	117.7 (63-174.2)	125.3 (95.7-195.7)	166.6 (147.8-185.5)	54.000	0.256
Albúmina	3.08 (2.8-3.3)	3.3 2-4)	3.5 (3.2-3.8)	16.335	0.928
Lactato deshidrogenasa (LDH)	536.6 (383.3-712)	515 (247.9-822)	454.4 (108.8-800)	54.000	0.324
Creatin Kinasa NAC	46.8 (22.7-102.2)	79.4 (15.4-319.8)	52.6 (48.6-56.7)	50.625	0.170
Proteína c reactiva (PCR)	157.2 (5-758)	23.1 (5-96)	24 (24-24)	15.850	0.198

Fuente: Encuesta

Pacientes con dengue sin signos de alarma (DSSA), pacientes que desarrollaron dengue con signos de alarma (DCSA), pacientes que desarrollaron dengue grave (DG).

ANEXO N° 5: Interpretación de los resultados de la prueba rápida de dengue.

Para la interpretación del test rápido hay cuatro resultados:

1. IgG negativa e IgM positivo es una infección primaria.
2. IgG positiva e IgM negativa es una infección secundaria.
3. IgG positiva e IgM positiva es una infección primaria.
4. IgG negativa e IgM negativa no hay infección por dengue.

Si la infección es primaria significa que es la primera vez que entra en contacto con el virus del dengue y que recibirá memoria inmunológica de por vida por el serotipo que adquirió.

Si la infección es secundaria significa que ya estuvo en contacto con el virus del dengue y que ya tiene anticuerpos en respuesta a este microorganismo además que además que recibirá memoria inmunológica de por vida por otro serotipo de dengue sin embargo que está expuesto a desarrollar la forma grave durante la infección que este cursando o si se vuelve a reinfectar por otro serotipo.

PCR

PCR-Látex

Aglutinación en porta

Principio de ensayo

El reactivo de PCR es una suspensión de partículas de látex de poliestireno cubierto con la fracción de gamma globulina de anticuerpos en suero PCR específicos. Cuando PCR está presente en la muestra, la presencia de aglutinación indica un contenido de PCR igual o mayor que 6mg/l sin dilución previa de la muestra.

Características

Sensibilidad analítica: 6 (5-10) mg/l bajo las condiciones descritas del ensayo.

Sensibilidad: 95%

Especificidad: 96.2%

LDH

LDH SCE mod

Prueba liqui uv

Deshidrogenasa láctica (EC1.1.1.27)

Muestras: Suero, plasma con EDTA o plasma con heparina.

Valores de referencia

Hombres: <243

Mujeres: <244

Colesterol Total

Cholesterol liquicolor

Método CHOD_PAP

Prueba enzimática colorimétrica para colesterol con factor aclarante de lípidos (LFC)

Método: El colesterol se determina después de la hidrólisis enzimática y la oxidación. El indicador es la quinoneimina formada por el peróxido de hidrogeno y 4-aminoantipirina en presencia de fenol y peroxidasa.

Muestras:

Suero, plasma con heparina o EDTA

Valores de referencia

Sospechoso sobre: 220mg/dl

Elevado sobre: 260mg/dl

Albumina

Prueba fotométrica colométrica

Método BCG

USO:

Para la determinación cuantitativa de albumina en suero.

Presentación del equipo

Cat-No10560

1000ml equipo completo

Método:

El verde de bromocresol con la albumina en buffer de citrato da un complejo colorado. La absorbancia de este complejo es proporcional a la concentración de la albumina en la muestra.

PRINCIPIO:

La albúmina se une con el colorante BCG para producir un aumento color verde-azul medido a 630nm. El aumento de color es proporcional a la concentración de Albumina presente.

REACTIVOS:

Verde de Bromocresol (BCG) 0.15g/l Buffer, pH 4.66±0.1 Surfactante, ingredientes no reactivos y estabilizadores.

RECOLECCION Y ALMACENAMIENTO DE LA MUESTRA:

1. La muestra debe ser suero.
2. Evite excesos de hemólisis ya que 100 mg/dl de hemoglobina corresponden a cerca de 100 mg/dl de albúmina.
3. Albumina en suero es estable por una semana a temperatura ambiente (18-30°C) y aproximadamente un mes cuando está refrigerada (2-8°) protegida contra evaporación.

MATERIALES PROPORCIONADOS:

1. Instrumentos precisos de pipeteo.
2. Tubos de ensaye o gradilla.
3. Reloj
4. Espectrofotómetro capaz de leer a 630 nm.

Creatine kinasa Br

CK-Activada

Método enzimático UV

SIGNIFICACION CLINICA

La creatina kinasa (CK) es una enzima intracelular localizada en mayor proporción en músculos cardíaco y esquelético y también en cerebro. Un aumento en la actividad sérica es por lo tanto indicio de lesión celular. En el caso del infarto agudo de miocardio (IAM), la actividad sérica de CK comienza a aumentar entre 2 y 6 horas después de producido el episodio y alcanza un máximo después de 18 a 24 horas. Los picos alcanzados pueden llegar a ser 20 veces el límite superior normal,

razón por la cual es quizás la prueba más sensible para el diagnóstico de IAM.

FUNDAMENTOS DEL METODO

Basado en el siguiente esquema reaccionante: creatina kinasa creatina fosfato + ADP creatina + ATP hexoquinasa ATP + glucosa ADP + glucosa-6-P G-6-PDH glucosa-6-P + NADP+ gluconato-6-P + NADPH + H+ En el esquema de reacción interviene la N-acetilcisteína (NAC) como activador de la creatina kinasa, recomendado por la IFCC.

REACTIVOS PROVISTOS

Reactivo B: solución de buffer imidazol pH 6,7.

Reactivo A: frasco con sustrato desecado

MUESTRA

Suero o plasma:

a) Recolección: se debe obtener de la manera usual.

b) Aditivos: en caso de emplear plasma, debe usarse heparina (concentración < 15 UI/ml) o EDTA como anticoagulante.

c) Sustancias interferentes conocidas: no se observan interferencias por bilirrubina hasta 90 mg/l, triglicéridos hasta 13 g/l ni heparina hasta 50 U/l. Hemólisis visible (concentración de hemoglobina > 0,08 g/dl) interfiere.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la muestra debe ser preferentemente fresca. Puede conservarse hasta 1 semana en refrigerador (2-10o C) sin agregado de conservadores.

Resultado de Colesterol total	Es la medida de concentración de colesterol total libre en sangre, suero o plasma que nos permite conocer la evolución del paciente hacia gravedad.	Valores de laboratorio reportados	Valor: Menos de 200mg/dl
Resultado de Albúmina	Es la medida de concentración de esta proteína en el plasma sanguíneo que nos permite conocer la evolución del paciente hacia gravedad.	Valores de laboratorio reportados	Valor: 3.8-5.1 g/dl
Resultado de Lactato deshidrogenasa	Es la medida de concentración de esta enzima en plasma sanguíneo que nos permite conocer la evolución del paciente hacia gravedad.	Valores de laboratorio reportados	Valor: Hombre:80-285 u /l Mujer: 103-227u/l
Resultado de Creatina quinasa Nac	Es la medida de concentración de esta enzima que nos permite conocer la evolución del paciente hacia gravedad.	Valores de laboratorio reportados	Valor: M: \leq 173 U/L H: \leq 140 U/L
Resultado de Proteína C reactiva	Es la medida de concentración de esta proteína en el plasma sanguíneo que nos permite conocer la evolución del paciente hacia gravedad.	Valores de laboratorio reportados	Valor: Menor de 6 mg/dl
Corte de colesterol total	Valor de corte que se asocia con la forma grave de dengue en el estudio de Conroy et al 2015.		Valor: 148.6 mg/dl Escala: <148.6 mg/dl \geq 148.6 mg/dl
Rango para Colesterol total	Intervalo que se asoció con la gravedad de dengue en el estudio Conroy et al 2015.	.	Valor: 113.3 mg/dl-154.6 mg/dl
Corte de Albumina	Valor de corte que se asocia con la forma grave de dengue en el estudio de Conroy 2015.		Valor: 4.1 g/dl Escala: <4.1 g/dl \geq 4.1 g/dl
Rango para Albumina	Intervalo que se asoció con la gravedad de dengue en el estudio de Conroy 2015.		Valor: 3.8 g/dl-4.5 g/dl
Corte de lactato deshidrogenasa	Valor de corte que se asocia con la forma grave de dengue en el estudio de Conroy 2015.	.	Valor: 333.8 U/L Escala:

			<333.8 U/L ≥333.8 U/L
Rango para lactato Deshidrogenasa	Intervalo que se asoció con la gravedad de dengue en el estudio de Conroy 2015.		Valor: 172U/L- 716.9U/L
Corte de Creatina Quinasa	Valor de corte que se asocia con la forma grave de dengue en el estudio de Conroy 2015.		Valor: 76.6 U/L Escala: <76.6 U/L ≥76.6 U/L
Rango para Creatina Quinasa	Intervalo que se asoció con la gravedad de dengue en el estudio de Conroy 2015.		Valor: 54U/L- 184.5U/L
Corte para PCR	Valor de corte que se asocia con la forma grave de dengue en el estudio de Conroy 2015.		Valor: 21.0 mg/dl Escala: <21.0 mg/dl ≥21.0 mg/dl
Rango para PCR	Intervalo que se asoció con la gravedad de dengue en el estudio de Conroy 2015.		Valor: 6.4mg/dl- 41.4mg/dl

ANEXO N° 6: Resultado de los parámetros bioquímicos, corte y rango según el estudio de Conroy et all (2015)

ANEXO N° 7: Los materiales que se utilizaron para la toma de muestra fueron:

1. Tubos BD Vacutainer tapón rojo: con activador de coagulación aplicado por aspersion para química clínica y serología
2. Jeringa de 10 CC
3. Agujas de extracción de sangre BD vacutainer 21 G 1 ½.
4. Holders BD Vacutainer convencional
5. Torniquete o guantes.
6. Alcohol al 70%
7. Algodón estéril
8. Guantes de procedimiento de látex
9. Separador