



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA



MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA 2007 - 2009

**INFORME DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE MAESTRO EN
EPIDEMIOLOGÍA**

**ALGUNAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS EN NIÑOS DE 2
A 11 AÑOS ATENDIDOS POR ENFERMEDADES FEBRILES,
POSTERIORMENTE CONFIRMADOS CON VIRUS DEL DENGUE EN EL
CENTRO DE SALUD SOCRATES FLORES VIVAS DE MANAGUA, AGOSTO A
DICIEMBRE 2007.**

AUTOR:

Sergio Benito Ojeda Munguía, MD.

TUTORA:

Martha Azucena González Moncada, MD. MSc. PhD.

Managua, Nicaragua
Junio 2009.

CONTENIDO

| | Página |
|---------------------------------|------------|
| DEDICATORIA | <i>i</i> |
| AGRADECIMIENTO | <i>ii</i> |
| RESUMEN | <i>iii</i> |
| | |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. ANTECEDENTES | 3 |
| III. JUSTIFICACIÓN | 6 |
| IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 7 |
| V. OBJETIVOS | 8 |
| VI. MARCO TEÓRICO | 9 |
| VII. DISEÑO METODOLÓGICO | 27 |
| VIII. RESULTADOS | 34 |
| IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS | 38 |
| X. CONCLUSIONES | 41 |
| XI. RECOMENDACIONES | 42 |
| XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 43 |
| | |
| ANEXOS | |

DEDICATORIA

A ti Dios Padre, que siempre me has acompañado en todos los momentos, y que me guías paso a paso en el camino de la vida y me haz dado la fortaleza para culminar este arduo trabajo.

A mis padres y hermanos que me han apoyado en cada momento de mi vida.

A mi esposa Carolina Moncada, que es el ser que Dios me ha enviado a este mundo, para brindarme amor, cariño, comprensión y apoyo de forma incondicional.

A mi hijo Sergio que es el tesoro más preciado que Dios me ha otorgado.

AGRADECIMIENTO

A Dra. Eva Harris y Dra. Guillermina Kuan, por haberme otorgado la oportunidad de superarme profesionalmente.

A mis compañeros de trabajo, Carlos Romero, Nery Sánchez, Oscar Ortega y al personal de laboratorio clínico, enfermería y digitación por su colaboración en la colecta de datos.

A todos los docentes del CIES, pero en especial a mi tutora, Dra. Martha González, por su tiempo, apoyo incondicional y los conocimientos transmitidos.

Y en especial a todos los niños y niñas por su participación en este estudio.

Resumen

En Nicaragua el dengue clásico y el dengue hemorrágico son enfermedades sujetas a Vigilancia Epidemiológica, por su potencial epidémico, impacto en los servicios de salud, ausencia escolar y potencial riesgo de muerte por dengue hemorrágico. Para el año 2007 Nicaragua reportó 1415 casos de dengue clásico y 151 casos de dengue hemorrágico, para un riesgo de enfermar de 2.53 y 0.27 x 10,000 habitantes respectivamente. Al comprar con el comportamiento de ambas enfermedades, se observó un incremento en el 2007 (comparado con el 2006) de 128 casos de dengue clásico y 94 casos de dengue hemorrágico a nivel nacional.

En Managua se registraron 444 casos en 2007 de Dengue Clásico (273 más que en el 2006) y 94 casos de dengue hemorrágico (83 más que en el 2006), lo que representó una alarma considerándose un año epidémico. Similar a Managua cinco SILAIS incrementaron sus casos a zona de alarma o epidemia en 2007, como fueron Nueva Segovia, Río San Juan, Madriz, León y la RAAS. Pero fue Managua el que estuvo a la cabeza en incremento de dengue hemorrágico.

Dado que en Nicaragua, existe una cohorte de niños 2 a 11 años de edad que están siendo vigilados para construir una definición propia de casos de Dengue en niños, en base a aspectos clínicos y de laboratorio. Sin embargo el autor consideró necesario profundizar en la relación de la infección por virus del Dengue en niños con manifestaciones atípicas de dengue que al consultar el Centro de Salud Sócrates Flores, fueron diagnosticados clínicamente como Infecciones Respiratorias Agudas, Infecciones de Vías Urinarias entre otros.

El Objetivo de este estudio fue "Identificar las principales características clínicas y de laboratorio de casos con dengue atípico en niños de 2 a 11 años atendidos por enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores Vivas, en Managua entre Agosto y Diciembre del 2007".

Mediante un diseño transversal, fueron seleccionados 364 niños, que bajo consentimiento informado aceptaron sus padres ser incluidos en este estudio. Se revisaron las variables biológicas, clínicas y de laboratorio de cada uno y fueron contrastadas con los resultados RT-PCR para identificación de una infección por cualquiera de los virus de dengue. Estos niños eran febriles que fueron atendidos por médicos generales en el Centro de Salud Sócrates Flores entre los meses de Agosto a Diciembre de 2007.

Los resultados muestran que la única característica biológica en donde el dengue parece con mayor frecuencia es entre las mujeres y en niños (as) mayores. Los barrios en donde se confirmaron presencia de casos de dengue con características atípicas en su mayoría rodean la costa del lago Xolotlán. La amigdalitis fue el diagnóstico clínico con el que se confundió más el dengue atípico, seguido de faringitis y resfriado. Las características clínicas en los casos con dengue atípico fueron el eritema faríngeo y dolor de garganta y las principales características de fueron: linfopenia, neutrofilia. No se encontraron alteraciones de los glóbulos blancos, hematocrito y plaquetas. El virus del Dengue 2 (DENV 2) predominó en 10 de 11 niños con clínica atípica de dengue, lo que representó una proporción del 3.3 de la muestra de niños febriles con diagnósticos iniciales diferentes a dengue.

I. INTRODUCCIÓN

La definición de un caso de dengue, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), es todo paciente con fiebre alta, con dos o más de los siguientes criterios: cefalea, dolor retro-orbital, dolor osteomuscular, manifestaciones hemorrágicas, exantema y confirmaron serológica de un título recíproco de anticuerpos Inhibición Hemoaglutinación (IH)= 1.280 o un título ELISA equivalente de IgG o una prueba positiva de anticuerpos IgM o antecedentes en la misma localidad o período de casos sospechosos y/o confirmados de dengue (1).

Según la organización Mundial de la Salud (OMS), dos quintas partes de la población mundial vive en riesgo de ser infectadas por dengue y más de cien países han sido afectados por epidemias de dengue o dengue hemorrágico. Se estima que todos los años ocurren más 50, 000,000 de casos de dengue y dengue hemorrágico; 500,000 hospitalizaciones y 20,000 defunciones. El 95% de los casos son niños (2).

La diseminación geográfica, tanto de los mosquitos vectores como de los virus, ha conducido a un resurgimiento de las epidemias de fiebre del dengue y del dengue hemorrágico en las últimas décadas (3).

Uno de los principales problemas en el diagnóstico y tratamiento del dengue es la dificultad para distinguir tempranamente esta enfermedad de otras causas que producen síndrome febril agudo; ya que clínicamente produce una diversidad de cuadros clínicos que van, desde no presentar síntomas hasta la muerte. Se vuelve más difícil establecer el diagnóstico cuando hay que diferenciar al dengue de otras enfermedades como influenza, gastroenteritis, rubéola, fiebre tifoidea y leptospirosis, entre otras entidades infecciosas, cuya presentación clínica es muy similar a la generada por el dengue.

Los niños mayores sufren una sintomatología más específica, mientras que en los niños más pequeños predominan los síntomas inespecíficos, como en la mayoría de infecciones propias de la infancia; por ello, la infección por el virus dengue puede pasar desapercibida ya que pueden estar asociados ambos procesos patológicos (4).

La Organización Mundial de la Salud, considera que pueden existir ocho casos asintomáticos de cada diez infectados, contribuyendo ambos a la propagación de la enfermedad.

En Nicaragua existe una cohorte de niños 2 a 11 años de edad que están siendo vigilados por el Ministerio de Salud, para construir una definición propia de casos de Dengue en niños, en base a aspectos clínicos y de laboratorio. Sin embargo se consideró necesario profundizar en la relación de la infección por virus del Dengue en niños con manifestaciones atípicas de dengue que al consultar el Centro de Salud Sócrates Flores, fueron diagnosticados clínicamente como infecciones respiratorias agudas, infecciones de vías urinarias entre otros, durante el período de Agosto a Diciembre 2007.

II. ANTECEDENTES

La primera gran epidemia de una enfermedad parecida al dengue fue descrita entre 1.779 y 1.780 en tres continentes: Asia, África y América del Norte. Sin embargo, cuadros clínicos semejantes a los de dengue se encuentran reportados en la Enciclopedia China de la Dinastía Chin (265-420 d. C).

En el siglo 20 la primera epidemia de dengue clásico en América, comprobada por laboratorio, ocurrió en la región del Caribe.

En 1,977 el serotipo Den-1 fue introducido en América por Jamaica el que se diseminó por la mayoría de las islas del Caribe causando epidemias. El serotipo Den-4 fue introducido en 1981 y desde entonces los tipos 1, 2 y 4 han sido transmitidos simultáneamente en muchos países donde *Aedes aegypti* está presente. (5,6)

La incidencia de fiebre por dengue y fiebre hemorrágica (FHD) ha aumentado drásticamente a nivel mundial en las últimas décadas, la enfermedad es endémica en más de 100 países. En una pandemia en 1998 se informaron 1.2 millones de casos de fiebre del dengue y FHD en cincuenta y seis países a nivel mundial.

En 2001, las Américas informó más de 652,212 casos de dengue de los cuales 15,500 eran FHD y hasta el año 2006 se habían totalizado 3, 449,919 casos de dengue y 79664 de FHD con 982 muertes con una proporción de caso fatalidad del 1.2%.

En el 2007, se reportaron más de 890, 000 casos informados de dengue y 26 000 casos eran FHD. Ese mismo año Venezuela informó 80,000 casos e incluye más de 6,000 casos de fiebre de dengue hemorrágico (5, 6, 7,8).

En el departamento de Santander Colombia la incidencia de casos de dengue se ha incrementado en los últimos años y han oscilado entre 113,4 y 268,7 casos por 100,000 habitantes. Un estudio de evolución de prueba diagnóstica en una cohorte concurrente durante el período de abril del 2003 a enero del 2004, reportó que el 53.2% fueron casos de dengue y el 47.3% síndrome febril agudo (9).

En Costa Rica en 1994, se presentó la primera epidemia de dengue donde se reportaron 14 mil casos, otra epidemia se repite en el año 1997 reportándose 14.500 casos, durante el 2004 esta enfermedad se mantuvo bajo control y al año siguiente aparece una nueva epidemia donde se reportaron 45,000 casos, siendo más afectado el Caribe costarricense (10).

En 1985 se declaró en Nicaragua la primera epidemia de Dengue con 17,483 casos y 7 defunciones, atribuidas al serotipo 1 y 2. En León se aisló el serotipo 1, con un 40% de la población sensibilizada, lo que predispuso a la presentación de casos de Dengue Hemorrágico en 1992. A finales de 1994 e inicio de 1995 se reportan más de 20,000 casos aislándose serotipo 3 en la mayoría de los casos. La región más afectada fue el pacífico siendo León el departamento con mayor incidencia (11).

En el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello se han realizado estudios los últimos 10 años, concluyendo que el grupo de edad más afectado es de 6 – 12 años, la prueba de lazo positiva y epistaxis las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes, el más afectado es el sexo femenino niños (11,12,13).

En un estudio de población en Managua, Nicaragua en Mayo 2001 - 2003, donde se incluyeron 602 niños, reporta que la proporción de infección primaria por dengue era del 18% y el 6% en el primero y segundo año respectivamente y que la proporción de infección secundaria era del 11% y 6% en el primer y segundo año respectivamente (14).

En un estudio de población realizado en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Hospital Roberto Calderón de Managua y el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de León, en el periodo de enero 1999 a diciembre 2001, se registró que el grupo de edad más afectado fue el de 5-9 años para el 58%. La relación de femenino masculino en la población del estudio eran 3:2 en adultos y 1:1 en infantes y niños. La estancia hospitalaria era 6.4 días, 6.0 días, y 5.2 días para los infantes, niños, y adultos, respectivamente (15).

Un estudio realizado en sobre estimaciones de costos de FD/DHF en las erupciones epidémicas por caso tratado era de: en Cuba \$ 229, Puerto Rico \$28, Tailandia \$ 118 y Nicaragua de \$ 44 (16).

En Nicaragua el dengue clásico y el dengue hemorrágico son enfermedades sujetas a Vigilancia Epidemiológica, por su potencial epidémico, impacto en los servicios de salud, ausencia escolar y potencial riesgo de muerte por dengue hemorrágico. Para el año 2007 Nicaragua reportó 1415 casos de dengue clásico y 151 casos de dengue hemorrágico, para un riesgo de enfermar de 2.53 y 0.27 x 10,000 habitantes respectivamente. Al comprar con el comportamiento de ambas enfermedades, se observó un incremento en el 2007 (comparado con el 2006) de 128 casos de dengue clásico y 94 casos de dengue hemorrágico a nivel nacional.

En Managua se registraron 444 casos en 2007 de Dengue Clásico (273 más que en el 2006) y 94 casos de dengue hemorrágico (83 más que en el 2006), lo que representó una alarma considerándose un año epidémico. Similar a Managua cinco SILAIS incrementaron sus casos a zona de alarma o epidemia en 2007, como fueron Nueva Segovia, Río San Juan, Madriz, León y la RAAS. Pero fue Managua el que estuvo a la cabeza en incremento de dengue hemorrágico.

Según los reportes de vigilancia epidemiológica del Centro de Salud Sócrates Flores de Managua, en el año 2007 se reportaron 39 casos de dengue clásico sintomáticos y 12 casos de dengue hemorrágico.

Durante la revisión bibliográfica no se logró encontrar estudios relacionados con dengue atípico.

III. JUSTIFICACIÓN

El dengue es una enfermedad grave, con un gran impacto socio-económico y epidemiológico y constituye un problema creciente para la salud pública mundial y en particular para Nicaragua en donde las epidemias por dengue han impactado desde inicio de los años ochenta.

Las patologías febriles son la principal causa o motivo de consulta en los establecimientos del primer nivel de atención en Managua, muchos de ellos son niños y el diagnóstico de dengue puede pasar inadvertido y la enfermedad puede ser clasificada como otra entidad aguda. La definición de la OMS para el diagnóstico de dengue en niños debe ser adaptada en cada país por medio del estudio de sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, lo cual motivó la realización de este estudio.

Los resultados de esta investigación representan un importante beneficio para el Ministerio Salud, dado que contribuirá a mejorar el diagnóstico y atención de niños con dengue, ajustando los protocolos bajo el nuevo modelo de atención familiar y comunitaria. Los datos que aporta este estudio, también pueden ser útiles para el desarrollo de estrategias de vigilancia epidemiológica del dengue en niños, y especialmente para el seguimiento del dengue con manifestaciones clínicas atípicas.

También beneficia al personal de salud involucrado en la atención de pacientes, al brindar información científica sobre el comportamiento atípico del dengue, y cuáles signos y síntomas pueden contribuir al diagnóstico oportuno de casos y prevenir su evolución a formas severas de la enfermedad.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuales son algunas características clínicas - epidemiológicas del dengue atípico en niños de 2 a 11 años atendidos por enfermedades febriles posteriormente confirmados con virus del dengue en el Centro de Salud Sócrates Flores Vivas, en Managua entre Agosto y Diciembre del 2007?

- ¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes con dengue atípico en comparación con otras enfermedades febriles?
- ¿Cuál es el diagnóstico, síntomas y signos más frecuentes hecho por médicos en los pacientes con dengue atípico en comparación con otras enfermedades febriles?
- ¿Cuáles son las alteraciones de laboratorio en niños con dengue atípico en comparación con otras enfermedades febriles?
- ¿Cuál es la incidencia de la infección según de los serotipos del virus del dengue?

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Identificar algunas características clínicas - epidemiológicas del dengue atípico en niños de 2 a 11 años atendidos por enfermedades febriles posteriormente confirmados con virus del dengue en el Centro de Salud Sócrates Flores Vivas, en Managua entre Agosto a Diciembre del 2007.

5.2 Objetivos específicos

1. Identificar las características demográficas de niños con dengue atípico en comparación con otras enfermedades febriles.
2. Determinar el diagnóstico con características clínicas más frecuente realizado por médicos en niños con dengue atípico en comparación con niños con otras enfermedades febriles.
3. Describir las alteraciones de laboratorio en niños con dengue atípico en comparación con niños con otras enfermedades febriles.
4. Determinar los serotipos del virus del dengue en niños con dengue atípico.

VI. MARCO TEÓRICO

El dengue es un padecimiento viral, sistémico, agudo, transmitido a las personas por el mosquito *Aedes aegypti*. (17,18) Clínicamente se describe como una enfermedad febril aguda caracterizada por cefalea frontal, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias y erupción cutánea (19,20) puede expresarse de diferentes formas clínicas.

6.1 Clasificación de casos

La Organización Mundial de la Salud tiene criterios que son utilizados para clasificar a los pacientes infectados con el virus del Dengue. La Fiebre del Dengue fue dividida en Fiebre del Dengue (FD), Fiebre del Dengue Hemorrágico (FDH) y Fiebre del Dengue con Signos Shock (FDSS).

La Fiebre del Dengue Hemorrágico (FDH) se divide en cuatro grados según su gravedad, de los cuales III y IV conforman el Síndrome del Shock por Dengue (SSD). Se ha recomendado una definición de caso de FD, sin embargo, dada la variabilidad de la enfermedad clínica asociada a la infección por virus del dengue, no resulta apropiado adoptar una definición clínica detallada, pero es importante hacer hincapié en la confirmación mediante pruebas de laboratorio (21, 22,23).

6.2 Tipos de virus de Dengue

La enfermedad es causada por los virus del dengue que pertenece a la familia *flaviviridae*, virus RNA de cadena simple. Con métodos serológicos se distinguen cuatro serotipos del virus del dengue: 1, 2, 3, y 4; los cuales son antigénicamente muy semejantes entre sí, pero son lo bastante diferente para provocar sólo protección cruzada parcial, por ello la infección del hombre por un serotipo produce inmunidad para toda la vida contra la reinfección contra ese serotipo, pero

sólo protección temporal y parcial contra los otros. Todos los serotipos han sido aislados de casos autóctonos de las Américas (21, 22).

6.3 Transmisión

El virus se encuentra en la sangre del paciente durante la fase aguda de la enfermedad, persiste en la naturaleza mediante un ciclo de transmisión Hombre-*Aedes aegypti* – hombre. Luego de una ingestión de sangre infectante, el mosquito puede transmitir el agente después de un periodo de 8 -12 días de incubación extrínseca. O puede ocurrir por transmisión mecánica de forma inmediata, al interrumpir la alimentación del mosquito y alimentarse de un huésped susceptible inmediatamente. Una vez infectado el mosquito permanece así de por vida laboratorio (21,22).

El vector

El *Aedes aegypti* es una especie del subgénero *stegomyia*. Es él más eficiente de los mosquitos vectores por sus hábitos domésticos. Es una especie tropical y subtropical, se encuentra en todo el mundo, por lo general limitada a países que están justo por encima y por debajo de la línea del ecuador.

Al igual lo limita la altitud, generalmente no se encuentra por encima de los 1000 metros y su dispersión de vuelo se considera que más de 100 metros es raro, pero puede volar hasta 3 Km.

La hembra se alimenta de sangre humana y cuando se encuentra infectada es que transmite la enfermedad, picando al hombre durante el día. Esta deposita sus huevos en recipientes y lugares húmedos. Los huevos pueden resistir largos periodos de sequedad, a veces durante más de un año, lo cual es un obstáculo para su erradicación (21,22).

El huésped

Los huéspedes conocidos son el hombre, algunos monos y mosquitos *Aedes sp*, no obstante los seres humanos son los únicos capaces de expresar clínicamente la infección en dependencia de factores del huésped o virales. En el hombre, cada uno de los cuatro serotipos del virus del Dengue ha estado asociado a FD y FHD. Estudios realizados han mostrado una asociación sistemáticamente elevada entre infección por el serotipo 2 del virus del Dengue y el SSD.

El SSD se presenta con alta frecuencia en dos grupos inmunológicamente definidos:

- a) Niños que han sufrido una infección previa por el virus del Dengue.
- b) Lactantes con niveles de anticuerpos maternos contra el Dengue.

6.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo (24) que influyen en la transmisión del virus del dengue deben de separarse de los que influyen en la gravedad de la enfermedad.

Para la aparición de FHD/SSD en forma epidémica se necesita de la concurrencia de varios grupos de factores de riesgos:

Factores epidemiológicos:

1. Preexistencia de anticuerpos contra el virus del dengue en gran parte de la población.
2. Alta densidad de un vector eficiente.
3. Dos epidemias sucesivas en un lapso entre los 6 meses y los 5 años.
4. Amplia circulación de los virus.

Factores del virus:

1. Nivel de viremia.
2. Circulación secuencial o simultánea de dos serotipos diferentes.

Factores individuales:

1. Edad infantil.
2. Raza blanca.
3. Sexo femenino.
4. Enfermedades crónicas.
5. Buen estado nutricional.

6.5 Patogenia

La célula diana afectada por el virus del dengue es el monocito o fagocito mononuclear, en cuyo interior se produce la replicación viral. Pero a diferencia de la FD, en la FHD se produce un fenómeno inmunopatológico que consiste en un aumento de la infección mediado por anticuerpos.

O sea, la persona que tiene anticuerpos no neutralizantes contra alguno de los virus del Dengue y resulta infectada por un nuevo virus con serotipo diferente al de la infección primaria va a desarrollar inmunocomplejos (virus Dengue/inmunoglobulina G) que van a facilitar la penetración de aquel en el fagocito mononuclear a través del receptor Fc. Esto va a producir una alta replicación viral, elevada viremia y la agresión del virus a muchas células del organismo.

Esta inmunoamplificación del virus del dengue durante una infección secundaria constituye el fundamento de la llamada teoría secuencial para explicar la FHD. Hay además factores relacionados con el virus como es la capacidad de la cepa

viral de replicarse en los fagocitos mononucleares o de tener atributos antigénicos para optimizar la inmunoamplificación como antígenos de superficie o de sitios para su fijación y entrada al leucocito.

La infección primaria por virus del dengue induce a la producción de linfocitos T citotóxicos de memoria (CD4 y CD8) específicos de serotipo y también de reacción cruzada entre serotipos. En la infección secundaria por otro serotipo, se producirá una activación de linfocitos citotóxicos mucho más intensa, con un número muy elevado de monocitos infectados. La rápida liberación de citoquinas y mediadores químicos producidos por la activación de Células T y por la activación y/o lisis de los monolitos infectados por el virus podría causar la extravasación de líquidos y las hemorragias que ocurren en la FHD. También se activa el complemento con la correspondiente producción de anafilotoxinas que contribuye al síndrome de fuga capilar y su acción final de lisis de la célula.

Un hallazgo constante en FHD/SSD es la activación del complemento con disminución importante de los niveles de C3 y C5. Durante el shock, los niveles sanguíneos de C1q, C3, C5, C8 y los proactivadores del C3 están disminuidos y el catabolismo del C3 está elevado. Los sistemas de coagulación sanguínea y fibrinolíticos están activados y los niveles del factor XII están disminuidos (25,26).

6.6 Anatomía Patológica

En estudios realizados a pacientes fallecidos por FHD muestran diferentes grados de hemorragia que por orden de frecuencia se encuentran en piel y tejido celular subcutáneo, la mucosa del tubo gastrointestinal, el corazón y el hígado. Rara vez se encuentra hemorragia subaracnoidea o cerebral. Al examinar los vasos sanguíneos al microscopio, ocasionalmente se encuentran a nivel de capilares y vénulas del sistema orgánico afectado hemorragias perivasculares e infiltración perivascular por linfocito y células mononucleares.

Hay a menudo derrame seroso con un elevado contenido proteínico, en su mayor parte albúmina que se localiza en las cavidades pleural, abdominal y pericárdica. En la mayoría de los casos fatales, el tejido linfoide muestra mayor actividad del sistema de linfocitos B, con proliferación activa de células plasmáticas y células linfoblastoides, y centros germinales muy activos. El antígeno del virus del Dengue se encuentra predominantemente en las células del hígado, bazo, timo, ganglios linfáticos y pulmones; éstas son células de Kupffer, células de revestimiento de sinusoides y células de revestimiento alveolar del pulmón.

Estudios efectuados en pacientes con resultados no fatales en piel, médula ósea y riñón. Se ha encontrado en biopsias de piel edema perivascular del sistema vascular terminal, infiltración de linfocitos y monocitos, así como depósito de complemento sérico, inmunoglobulinas y fibrinógeno sobre las paredes de los vasos sanguíneos. En médula ósea se observa depresión de los elementos de la misma, que mejora al ceder la fiebre. El riñón muestra un tipo de glomerulonefritis por complejos inmunes, que desaparece al cabo de unas tres semanas, no se ven alteraciones residuales disminuidas (21, 22,26).

6.7 Patogenia de FHD/SSD

En la FHD/SSD se producen dos alteraciones principales:

1. Incremento de la permeabilidad vascular, que produce pérdida del plasma del compartimiento vascular originando hemoconcentración, presión de pulso baja y otros signos de shock, si la pérdida de plasma es importante.
2. Trastornos de la hemostasia que produce alteraciones vasculares, trombocitopenia y coagulopatía.

Las hemorragias en el Dengue tienen un origen multicausal, de forma sinérgica puede producir diferentes grados de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), daño hepático y la misma trombocitopenia. Al igual que un daño capilar que permite a los líquidos, electrolitos, proteínas y en algunos casos hasta eritrocitos,

difundir hacia los espacios extravasculares conocido como diapédesis. Esta redistribución de líquidos a nivel interno, junto con los déficit debidos al ayuno, sed y los vómitos producen la hemoconcentración, hipovolemia, aumento del trabajo cardíaco, hipoxia tisular, acidosis metabólica e hiponatremia (21,22,26).

La trombocitopenia también tiene mecanismos multifactoriales, ocasionando defectos en las plaquetas tanto cualitativo como cuantitativo debido a:

- La penetración del virus en las plaquetas o sus precursores los megacariocitos (un medio para la replicación viral).
- Fijación o absorción del virus del Dengue a la plaqueta provocando su agregación o degranulación (conduciendo a trombosis intravascular con depleción de plaquetas).
- Mecanismo de tipo inmunológico.
- Lo antes mencionado explicaría que un paciente puede tener un recuento de plaquetas mayor de $100,000/\text{mm}^3$ y tener un tiempo de sangría prolongado incluso presentar sangrado.

6.8 Manifestaciones clínicas

La infección del virus del dengue puede ser asintomática o producir una fiebre indiferenciada, fiebre del dengue o fiebre hemorrágica del dengue. Las características clínicas de la FD dependen a menudo de la edad del paciente. Los lactantes y preescolares pueden sufrir una enfermedad febril indiferenciada con erupción maculopapular. Los niños mayores y los adultos pueden tener una enfermedad febril leve o bien una clásica enfermedad incapacitante de inicio abrupto.

Complicaciones

- Afección del sistema nervioso central como convulsiones, espasticidad, alteración del nivel de conciencia y parestias transitorias.
- Intoxicación hídrica por excesiva administración de líquidos hipotónicos durante el tratamiento, lleva al paciente a hiponatremia y encefalopatía.
- Encefalopatía por oclusiones o hemorragias focales debidas a coagulación intravascular diseminada.
- Rara vez se encuentra insuficiencia renal aguda y el síndrome hemolítico urémico.
- Infecciones endémicas concurrentes: Leptospirosis, Hepatitis Viral B.

6.9 Definiciones de Caso

a. Definición de casos de fiebre del dengue

Caso Probable: Debe cumplir con fiebre de 2 - 7 días de duración, ocasionalmente bifásica y dos o más de los siguientes criterios que a continuación se presentan: (sin moco, ni tos)

Criterios Clínicos

- cefalea,
- dolor retroocular,
- decaimiento,
- mialgias,
- artralgias,
- dolor abdominal,
- erupción maculopapular,
- manifestaciones hemorrágicas (leves de piel y mucosas)

Criterios de laboratorio clínico

- leucopenia, con tendencia hacia la linfocitosis (del 4to al 5to día desde el inicio de los síntomas),
- plaquetas disminuidas o normales.
- hematocrito sin modificación,
- pruebas de coagulación normal

Criterios epidemiológicos

Presencia en la localidad de algún caso confirmado por laboratorio para ese momento

Caso Confirmado:

Cumple con los criterios de caso probable, además de una de las pruebas de laboratorio positiva para dengue o criterio clínico epidemiológico.

Serología:

- IgM positiva (toma de muestra a partir del 5to día del inicio de los síntomas)
- IgG positiva (demostración de diferencias de cuatro o más veces los valores, entre los títulos de anticuerpos, de un suero agudo y otro convaleciente).

Identificación del virus:

- Aislamiento del virus (suero tomado antes del 5to día del inicio de los síntomas).
- PCR-RT del suero o plasma (tomado antes del 5to día del inicio de los síntomas), o muestras de autopsias de casos probables (tejidos, sangre intracardiaca, líquido pleural, LCR.)
- Pruebas inmunohistoquímicas (inmunoperoxidasa)
- Demostración del antígeno viral, en tejidos de autopsias.

b. Definición de caso de fiebre hemorrágica del dengue

Caso Probable: debe cumplir con

Dos criterios clínicos

- Fiebre de 2 - 7 días de duración, ocasionalmente bifásica,
- Hemorragia que van desde una “prueba de lazo” positiva, sangrado moderado a grave por piel y mucosas: petequias generalizadas, equimosis, hematomas, epistaxis, gingivorragias, hematemesis, rectorragia, melena, hematuria, metrorragia.

Dos criterios de laboratorio:

- Evidencias de plaquetopenia menor de 100.000 x mm³.
- Hemoconcentración Aumento en más del 20% (del 4to al 5to día del inicio de los síntomas),

Otros Criterios

Paraclínicos

- Evidencias de extravasación del plasma
- Engrosamiento de las paredes del colédoco, pericardio, articular,
- Evidenciados por rayos x, ultrasonidos y/o ecocardiograma.

Caso Confirmado:

Cumple con los criterios de Caso Probable, además de Prueba positiva del laboratorio de Dengue y/o criterios Clínico-Epidemiológicos.

Serología:

- IgM positiva (toma de muestra a partir del 5to día del inicio de los síntomas)
- IgG positiva (demostración de diferencias de cuatro o más veces de los valores, entre los títulos de anticuerpos, de un suero agudo y otro convaleciente).

Identificación del virus:

- Aislamiento del virus (suero tomado antes del 5to día del inicio de los síntomas).

- PCR-RT del suero (tomado antes del 5to día del inicio de los síntomas), o muestras de autopsias de Casos Probables (tejidos, sangre intracardiaca, líquido pleural, LCR.)

Pruebas Inmunohistoquímicas (Inmunoperoxidasa):

- Demostración del antígeno viral, en tejidos de autopsias.

c. Definición del caso del síndrome del shock del dengue

Los cuatro criterios anteriores, más la evidencia de colapso circulatorio, que se manifiesta por los siguientes síntomas:

- Pulso rápido y débil.
- Tensión diferencial disminuida (20mm/Hg o menos) o hipotensión en relación con la edad.
- Piel fría y húmeda y alteración del estado mental.

d. Clasificación de la gravedad de la fiebre hemorrágica del dengue

La gravedad de FHD se clasifica en cuatro grados:

Grado I: Fiebre acompañada de síntomas generales no específicos; la única manifestación hemorrágica es una prueba del torniquete positiva.

Grado II: Hemorragia espontánea, además de las manifestaciones de los pacientes Grado I, generalmente en forma de hemorragia cutánea, de otra localización o ambas.

Grado III: Insuficiencia circulatoria, que se manifiesta por pulso rápido y débil, tensión diferencial disminuida (20mm/Hg o menos) o hipotensión, con piel fría y húmeda y agitación.

Grado IV: Shock profundo con presión arterial y pulso imperceptible.

Signos de alarma: son signos que anuncian la inminencia del shock.

- Dolor abdominal intenso y mantenido.

- Vómitos frecuentes y abundantes.
- Irritabilidad y/o somnolencia.
- Descenso brusco de la temperatura (de fiebre a hipotermia) con sudoración profusa, adinamia y lipotimias.

6.10 Diagnóstico de laboratorio

Existen dos métodos básicos para establecer un diagnóstico sistemático del dengue en el laboratorio:

1. Aislamiento del virus; es el procedimiento más definitivo, pero requiere de técnicas de alto nivel de capacidad y equipo técnico.
2. Demostración de títulos crecientes de anticuerpos contra el dengue en el suero; estas pruebas son más sencillas y rápidas, pero puede dar un diagnóstico positivo falso por reacción cruzada contra otros flavivirus¹⁰.

a. Cinética de la replicación del virus del dengue y la respuesta del huésped

La persona que es infectada por el virus del dengue por primera vez desarrolla la enfermedad. El virus se encuentra en el suero o el plasma, circulando en las células sanguíneas y en tejidos selectivos, especialmente los del sistema inmune, por 2 - 7 días aproximadamente, lo que corresponde al período febril. El virus del dengue usualmente infecta a células mononucleares de sangre periférica. Los niveles de anticuerpo anti-dengue se detectan después de varios días de fiebre.

Se distinguen dos patrones de respuesta inmune: respuesta primaria y secundaria.

La persona que no tiene infección previa por flavivirus, no está inmunizado con la vacuna del flavivirus, tendrá una respuesta de anticuerpos primaria cuando se infecte por primera vez con el virus del dengue. El tipo de inmunoglobulina predominante es IgM, en la mitad de los casos aparecen en el período febril y la otra mitad aparecen 2 - 3 días de defervescencia. Aproximadamente los niveles de anticuerpos IgM son detectables en el 80% en los primeros 5 días de la

enfermedad y en un 90% a los 10 días y una vez detectados alcanzan su pico máximo a las dos semanas de iniciados los síntomas, declinando a los 2 - 3 meses. También aparecen anticuerpos del tipo IgG pero en bajos niveles. La infección primaria se caracteriza por alta fracción molar de anticuerpos IgM y baja fracción molar de anticuerpos IgG.

Personas con inmunidad por infección previa por flavivirus o inmunidad secundaria tienen anticuerpos que responderán ante una nueva infección por virus del Dengue. Es lo que acontece en la mayoría de los casos de la FHD, el tipo de inmunoglobulina predominante es IgG. Los anticuerpos de IgM aparecen en la mayoría de los casos, pero la producción de anticuerpos es similar a la observada en la infección primaria, los niveles de anticuerpos son dramáticamente bajos. En contraste con la infección primaria, en la infección secundaria resulta la aparición de niveles más altos de IgG antes o simultáneamente con la respuesta de IgM.

Una vez detectados los niveles de IgG alcanza su pico máximo rápidamente a las dos semanas al igual que IgM con la diferencia de que la primera declina lentamente en 3 - 6 meses y la segunda en segundo mes después de iniciados los síntomas. Por ello la infección secundaria se caracteriza por una baja fracción molar de anticuerpos IgM y una alta fracción molar de anticuerpos de IgG.

Por lo antes mencionado, el personal de salud debe conocer los procedimientos apropiados para la recogida de muestras:

La muestra de sangre debe extraerse en casos sospechosos de FD: **a)** lo más pronto posible después del ingreso al Hospital o a la consulta (muestra de suero S1); **b)** poco antes del alta del hospital (muestra de suero S2); y **c)** si es posible, 14 - 21 días después de iniciada la enfermedad. El no dejar un intervalo de 10 -14 días entre S1 y S2 puede impedir el diagnóstico serológico de infección primaria.

Una historia clínica abreviada, con los datos básicos del paciente debe acompañar a la muestra, incluyendo fecha de comienzo de la enfermedad, hospitalización y recogida de muestra.

b. Diagnóstico serológico

Cinco pruebas serológicas han sido usadas en el diagnóstico de infección por dengue: inhibición hemaglutinación (IH), fijación de complemento (FC), neutralización (NT), prueba de inmunocaptura enzimática de la inmunoglobulina M (MAC-ELISA) e inmunoglobulina indirecta G (ELISA). De acuerdo con la prueba usada, el diagnóstico serológico inequívoco lo da el aumento significativo de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos específicos entre las muestras séricas de la fase aguda y la fase de convalecencia.

La batería antigénica de la mayoría de estas pruebas, incluye los cuatro serotipos del dengue, otros flavivirus como el virus de la fiebre amarilla, de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis de San Luís, o flavivirus como el virus Chikungunya y el virus de la encefalitis equina.

Idealmente estas pruebas deben contener un antígeno no infectado de control.

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 seroepidemiológicos. Los títulos de anticuerpos IH, empiezan aparecer a niveles detectables para el día 5 - 6 de la enfermedad, los títulos de anticuerpos en la fase de convalecencia son generalmente superiores a 640 en infecciones primarias. El contraste, en la respuesta anamnésica inmediata en infecciones secundarias o terciarias por dengue, los títulos de anticuerpos durante los primeros pocos días de la enfermedad se elevan a 5.120 -10.240 o más. Por lo que títulos mayores o iguales de 1.280 en la fase aguda o convaleciente temprana son considerados evidencia presuntiva de infección reciente por dengue.

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.

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.

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.

MAC-ELISA, es una invaluable herramienta para la vigilancia del dengue. En áreas donde el dengue no es endémico, se usa en la vigilancia clínica de las enfermedades virales, con la certeza de que cualquier positivo indica infección reciente en los últimos 2 - 3 meses. Una apropiada serovigilancia, por MAC-ELISA durante una epidemia determina rápidamente su diseminación. Es de especial ayuda en pacientes hospitalizados, quienes son generalmente admitidos en fase tardía de la enfermedad. Se debe enfatizar que esta prueba no se debe usar en la forma de toma de decisiones en relación con el manejo del paciente.

Indirecta IgG-ELISA, es comparable con la prueba IH, y es usada para diferenciar una infección primaria o secundaria por dengue. Esta prueba es simple y fácil de realizar. No es específica y tiene reacciones cruzadas con otros flavivirus.

La utilidad del papel filtro en el diagnóstico serológico del dengue, tanto para la detección de inmunoglobulinas totales con la técnica de IH, ELISA y de anticuerpos IgM, ha sido demostrada. Y aunque no sustituye a la toma de muestras séricas para aislar, identificar y caracterizar el serotipo y genoma del virus circulante, ha demostrado gran utilidad sobre todo porque tiene una alta sensibilidad y especificidad y las muestras permiten ser conservadas a 4°C hasta por 5 meses.

b.1 Aislamiento viral

Cuatro sistemas de aislamiento viral han sido usados para el virus dengue, inoculación intracerebral en ratones de 1 - 3 días de edad, cultivos de células de mamíferos (LLC-MK2), inoculación intratorácica de mosquitos adultos y el uso de cultivos de células de mosquitos.

El método seleccionado de aislamiento viral depende de las facilidades disponibles en el laboratorio. Las técnicas de inoculación en el mosquito son las más sensibles y es el método de elección para casos fatales o pacientes con enfermedad hemorrágica severa. La línea celular del mosquito es el método de elección para la vigilancia virológica rutinaria.

b.2 Identificación viral

El método de elección para la notificación del virus del dengue es IFA; anticuerpos monoclonales seroespecíficos, producidos en cultivos tisulares o líquido ascítico de ratones e IgG conjugada fluoresceína-isothiocyanate. Esta prueba es fácilmente realizada en cultivos celulares infectados, cerebro de mosquito o tejido

macerado, cerebro macerado de ratones o bien en tejidos fijados en formalina. Este es el método más simple y más rápido, permite además detectar virus múltiples en pacientes con infecciones concurrentes.

El aislamiento viral sirve para caracterizar la cepa viral y esta información es crítica para la vigilancia del virus y los estudios patogénicos. El aislamiento del virus del dengue procedente de suero humano, depende de varios factores: de la forma en que el suero fue manipulado y almacenado y del nivel de viremia que varía considerablemente dependiendo de los días de evolución de la enfermedad. La viremia usualmente tiene un pico corto antes del inicio de la enfermedad y puede ser detectable en promedio entre los días 4 - 5. Conforme aumentan los títulos de IgM, el virus tiende a desaparecer.

b.3 TR-PCR (Reacción de cadena de polimerasa-transcriptasa reversa): es un método rápido, sensible, simple y reproducible con los adecuados controles. Es usado para detectar el RNA viral en muestras clínicas de humanos, tejido de autopsia y mosquitos. Tiene una sensibilidad similar al aislamiento viral con la ventaja de que problemas en la manipulación, almacenaje y la presencia de anticuerpos no influyen en su resultado. Sin embargo, debe enfatizarse que la PCR no sustituye el aislamiento viral.

b.4 Sonda de hibridación

La sonda de hibridación detecta ácidos nucleicos virales. No es un método usado rutinariamente. Su ventaja es que puede ser usado en tejidos de autopsia y muestras clínicas humanas. Es menos sensible que la TR-PCR, pero más que la PCR.

b.5 Inmunohistoquímica

Uno de los mayores problemas en el diagnóstico de laboratorio del dengue es el de confirmar los casos fatales. En muchos enfermos sólo una simple muestra

sanguínea es obtenida y las pruebas serológicas, en estos casos, son de valor limitado. Por otro lado, muchos pacientes mueren al momento o poco después de los estados de efervescencia, cuando el aislamiento viral es difícil. Con los nuevos métodos de inmunohistoquímica, es posible detectar el antígeno viral en una gran variedad de tejidos, involucrando la conjugación enzimática con fosfatasas y peroxidasas en conjunto con anticuerpos mono y policlonales.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

a) Tipo de Estudio

Se realizó un estudio de corte transversal en niños febriles que buscaron atención en el Centro de Salud Sócrates Flores entre agosto y diciembre de 2007, para identificar las características clínicas y de laboratorio de niños con dengue atípico en comparación con otras enfermedades febriles.

b) Área de Estudio

El área de estudio fue el Centro de Salud Sócrates Flores Vivas, ubicado en Managua y que forma parte de la red de salud del MINSA, el cual está ubicado en el Distrito II de Managua. Este centro oferta los siguientes servicios de salud: Atención integral a la mujer, Niñez y Adolescencia, Planificación Familiar, Higiene del medio ambiente, control de las enfermedades vectoriales, atención a pacientes con enfermedades crónicas, emergencia y cohorte pediátrica. (Ver Mapa en Anexo 1)

c) Población de estudio

La población a estudio fue de 3,693 niños y niñas de 2 a 11 años de edad, que participan de la cohorte pediátrica del Centro de Salud Sócrates Flores Vivas.

d) Tamaño de la muestra. La muestra fue de 364 niños, los cuales fueron extraídos de la cohorte por haber tenido consulta médica. La muestra fue tomada por un método no probabilístico.

e) Unidad de análisis. Fueron todos los niños y niñas que asistieron a consulta médica, por enfermedades febriles sin llenar la definición de caso de la OMS en el período de estudio.

f) Criterios de Inclusión. Fueron incluidos en el estudio los niños y niñas participantes de la cohorte pediátrica, que durante la consulta médica se le diagnosticó alguna enfermedad febril, por clínica o exámenes de laboratorio. Y que no llenó en ese momento, los criterios de la definición de dengue, según la Organización Mundial de la Salud, pero que tenían cuatro días o menos de haber iniciado los síntomas.

Criterios de Exclusión. Se excluyeron del estudio a todos los niños y niñas cuyos padres o tutores no aceptaron, que se le tomara la muestra de sangre. Además pacientes con más de cuatro días de fiebre por que después de cuatro días ya no se detecta el virus del dengue en sangre.

g) Definición de caso de dengue atípico

Casos Confirmados de dengue atípico: Pacientes con enfermedades febriles que no llenen la definición de caso de la OMS y que cuyo resultado a la prueba de Reacción de Cadena Polimerasa Transcritasas Reversa (RT-PCR) fue positiva a cualquiera de los serotipos Dengue1, Dengue2, Dengue3 o Dengue4,

h) Variables (Ver en anexos operacionalización de variables).

a. Características demográficas

- Edad
- Sexo
- Procedencia

b. Diagnóstico clínico, síntomas y signos de los pacientes

- ✓ Fiebre
- ✓ Cefalea
- ✓ Eritema faríngeo
- ✓ Dolor de garganta
- ✓ Adenopatías cervicales
- ✓ Exudado faríngeo
- ✓ Tos
- ✓ Rinorrea
- ✓ Congestión nasal
- ✓ Vómitos
- ✓ Diarrea
- ✓ Dolor abdominal
- ✓ Adenopatías axilares
- ✓ Adenopatías inguinales
- ✓ Artralgias
- ✓ Presión arterial media.
- ✓ Estado nutricional.

c. Características de laboratorio de los pacientes

- Glóbulos blancos
- Linfocitos
- Neutrófilos
- Hematocrito

i) Proceso de recolección de datos

Previa autorización de los responsables de la Cohorte Pediátrica del Centro de Salud, se procedió a solicitar el consentimiento de los padres o tutor de los participantes y se explicó sobre los procedimientos y formas de recolección de las muestras. (Ver en anexos, hoja de consentimiento)

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión antes señalados se les llenó una ficha elaborada con anterioridad y validada en niños no incluidos en el estudio. (Ver en anexos, ficha de recolección de información)

- Plaquetas

d. Microorganismo aislado

- Tipo de virus de Dengue

j) Procesamiento y Análisis de la información

La información contenida en las fichas y expediente clínico se ingresaron en bases de datos bases de datos en el programa EpiInfo. 3.3.2. La información se analizó en este programa estadístico y se realizó análisis univariado y bivariado. Para la determinación de significancia estadística, se utilizó el Valor de p y el Odds ratio (OR) con una confianza del 95%. Los resultados son resumidos en tablas y gráficos que son presentados en capítulo de Anexos.

k) Toma de muestra de sangre

Los pasos o etapas generales para la colecta de muestra biológica de sangre.

- Preparación del Área donde se tomó la muestra de sangre:
- Verificación de la identidad del participante
- Preparación psicológica del niño
- Buena postura del niño
- Toma de muestra (serología y posteriormente BHC)

En caso de no poder obtener la muestra en el primer intento, intentarlo nuevamente por segunda vez utilizando nuevos insumos. Se podría intentar más de dos veces solamente con la autorización de un supervisor y de los padres o tutores.

Además los tubos deben rotularse con el código del paciente y si existen más tubos por niño juntar con una cinta y rotular. Ver detalles de pasos para la toma de la muestra de sangre e identificación de tubos. (Ver en anexos, toma de muestra hemática).

I) **Procesamiento y análisis de muestras de sangre**

Las muestras Hemáticas fueron procesadas por la técnica de laboratorio, Reacción en Cadena de la Polimerasa – transcripción reversa (PCR-TR).

El PCR-RT es un método "*in vitro*" que usa la síntesis enzimática para replicar selectivamente una región diana dentro de un DNA de doble cadena, de forma similar la amplificación de RNA puede ser hecha proporcionando una copia de DNA complementario (DNAc) que haya sido previamente sintetizada por reverso transcriptasa.

El principio fundamental de PCR es la Amplificación de un fragmento específico de DNA por medio de ciclos sucesivos de multiplicación exponencial hasta llegar a obtener una cantidad adecuada del producto el cual puede ser visualizado por electroforésis. De esta manera, una sola molécula puede generar más de un millón de copias de sí misma luego de 30 ciclos de replicación exponencial ($2^{30}=1,073,741,842$).

Técnicamente está comprendida de tres reacciones consecutivas:

Desnaturalización: Comprende la descomposición del DNA blanco de doble cadena en cadenas sencillas (de acuerdo al modelo de Watson y Crick el DNA está formado por 2 cadenas complementarias) con el fin de que los cebadores puedan encontrar la secuencia específica para unirse. Usualmente se realiza a una temperatura entre los 94°C y 96°C por un tiempo aproximado de 0.5 a 2 minutos.

Hibridación: Una vez desnaturalizado el DNA los cebadores proceden a unirse a la secuencia para la cual fueron diseñados, con cara hacia el extremo terminal 5' de la fracción de DNA a amplificar, esto ocurre en ambas cadenas delimitando la secuencia de DNA blanco a ser amplificado. Esto se realiza a una temperatura comprendida entre los 50°C y 60°C por un tiempo aproximado de 0.5 a 2 minutos, para permitir que los primers o sondas (secuencias específicas complementarias que se añaden a la reacción) se unan a las secuencias blanco buscadas.

Polimerización Elongación o Extensión: Después que los cebadores se han hibridado ocurre el proceso de extensión en el cual el protagonista es una Polimerasa DNA que lleva a cabo la síntesis de nuevo DNA de un cebador hacia el otro en la dirección de 5' a 3'. Este proceso se lleva a cabo a una temperatura de 72°C por un tiempo de 2 minutos. De esta manera después de varios ciclos el producto predominante de la reacción será aquella pieza de DNA la cual está flanqueada por los cebadores e incluirá a los cebadores por sí mismos.

Los ciclos de calentamiento y enfriamiento pueden ser repetidos y los fragmentos de DNA producidos continuarán acumulándose exponencialmente hasta que los productos de la reacción estén agotados o que la enzima sea incapaz de sintetizar bastante DNA con rapidez.

En este protocolo los procesos de transcripción reversa del ARN del virus de dengue y amplificación del ADN complementario resultante son combinados y llevado a cabo en un tubo. El uso de un primer 5' complementario a una secuencia conservada en los 4 serotipos del virus dengue en combinación con 4 primers 3', que hibridizan a secuencias específicas en el genoma de cada uno de los serotipos, permite la detección simultánea de los 4 serotipos. Los sitios de los primers están designados para generar productos de diferente tamaño para cada serotipo, lo cual permite distinguirlo fácilmente por medio de electroforesis en gel

de agarosa. De esta manera la detección del virus dengue y la identificación del serotipo pueden realizarse en un solo tubo, comenzando con el ARN viral.

Tres versiones de RT- PCR son presentadas, en la primera se amplifica segmentos de la región de la cápside viral, en la segunda es amplificada parte de la región no estructural del virus, NS3. La tercera versión es el llamado PCR Anidado (Nested PCR), que está compuesta por 2 PCR, en el primero se aplica una región amplia del virus del

Dengue conservada en los 4 serotipos y en el segundo diferentes regiones específicas para cada serotipo (25).

m) Trabajo de campo.

Una vez seleccionada el área de estudio se procedió a solicitar la autorización de los responsables de la Cohorte Pediátrica de dengue del Centro de Salud Sócrates Flores Vivas de Managua, posteriormente se solicitó el consentimiento informado de los padres o tutor de los participantes y se les explicó sobre los procedimientos y formas de recolección de las muestras de sangre, durante el período de estudio los pacientes que asistieron a consulta se les brindó su consulta médica incluyendo el examen físico completo y la realización de exámenes de laboratorio para establecer el diagnóstico clínico del paciente y también se les tomaba la muestra hemática para la identificación del virus del dengue, posteriormente se realizó el procesamiento de las muestras hemáticas de los pacientes que llenaron los criterios de inclusión del estudio por la técnica de laboratorio PCR- RT, seguido de recolección de la información e ingreso en la base de datos para su análisis y presentación de los resultados.

VIII. RESULTADOS

Fueron estudiados 364 pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad febril diferente a dengue, en el Centro de Salud Sócrates Flores Vivas de Managua en el período de Agosto a Diciembre del 2007.

8.1 Características demográficas

El promedio de edad en los niños atendidos fue de 5.2 años, con una desviación estándar de 2.6, con una mediana de 5, la moda fue de 2 y un rango de 2 – 12.

Los niños incluidos en el estudio, tenían menos de cinco años en un 49.2% (179), entre 5 y 9 años el 42.6% (155) y 10 años o más el 8.2% (30).

La infección por el virus del dengue se registró en el 1.7% (3) de los niños menores de 5 años; en el 3.9% (6) de los niños entre 5 y 9 años y en el 10% (3) de los niños de 10 y más años. (Ver en anexos, tabla nº 1)

Entre las niñas la proporción de positivas para dengue fue del 3.9% (7) y entre los varones del 2.7% (5). (Ver en anexos, tabla nº 2)

Según la procedencia los niños estudiados provenían de 17 barrios y otros (11 niños) de sectores por fuera del área de influencia. Los barrios de mayor proporción de la residencia de los niños fueron: el Julio Buitrago con el 15% (55), seguidos de San Sebastián 11.8% (43), Boer 11.3% (41), Cristo del Rosario 10.7% (39) y Santa Ana Norte 8.8% (32).

Sin embargo, niños con identificación del virus de dengue se registraron entre los provenientes de San Antonio, San José, Santa Ana Sur, Barrio Cuba, Julio Buitrago, Cristo del Rosario y Santa Ana Norte, tal como se observa en el mapa con casos de dengue incluida en Anexos. (Ver en anexos, figura nº 1 y tabla nº 3)

8.2 Diagnóstico clínico, síntomas y signos de pacientes con Dengue atípico

Los diagnósticos clínicos más frecuentes que se realizaron son, Resfriado 56% (204), Amigdalitis 20.9% (76), Enfermedad diarreica aguda 8.8% (32) e Infección de vías urinarias 6.3% (23).

De los doce niños que se les aisló el virus del dengue tres fueron los diagnósticos realizados cuando consultaron: amigdalitis con un 58.3% (7), resfriado con el 25% (3) e infección de las vías urinarias con el 16.7% (2). (Ver en anexos, tabla nº 4 y gráfico nº 3)

De los 364 casos de pacientes estudiados, los signos y síntomas más frecuentes fueron: la fiebre en la totalidad de los mismos, congestión nasal, tos y exudado blanquecino en el 72% respectivamente (262), eritema faríngeo en el 68.7% (250), rinorrea en el 64.6% (235) y adenopatía cervical en 63.2 (230).

Entre los pacientes con diagnóstico de dengue por PCR-RT además de la fiebre, los signos y síntomas más frecuentes registrados fueron el eritema faríngeo con 91.7% (11) y la adenopatía cervical en el 75% (9) de éstos. Por otro lado en los niños con otros diagnósticos y con pruebas negativas para dengue, además de la fiebre fueron la tos, el exudado blanquecino y la congestión nasal los que predominaron con el 72.7% (256). (Ver en anexos, tabla nº 5 y gráfico nº 4)

El estado nutricional de los niños fue predominantemente eutrófico con el 72.3% (263), fueron clasificados en sobrepeso el 3.8% (14), en riesgo de desnutrición el 20.1% (73), y desnutrido el 3.8% (14). Sin embargo la mayoría de los pacientes desnutridos padecieron otras enfermedades y sólo el 14.3% (2) se les identificó el virus del dengue. (Ver tabla 6 y gráfico 5)

Entre los signos registrados, la presión arterial diferencial se encontró normal en todos los pacientes, independiente de la presencia o ausencia del virus del dengue. (Ver en anexos, tabla nº 7 y gráfico nº 6)

8.3 Características de laboratorio

Las principales características de laboratorio encontradas en los pacientes se encontró que el 50% (182) presentaban leucocitosis, el 47.8% (174) presentaron valores de leucocitos normales y solamente el 2.2% (8) presentó leucopenia.

En los niños donde se aisló el virus del dengue el 66.7% (8) presentaron leucocitos en valores normales, el 25% (3) cursó con leucocitosis y solamente el 8.3% (1 caso) con leucopenia. En los que no se aisló el virus del dengue, se identificó una leucocitosis en el 50.9%, con leucocitos normales con el 47.2% (166) y el 2% (7) registró leucopenia. (Ver anexos, tabla nº 8 y gráfico nº 7)

En el 50.3% de los niños (183) se presentó linfocitos en valores normales, linfopenia en el 28.3% (103) y el 21.4% (78) se reportó linfocitosis. En niños en los cuales se aisló el virus del dengue en el 66.3% (8) se registró 33% (4) en valores normales y linfopenia en el 66.7% (8). En pacientes negativos al virus del dengue, los linfocitos estaban normales en el 50.9% (179), se identificó linfopenia el 27% (95) y linfocitosis en el 22.2% (78). (Ver anexos, tabla nº 9 y gráfico nº 8)

Los neutrófilos se registraron en valores normales en el 45% (160) de los niños, hubo neutrofilia en el 29.7% (108) y neutropenia en el 29.6% (90). En los niños con el virus del dengue, los valores de Neutrófilos fueron normales en 41.7% (5) de éstos, el 50% (6) presentó neutrofilia y el 8.3% (1) presentó neutropenia. Comparado con los niños en donde no se identificó virus del dengue, los valores fueron normales para el 45.7%, un 29% (102) presentó neutrofilia y el 25.3% (89) presentó neutropenia. (Ver anexos, tabla nº 10 y gráfico nº 9)

El Hematocrito se registró en rangos de normalidad para el 79.7% de los niños (290), estaba disminuido en el 14.3% (52) y aumentada la concentración en el 6% (22).

En pacientes con dengue el hematocrito fue normal en el 83.3% (10), el 16.7% (2) tenían un hematocrito mayor de 40 y no se registraron casos con disminución del hematocrito. En pacientes en los que el PCR fue negativo para dengue, el 79.5% (280) su hematocrito fue normal, el 14.8% (52) lo tenían disminuido y el 5.7% (20) fue mayor de 40. (Ver anexos, tabla nº 11 y gráfico nº 10)

Las plaquetas se registraron en cifras normales (más de 100,000) en la totalidad de pacientes. (Ver en anexos, tabla nº 12 y gráfico nº 11)

8.4 Serotipo aislado del virus de dengue en pacientes con dengue atípico

El virus del Dengue se identificó en 3.3% (12) de los niños febriles diagnosticados inicialmente con otra patología. La tipificación realizada por PCR-TR tipo de virus que once de ellos (91.7%) eran Dengue tipo 2 y uno (8.3%) era dengue tipo 1. (Ver en anexos, tabla nº 13)

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Dado los objetivos de este estudio, la muestra de 364 niños presentó características similares a la distribución de la cohorte que la originó y de la población de los niños correspondiente al área de influencia del Centro de Salud Sócrates Flores (Censo de Población, del C/S Sócrates Flores).

Teniendo en cuenta, que los niños incluidos en el estudio, presentaron enfermedades febriles que fueron diagnosticadas con entidades nosológicas diferentes a dengue, éstos no reunieron todos los criterios que los clasifique como caso A (con síntomas y signos específicos de dengue) y que obligarían a la toma inmediata de sangre total sin anticoagulantes, para posterior separación suero e identificación de PCR-RT.

La OMS los clasifica como todo niño con fiebre alta, con dos o más de los siguientes criterios: cefalea, dolor retro-orbital, dolor osteomuscular, manifestaciones hemorrágicas, exantema y confirmaron serológica de un título recíproco de anticuerpos Inhibición Hemoaglutinación (IH)= 1.280 o un título ELISA equivalente de IgG o una prueba positiva de anticuerpos IgM o antecedentes en la misma localidad o período de casos sospechosos y/o confirmados de dengue (1).

Para este estudio, estos niños incluidos en la muestra por tener otros diagnósticos diferentes a dengue, se les envió prueba PCR-RT y se colectaron datos de sus expedientes. Por lo que una prevalencia muestral de 3.3% debe tomarse como alta y debe ser interpretada como los casos atípicos de dengue en niños.

El estudio muestra que la proporción de niños infectados aumenta con la edad, llegando hasta un 10% entre los niños de 10 años y más. Aunque biológicamente la susceptibilidad es mayor en niños, dependerá de sus antecedentes de infección por otro tipo de virus diferente al que está en circulación, ya que una infección por

un serotipo de dengue, no representa inmunidad protectora duradera para una infección por otro tipo de virus del dengue. (13, 15,27) Otro hallazgo consistente con la bibliografía, es la mayor vulnerabilidad de las mujeres a la infección. (13,28)

La mayor proporción de confirmaciones de dengue en niños de mayor edad, podría también explicarse, por la exposición a más ambientes infestados por mosquitos producto de la movilidad de éstos en los barrios, escuelas y otras casas. Los niños menores tienen una relativa menor protección por el cuidado dado por sus padres en el día y la noche.

Tal como se observa en la figura uno, los casos de dengue se ubican en zonas de riesgo, no sólo por interrupción de agua, que obliga a los pobladores a guardar en recipientes no protegidos, y a la falta de hábitos de limpieza, cepillo, cambio del agua, uso de cloro, abate; sino también a viviendas pobres, populares, no protegidas de vectores y ubicadas cerca de un gran criadero de vectores como es el lago Xolotlán.

Las patologías que sustituyeron la clasificación del dengue en los niños en estudio, se corresponden con aquellas de mayor morbilidad y motivo de consulta, como son los resfriados, amigdalitis y enfermedades diarreicas agudas, así como las infecciones de vías urinarias. Sin embargo cuando se observan los signos y síntomas que presentaban éstos niños, se puede identificar que los más frecuentes están presentes en pacientes con dengue, por lo que debieron ser considerados junto con el dengue por los médicos, como diagnósticos diferenciales a confirmar, tal como la fiebre, el eritema faríngeo y las adenopatías cervicales presentes en muchos casos de dengue (27),

El estado nutricional y la presión arterial diferencial no fueron factores relacionados con casos de dengue, ya que la mayoría fueron eutróficos en sobrepeso y sólo uno sin dengue estaba desnutrido.

La cefalea que frecuentemente acompaña a la fiebre, fue presentada por la mitad de los pacientes y menos en pacientes febriles, lo cual puede deberse a un sesgo de registro o de información, ya que los niños tienen dificultades para manifestarlo, y más bien se usa la referencia de la madre. (15, 29,30)

La tos y rinorrea en las enfermedades febriles se manifestaron en más de la mitad de los niños, y en la mitad de los niños con PCR RT positivo para dengue coincidente con otros estudios realizados en el país. (15,29)

Los síntomas de dolor abdominal, vómitos y diarrea difieren de la literatura consultada ya que en este estudio la presencia de éstos es mínima, sin embargo en los otros estudios su frecuencia es aproximadamente del 25%.

Los signos y síntomas como eritema, dolor faríngeo y adenopatía cervical, adenopatías axilares e inguinales, pueden presentarse acompañando al dengue, tal como se demostró en este estudio.

La mayoría de las pruebas de laboratorio resultaron normales en los niños en estudio (glóbulos blancos, neutrófilos, hematocrito y plaquetas), las cuales podrían estar explicando la ausencia de cuadros graves, la ausencia de manifestaciones hemorrágicas, y la inducción al médico para hacer otro diagnóstico diferente al dengue.

El virus del dengue identificado para finales del 2007 Den 2, era el que estaba mayormente circulando en Nicaragua, por lo que es un reflejo de la activa transmisión del dengue en el país y del pico que se presenta a finales de años. (13, 15,27)

X. CONCLUSIONES

1. Las características demográficas de los niños en general, son similares a las de los confirmados para dengue, con similar proporción de género.
2. Los diagnósticos clínicos iniciales que con mayor frecuencia se presentaron en general y en los casos atípicos clínicamente de dengue fueron amigdalitis, resfriados e infección de vías urinarias y los síntomas y signos que presentaron los niños en estudio fueron en especial respiratorios tal como fiebre, eritema faríngeo, adenopatías cervicales, exudado blanco, tos congestión nasal. De éstos el eritema, dolor faríngeo y adenopatía cervical también se presentaron con frecuencia en los casos atípicos de dengue.
3. El perfil de laboratorio no fue una herramienta para el diagnóstico de dengue por los médicos, dado que la mayoría de los mismos presentaron valores normales.
4. El virus principal aislado fue DEN 2 correspondiente con el serotipo circulante para el último trimestre de 2007 en el país.

XI. RECOMENDACIONES

Al Ministerio de Salud

1. Actualizar al personal médico sobre los aspectos clínicos y epidemiológicos del dengue y perfeccionar los conocimientos de los diagnósticos diferenciales para la captación oportuna de los casos atípicos de dengue.
2. Remitir los resultados del estudio a la dirección de Vigilancia Epidemiológica con el fin de fortalecer la vigilancia activa a nivel de todas las instituciones de salud, así como también analizar el comportamiento de los síndromes febriles y la situación entomológica para intensificar la búsqueda de casos.
3. Realizar estudios de seguimiento para el mismo período con el objetivo de mejorar en la calidad del abordaje clínico y epidemiológico del dengue.
4. Implementar la creación de centros o unidades centinelas para monitorear la enfermedad y conocer los serotipos circulantes en sitios de alta endemicidad de dengue.
5. Capacitación a los promotores de salud en las tomas de muestras para la búsqueda activa de casos sospechosos en pacientes con síndromes febriles a nivel comunitario.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos dengue. Boletín Epidemiológico 2000,21. 14-5.
2. Dengue y dengue hemorrágico. Nota descriptiva N 117.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/print.html>.
3. La implementación de dengue net en la Américas. Puerto Rico.
OMS/OPS/CDC.WHO/DC/CSR/GAR/2003.Pág. 8.
4. Córdoba C, Blanco A, Malawka J, Ojeda V. Dengue en pediatría, Revista de postgrado de Vía Cátedra de medicina, Número 168, Abril 2007. Página 26.
5. Rodríguez Morelia PhD, Curso Latinoamericano sobre enfermedades infecciosas, Instituto de Biomedicina, UCV, Caracas Venezuela pagina 1,2.
6. Organización Panamericana de la Salud. Resurgimiento del Dengue en las Américas. Boletín Epidemiológico. OPS Vol. 1997; 18, No. 2. Pág. 1-5.
7. Estrategia para el control del dengue y el aedes aegypti en las Américas.
Revista Cubana de medicina tropical vol.54 n 3. Ciudad de la Habana Sept-Dec 2002.
8. Dengue prevention and control in the Americas integrated approach and lessons learned. 27th PAN AMERICAN SANITARY CONFERENCE. 59th SESSION OF THE REGIONAL COMMITTEE. Washington, D.C. USA 1-5. October 2007.
9. Evaluación de la definición Clínica de dengue sugerida por la OMS. Biomédica Vol. 25 n 3. Bogotá Sept. 2005.

10. Distribución espacio-temporal de la fiebre del dengue en Costa Rica. Población y salud en Meso-América. Vol. 3. N 2. Artículo 2. Enero –Junio 2006.
11. Harris E y Col. Clinical, Epidemiologic and Virologic Features of Dengue in the 1998. Epidemic in Nicaragua. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2000. Pág. 5–11.
- 12- Guido L. Relación Clínica y de Laboratorio de Pacientes con Dengue, sala de Infectología HEODRA, Julio – Diciembre 1998. León: UNAN-León.1998 (Tesis Para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía).
13. Ruiz M. Comportamiento Clínico y Epidemiológico en Pacientes menores de 12 años con dengue atendidos en el servicio de pediatría del HEODRA. Octubre 2000-Febrero 2001. León: UNAN-León.
14. Balmaseda A et al. High Seroprevalence of antibodies against dengue virus in prospective of school children in Managua, Nicaragua. Tropical Medicine and International health. Volumen II número 6pp 935-942 June 2006.
15. Hammond S & all. Dieferences in Dengue Severity in infants, childrend and adults in a 3-years Hospital.Basd study in Nicargua. American Society of Tropical Medicine and Hygiene 2005, pp. 1063–1070.
16. Disease burden an epidemiological trends. February 2002.
<http://www.who.int/tdr/diseases/dengue/direction.htm#burden#burden>.
17. Meneghello JR, Fanta EN, Paris EM, Rosselot JV. Pediatría. 4ta Ed. Santiago de Chile (Chile): Publicaciones Técnicas Mediterraneo; 1991: pág 70

18. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y Dengue Hemorrágico en Las Américas: Guías para su Prevención y Control. Publicación Científica No 548. Washington. OPS, 1995. 110 p.
19. Organización Mundial de la Salud. Dengue Hemorrágico: Diagnóstico, Tratamiento y Lucha. Ginebra. OMS, 1987. 64 p.
20. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y Dengue Hemorrágico en Las Américas: Guías para su Prevención y Control. Publicación Científica No 548. Washington. OPS, 1995. 110 p.
21. Organización Mundial de la Salud. Dengue Hemorrágico: Diagnóstico, Tratamiento y Lucha. Ginebra. OMS, 1987. 64 p.
22. World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva. WHO, 1997. 84 p.
23. Kouri G. y Col. Epidemia de Dengue en Nicaragua, 1985. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 33 (5) Setembro-Outubro, 1991. Pág. 365-371.
24. Martínez E. Dengue y Dengue Hemorrágico: Aspectos Clínicos. Habana. 1995. Pág. 4-6.
25. Cabrera S. Curso introductorio al postgrado de enfermedades infecciosas, Octubre 2006 Pág. 7.
26. Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimientos de técnicas para el diagnóstico de dengue, Pág. 39. 40.

27. Idiáquez Mendoza W. Características Clínicas y Epidemiológicas de casos de Dengue. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera y Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello. 1999 – 2000
28. Balmaseda A et al. Serotype_ specific differences in clinical manifestations of dengue. The american society of medicine and hygiene 2006, pag 449-456.
29. Navarrete Espinoza y cols. Dengue hemorrágico sin hemorragias. Gac Méd. Méx. Vol. 144 No. 2, 2008
30. Martínez Vega. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. Rev. Méd. Chile 2006; 134: 1153-1160.

ANEXOS

Operacionalización de las variables

| Variables | Definición operacional | Indicador | Valor |
|------------------------|---|--|---|
| Edad | Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento registrada en el expediente hasta la fecha de realización del estudio. | Fecha de nacimiento registrada en expediente clínico. | 2-4 años 5-9años +10años. |
| Sexo | Características genóticas que diferencian al niño de la niña | Según dato registrado en expediente clínico. | Masculino Femenino |
| Procedencia | Lugar de residencia habitual del paciente | Según dato registrado en expediente clínico. | Nombre del Barrio. |
| Diagnóstico clínico | Clasificación de las enfermedades febriles según normas y protocolos de atención a las enfermedades de la infancia | Según datos clínicos y de laboratorio registrado en el expediente. | Resfriado. Amigdalitis. Infección de vías urinarias. Diarrea. Otros |
| Fiebre | Aumento de la temperatura corporal como motivo(s) de consulta referido por el padre/tutor | Dato clínico registrado en expediente | Si No |
| Cefalea | Sensación de dolor en la cabeza | Dato clínico registrado en expediente | Si No |
| Eritema faringeo | Eritema de la faringe | Dato clínico registrado en el expediente | Si No |
| Dolor de garganta | Sensación de incomodidad en la garganta. | Dato registrado en el expediente | Si No |
| Adenopatías cervicales | Tumefacción de ganglios cervicales | Dato registrado en el expediente clínico | Si No |
| Exudado faringeo | Material purulento | Dato registrado en expediente | Si No |
| Tos | Activación del reflejo tusígeno. | Dato registrado en el expediente. | Si No |
| Rinorrea | Secreción líquida de las fosas nasales | Dato Clínico registrado en el expediente. | Si No |
| Congestión nasal | Sensación de obstrucción de las vías nasales | Dato clínico registrado en el expediente. | Si No |
| Vómitos | Expulsión de material desde el estomago, esófago y boca | Dato registrado en el expediente. | Si No |
| Diarrea | Deposiciones líquidas. | Dato registrado en el expediente. | Si No |

| VARIABLES | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR | VALOR |
|------------------------------|--|--|--|
| Dolor Abdominal | Sensación de dolor en la región abdominal | Dato registrado en el expediente | Si No |
| Adenopatías axilares | Ganglios aumentados de tamaño en fosa axilar. | Dato registrado en el expediente | Si No |
| Adenopatías inguinales | Ganglios aumentados de tamaño en regiones inguinales. | Dato registrado en el expediente | Si No |
| Artralgias | Como dolor en articulaciones de intensidad variable. | Dato registrado en el expediente | Si No |
| Presión arterial diferencial | Diferencia entre la presión sistólica y diastólica. | Dato registrado en el expediente | 20 – 29 mm/Hg 30 – 39 mm/Hg 40 – 50 mm/Hg Mayor de 50 mm/Hg |
| Estado nutricional | Condición física en la que está el niño. Según su peso-edad. | Dato registrado en el expediente | Eutrófico Riesgo nutricional Desnutrido Obesidad |
| Glóbulos blancos | Cantidad de células blancas en hemograma. | Dato registrado en expediente. | Leucopenia. Normal. Leucocitosis. |
| Linfocitos | Cantidad de células linfocíticas en hemograma. | Dato registrado en expediente. | Linfopenia. Normal. Linfocitosis. |
| Neutrófilos. | Cantidad de células neutrófilas en hemograma. | Dato registrado en expediente. | Neutropenia. Normal. Neutrofilia. |
| Hematocrito | Concentración de hematocrito. | Dato registrado en expediente clínico | Hemoconcentración Normal. |
| Plaquetas | Cantidad de células plaquetarias en hemograma. | Dato clínico registrado en el expediente. | Trombocitopenia. Normal. Trombocitosis. |
| Virus de Dengue | Serotipo de aislado durante RT-PCR. | Datos clínico registrado en el expediente, | DEN 1 DEN 2 DEN 3 DEN 4 |



Ficha de recolección de la información

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA



ALGUNAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS EN NIÑOS DE 2 A 11 AÑOS
ATENDIDOS POR ENFERMEDADES FEBRILES, POSTERIORMENTE CONFIRMADOS CON
VIRUS DEL DENGUE EN EL CENTRO DE SALUD SOCRATES FLORES VIVAS DE MANAGUA,
AGOSTO A DICIEMBRE 2007

Ficha de Registro de Datos del Expediente Clínico

I. Características demográficas de los niño(a)

1. Edad años
2. Sexo Hombre Mujer
3. Procedencia _____

II. Diagnóstico clínico, síntomas y signos frecuentes en los pacientes

- Resfriado Otros _____
- Infección de vías urinarias _____
- Amigdalitis
- Diarrea

- Cefalea
- Eritema faríngeo
- Dolor de garganta
- Adenopatías cervicales
- Exudado faríngeo
- Tos
- Rinorrea
- Congestión nasal
- Vómitos
- Diarrea

Estado nutricional

- Eutrófico
- Riesgo nutricional
- Desnutrido
- Obesidad

Presión arterial diferencial

- 20 – 29 mm/Hg
- 30 – 39 mm/Hg
- 40 – 50 mm/Hg
- Mayor de 50 mm/Hg

III. Resultados de Laboratorio

Glóbulos blancos (miles) _____

Linfocitos (%) _____

Neutrófilos (%) _____

Hematocrito (%) _____

Plaquetas (miles): _____

IV. PCR TR para Dengue

Resultado: Positivo Negativo

Serotipo aislado: DEN 1 DEN 2 DEN 3 DEN 4

Carta de consentimiento informado

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS EN NIÑOS DE 2 A 11 AÑOS ATENDIDOS POR ENFERMEDADES FEBRILES, POSTERIORMENTE CONFIRMADOS CON VIRUS DEL DENGUE EN EL CENTRO DE SALUD SOCRATES FLORES VIVAS DE MANAGUA, AGOSTO A DICIEMBRE 2007.

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

¿PORQUÉ HACEMOS ESTE ESTUDIO?

El Dengue es una enfermedad muy conocida que afecta a muchas personas aquí en Managua. La mejor manera de reducir el número de personas enfermas debido al Dengue sería una vacuna, la cual en este momento no está disponible al público. Investigadores ya están trabajando dedicadamente para obtener una vacuna que sea segura y eficaz para Dengue. Hay posibilidad que en un futuro se podría estudiar esta vacuna en niños de Managua. Para ello es necesario darle seguimiento a un grupo de niños durante algunos años, antes de probar una vacuna, en los cuales se estudiará el comportamiento de la enfermedad de Dengue.

Le invitamos a que considere que su niño participe en este estudio de investigación, En este formulario que se le dejará copia encontrará información completa del estudio. La participación de su niño/a en el estudio es **voluntaria**. Si decide participar, por favor asegúrese de firmar y poner la fecha al final de la última página de este formulario.

¿QUE PASARA DURANTE ESTE ESTUDIO?

El estudio inició en Agosto del 2004 y fue recientemente extendido a Diciembre 2009. Estaremos brindando la oportunidad a niños de 2 a 11 años para ingresar y participar en los siguientes tres años del estudio, 2007-2009 y esperamos ingresar alrededor de 3750 niños. Si usted decide participar, hoy mismo se le solicitarán datos generales del niño/a. Cada año entre Julio y Agosto, le visitaremos a su casa o se le solicitará que visite el Centro de Salud Sócrates Flores para preguntarle sobre la salud de su niño/a y para tomarle una muestra de sangre en el brazo, llenando dos tubos (7cc en total) para estudiar la enfermedad de Dengue y para realizar Biometría Hemática Completa (BHC)

con el objetivo de valorar el estado de salud de su niño/a. Esta visita tomará unos 10 minutos.

Las pruebas se realizarán en el Centro de Salud(C/S) Sócrates Flores, el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR) y podrían ser enviadas a algún laboratorio fuera del país con previa autorización de parte del Ministerio de Salud de Nicaragua. Si su niño/a abandona el estudio, usted no podrá recuperar las muestras almacenadas del niño/a.

Se le citará para que se presente al C/S Sócrates Flores dos días después de la toma de muestra anual para entregarle el resultado de Biometría Hemática y de ser necesario pasará consulta con un médico. También se le dará un carnet de identificación al niño/a que está participando por primera vez el cual debe presentar siempre que requiera atención médica en el C/S o el Hospital “La Mascota”. Al final, se le tomará una huella digital para la identificación del niño/a como participante del estudio. La cita durará entre 20 minutos a una hora dependiendo de la cantidad de niños que estén presentes.

Se realizarán visitas domiciliarias durante el año para preguntar acerca del estado de salud de su niño/a, la cual tomará menos de diez minutos.

Al estar de acuerdo en participar en este estudio. Ud. se compromete a traer a su niño/a inmediatamente al C/S Sócrates Flores cada vez que enferme en los próximos tres años. Es importante para nosotros evaluar y monitorear la enfermedad de Dengue en su niño/a. Si su niño/a presenta fiebre o cualquier otra enfermedad, deberá asistir al C/S Sócrates Flores y llevar su tarjeta de identificación. Si olvida traer su tarjeta de identificación el personal del centro de salud verificará la identidad del niño por otros medios. En el C/S se le brindará atención médica y se le tomarán los exámenes de laboratorios pertinentes y disponibles. A los niños sospechosos de dengue se le tomarán dos muestras de sangre con un intervalo de 2 – 3 semanas para confirmar el diagnóstico y se brindará seguimiento diario, incluyendo exámenes del laboratorio cuando sea necesario y atención médica al niño/a para valorar la evolución de la enfermedad. Además, si su niño se presenta al centro de salud con fiebre y otra enfermedad distinta al dengue tal vez tomaremos una muestra de sangre para descartar el diagnóstico de dengue. Ante cualquier complicación, su niño/a será trasladado inmediatamente a un Hospital.

Riesgos e Incomodidades: Los riesgos asociados a la toma de sangre son dolor temporal localizado, moretones en el sitio del pinchazo, mareo y muy infrecuentemente, una infección. Se minimizan estos riesgos usando personal experimentado para realizar la toma de la sangre y utilizando técnica estéril.

Beneficios: Si su niño se enferma, recibirá atención médica personalizada en el Centro de Salud Sócrates Flores todos los días las 24 horas. Se contará con equipos modernos y automatizados para realizarle pruebas de sangre necesarios para el seguimiento y vigilancia de la enfermedad de Dengue. Se le monitoreará el estado nutricional del niño (si tiene anemia, desnutrición, etc.). Si requiere **hospitalización por Dengue**, le transferiremos al Hospital del Niño "La Mascota," asumiendo los costos de esa hospitalización (tratamiento, exámenes de laboratorio, ultrasonido). Se le entregará vitaminas a su niño durante el muestreo anual y también al tiempo de su visita convaleciente al centro de salud si su niño es sospechoso para dengue. Además, su participación beneficiará a la investigación para mejorar la prevención y control del Dengue.

¿QUIÉN PUEDE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACION?

En este estudio, estamos ingresando a niños/as de **dos** a **once** años de edad, cuyos padres no piensan mudarse de casa en los próximos tres años y que además están de acuerdo en acudir al C/S Sócrates Flores para cuidado médico.

No podrán participar en el estudio aquellas personas que han vivido en el barrio menos de seis meses aunque sean dueños del domicilio, ni personas que alquilan vivienda y han vivido en el barrio por menos de dos años.

El estudio guardará la información y los resultados acerca de su niño/a de manera confidencial. Solamente personal de salud autorizado tendrá acceso al nombre de su niño/a y en otras ocasiones se identificará al niño/a o sus muestras por una codificación.

No se le pagará por participar en este estudio. Su participación es voluntaria y Ud. puede retirarse en el momento que lo desee. Si decide retirarse, debe comunicárselo a la enfermera del C/S Sócrates Flores u otro personal del estudio.

El personal del estudio puede retirar la participación del niño/a de este estudio en cualquier momento, aunque desee continuar participando. Esto podría pasar si se presentan las situaciones siguientes:

- Ud. se aleja del área de cobertura del C/S Sócrates Flores.
- El médico del estudio cree que es mejor para usted finalizar la participación de su niño/a en el estudio por razones médicas.
- Ud. no sigue los procedimientos descritos en esta carta.
- La investigación ha sido finalizada por cualquier razón.

Para cualquier pregunta o problema, llame al teléfono 2660841 al C/S Sócrates Flores a Dra. Guillermina Kuan (correo electrónico drakuan@yahoo.com.mx) y/o al CNDR con Dr. Ángel Balmaseda al teléfono 2897723 (correo electrónico virologia@minsa.gob.ni).

Es improbable que su niño/a sufra algún daño como resultado de este estudio, pero si esto sucede tendrá a su disposición cuidado médico. Dependiendo de varios factores, los costos de estos cuidados podrían ser cubiertos por el proyecto. Si tiene algunas preguntas con respecto a esta afirmación o sus derechos como sujeto en una investigación, puede consultar a las personas mencionadas a continuación, quienes integran el Comité Ético para proteger participantes del estudio: Dr. Alberto Montoya del CNDR , Ministerio de Salud (289 77 23), parasitologia@minsa.gob.ni, Dr. Félix Sánchez del Hospital Infantil "La Mascota" (289 77 02), o el Comité de Protección de Sujetos Humanos, 101 Wheeler Hall, Universidad de California, Berkeley, CA 94720-1340, número telefónico 510-642-7461 o correo electrónico UCphs@berkeley.edu.

CONSENTIMIENTO DEL PADRE/TUTOR DEL SUJETO:

Todas mis preguntas fueron respondidas con satisfacción. Me han dicho que la participación de mi niño/a en este estudio es voluntaria y que él/ella puede dejar de participar en este estudio en cualquier momento.

Doy permiso para la toma de muestra de sangre de mi niño/a para ser utilizada en este estudio de investigación y permito que los investigadores utilicen la información recolectada en los expedientes de mi niño/a.

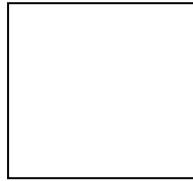
| | |
|--------------------------------------|--------------------|
| _____ | _____ |
| Nombre del participante | Código del estudio |
| _____ | |
| Nombre del Padre o responsable legal | |
| _____ | _____ |
| Firma del Padre o responsable legal | Fecha |

En el caso que el padre/responsable legal es analfabeto:

Firma del testigo

Fecha

Huella digital del tutor/participante

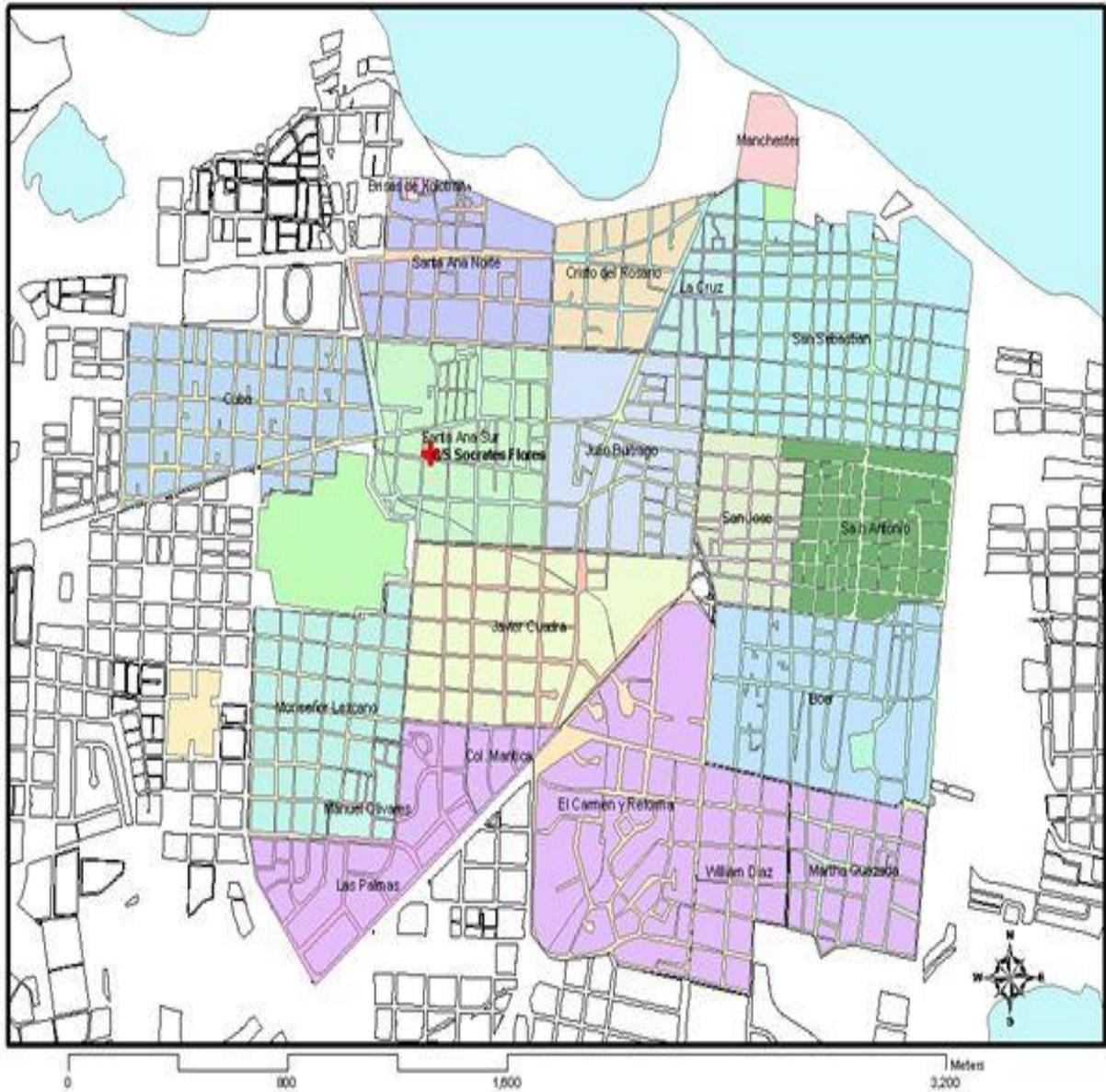


Nombre de la persona que explico el estudio

Fecha

Área de Salud Sócrates Flores Vivas- Distrito II de Managua

Area de Salud Sócrates Flores - Distrito II Managua



Tablas de resultados

Tabla 1 Distribución por grupos de edades de los pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|----------------------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|--------------|
| Edad | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| 2 - 4 años | 3 | 1.7 | 176 | 98.3 | 179 | 100.0 |
| 5 - 9 años | 6 | 3.9 | 149 | 96.1 | 155 | 100.0 |
| 10 – 14 años | 3 | 10.0 | 27 | 90.0 | 30 | 100.0 |
| Total | 12 | 3.3 | 352 | 96.7 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

$X^2= 4.7222$ $p=0.09$ ES OR $_{>5-14}= 2.9$ (0.78-11.07)

Tabla 2. Distribución por sexo de los pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|----------------------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|--------------|
| Sexo | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| Mujer | 7 | 3.9 | 173 | 96.1 | 180 | 100.0 |
| Hombre | 5 | 2.7 | 179 | 97.3 | 184 | 100.0 |
| Total | 12 | 3.3 | 352 | 96.7 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico

$X^2 = 0.3917$ $p = 0.53$ $OR_{Mujer} = 1.44 (0.45-4.65)$

Tabal 3. Procedencia de los pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.

| Barrio | Resultado final PCR Dengue | | | | | |
|---------------------|----------------------------|------------|------------|-------------|------------|--------------|
| | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| Monseñor Lezcano | 0 | - | 27 | 100.0 | 27 | 100.0 |
| Cuba | 2 | 6.7 | 28 | 93.3 | 30 | 100.0 |
| Santa. Ana Sur | 3 | 10.0 | 27 | 90.0 | 30 | 100.0 |
| Santa. Ana Norte | 1 | 3.1 | 31 | 96.9 | 32 | 100.0 |
| La Cruz | 0 | - | 10 | 100.0 | 10 | 100.0 |
| C: Rosario | 1 | 2.6 | 38 | 97.4 | 39 | 100.0 |
| San Sebastián | 0 | - | 43 | 100.0 | 43 | 100.0 |
| San. Antonio | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | 2 | 100.0 |
| San José | 2 | 18.2 | 9 | 81.8 | 11 | 100.0 |
| Bóer | 0 | - | 41 | 100.0 | 41 | 100.0 |
| William Díaz | 0 | - | 1 | 100.0 | 1 | 100.0 |
| Martha Quezada | 0 | - | 2 | 100.0 | 2 | 100.0 |
| El Carmen y Reforma | 0 | - | 1 | 100.0 | 2 | 100.0 |
| Manuel Olivares | 0 | - | 11 | 100.0 | 11 | 100.0 |
| Julio Buitrago | 2 | 3.6 | 53 | 96.4 | 55 | 100.0 |
| Javier Cuadra | 0 | - | 15 | 100.0 | 15 | 100.0 |
| Manchester | 0 | - | 3 | 100.0 | 3 | 100.0 |
| Fuera de Sector | 0 | - | 11 | 100.0 | 11 | 100.0 |
| Total | 12 | 3.3 | 352 | 96.7 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

Tabla 4. Diagnóstico clínico de los pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.

| Diagnóstico | Resultado final PCR Dengue | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| Amigdalitis | 7 | 58.3 | 69 | 19.6 | 76 | 20.9 |
| Faringitis Viral | 0 | 0 | 3 | 0.9 | 3 | 0.8 |
| Neumonía | 0 | 0 | 6 | 1.7 | 6 | 1,6 |
| Otitis Media Aguda | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| Resfriado | 3 | 25 | 201 | 57.1 | 204 | 56.0 |
| Diarrea sin Deshidratación | 0 | 0 | 32 | 9.1 | 32 | 8.8 |
| Disentería | 0 | 0 | 3 | 0.9 | 3 | 0.8 |
| Emesis | 0 | 0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.5 |
| Hepatitis Viral | 0 | 0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.5 |
| Urticaria | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| IVU | 2 | 16.7 | 21 | 6.0 | 23 | 6.3 |
| Otro Diagnóstico | 0 | 0 | 8 | 2.3 | 8 | 2.3 |
| Bronquitis | 0 | 0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.5 |
| Impétigo | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| Total | 12 | 100.0 | 352 | 100.0 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

$$X^2= 10.5375$$

$$p=0.0012 \text{ ES}$$

$$OR_{\text{amigdalitis}}= 5.7 (1.76-18.63)$$

Tabla 5. Signos y síntomas clínicos de los pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.

| Signos y síntomas | Resultado final PCR Dengue | | | | | |
|---------------------|----------------------------|-------|-------------------|-------|----------------|-------|
| | Positivo n=12 | | Negativo n=352 | | Total n=364 | |
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| Fiebre | 12 | 100.0 | 352 | 100.0 | 364 | 100.0 |
| Cefalea | 6 | 50.0 | 149 | 40.9 | 155 | 42.6 |
| Eritema Faríngeo | 11 | 91.7 | 239 | 67.9 | 250 | 68.7 |
| Odinofagia | 5 | 41.7 | 139 | 39.5 | 144 | 39.6 |
| Adenopatía cervical | 9 | 75.0 | 221 | 62.8 | 230 | 63.2 |
| Exudado blanco | 6 | 50.0 | 256 | 72.7 | 262 | 72.0 |
| Tos | 6 | 50.0 | 256 | 72.7 | 262 | 72.0 |
| Rinorrea | 5 | 41.7 | 230 | 65.3 | 235 | 64.6 |
| Congestión nasal | 6 | 50 | 256 | 72.7 | 262 | 72.0 |
| Vómitos | 2 | 16.7 | 48 | 13.6 | 50 | 13.7 |
| Diarrea | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| Dolor abdominal | 0 | - | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| Adenopatía axilar | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| Adenopatía inguinal | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| Artralgias | 1 | 8.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 |

Fuente: Expediente clínico.

$$X^2= 3.0479 \quad p=0.08$$

$$OR_{\text{EritemaFaringeo}}= 5.2 (0.66-40.77)$$

Tabla 6. Estado nutricional en pacientes con dengue y enfermedades febriles en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|----------------------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|--------------|
| Estado nutricional | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| Desnutrido | 2 | 14.3 | 12 | 85.7 | 14 | 100.0 |
| Riesgo | 0 | - | 73 | 100.0 | 73 | 100.0 |
| Eutrófico | 8 | 3.0 | 255 | 97.0 | 263 | 100.0 |
| Sobrepeso | 2 | 14.3 | 12 | 85.7 | 14 | 100 |
| Total | 12 | 3.3 | 352 | 96.7 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

$X^2= 5.51$ $p=0.01$ ES $OR_{DN}= 5.66$ (1.11-28.73)

Tabla 7. Presión arterial diferencial en pacientes con dengue y enfermedades febriles en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|------------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| Presión arterial diferencial | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| 20 - 29 mm/Hg | 0 | 0 | 14 | 4.0 | 14 | 3.8 |
| 30 - 39 mm/Hg | 6 | 50.0 | 199 | 56.5 | 205 | 56.3 |
| 40 - 49 mm/Hg | 5 | 41.7 | 124 | 35.2 | 129 | 35.4 |
| 50 ≥ mm/Hg | 1 | 8.3 | 15 | 4.3 | 16 | 4.4 |
| Total | 12 | 100.0 | 352 | 100.0 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico

Tabla 8. Leucocitos en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|--|-----------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| Glóbulos blancos Normal 5,000 - 10,000 | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| Menos de 5,000 | 1 | 8.3 | 7 | 2.0 | 8 | 2.2 |
| 5000 – 10,000 | 8 | 66.7 | 166 | 47.2 | 174 | 47.8 |
| Más de 10,000 | 3 | 25.0 | 179 | 50.9 | 182 | 50.0 |
| Total | 12 | 100.0 | 352 | 100.0 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

$$X^2= 2.1732 \quad p=0.14 \quad \text{OR}_{\text{Leucopenia}}=4.48 \quad (0.50-39.61)$$

Tabla 9. Linfocitos en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| Linfocitos Normal de 20-40% | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| Menos de 20% | 8 | 66.7 | 95 | 27 | 103 | 28.3 |
| 20 - 40 % | 4 | 33.3 | 179 | 50.9 | 183 | 50.3 |
| Más de 40% | 0 | - | 78 | 22.2 | 78 | 21.4 |
| Total | 12 | 100.0 | 352 | 100.0 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

Tabla 10. Neutrófilos en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|------------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| Neutrófilos Normal de 50-70% | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| Menos de 50% | 1 | 8.3 | 89 | 25.3 | 90 | 24.7 |
| 50 - 70 % | 5 | 41.7 | 161 | 45.7 | 166 | 45.6 |
| Más de 70% | 6 | 50.0 | 102 | 29.0 | 108 | 29.7 |
| Total | 12 | 100.0 | 352 | 100.0 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

$$X^2= 1.7915 \quad p=0.18 \quad OR_{\text{Neutropenia}}=0.26 \quad (0.03-2.11)$$

Tabla 11. Hematocrito en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|----------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| Hematocrito Normal 34-40 % | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| Menos de 34% | 0 | 0 | 52 | 14.8 | 52 | 14.3 |
| 34 - 40 % | 10 | 83.3 | 280 | 79.5 | 290 | 79.7 |
| Más de 40% | 2 | 16.7 | 20 | 5.7 | 22 | 6.0 |
| Total | 12 | 100.0 | 352 | 100.0 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

$$X^2= 2.4658 \quad p=0.11 \quad OR_{Hto>40\%}=3.32 \quad (0.68-16.18)$$

Tabla 12. Plaquetas en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.

| Resultado final PCR Dengue | | | | | | |
|---|-----------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| Plaquetas Normal 100,000 - 400,000 | Positivo | | Negativo | | Total | |
| | No | % | No | % | No | % |
| Menos de 100,000 | 0 | - | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| 100,000 – 400,000 | 12 | 100.0 | 351 | 99.7 | 363 | 99.7 |
| Total | 12 | 100.0 | 352 | 100.0 | 364 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico.

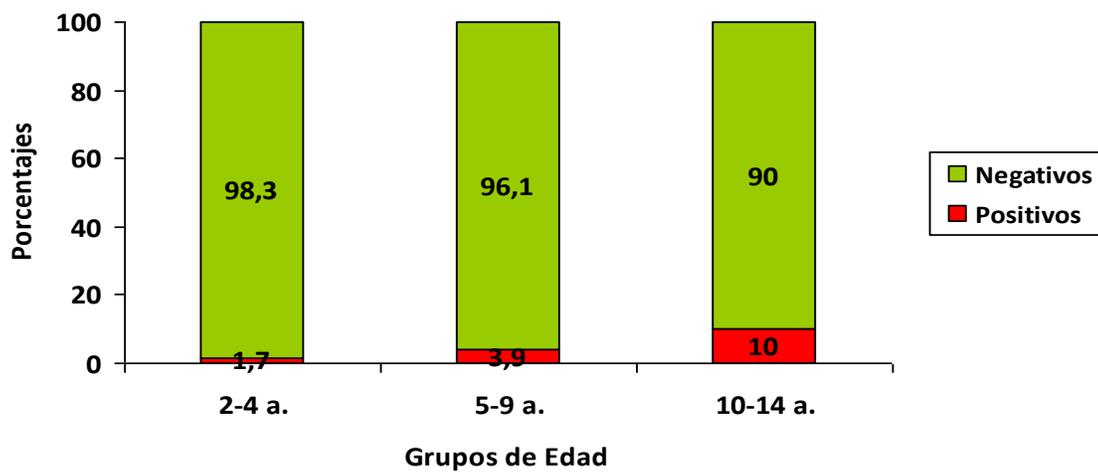
Tabla 13. Virus de dengue aislado en pacientes febriles atípico atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.

| Tipo de virus PCR-TR | Número | Porcentaje |
|-----------------------------|---------------|-------------------|
| Dengue 1 | 1 | 8.3 |
| Dengue 2 | 11 | 91.7 |
| Total | 12 | 100.0 |

Fuente: Expediente clínico

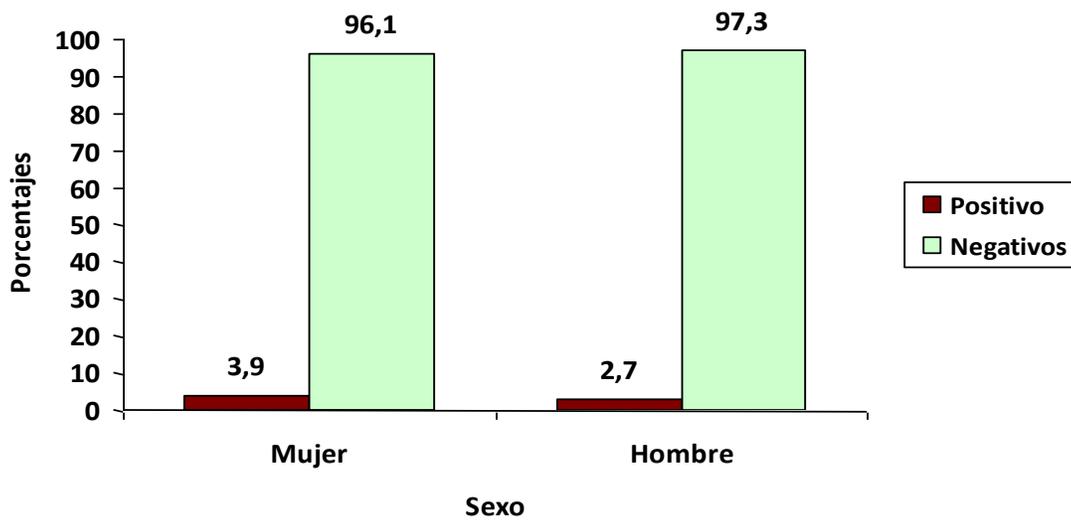
Gráficos de resultados

Gráfico 1 Distribución por grupos de edades de los pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



Fuente: Tabla 1

Gráfico 2 Distribución por sexo de los pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



Fuente: Tabla 2

Figura 1 Procedencia de los pacientes con dengue atípico según barrios de influencia del Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.

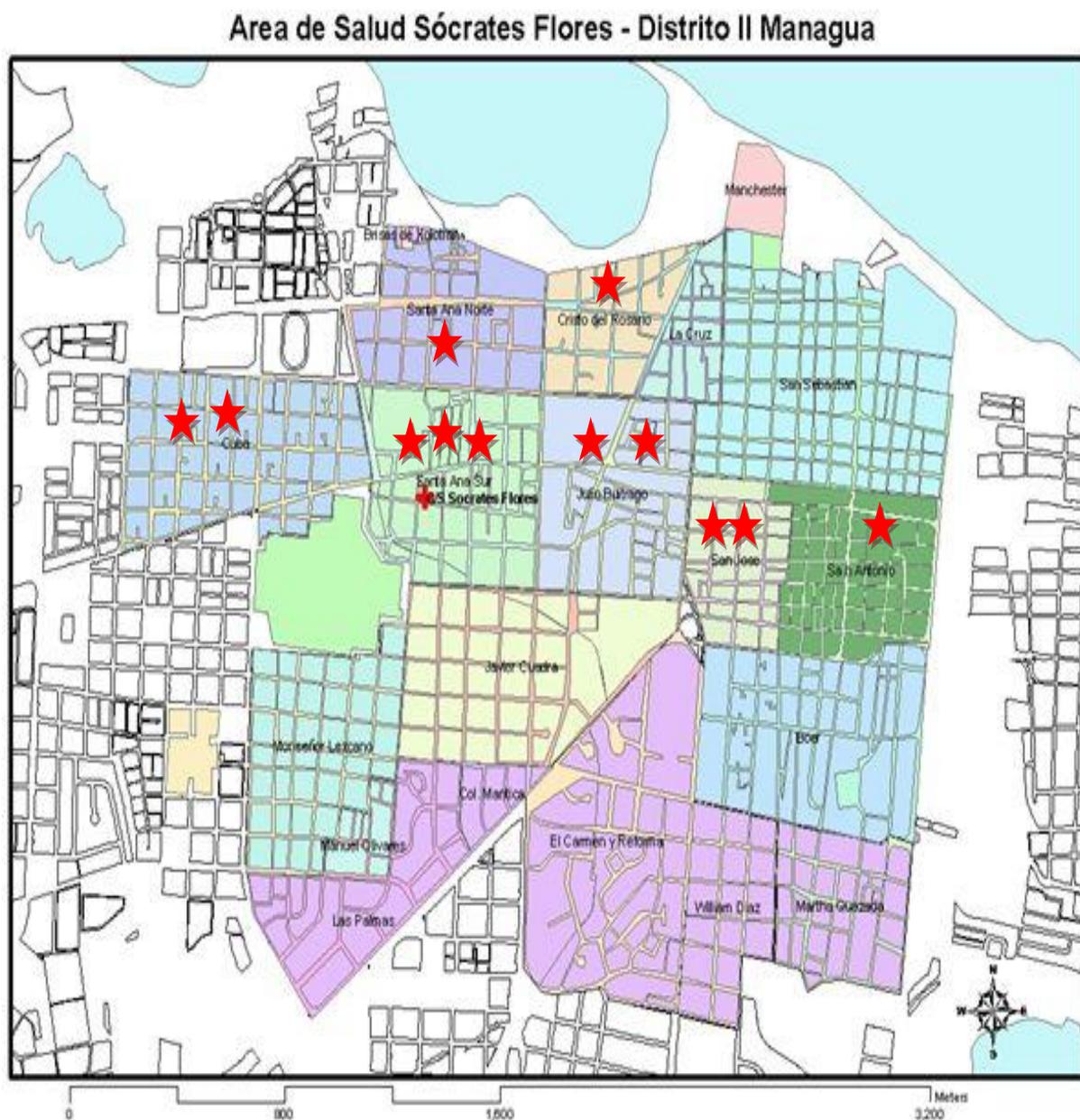
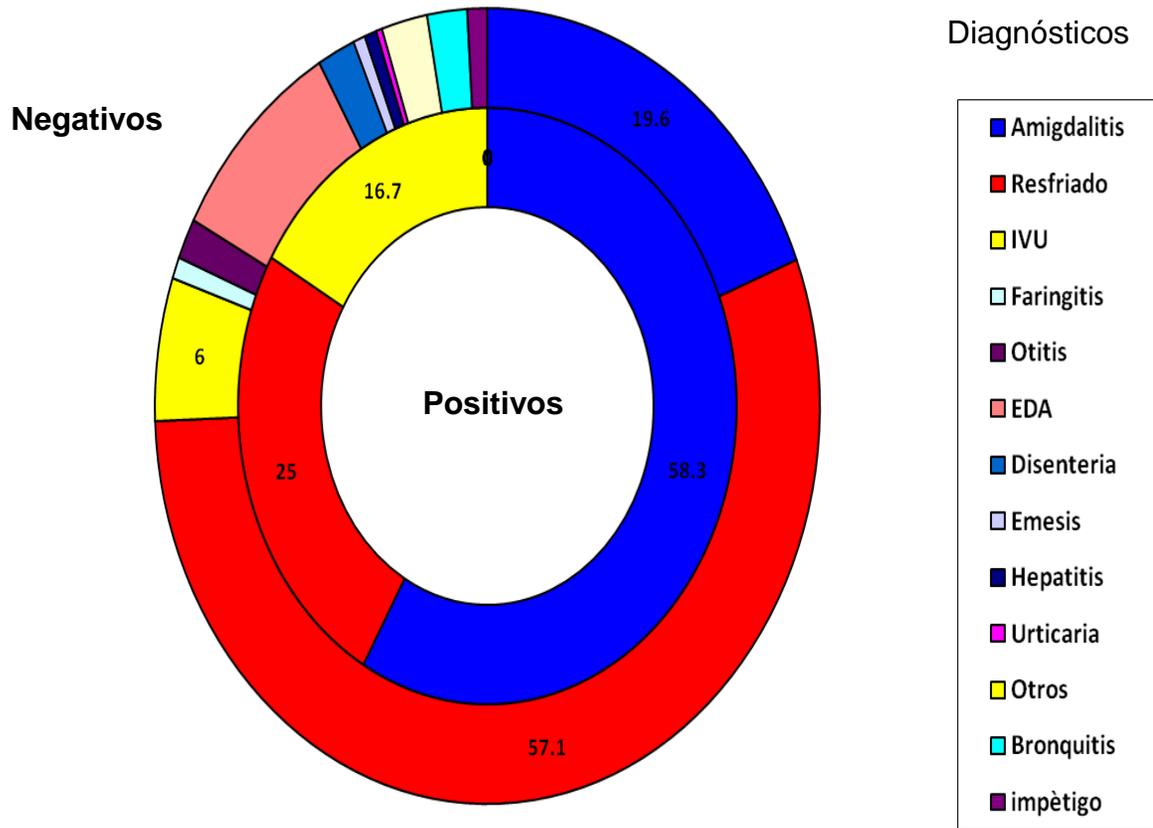
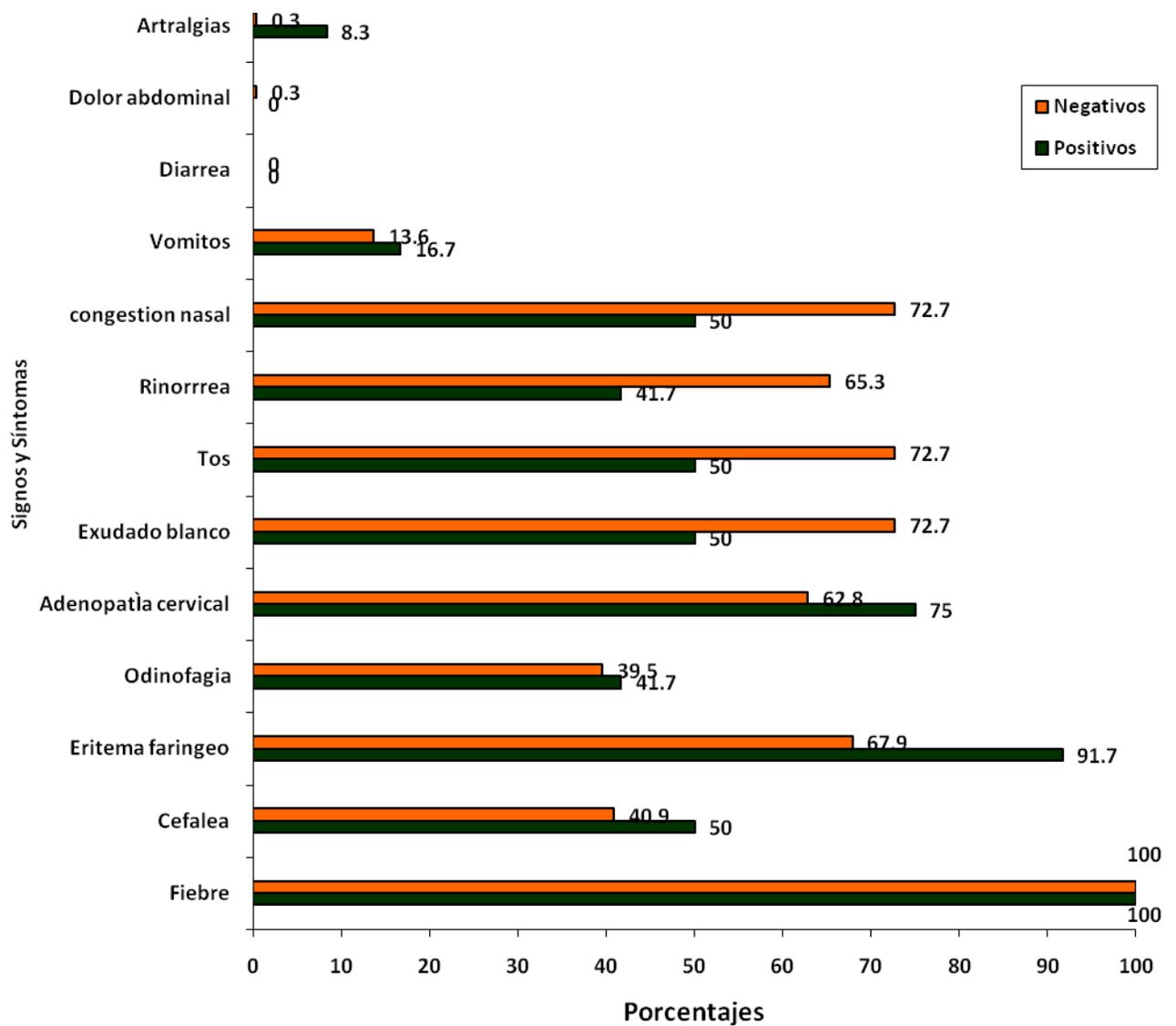


Gráfico 3 Diagnóstico clínico inicial de los pacientes con dengue atípico y otras enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



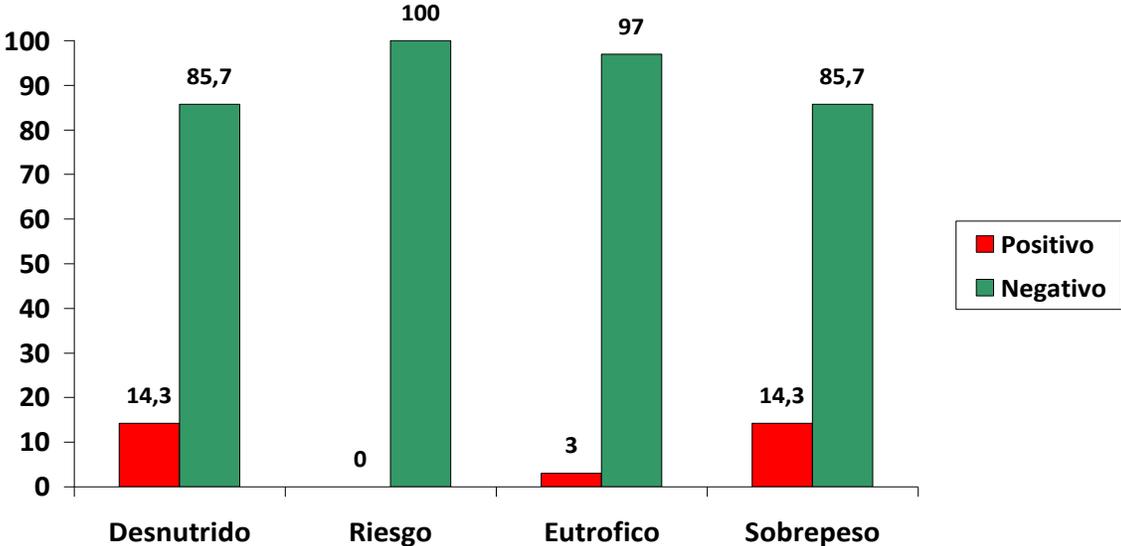
Fuente: Tabla 4

Gráfico 4 Signos y síntomas clínicos de los pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



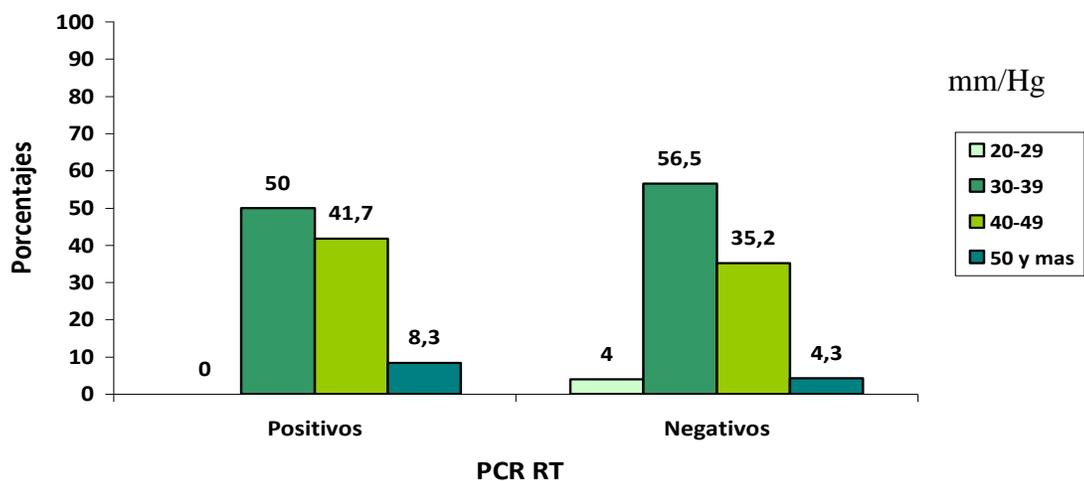
Fuente: Tabla 5

Gráfico 5. Estado nutricional en pacientes con dengue y enfermedades febriles en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



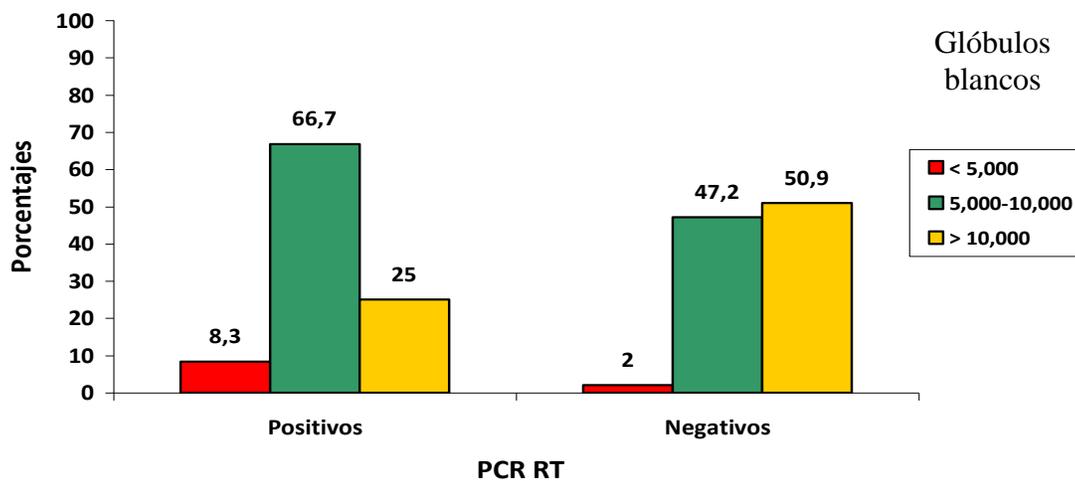
Fuente: Tabla 6

Gráfico 6. Presión arterial diferencial en pacientes con dengue y enfermedades febriles en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



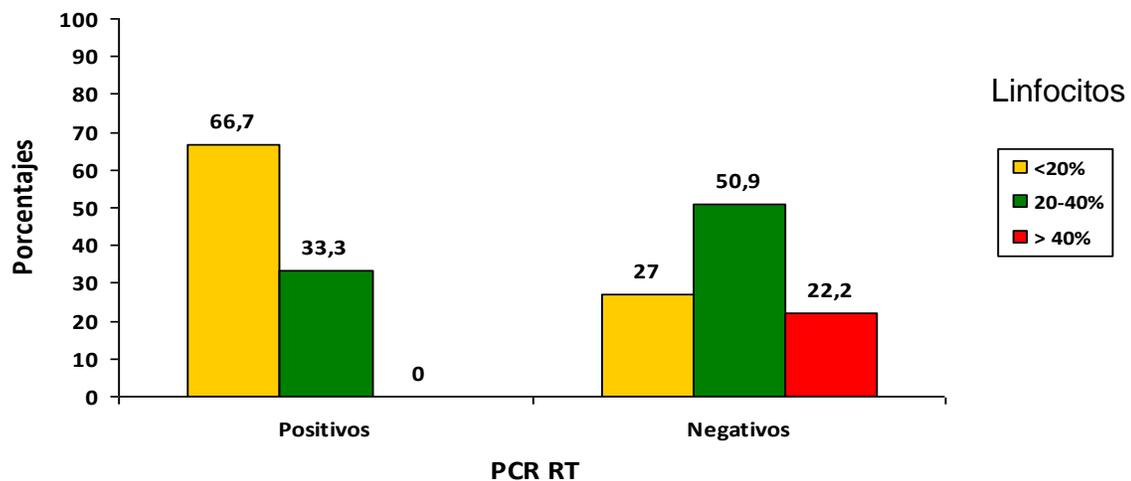
Fuente: Tabla 7

Gráfico 7. Glóbulos blancos en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



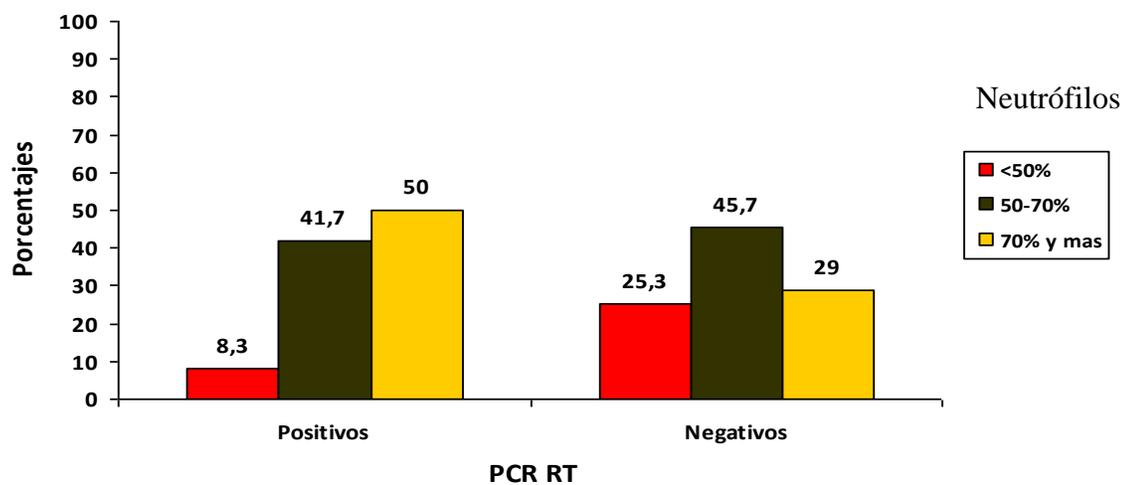
Fuente: Tabla 8

Gráfico 8. Linfocitos en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



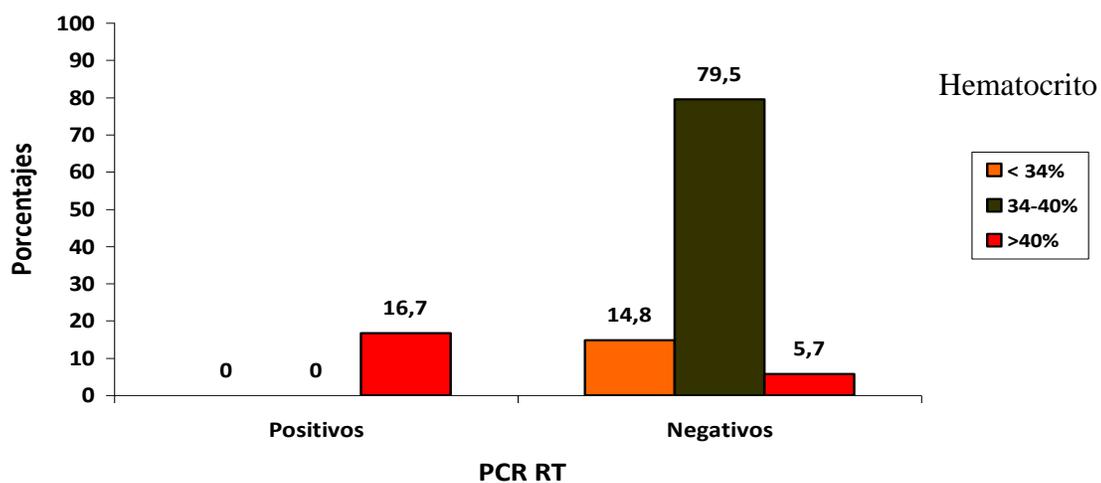
Fuente: Tabla 9

Gráfico 9. Neutrófilos en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.



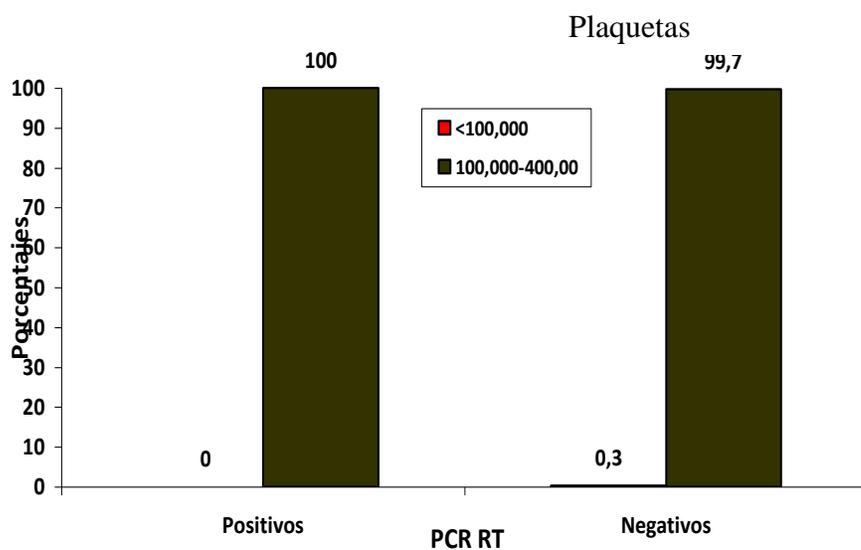
Fuente: Tabla 10

Gráfico 10. Hematocrito en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el periodo de Agosto - Diciembre 2007.



Fuente: Tabla 11

Gráfico 11. Plaquetas en pacientes con dengue atípico y enfermedades febriles atendidos en el Centro de Salud Sócrates Flores, en el período de Agosto - Diciembre 2007.



Fuente: Tabla 12

Procedimiento de toma de muestra hemática

Toma de muestra de sangre

A continuación se detallan los pasos o etapas para la colecta de muestra biológica de sangre.

- I. Preparación del Área donde se tomó la muestra de sangre:
 - a. escoger la mejor área disponible (mesa y silla con luz)
 - b. ubica los siguientes insumos en el área de trabajo:
 - Aguja vacutainer o mariposa 21G X 1 ½
 - Soporte de aguja (Camisa)
 - Tubo al vacío con anticoagulante (morado)
 - Tubo al vacío sin anticoagulante (rojo)
 - Algodón con alcohol 70%
 - Algodón seco
 - Cura
 - Torniquete
 - Pares de Guantes
 - Gradillas
 - Dos códigos de barra para el niño identificado
 - c. Colocar ambos guantes
 - d. Preparación de material:
 - Colocar la aguja o scalp en el soporte
 - Desempacar la cura
 - Tener listo las motas de algodón que va utilizar (seca y con alcohol)
 - Escoger ambos tubos
 - Preparar etiqueta que corresponda a este niño.
 - Tiene al mano el torniquete

- II. Verificación de la identidad del participante
 - Verbalmente confirma el nombre del niño con la madre.
- III. Preparación psicológica del niño
 - Dar una breve explicación al niño de lo que se le va a realizar
 - Tratar de mantenerlo relajado, y explica que mejor no moverse
- IV. Buena postura del niño
 - Colocar el niño sentado cómodamente
 - Colocar el brazo extendido apoyado en su mayoría en una superficie plana.
 - Enfocar la postura de manera que el brazo este estabilizado.
 - En caso de niños menores de cinco años pedir a los padres cargar al niño y sostener el brazo de manera extendida con ayuda de la enfermera.
- V. Toma de muestra (serología y posteriormente BHC)
 1. Poner el torniquete para resaltar la vena
 2. Elegir la zona de la punción mediante palpación de la vena.
 3. Colocarse los guantes si no le ha hecho todavía.
 4. Limpiar minuciosamente la zona de la punción con un algodón con alcohol hasta ver el área completamente limpia.
 5. Introducir la aguja con el bisel hacia arriba.
 6. Tomar una aguja o scalp descartable 1cc de sangre o la cantidad de sangre del vacío del tubo morado (con aguja vacutainer 2cc; con scalp 1.5cc).
 7. Reemplazar el tubo morado con tubo rojo de muestra serológica hasta que se tomen la cantidad de sangre del vacío.
 8. Quitar el torniquete.
 9. Colocar un algodón seco al área de punción y inmediatamente extraer la aguja.
 10. Mantenga presión (pedir ayuda de la madre) por 2 a 3 minutos.
 11. Colocar una cura en la zona de la punción y hacer leve presión con el dedo.

En caso de no poder obtener la muestra en el primer intento, intentarlo nuevamente por segunda vez utilizando nuevos insumos. Se podría intentar más de 2 veces solamente con la autorización de un supervisor y de los padres o tutores.

VI. Rotulación de tubo.

-Una vez que se ha obtenido la muestra en la cantidad y calidad correspondiente para cada tubo, se procede a rotularlo con código del participante.

-En casos raros donde hay más de tres tubos a rotular por niño, utilizar cinta y un marcador para anotar el código e iniciales del niño. Tanto en los tubos como en la cinta

VII. Lavado de manos

- Después de finalizado el procedimiento se debe realizar lavado de manos.