

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua  
Recinto Universitario "Rubén Darío"  
Facultad de Ciencias Médicas**



**Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía:**

**“Utilidad de los signos de alarma de gravedad en la  
prevención de choque por Dengue en pediatría: Un estudio  
prospectivo hospitalario. 2005 - 2012”**

Autor:

**Br. Regina Elizabeth Pérez Muñoz**

Tutor:

**Dra. Mariangeles Pérez – Pediatra Infectóloga**

Asesor metodológico:

**Dr. Gamaliel Gutiérrez Castillo – MSc. Epidemiología**

**Junio, 2015  
Managua, Nicaragua**

## **Dedicatoria**

A Dios, por haberme hecho quien soy y haberme puesto en el tiempo y lugar adecuados.

A mis padres, quienes me han guiado, cuidado y apoyado incondicionalmente toda mi vida; a mi hermana, mi compañerita y a mi abuela Juanita mi cómplice y mi segunda mamá.

A mi abuelo Miguel, que sé que desde el cielo me acompaña en cada paso y celebra cada triunfo.

A todos los niños y niñas de Nicaragua, futuro de nuestro país, e inspiración para el presente estudio.

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios por haberme permitido llegar a este punto y por darme tantos regalos en el camino.

Agradezco a mi papá por siempre confiar en mí, por sus cuidados, los apuros y sus regaños, por hacerme reír hasta llorar y por ser mi ejemplo a seguir. A mi mamá por estar siempre para mí cuando la necesito y por permitirme disfrutar y aprender de cada paso a su lado.

Agradezco a mis abuelos por sus enseñanzas y sus mimos infinitos.

A Gamaliel, el gran amor de mi vida, agradezco la oportunidad de trabajar y aprender a tu lado, pero sobre todo, agradezco tanto amor y paciencia.

A la Dra. Maríangeles Pérez, por su decidido apoyo en esta investigación.

A todos los padres y madres de familia que voluntariamente accedieron a que sus hijos (as) participaran en este estudio.

## Opinión del tutor

El dengue es una enfermedad compleja que afecta no sólo a la población nicaragüense, sino al mundo entero. Esta enfermedad puede manifestarse desde cuadros febriles indiferenciados, hasta cuadros graves con resultados muchas veces letales. Ante la falta de una vacuna para el tratamiento específico de esta enfermedad, los médicos clínicos desempeñan un rol de vital importancia en la prevención de desenlaces fatales de esta enfermedad. Los signos de alarma en el dengue nacen de una discusión polémica, en donde un grupo de expertos llegan a un consenso, pero sin evidencia estadística cuantitativa que muestren la efectividad de dichos signos.

La presente tesis de investigación: “**Determinación de la utilidad de los Signos de alarma en la prevención de choque por Dengue en pediatría: Un estudio prospectivo hospitalario. 2005 - 2012**”, realizada por la **Br. Regina Elizabeth Pérez Muñoz**, posee un adecuado diseño metodológico para evaluar, de la manera más objetiva posible, la importancia en la detección y reconocimiento de los signos de alarma en el paciente con dengue. En esta investigación se logra mostrar que reconocer o identificar los signos de alarma en los pacientes con dengue previene o disminuye en gran medida el desarrollo de choque por dengue, una de las manifestaciones de gravedad más frecuentes en esta patología. Con estos resultados se respalda, a través de métodos estadísticos, los conocimientos que aquel grupo de expertos compartió con el mundo hace 6 años.

Finalmente deseo felicitar a la Br. Regina Pérez por su interés, tiempo y dedicación para llevar a cabo esta investigación. Agradezco también su aporte a la comunidad científica y al país mismo, al abordar un tema que ha sido de gran impacto en la salud pública.

**Dra. Mariangeles Pérez**

## Resumen

Se realizó un estudio de cohorte con el objetivo de evaluar la utilidad de los signos de alarma en la prevención de choque por dengue. El estudio se realizó a través del análisis de datos de un estudio prospectivo clínico de dengue llevado a cabo en el Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera". El periodo estudiado fue del 2005 al 2012.

Se incluyeron un total de 812 pacientes de ambos sexos, con edades de 6 meses a 14 años de edad, en quienes se confirmó el diagnóstico de dengue a través de pruebas de laboratorio (PCR-RT en tiempo real, serología de sueros pareados, aislamiento viral). Se estudió la frecuencia de los signos de alarma y su asociación con el choque por dengue.

El sexo en la población estudiada tuvo una distribución casi equitativa (50.9% masculino) y la mediana de edad de 8.7 años. El 51.1% de estos pacientes ya había enfermado de dengue al menos una vez antes de su ingreso a este estudio. Un 35.3% fue clasificado como dengue grave y el serotipo predominante fue el Denv3 (50.4%). Los signos de alarma más frecuentes fueron el dolor abdominal (62.4%), el aumento de hematocrito con disminución de plaquetas (43.2%) y la acumulación de líquidos (34.5%). En el grupo de pacientes en los que se identificó al menos un signo de alarma tuvieron 58% más probabilidad de no presentar choque en comparación con el grupo de pacientes a los que no se les detectaron signos de alarma (RR 0.42, IC95% 0.34 – 0.52) y se observó que a medida que se identifican más signos de alarma en un paciente, menor es la proporción de casos con choque por dengue (chi cuadrada de tendencia,  $p = 0.0000$ ).

Los resultados de esta investigación sugieren que el reconocimiento de los signos de alarma juega un papel de gran importancia en el manejo y abordaje de los pacientes con dengue. Es necesario continuar y ofrecer programas de educación continua en esta nueva clasificación de gravedad por dengue en los diferentes niveles de atención, así como asegurar en las unidades de salud los medios necesarios (humanos y materiales) para el correcto triage de los pacientes.

<b>Índice</b>	<b>Pág.</b>
Dedicatoria.....	i
Agradecimientos.....	ii
Opinión del tutor.....	iii
Resumen.....	iv
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
3. Justificación.....	6
4. Hipótesis.....	7
5. Objetivos.....	8
6. Marco teórico.....	9
6.1. Epidemiología del dengue.....	9
6.2. Generalidades de dengue.....	10
6.3. Clasificación de gravedad del dengue.....	10
6.4. Fases del dengue.....	15
7. Material y métodos.....	21
7.1. Tipo de estudio.....	21
7.2. Población, lugar y período de estudio.....	21
7.3. Muestra.....	21
7.4. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.....	21
Criterios de inclusión:.....	21
7.5. Exposición, eventos a estudio y tiempo de seguimiento:.....	22
7.6. Fuente de información, recolección y procesamiento.....	22
7.7. Listado de variables:.....	25
7.8. Plan de análisis:.....	25
7.9. Operacionalización de variables.....	26
7.10. Consideraciones éticas.....	27
8. Resultados:.....	28
8.1. Generalidades.....	28
8.2. Signos de alarma y choque en pacientes con dengue.....	29
8.3. Asociación de signos de alarma y choque por dengue.....	30
8.4. Utilidad de los signos de alarma en la prevención de choque por dengue.....	31
9. Discusión.....	34

10.	Conclusiones. ....	38
11.	Recomendaciones. ....	39
12.	Referencias ....	40
13.	Anexos ....	43

## 1. Introducción

El dengue es la infección viral de más rápida propagación en el mundo transmitida por los mosquitos y es en los países asiáticos donde se reporta la mayor carga de la enfermedad (1, 2). A pesar de esto, el continente americano ha notado un aumento en su incidencia en las últimas 3 décadas, convirtiéndose en un grave problema de salud pública (3). Nicaragua no ha sido la excepción, presentando epidemias de dengue reciente desde el año 2008 hasta la actualidad e incluso con reporte de casos fatales (4).

El dengue es una enfermedad dinámica que se caracteriza por una fase febril, una fase crítica y una fase de convalecencia. Teniendo esto en cuenta, en el año 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó nuevas normas de atención para los pacientes con dengue, donde incluye una nueva clasificación de esta enfermedad: dengue no grave (dengue sin signos de alarma y dengue con signos de alarma) y dengue grave. Los pacientes no graves pueden evolucionar a gravedad, pero es en el grupo de pacientes con signos de alarma donde la probabilidad es mucho mayor para presentar gravedad. Es por esto que el reconocimiento de signos de alarma por parte del médico tratante es de vital importancia (2). Estudios realizados han mostrado que ninguno de los 7 signos de alarma son altamente sensibles para el pronóstico de los casos de dengue hemorrágico (FHD) o de dengue grave, pero estas evidencias, hasta el momento, han sido en adultos (5). Aun no existe una evaluación en pacientes pediátricos en Nicaragua sobre la utilidad de estos signos para pronosticar y prevenir la gravedad por dengue.

En la presente investigación se determina la utilidad de los signos de alarma para prevenir el choque por dengue en pacientes pediátricos. Esto se hace a través de una descripción y análisis de la frecuencia, comportamiento y asociación de los signos de alarma con la gravedad por dengue con datos obtenidos de un estudio de cohorte hospitalaria pediátrica.

## 2. Antecedentes

Guzmán et al en 1999 en un estudio realizado en Cuba, encontró que los signos de alarma más frecuentes en los pacientes con dengue fueron; vómitos (100%) dolor abdominal (83.3%), hepatomegalia (66.6%), ascitis (91.6%), hemoconcentración (91.6%), trombocitopenia (83.3%) y manifestaciones de sangrado (100%). Este estudio también describe que los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue (FHD) que fallecieron, manifestaron signos de alarma en el segundo o tercer día de la enfermedad y los más frecuentes fueron vómitos persistentes y dolor abdominal, presentes 2 a 3 días durante la enfermedad (6).

Agarwal et al en un estudio realizado en la India y publicado en 1999, encontró que de los 17 pacientes con FHD grado IV (Síndrome de Choque por Dengue, SCD) el signo más frecuente de alarma era hipotensión súbita, manifestado en el 47% de los pacientes. Dentro de los signos de alarma incluidos en las guías de dengue de la OMS publicadas en el 2009, la presencia de vómitos persistentes se encontró en el 23% y el dolor abdominal en el 18% de los pacientes (7).

En el año 2005 Carlos, CC et al publicó un estudio realizado en Filipinas sobre las diferencias clínicas y hematológicas entre dengue y dengue hemorrágico en niños encontrando que una tercera parte de los casos con FHD presentaron inquietud, epistaxis y dolor abdominal al momento de su llegada al hospital y que estos signos estaban asociados a FHD de manera significativa ( $p$  menor de 0.05) (8).

Rigau-Perez et al en el año 2006 publicó un estudio sobre mortalidad por dengue en Puerto Rico y observó que al menos uno de los 7 signos de alarma ocurrieron en el 48% de los pacientes y que usualmente se presentaron el mismo día que se dió el deterioro clínico del paciente. Dolor abdominal grave se observó en el 26% de los pacientes y la presencia de vómitos persistentes en el 13%. También describió la presencia de estado alterado de la conciencia como un signo de alarma asociado a muerte en los pacientes con dengue, pero al igual que los signos de alarma descritos previamente (dolor abdominal grave y vómitos persistentes), éste ocurría al menos en la mitad de los casos el mismo día del evento grave (9).

Un estudio realizado en Nicaragua en el 2007, Colbert et al demostró que el engrosamiento de la pared vesicular (signo de acumulación clínica de líquido) posee un alto valor pronóstico para dengue grave (dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue). Un engrosamiento de la pared vesicular de 3-5 mm en los días 3 - 4 de la

enfermedad tienen una sensibilidad del 80% y una especificidad entre el 62.8% y 86.0% para predecir fiebre hemorrágica por dengue y que a los días 5-6 de la enfermedad estos mismo valores de grosor de la pared vesicular tienen una sensibilidad entre 87.5% - 100% con una especificidad entre 52.6% - 86.8% para predecir esta misma condición en los pacientes con dengue (10).

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Brasil con 181 niños, por Giraldo et al investigaron la asociación entre los signos de alarma propuestos por la OMS en las guías revisadas de dengue del año 2009 y el dengue grave. Se encontró que los signos de alarma asociados a dengue grave fueron dolor abdominal (OR 2.63, IC95% 1.06 – 6.53) y letargia (OR 3.40, IC95% 1.45 – 7.99) (11).

Thomas, L. et al realizó en el año 2010 un estudio en Francia sobre factores predictivos de manifestaciones graves en dengue en una población de adultos a través de un estudio de cohorte. Los investigadores hicieron un análisis de sensibilidad y especificidad de los signos de alarma al momento de la llegada del paciente al hospital para predecir gravedad. Los valores de sensibilidad y especificidad para los signos de alarma fueron; dolor abdominal 62.6% y 52.7%, tos 37.6% y 77.3% y diarrea con 65.9% y 74.4%. Se encontró que aquellos pacientes con fuga plasmática, trombocitopenia severa (plaquetas menor de 20 000 por mm<sup>3</sup>) y hepatitis aguda tenían una mayor tasa de mortalidad en comparación con los pacientes que no mostraban estas alteraciones (12).

En un estudio multicéntrico realizado en el año 2011 en países de Asia y Latinoamérica, incluyendo Nicaragua, Alexander, N. *et al* encontró que la presencia de dolor abdominal, sensibilidad abdominal, letargia, sangrado de mucosas y disminución en el número de plaquetas dentro del 4to. al 7mo. día de la enfermedad, estaban asociados a una evolución de los pacientes hacia la condición grave y que estos signos se presentaban 1 día antes de dicha condición de gravedad (13).

Un estudio realizado en Bangkok, Tailandia por Kalayanarooj, S. (año 2011) en 274 niños confirmados para dengue y 24 niños con otra enfermedad febril sobre la aplicabilidad clínica de la clasificación tradicional de dengue y la clasificación revisada, mostró que al menos uno de los 7 signos de alarma fue encontrado en el 50% de los casos con otras enfermedades febriles, en el 53.3% en pacientes clasificados como dengue clásico o fiebre del dengue (FD), en el 83% - 100% de los casos con FHD en sus cuatro grados (FHD grado I – IV). La presencia de dolor abdominal o sensibilidad

abdominal fue infrecuente en los casos que no eran dengue (15%), mientras que en los casos con fiebre del dengue (FD), se presentó en un 29.5% y en los casos de FHD se presentó entre el 45.8% y el 73.7%. La presencia de vómitos persistente fue observado en el 40.9% de los casos que no eran dengue, en el 33.3% de los casos con FD y entre el 50% y el 63.3% de los casos con FHD. La acumulación clínica de líquidos no fue observada en pacientes con otra enfermedad febril, fue infrecuente en los pacientes con FD (8%), y se observó entre el 20% y el 61.5% entre los pacientes con FHD. El sangrado de mucosas fue encontrado en el 4.5%, 16.6%, 17% - 100% de los casos con otra enfermedad febril, FD y FHD respectivamente. La presencia de letargia fue del 9.1%, 2.5% y del 4.4% - 100% en los casos con otra enfermedad febril, FD y FHD respectivamente. Finalmente el último signo de alarma estudiado fue hepatomegalia mayor de 2cm, la cual fue observada en el 4.8% de los casos con otra enfermedad febril y en el 1.9% de FD, y del 8.9% hasta el 66.7% de los casos con FHD. Basados en estos resultados Kalayanarooj, S. sugiere que la presencia de estos signos de alarma están frecuentemente presentes también en los pacientes que no tienen dengue y en casos que no son graves (FD). Menciona que el uso de los signos de alarma requiere una prueba diagnóstica de dengue y que en caso contrario estos signos de alarma saturan hasta 2 veces más los hospitales con pacientes (14).

Thein et al en el año 2013 publicó un estudio sobre la utilidad y limitaciones de los signos de alarma para la gravedad en pacientes adultos con dengue. Los autores encontraron que ninguno de los signos de alarma fue altamente sensible para predecir fiebre hemorrágica por dengue (FHD) o dengue grave (DG). De los 298 pacientes con FHD, 124 presentaron signos de alarma, y de los 248 pacientes con DG, 65 presentaron dichos signos de alarma. La mediana de tiempo de los signos de alarma previa a la condición de gravedad fue de 2 días. Los signos de alarma más frecuentes fueron: letargia (46%), dolor abdominal (31%) y aumento de hematocrito con descenso de plaquetas (23%). Este estudio también mostró que estos signos de alarma a pesar de no presentarse en todos los casos con FHD y DG, tampoco se presentaron siempre antes de la gravedad, sino que en la mitad de los casos fue ya con la condición grave. El signo de alarma con mayor sensibilidad para predecir FHD fue el sangrado de mucosas (42%) y los signos con mayor especificidad fueron vómitos persistentes (93%), hepatomegalia (99%), aumento de hematocrito con disminución de plaquetas (92%), acumulación clínica de líquidos (98%) y sangrado de mucosas (88%). Letargia fue el signo de alarma más sensible para el pronóstico de DG en un 34% de casos. La

especificidad de vómitos persistentes, hepatomegalia, aumento de hematocrito con disminución de plaquetas, acumulación clínica de líquidos fue mayor del 90% (5).

### **3. Justificación**

El dengue es una de las enfermedades virales con mayor impacto en la salud pública en el mundo. Nicaragua no es la excepción a este problema, los años 2008 al 2013 (exceptuando el 2011) fueron años epidémicos, representando un alto costo económico y de recursos humanos para el sistema nacional de salud, pero el mayor impacto lo sufren las familias que han vivido la tragedia del fallecimiento de un ser querido. Esta enfermedad es muy dinámica, puede ir desde lo asintomático hasta cuadros clínicos graves e incluso la muerte. En el año 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó unas nuevas normas de atención para esta enfermedad, donde propone la presencia de signos de alarma que pueden ayudar a identificar el grupo de pacientes que tiene mayor posibilidad de progresar a una condición grave. Sin embargo, aún se presentan situaciones con desenlaces fatales.

La nueva clasificación de casos de dengue de la OMS es usada en el Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera" desde el año 2009, pero aún no existe un estudio nacional que describa en detalle el comportamiento de los signos de alarma. Los estudios mostrados previamente sugieren que los signos de alarma no siempre predicen la gravedad del paciente y que en muchas ocasiones están presentes cuando el paciente ya está en una condición grave.

Ante la falta de una vacuna para esta patología, el correcto y oportuno abordaje clínico de la enfermedad se vuelve de vital importancia. Reconocer los signos de alarma en un paciente con dengue permite al médico intervenir tempranamente con la finalidad de evitar complicaciones graves, tales como el choque por dengue. Por el contrario, la falta de reconocimiento de signos de alarma en los pacientes con dengue empeora el pronóstico de los pacientes, sumado a aquél grupo de paciente que sin presentar signos de alarma pueden evolucionar a un estado de gravedad. Esta investigación describe y analiza la frecuencia de los signos de alarma, su comportamiento en cuanto al tiempo de aparición durante la evolución natural de la enfermedad y su asociación con la gravedad de la misma. Los resultados obtenidos brindarán a los médicos tratantes una mejor comprensión de la enfermedad y herramientas para brindar una atención más oportuna de esta patología, con la finalidad de reducir la probabilidad de eventos graves y mortalidad de esta enfermedad, que aunque es baja, es de gran impacto en el núcleo familiar.

#### 4. Hipótesis

Pregunta de investigación:

**¿El reconocimiento de los signos de alarma puede ayudar a prevenir el desarrollo de choque por dengue?**

Para dar respuesta a la pregunta de investigación realizada se ha planteado la siguiente hipótesis:

Hipótesis alternativa:

**Los pacientes a quienes se les detecta signos de alarma tienen menor probabilidad de desarrollar choque por dengue en comparación con aquellos pacientes en quienes no se detectan signos de alarma.**

Hipótesis nula:

**Los pacientes a quienes se les detecta signos de alarma de gravedad tienen igual probabilidad de desarrollar choque por dengue en comparación con aquellos pacientes a quienes no se les detectan signos de alarma de gravedad.**

## **5. Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar la utilidad de los signos de alarma para la prevención de choque por dengue en pacientes pediátricos que acuden al Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera" en el período 2005 – 2012.

### **Objetivos específicos**

1. Describir a la población de estudio en cuanto a sexo, edad, clasificación de gravedad de dengue, serotipo de dengue y respuesta inmune.
2. Describir la frecuencia de los signos de alarma en los pacientes con dengue según su condición de gravedad.
3. Determinar el tiempo de aparición de los signos de alarma en los pacientes con dengue.
4. Asociar los signos de alarma con el desarrollo de choque por dengue en la población de estudio.

## 6. Marco teórico

### 6.1. Epidemiología del dengue

El dengue es la enfermedad viral, transmitida por mosquito, más ampliamente distribuida en el mundo. En los últimos 50 años, la incidencia ha aumentado 30 veces incrementando su expansión geográfica a nuevos países y, en la década presente, ha migrado de zonas urbanas a zonas rurales. Un estimado de 50 millones de infecciones por dengue ocurren cada año y aproximadamente 2.5 billones de personas viven en países con zonas endémicas de dengue (15).

**Dengue en las Américas.** La interrupción en la transmisión del dengue en muchas de las regiones de la Organización Mundial de la Salud fue el resultado de campañas de erradicación del *Aedes aegypti*, principalmente durante los años de 1960 y a inicios de los 1970. Sin embargo, las medidas de control y vigilancia no fueron sostenidas y hubo reinfección subsecuente del mosquito, seguida por epidemias en el Caribe, Centro y Sur América (15). Desde entonces la fiebre del dengue se ha expandido con epidemias cíclicas que ocurren cada 3 a 5 años. La mayor epidemia ocurrió en el año 2013 con más de 2.3 millones de casos reportados (16).

En los últimos 5 años (2010-2014), 51 países y territorios de las Américas han notificado un total de 7.4 millones de casos de dengue. El número de casos de dengue grave en el mismo período fue de 155,104 y el total de muertes por dengue fue de 4,726. Brasil, Venezuela, Colombia y México aportan entre el 70 y 80% del dengue en el continente (16).

**Dengue en Nicaragua.** Entre el 2010 y 2014, se notificaron en Nicaragua un total de 161,252 casos del dengue, con 309 casos grave y 29 muertes por esta enfermedad. Hasta la semana epidemiológica número 12 del 2015, se han reportado 7,328 casos de dengue, pero sin la presencia de casos graves ni muertes por esta enfermedad. Actualmente los cuatro serotipos del dengue circulan de manera simultánea en el país, situación que aumenta el riesgo de epidemias y casos graves de la enfermedad (16).

## 6.2. Generalidades de dengue

Tradicionalmente se definía al dengue cómo 2 entidades distintas; fiebre del dengue y fiebre hemorrágica del dengue que cuando presentaba alteración hemodinámica se le llamaba Síndrome de choque por dengue. La **Fiebre del Dengue (FD)** es un síndrome agudo febril, benigno, que se produce por varios virus transmitidos por dípteros hematófagos, y caracterizado por fiebre bifásica, mialgias y/o artralgias, erupción cutánea, leucopenia y linfadenopatía (17, 18). La **Fiebre Hemorrágica del Dengue (FHD)** es una enfermedad febril que se caracteriza por hemoconcentración, anomalías de la hemostasia, y en casos más graves, por un **Síndrome de Choque (SCD)** con pérdidas de proteínas (17).

Actualmente la OMS define al dengue como una sola entidad, quitando la diferencia entre fiebre del dengue y dengue hemorrágico. El dengue es una enfermedad sistémica y dinámica. Presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves. Existen al menos cuatro tipos antigénicos distintos del virus del dengue, todos ellos miembros de la familia *Flaviviridae* (18). Los serotipos conocidos son el 1, 2, 3 y 4 (19, 20).

## 6.3. Clasificación de gravedad del dengue

**Clasificación tradicional de gravedad del dengue.** Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) el dengue se puede clasificar en: fiebre del dengue (FD) y dengue hemorrágico (FHD) con sus cuatro grados de gravedad, considerando los grados III y IV cómo síndrome de choque por dengue (SCD) (15).

Se habla de un probable **caso de dengue** ante la presencia de una enfermedad febril aguda (menor de 7 días de evolución) acompañada de 2 ó más de los siguientes síntomas o signos (15):

- Dolor de cabeza.
- Dolor retro orbital.
- Mialgia.
- Artralgia.
- Rash.
- Manifestaciones hemorrágicas.
- Leucopenia.

- Soporte serológico.
- Ocurrencia del caso en el mismo lugar y tiempo que otros casos confirmados de dengue.

En la definición de un caso de **dengue hemorrágico** deben de estar presentes todos los siguientes **cuatro criterios (15)**:

1. Fiebre o historia de fiebre de 2 a 7 días de evolución, ocasionalmente bifásica.
2. Manifestaciones hemorrágicas, con la evidencia de al menos una de las siguientes:
  - a. Una prueba de torniquete positiva.
  - b. Presencia de petequias, equimosis o púrpura.
  - c. Sangrado de mucosas, tracto gastrointestinal u otro sitio.
3. Trombocitopenia (menor o igual a 100,000 células por mm<sup>3</sup>).
4. Evidencia de fuga plasmática debido a incremento de la permeabilidad vascular, manifestada por al menos una de las siguientes:
  - a. Aumento en el hematocrito igual o mayor del 20% por encima del promedio para edad, sexo y población.
  - b. Una caída en el hematocrito igual o mayor al 20% de la línea de base posterior a tratamiento de reemplazo de volumen.
  - c. Signos de fuga plasmática tales como derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia.

La definición para el **síndrome de choque por dengue** incluye la presencia de los cuatros criterios arriba mencionados más la evidencia de falla circulatoria, manifestada por (15):

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

O manifestado por:

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

## Grados de gravedad del dengue hemorrágico

El dengue hemorrágico se puede dividir o clasificar en cuatro grados de gravedad (grados III y IV son los considerados como síndrome de choque por dengue) (15):

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

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

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

*Grado IV:* choque profundo con presión de pulso indetectable.

## Nueva clasificación actualizada de gravedad del dengue (2)

Se ha postulado una **nueva clasificación de gravedad**: Dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave.

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

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

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

**Dolor o sensibilidad abdominal:** no se asocia con la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue, ni a presuntas erosiones de la

mucosa gástrica, tal como se demostró durante la primera epidemia de dengue en la región de las Américas, ocurrida en Cuba en 1981.

La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo asociado a una relativa gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal (21). Esto se ha confirmado parcialmente mediante estudios de ultrasonido realizados en niños indonesios con choque por dengue, de los cuales, en 77% se observaron “masas” líquidas perirrenales y pararenales, las cuales no se presentaron en los niños sin choque (22). Además, el engrosamiento súbito de la pared de la vesícula biliar por extravasación de plasma, puede producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, lo cual algunos han considerado erróneamente como colecistitis alitiásica.

La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa (Profesor J. Bellassai, anatomía patológica. Universidad de Asunción, Paraguay), lo cual provoca dolor abdominal de cualquier localización. Este dolor puede ser tan intenso como para simular cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico o infarto intestinal) (23).

**Vómitos persistentes:** tres o más episodios en una hora, o cinco o más en seis horas. Impiden una adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad (24).

**Acumulación clínica de líquido:** puede manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta clínicamente, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico. Si hay compromiso hemodinámico se clasifica como dengue grave.

**Sangrado activo de mucosas:** puede presentarse en encías, nariz, vaginal, aparato digestivo (hematemesis, melena) o riñón (hematuria).

**Letargia o irritabilidad:** puede presentarse inquietud (irritabilidad) o somnolencia (letargo), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15.

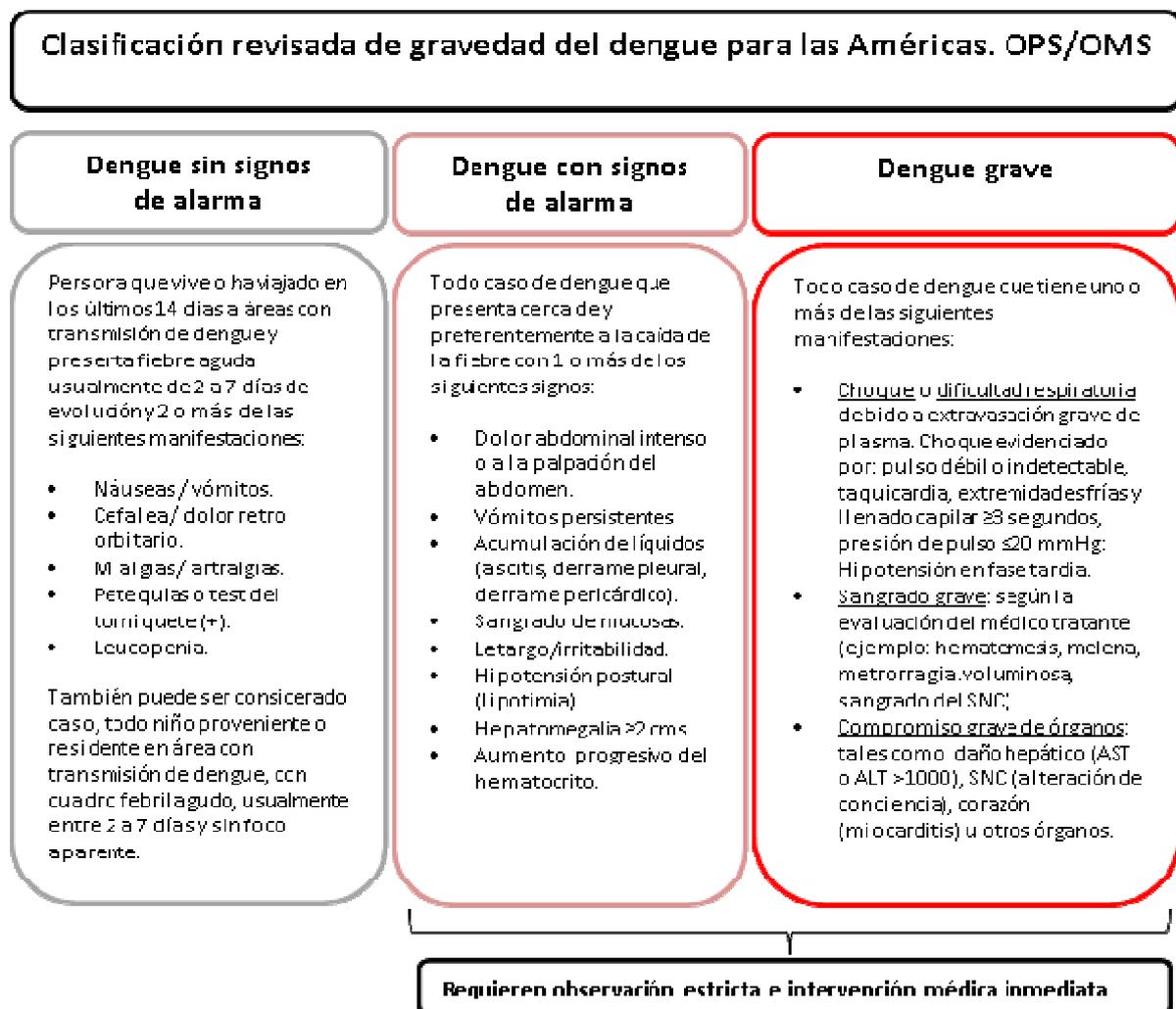
**Hepatomegalia:** el borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal.

**Incremento del hematocrito concurrente con el rápido descenso de las plaquetas,** al menos en dos mediciones durante el tiempo de seguimiento del paciente.

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

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

Figura 1. Nueva clasificación propuesta para grave del Dengue (2).



## 6.4. Fases del dengue

**1. Fase Febril.** El paciente típicamente desarrolla fiebre alta de manera súbita que va desde los 38° centígrados. Esta fase febril aguda usualmente dura entre 2 a 7 días y a menudo es acompañada de rubor facial, eritema en piel, dolor de cuerpo, mialgia, artralgia y cefalea. Algunos pacientes pueden presentar inflamación de garganta, inyección faríngea e inyección conjuntival. La presencia de anorexia, náuseas o vómitos también es común. Puede ser difícil diferenciar clínicamente el dengue de otra enfermedad febril en esta fase. Una prueba de torniquete positiva en esta fase incrementa la posibilidad de dengue. Las manifestaciones clínicas de esta fase no distinguen los casos graves de los no graves. La monitorización de signos de alarma y de otros parámetros clínicos es crucial para reconocer la progresión hacia la fase crítica.

Manifestaciones hemorrágicas leves como petequias y sangrado de mucosas (nariz o encías) pueden ser vistas en esta fase. Hemorragias masivas vaginales (en mujeres en edad fértil) y sangrado gastrointestinal también puede ocurrir durante esta fase, pero no es muy común. El hígado con frecuencia está aumentado de tamaño y sensible. Las alteraciones iniciales en la biometría hemática completa se presentan por un progresivo descenso de los leucocitos, lo que debe alertar al clínico a una alta probabilidad de dengue.

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

Una progresiva leucopenia seguida por un rápido descenso del conteo plaquetario usualmente precede a la fuga plasmática. En este punto, los pacientes sin un incremento en la permeabilidad capilar mejorarán, mientras que aquellos con incremento en la permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida o fuga del volumen plasmático. La presencia de derrame pleural y de ascitis puede ser clínicamente detectable dependiendo del grado de fuga y del volumen de la terapia de líquidos intravenosos, es aquí donde la radiografía de tórax y el ultrasonido abdominal pueden ser útiles herramientas diagnósticas. El grado de incremento de hematocrito por encima de la línea de base o valor normal a menudo refleja la gravedad de la fuga plasmática.

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

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

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

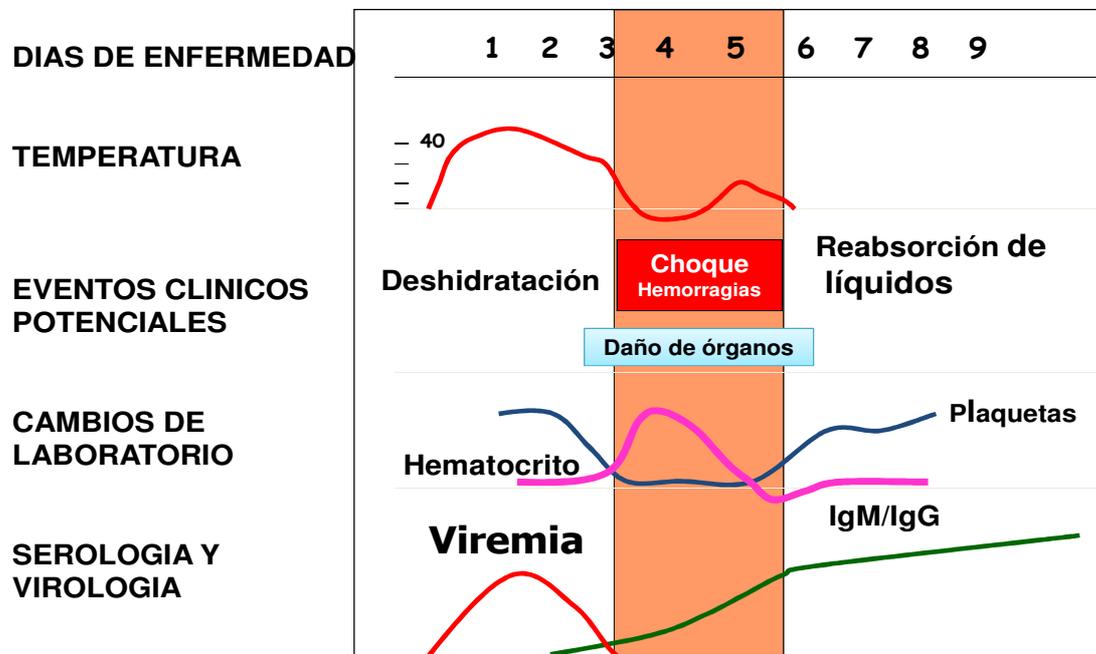
**3. Fase de recuperación o convalecencia.** Si el paciente sobrevive 24-48 horas de la fase crítica sucede una gradual reabsorción de los líquidos del espacio extravascular en las siguientes 48 -72 horas. El estado general del paciente mejora, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, el estatus hemodinámico se estabiliza y la diuresis vuelve a la normalidad. Algunos pacientes pueden presentar un rash de islas blancas en mar rojo. Algunos experimentan un prurito generalizado. Bradicardia y cambios electrocardiográficos son comunes en esta fase.

El hematocrito se estabiliza o puede estar un poco bajo de lo normal debido al efecto de dilución por la reabsorción de fluidos. El conteo de leucocitos usualmente comienza a incrementarse inmediatamente después de la defervescencia, pero la recuperación del conteo plaquetario ocurre después que el de los leucocitos.

La dificultad respiratoria debido a un derrame pleural masivo o ascitis ocurrirá en cualquier momento si los fluidos intravenosos fueron administrados excesivamente. Durante la fase crítica y/o la fase de recuperación o convalecencia, la terapia intravenosa excesiva está asociada con edema pulmonar o falla cardíaca congestiva.

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

Figura 2. Curso de la enfermedad del dengue (Adaptado de Yip WCL et al 1980).



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

**Dengue grave.** La clasificación del dengue grave está definida por la presencia de uno o más de los siguientes criterios: fuga de plasma (que conlleva a choque o que produce dificultad respiratoria), sangrado grave y/o daño/falla importante de órganos. A medida que la permeabilidad vascular progresa, la hipovolemia empeora y produce choque. Normalmente esto se produce entre 4to. y 5to. día (rango de 3er. a 7mo día) de la enfermedad y es precedido por signos de alarma. Durante la etapa inicial del choque, mecanismos compensatorios que mantienen normal el valor de la presión arterial sistólica también producen taquicardia y vasoconstricción periférica lo que reduce la

perfusión a nivel de piel, resultando de esta manera la presencia de frialdad distal y retraso en el llenado capilar. Durante esta etapa solamente la presión diastólica tiende a subir (acercándose más al valor de la sistólica) y la presión del pulso se estrecha a medida que aumenta la resistencia vascular periférica. Los pacientes con choque a menudo permanecen conscientes y lúcidos. La inexperiencia del clínico puede medir una presión sistólica normal y mal juzgar el estado crítico del paciente. Finalmente hay una descompensación y ambas presiones (sistólica y diastólica) desaparecen de manera abrupta. El choque hipotensivo prolongado y la hipoxia pueden conllevar a una falla multiorgánica y a un curso clínico extremadamente difícil.

Se considera que un paciente tiene choque si la presión de pulso (ejemplo: la diferencia de presión entre la sistólica y diastólica) es menor o igual a 20mm Hg en niños o si tiene signos de mala perfusión capilar (frialdad distal, retraso del llenado capilar o pulso rápido y débil).

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

Puede presentarse insuficiencia hepática aguda, miocarditis, encefalitis o insuficiencia renal incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Este compromiso serio de órganos es por sí solo criterio de dengue grave. La manifestación clínica es semejante a la de la afectación de estos órganos cuando se produce por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis grave por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia (signo que no es frecuente en la enfermedad dengue), así como aumento de diez veces o más de las enzimas hepáticas, trastornos de la coagulación (particularmente prolongación del tiempo de protrombina) y manifestaciones neurológicas (25, 26). La miocarditis por dengue se expresa principalmente por alteraciones del ritmo cardiaco (taquiarritmias y bradiarritmias), inversión de la onda T y del segmento ST con disfunción ventricular. Las enzimas cardiacas se pueden encontrar elevadas (27). El compromiso grave del sistema nervioso central se manifiesta principalmente por convulsiones y trastornos de la conciencia (28, 29). Sin

embargo, la mayoría de las muertes por dengue ocurren en pacientes con choque profundo, la situación se complica debido a sobrecarga de líquidos.

Abordaje hemodinámico. Proceso continuo de cambios hemodinámicos (2).

Parámetros	Circulación estable	Choque compensado	Choque hipotensivo
<b>Estado de conciencia</b>	Claro y lúcido	Claro y lúcido (el choque puede pasar desapercibido si no se examina al paciente)	Cambio del estado mental (inquietud)
<b>Tiempo de llenado capilar</b>	Menor de 2 segundos	Prolongado (mayor de 2 segundos)	Muy prolongado, piel moteada
<b>Extremidades</b>	Cálidas y rosadas	Frialdad periférica	Frías y sudorosas
<b>Pulso periférico</b>	Fuerte	Débil, filiforme	Débil o ausente
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Normal para edad	Taquicardia	Taquicardia grave. Bradicardia en choque tardío
<b>Presión arterial</b>	Normal para edad. Presión de pulso normal para edad.	Presión sistólica normal pero con presión diastólica aumentando produciendo estrechamiento de la presión. Hipotensión postural	Estrechamiento de presión de pulso (<20mmHg). Hipotensión* Presión arterial irrecuperable
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Normal para la edad	Taquipnea	Acidosis metabólica, hiperpnea, respiración de Kussmaul

\*Hipotensión se define como: presión arterial sistólica <90mmHg o promedio de presión arterial <70mmHg en adultos o un descenso de la presión arterial sistólica >40mmHg ó <2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad. En niños hasta 10 años de edad, el 5to percentil para la presión sistólica arterial puede ser determinada por la fórmula:  $70 + (\text{edad en años} \times 2)$  mmHg.

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

- Evidencia de fuga plasmática:
  - Un alto o progresivo aumento del hematocrito.
  - Derrame pleural o ascitis.

- Compromiso circulatorio o choque (taquicardia, extremidades frías y sudorosas, llenado capilar mayor de 3 segundos, pulso débil o indetectable, pinzamiento o presión arterial irrecuperable).
- Hemorragia significativa.
- Alteración de la conciencia (letargia, inquietud, coma, convulsiones).
- Manifestaciones gastrointestinales graves (vómitos persistentes, dolor abdominal en incremento o intenso, ictericia).
- Falla orgánica grave (falla hepática aguda, falla renal aguda, encefalopatía o encefalitis u otra inusual manifestación, cardiomiopatía).

## **7. Material y métodos**

### **7.1. Tipo de estudio**

Estudio observacional analítico de cohorte.

### **7.2. Población, lugar y período de estudio**

Se estudiaron un total de 812 pacientes con diagnóstico de dengue confirmados por laboratorio ingresados al “Estudio hospitalario de clasificación, manejo y diagnóstico de casos de dengue en Nicaragua” realizado en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera”. Este hospital está ubicado en el barrio La Fuente, en la ciudad de Managua, capital de Nicaragua. Es un hospital escuela de referencia nacional, tiene un total de 246 camas censables. Entre las diferentes especialidades que ofrece, cuenta con el servicio de Infectología, el cual tiene un área de hospitalización, con un total de 30 camas y un área de consulta externa. Dicho servicio es atendido por dos médicos pediatras infectólogos y un pediatra con experiencia en el manejo clínico del dengue. El periodo de estudio fue de agosto 2005 a Octubre 2012.

### **7.3. Muestra**

La muestra es igual al Universo. Se trabajó con el total de pacientes obtenidos de la base de datos del estudio clínico de dengue.

### **7.4. Criterios de inclusión y exclusión del estudio**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos.
- Con edades de 6 meses a 14 años.
- Pacientes con diagnóstico de dengue confirmado a través de pruebas de laboratorio.

#### **Criterios de exclusión**

- Se excluyeron aquellos pacientes que abandonaron el estudio clínico de dengue.
- Pacientes sin suficiente información clínica de su enfermedad para su correcta clasificación de gravedad.
- Pacientes con peso menor de 8.3 kg.

## **7.5. Exposición, eventos a estudio y tiempo de seguimiento**

Un paciente *expuesto* fue aquél que presentó al menos un signo de alarma. Un paciente *no expuesto* fue aquél que no presentó signo de alarma, o que lo presentó durante o posterior a la presencia del evento en estudio. El *evento en estudio* fue la aparición o desarrollo de choque (compensado o hipotensivo) según los criterios de la OMS. Se estudiaron cada uno de los 7 signos de alarma y la aparición de choque. El tiempo de seguimiento para cada exposición y evento a estudio fue por 8 días, contando como primer día de enfermedad el día de inicio de fiebre. Si cualquiera de los signos de alarma o el choque apareció después de los 8 días de la evolución de la enfermedad, se consideró como ausencia de signos de alarma y/o choque en esta investigación. Se decidió un tiempo de seguimiento de 8 días porque la aparición de cualquier signo de alarma o choque posterior a ese tiempo no puede considerarse como asociados al dengue.

## **7.6. Fuente de información, recolección y procesamiento**

La fuente de información fue secundaria, obtenida de la base de datos del “Estudio hospitalario de clasificación, manejo y diagnóstico de casos de dengue en Nicaragua”. A través de una consulta generada en Microsoft Access 2007 se extrajeron las variables de interés para este estudio.

***Estudio Hospitalario prospectivo de clasificación, manejo y diagnóstico de casos de dengue en Nicaragua (Estudio clínico de dengue).*** Desde el año 2005 se lleva a cabo en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera” un estudio sobre dengue en el que se recopila información clínica, manejo y tratamiento de los pacientes con cuadro clínico de dengue. Es invitado a participar todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso de dengue entre las edades de 6 meses y los 14 años con un peso no menor de 8.3 kg. Una vez que al paciente y al tutor se le explica el estudio y acepta participar se le pide al tutor legal del paciente firmar un consentimiento informado y se solicita también un asentimiento verbal a los niños mayores de 5 años y un asentimiento escrito a los niños mayores de 12 años. Una vez cumplidos los requisitos de enrolamiento se inicia el proceso de recolección de información del paciente. Cada paciente ingresado al estudio es historiado y examinado exhaustivamente por un médico pediatra Infectólogo durante el tiempo que permanece hospitalizado o en su cita en la consulta externa en caso de manejo ambulatorio. Toda la información recolectada (datos generales, historia clínica, evolución diaria del paciente, datos de laboratorio y

resumen de alta) es supervisada por un segundo médico pediatra y luego monitoreada por un oficial de control de calidad. Luego el expediente es llevado a digitación, donde es ingresado a una base de datos de Access a través de doble entrada de datos y posteriormente se hace un chequeo de las bases de datos para corregir probables errores de digitación. A todo paciente del estudio se le toman al menos 3 muestras de sangre en su etapa aguda (primeros 6 días de la enfermedad) y una muestra en la etapa de convalecencia (14 días después del inicio de la enfermedad). A través de estas muestras se realiza el diagnóstico del dengue ya sea por uno de los siguientes métodos: aislamiento viral, PCR en tiempo real para dengue, serología (sueros pareados). La detección de la respuesta inmune se realiza a través de la titulación de anticuerpos de la muestra aguda y de la muestra convaleciente. La clasificación de gravedad de los pacientes se hace a través de un algoritmo basado de manera estricta en los criterios de gravedad de OMS. Para cada paciente el algoritmo genera la clasificación tradicional (fiebre del dengue, dengue hemorrágico, síndrome de shock por dengue) y la nueva clasificación (dengue sin datos de alarma, dengue con datos de alarma y dengue grave).

***Diagnóstico de casos de dengue.*** La confirmación o diagnóstico de casos de dengue se realizó a través de pruebas de laboratorio. A cada paciente se le realizaron las siguientes pruebas o técnicas de laboratorio:

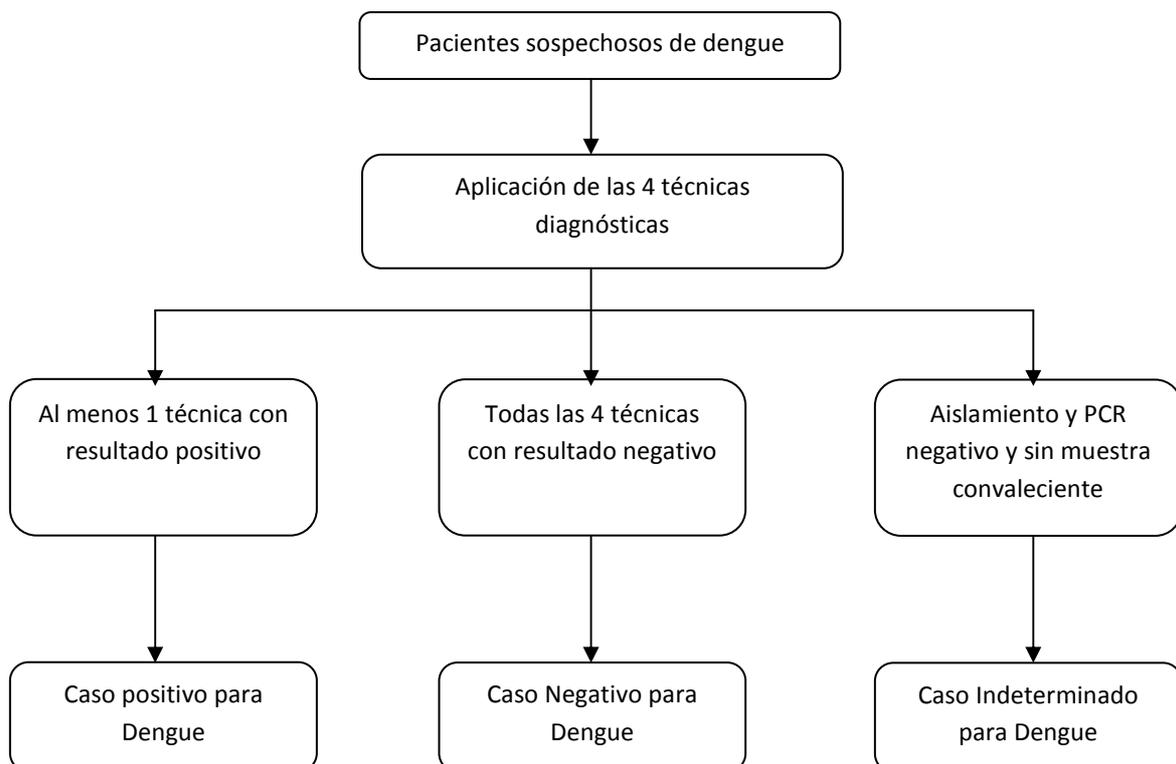
- Aislamiento del virus del dengue.
- Detección de ARN del virus del dengue a través de PCR en tiempo real.
- Seroconversión de IgM específica para Denv detectado por MAC-ELISA en muestras pareadas (aguda y convaleciente).
- Elevación o incremento de 4 veces o más de los títulos de anticuerpo de una muestra convaleciente en comparación a la muestra aguda a través inhibición de ELISA.

Para considerar positivo para dengue a un paciente se debían de obtener el resultado de cada una de las pruebas, si al menos en una de ellas el resultado era positivo entonces se consideró como caso positivo para dengue. Un caso negativo fue aquél en donde cada una de las pruebas dió resultado negativo. Un caso indeterminado fue aquél en donde el resultado por aislamiento viral y detección de ARN del virus del dengue a través del PCR en tiempo real dió como resultado negativo, pero no se pudo

obtener una muestra en la fase de convalecencia de la enfermedad para realizar pruebas de serología en sueros pareados.

**Respuesta Inmune:** La determinación de la respuesta primaria o secundaria se hizo a través de los niveles de títulos de anticuerpos para dengue en muestras pareadas. Se consideró una *respuesta inmune primaria* cuando los valores de anticuerpos en la muestra tomada en la fase aguda de la enfermedad (primeros 6 días de la enfermedad) eran menores a 10 o cuando los valores de anticuerpos eran menores de 2,560 en la muestra tomada en la fase convaleciente de la enfermedad. Se consideró una respuesta inmune secundaria cuando los valores de anticuerpos eran de 10 ó más en las muestras tomadas en la fase aguda de la enfermedad o valores de anticuerpos iguales o mayores de 2,560 en las muestras tomadas en la fase convaleciente de la enfermedad. Esto se realizó a través de la técnica de inhibición de ELISA.

Diagrama de Algoritmo diagnóstico.



## 7.7. Listado de variables

1. Sexo.
2. Edad.
3. Clasificación tradicional de gravedad de dengue según OMS.
4. Clasificación revisada de gravedad de dengue según OMS.
5. Serotipo de dengue.
6. Respuesta inmune de dengue.
7. Dolor abdominal o sensibilidad abdominal.
8. Vómitos persistentes.
9. Acumulación clínica de líquidos.
10. Sangrado de mucosas.
11. Hepatomegalia mayor de 2cm.
12. Letargia o irritabilidad.
13. Aumento de hematocrito concomitante con la disminución de plaquetas.
14. Choque por dengue.

## 7.8. Plan de análisis

**Descripción.** Las variables de tipo cualitativa se expresan a través de frecuencias simples (relativas y absolutas) y las variables de tipo cuantitativas se expresan a través de medidas de tendencia central (promedio o mediana) con sus respectivas medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), dependiendo de la distribución de los datos (normal o no normal). La distribución de normalidad se estableció a través de la prueba de Shapiro-Wilk. Un valor de p igual o mayor de 0.05 fue considerado como distribución normal.

**Análisis.** Las asociaciones entre los signos de alarma y la condición de gravedad se establecieron a través de la prueba de chi cuadrado o de la prueba exacta de Fisher (esta última solamente si en uno de los grupos de comparación la frecuencia esperada fue menor de 10).

La evaluación de los signos de alarma se realizó a través de dos maneras:

**1)** La estimación del riesgo. En este caso se consideró como exposición la presencia de cualquier signo de alarma antes de choque. El riesgo relativo fue reportado con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

2) El segundo método fue mediante la evolución clínica de los pacientes según el número o cantidad de signos de alarma presentados. Se estimó una prueba de tendencia (chi cuadrada de tendencias) para asociar la cantidad de signos de alarma y la proporción de pacientes que evolucionaron a choque por dengue.

Se trabajó con un nivel de confianza del 95% y con un poder estadístico de al menos el 80%. Se consideró significancia cuando el valor de p fue menor de 0.05. Todos los datos fueron analizados con el programa estadístico Intercooled Stata versión 9.0 (StataCorp LP, College Station, Texas).

### 7.9. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Indicador	Valor / escala
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Base de datos	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el momento de inicio del estudio.	Base de datos	Número en años
Clasificación tradicional de gravedad	Grados de gravedad basado en criterios de OMS según el cuadro clínico y datos de laboratorio del paciente en el transcurso de la enfermedad.	Base de datos	FD FHD SCD
Clasificación revisada de gravedad	Grado de gravedad basados en criterios propuesto por OMS según las manifestaciones clínicas y de laboratorio del paciente en el transcurso de la enfermedad.	Base de datos	Sin datos de alarma Con datos de alarma Dengue grave
Serotipo de dengue	Tipo de serotipo encontrado en pruebas de laboratorio de cada paciente.	Base de datos	DENV-1 DENV-2 DENV-3 DENV-4
Respuesta inmune de dengue	Valores de títulos de anticuerpo que indican si la infección por dengue ocurre por primera o segunda vez.	Base de datos	Primaria Secundaria indeterminada
Dolor abdominal o sensibilidad abdominal	Dolor en región abdominal referido por el paciente o dolor a la palpación durante el examen físico realizado por el pediatra.	Base de datos	Si No
Vómitos persistentes.	3 vómitos o más en 1 hora, o 5 ó más vómitos en 6 horas.	Base de datos	Si No
Acumulación	Presencia de edema palpebral, en miembros	Base de	Si

clínica de líquidos	inferiores, ascitis, derrame pleural, edema de pared vesicular.	datos	No
Sangrado de mucosas	Manifestado a través de cualquiera de los siguientes: gingivorragia, epistaxis, melena, hematemesis, hematuria, sangrado transvaginal.	Base de datos	Si No
Hepatomegalia mayor de 2cm	Aumento del tamaño del hígado 2cm. por debajo del reborde costal medido por el pediatra durante el examen físico a través de la palpación en la región abdominal	Base de datos	Si No
Letargia o irritabilidad	Alteración del estado de conciencia manifestado a través de la escala de Glasgow (menor de 15) o la escala de Blantyre (menor de 5) en los menores de 5 años	Base de datos	Si No
Aumento de hematocrito con disminución de plaquetas	Disminución del conteo de plaquetas concomitante con el aumento del hematocrito en 2 mediciones diferentes.	Base de datos	Si No
Choque	Presencia de choque compensado o hipotensivo en los primeros 8 días de la enfermedad por dengue	Base de datos	Si No

### 7.10. Consideraciones éticas

La presente tesis es parte del estudio hospitalario prospectivo de la clasificación y manejo de casos de Dengue en Nicaragua, el cual está aprobado por el Comité Institucional de Revisión Ética (CIRE) del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia del Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSa), registrado con el código # NIC-MINSa/CNDR CIRE-09/03/07-008.ver8. El investigador principal del estudio es la Dra. Eva Harris, PhD, profesora asociada de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Berkeley en California, Estados Unidos de América y el coordinador del estudio es el Dr. Ángel Balmaseda, PhD, quién es el Director del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR) del Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSa). El estudio hospitalario prospectivo ha sido financiado por Tropical Diseases Research de la Organización Mundial de la Salud (TDR/OMS). En todo momento se respetó la confidencialidad de los pacientes. La finalidad de esta tesis fue exclusivamente docente y académica. No hubo fines de lucro con esta investigación.

## 8. Resultados

### 8.1. Generalidades

Se estudiaron un total de 812 pacientes confirmados por dengue a través de laboratorio. La población tuvo una distribución casi equitativa entre femeninos (49.1%) y masculinos (50.9%). La edad de los pacientes varió entre los 6 meses de vida y los 14.9 años, con una mediana de 8.7 años (rango intercuartílico RI 5.4 – 11.7). Los grupos etáreos entre 5 a 9 años (40.0%) y 10 a 14 años (38.5%) fueron los más frecuentes. En cuanto a la respuesta inmune, se determinó que un poco más de la mitad de los pacientes (51.5%) tenían una respuesta inmune secundaria, es decir, ya habían tenido dengue al menos una vez en su vida al momento de hacer el estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población en estudio. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2005 – 2012.

N = 812			
Características	Número (%)	Características	Número (%)
<i>Sexo</i>		<i>Clasificación Tradicional</i>	
Femenino	399 (49.1)	Fiebre del dengue	614 (75.6)
Masculino	413 (50.9)	Dengue hemorrágico	149 (18.4)
<i>Edad en años<sup>a</sup></i>		Síndrome de choque por dengue	49 (6.0)
Menor de 1	28 (3.5)	<i>Clasificación revisada</i>	
1 a 4	146 (18.0)	Dengue sin signos de alarma	73 (9.0)
5 a 9	325 (40.0)	Dengue con signos de alarma	452 (55.7)
10 a 14	313 (38.5)	Dengue grave	287 (35.3)
<i>Respuesta inmune</i>		<i>Serotipos</i>	
Primario	360 (44.3)	Denv1	127 (15.6)
Secundario	418 (51.1)	Denv2	163 (20.1)
Indeterminados	34 (4.2)	Denv3	409 (50.4)
		Denv4 & Denv3	1 (0.1)

<sup>a</sup> La edad varió entre 6 meses y 14.9 años, con una mediana de 8.7 años (RI 5.4 a 11.7 años)  
Fuente: Base de datos de estudio clínico de dengue.

En relación a la clasificación de gravedad tradicional del dengue de la OMS/OPS, se encontró que la mayor cantidad de los pacientes fueron dengue o fiebre del dengue (75.6%) y sólo un pequeño grupo fué clasificado como dengue hemorrágico (18.4%) y cómo síndrome de choque por dengue (6.0%). En cambio, al usar la clasificación revisada de gravedad de la OMS/OPS para pacientes con dengue se encontró que el

55.7% de los pacientes presentaba dengue con datos de alarma, un 35.3% dengue grave y únicamente el 9.0% de los pacientes presentaba dengue sin signos de alarma. Se logró identificar el serotipo del virus dengue en el 86.2% (700) de los casos, encontrándose que el Denv3 fue el más frecuente (50.4%), seguido del Denv2 (20.1%) y Denv1 (15.6%). Cabe señalar que se reportó un único caso de coinfección de Denv4 y Denv3 (Tabla 1).

## 8.2. Signos de alarma y choque en pacientes con dengue

**Frecuencia.** El dolor abdominal o sensibilidad abdominal es el signo de alarma más frecuente en los pacientes con dengue (62.4%). El segundo signo de alarma que se observó con más frecuencia fue el aumento de hematocrito concomitante con la disminución rápida de plaquetas, el cual fue encontrado en el 43.2% de los pacientes con dengue. El siguiente signo en frecuencia fue la acumulación clínica de líquidos, el cual se encontró casi en el tercio (34.5%) de los pacientes estudiados. La presencia de hepatomegalia mayor de 2 centímetros fue el siguiente signo en frecuencia, observado en el 20.9% de los pacientes, seguido de la presencia de hemorragia en mucosas (14.9%). Tanto la presencia de vómitos persistentes (5.9%), así como letargia o irritabilidad (3.9%), fueron los signos de alarma menos frecuentes en los pacientes con dengue estudiados. El choque por dengue se presentó en el 27% (221 casos) de los pacientes estudiados (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de signos de alarma presentes en la población de estudio. Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera". 2005 – 2012.

N = 812

<b>Signos de alarma del dengue</b>	<b>Número (%)</b>
Dolor y/o sensibilidad abdominal	507 (62.4)
Vómitos persistentes	48 (5.9)
Acumulación clínica de líquidos	280 (34.5)
Hemorragia de mucosas	121 (14.9)
Letargia y/o irritabilidad	32 (3.9)
Hepatomegalia mayor de 2 centímetros	170 (20.9)
Aumento de hematocrito y disminución de plaquetas	351 (43.2)
Pacientes con choque por dengue	221 (27.2)

Fuente: Base de datos de estudio clínico de dengue.

### 8.3. Asociación de signos de alarma y choque por dengue

Al analizar la presencia de signos de alarma en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, se encontró que a excepción de la presencia de vómitos frecuentes, los restantes seis signos de alarma del dengue (dolor abdominal, acumulación clínica de líquidos, hemorragia de mucosa, letargia/irritabilidad y aumento de hematocrito concomitante con la disminución de plaquetas) fueron más frecuentes ( $p < 0.05$ ) en aquellos casos de dengue con choque comparado con los casos que nunca desarrollaron choque. Cuando se estudió la presencia de los signos de alarma en los casos antes de presentar choque comparado con los casos que no presentaron choque, se encontró una situación totalmente diferente; los signos de alarma eran menos frecuentes en aquellos casos de choque, pero únicamente la acumulación clínica de líquidos y el aumento de hematocrito concomitante fueron significativas ( $p < 0.05$ ). Este análisis también mostró que al menos un signo de alarma estuvo presente en el 91.4% (202) en los pacientes que desarrollaron choque y que en 137 de ellos (62.0%) el signo de alarma se presentó antes de desarrollar este evento de gravedad. Ambos hallazgos fueron significativos ( $p < 0.05$ ) (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de signos de alarma en pacientes sin y con choque por dengue. Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera". 2005 – 2012.

Signos de alarma	Sin choque	Con choque <sup>a</sup>	Antes del choque <sup>b</sup>
	N = 591	N = 221	N = 221
Dolor abdominal	351 (59.4)	156 (70.6) <sup>S</sup>	118 (43.4) <sup>NS</sup>
Vómitos persistentes	32 (5.4)	16 (7.2) <sup>NS</sup>	8 (3.6) <sup>NS</sup>
Acumulación clínica de líquidos	171 (28)	109 (49.3) <sup>S</sup>	36 (16.3) <sup>S</sup>
Hemorragia de mucosas	76 (12.9)	45 (20.4) <sup>S</sup>	22 (10.0) <sup>NS</sup>
Letargia y/o irritabilidad	13 (2.2)	19 (8.6) <sup>S</sup>	7 (3.2) <sup>NS</sup>
Hepatomegalia > 2cms	88 (14.9)	82 (37.1) <sup>S</sup>	35 (15.8) <sup>NS</sup>
Aumento de hematocrito y disminución de plaquetas	241 (40.8)	110 (49.8) <sup>S</sup>	23 (10.4) <sup>S</sup>
Cualquier signo de alarma	508 (86.0)	202 (91.4) <sup>S</sup>	137 (62.0) <sup>S</sup>

<sup>a</sup> Se compara la presencia de signos de alarma de pacientes con choque vs pacientes sin choque.

<sup>b</sup> Se compara la presencia de signos de alarma antes de la ocurrencia de choque vs pacientes sin choque.

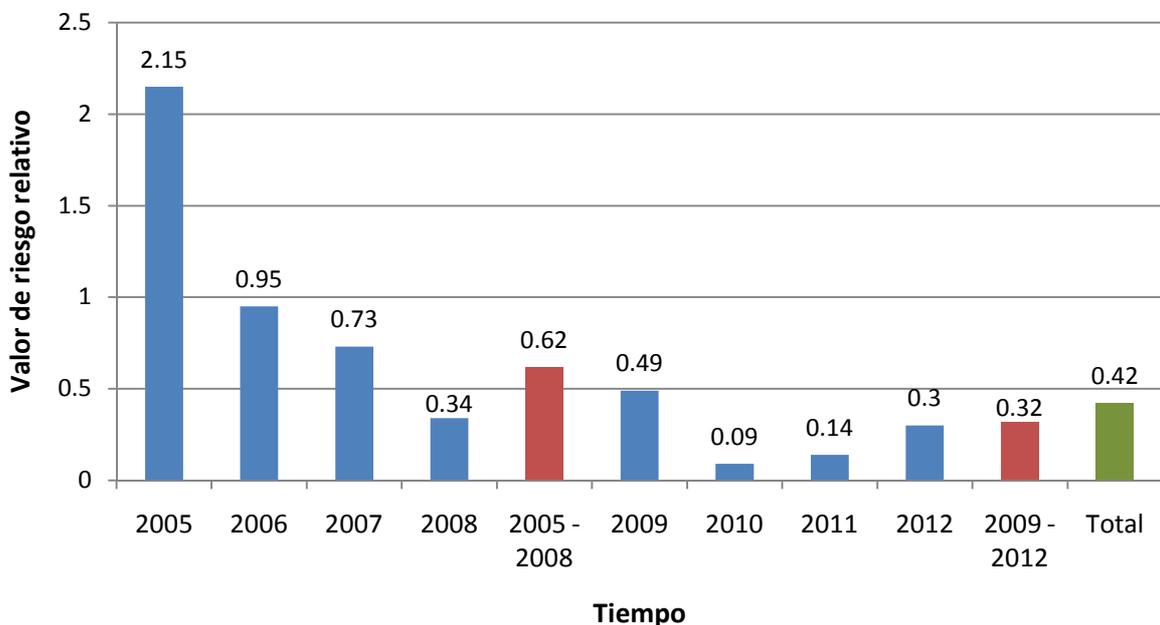
NS = No significativo ( $p$  igual o mayor de 0.05) / S = Significativo ( $p$  menor de 0.05).

Fuente: Base de datos de estudio clínico de dengue.

#### 8.4. Utilidad de los signos de alarma en la prevención de choque por dengue

**Análisis de riesgo (RR).** Basado en el hallazgo que en el 62% de los pacientes que desarrollaron choque tuvieron al menos un signo de alarma previo a su desarrollo y que en gran proporción (86%) de los pacientes sin choque también tuvieron al menos un signo de alarma, se realizó un análisis de riesgo que muestra que la identificación de los signos de alarma en los pacientes con dengue es un factor protector para la prevención del choque por dengue. Se determinó que el grupo de pacientes a quienes se les identificó la presencia de al menos un signo de alarma, tuvieron 58% más probabilidad de no desarrollar choque, comparado con aquellos pacientes en quienes no se les identificaron signos de alarma (RR 0.42, IC95% 0.34 – 0.52). El mismo análisis, pero sólo realizado en el grupo de pacientes entre los años 2005 a 2008, mostró 38% más probabilidad de no desarrollar choque (RR 0.62, IC95% 0.41 – 0.92). En cambio, este mismo resultado en el grupo de pacientes entre los años 2009 a 2012 fue del 68% (RR 0.32, IC95% 0.24 – 0.43). Este análisis determinó que posterior al año 2008, el valor de los signos de alarma en la prevención del choque por dengue ha aumentado (Figura 1).

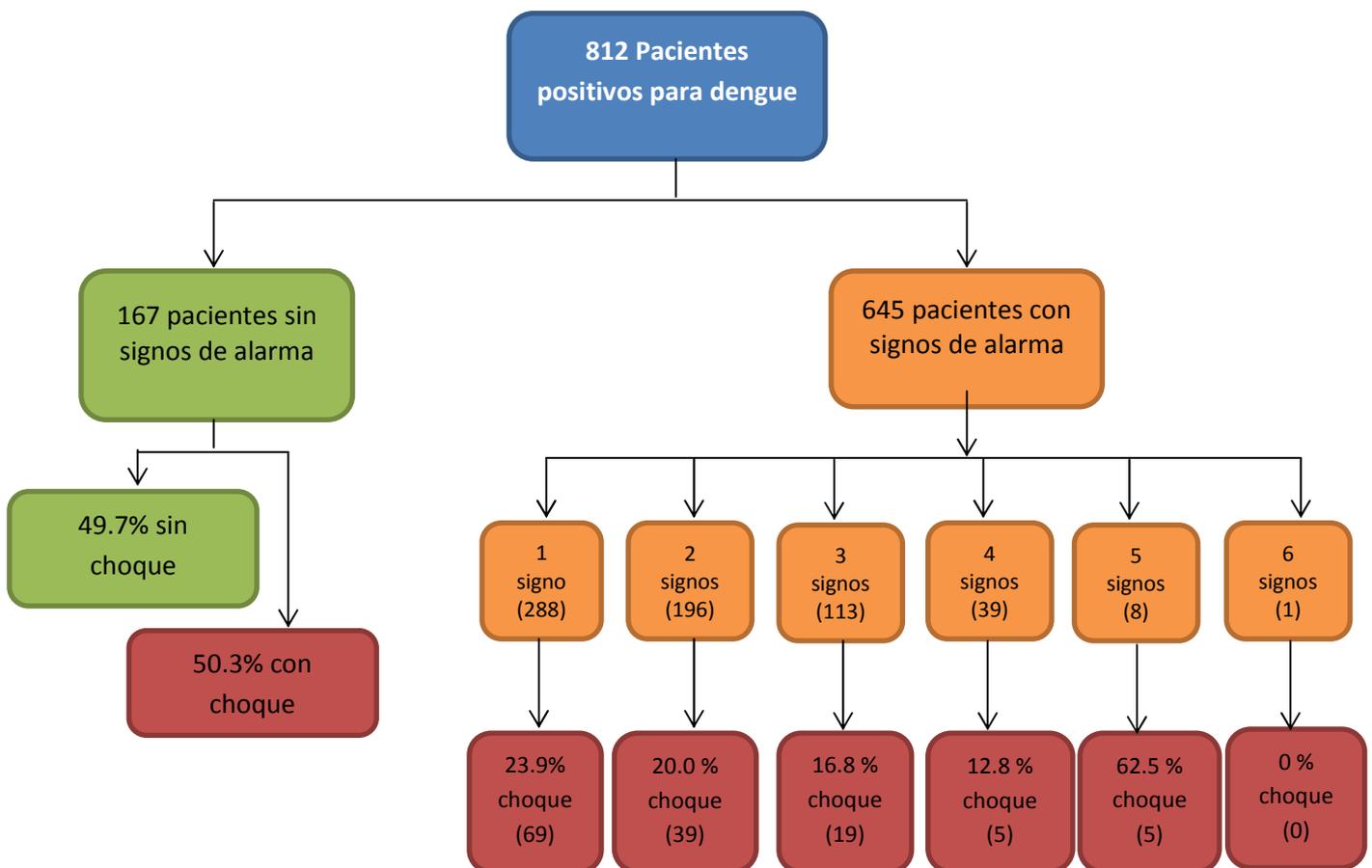
Figura 1. Riesgo relativo para choque por dengue según la presencia de al menos un signo de alarma según año de estudio. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2005 – 2012.



Fuente: Base de datos de estudio clínico de dengue.

**Evolución clínica de los pacientes.** De los 812 pacientes estudiados, 167 no presentaron o no se les identificó ningún signo de alarma (20.6%). De este grupo de paciente sin signos de alarma, la mitad de ellos (50.3%) evolucionó a choque. Del grupo de pacientes que presentó o que se le identificó al menos 1 de los signos de alarma (645 pacientes, 79.4%), 137 evolucionaron a choque por dengue, es decir, un 21% de los pacientes con signos de alarma evolucionaron a una forma grave de la enfermedad por dengue. Un total de 288 pacientes tuvieron presente o identificado sólo un signo de alarma, de ellos 24.0% evolucionaron a choque. De los pacientes con dos signos de alarma (196 casos), 20.0% evolucionaron a choque. Un total de 113 pacientes presentaron 3 signos de alarma y de ellos el 16.8% progresaron a choque. De los 39 pacientes con cuatro signos de alarma, el 12.8% desarrollaron choque por dengue. La cantidad de pacientes con cinco signos de alarma presentes o identificados fue baja (8 casos), en este grupo cinco pacientes evolucionaron a choque y únicamente un paciente presentó seis signos de alarma pero no evolucionó a choque (Figura 2).

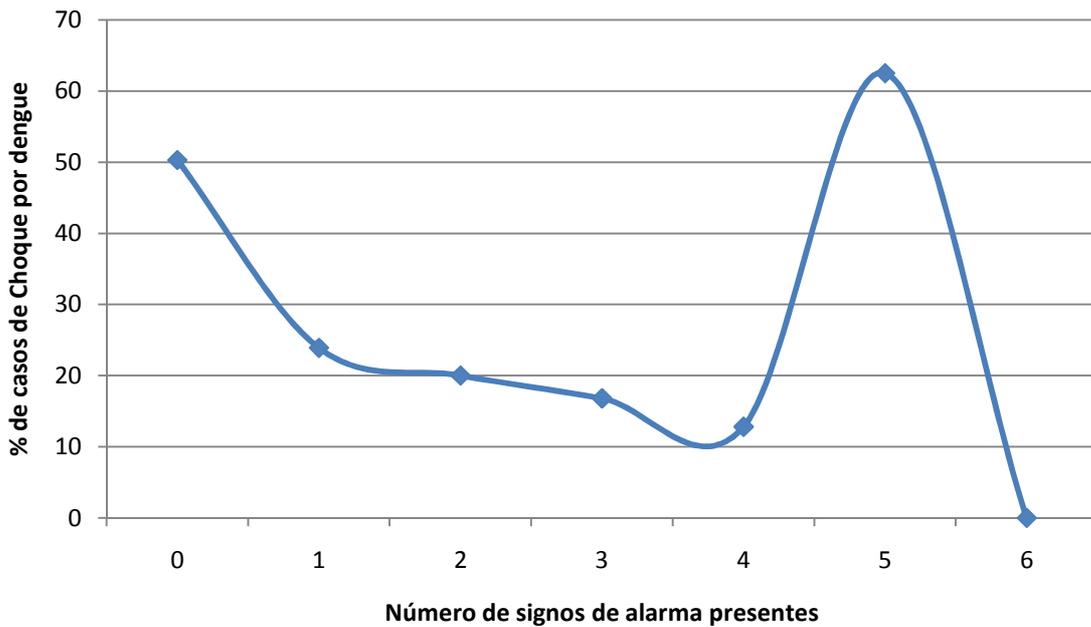
Figura 2. Evolución clínica de los pacientes en estudios según la identificación o reconocimiento de signos de alarma. Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera". 2005 – 2012.



Fuente: Base de datos de estudio clínico de dengue.

Se encontró una asociación significativa entre la proporción de casos de choque por dengue y el número de signos de alarma; entre mayor era cantidad de signos de alarma identificados o presentes en el paciente, menor fue la proporción de casos graves (chi cuadrada de tendencia  $p = 0.0000$ ) (Figura 3).

Figura 3. Análisis de tendencia entre el número de signos de alarma presentes o identificados y la proporción de casos con choque por dengue en población de estudio. Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera". 2005 – 2012.



Fuente: Base de datos de estudio clínico de dengue.

## 9. Discusión

Este es el primer estudio realizado en Nicaragua que evalúa la utilidad de los signos de alarma para la prevención de choque por dengue en pacientes pediátricos. Entre los hallazgos principales se muestra que los pacientes a quienes se les detecta la presencia de cualquier signo de alarma tienen mayor probabilidad de no desarrollar choque (RR 0.42, IC95% 0.34 – 0.52) en comparación con aquellos pacientes a quienes no se les identifica un signo de alarma. Además de eso se encontró que entre mayor es el número de signos de alarma detectados, menor es la probabilidad que ocurra choque por dengue (chi cuadrada de tendencia 33.64,  $p < 0.001$ ). Esto evidencia que a los pacientes que se les detectan signos de alarma tempranamente, tienen un seguimiento más estricto, y por ende, disminuye la posibilidad de evolucionar al choque. La principal fortaleza de esta investigación es su abordaje cuantitativo con datos obtenidos de un estudio hospitalario prospectivo en pacientes hospitalizados y ambulatorios confirmados para dengue a través de pruebas de laboratorio.

El dolor abdominal y/o sensibilidad abdominal al tacto resultó ser el signo de alarma más frecuente en los pacientes estudiados. Este signo de alarma se ha descrito en la bibliografía y estudios previos, como uno de los principales y el más frecuente asociado a un cuadro grave de dengue, ya sea utilizando la clasificación tradicional (Dengue hemorrágico o síndrome de choque por dengue) o la clasificación revisada (Dengue grave) (5, 6, 8, 9, 14). Se sabe que este signo es originado por la fuga capilar hacia cavidad abdominal, lo que produce una irritación del plexo nervioso, lo que da origen al dolor y/o sensibilidad abdominal en los pacientes con dengue (30). Uno de los primeros estudios en encontrar hallazgos similares fue el realizado por Guzmán et al en 1999 (6), quién reportó que el dolor abdominal y vómitos persistentes fueron los signos de alarmas más frecuentes antes del desarrollo de dengue hemorrágico, pero en una población de adultos. Otros estudios muestran también que este signo es frecuente en los pacientes con dengue, principalmente en aquellos casos que desarrollan formas graves de la enfermedad (5, 9). La alta frecuencia de este signo en los pacientes con dengue no se explica únicamente por ser parte de la evolución natural de la enfermedad, sino que, al ser la combinación de un signo (sensibilidad) y síntoma (dolor) aumenta la probabilidad de ser detectado o reconocido por los médicos y referido por los mismos pacientes.

El aumento de hematocrito concomitante con la disminución rápida de plaquetas fue el segundo signo más frecuente en esta investigación. El presente estudio coincide con un similar resultado encontrado por Thein et al en 2013, quien reporta este signo como el segundo en frecuencia durante toda la evolución de la enfermedad y que es uno de los primeros signos que se presenta durante el dengue (5). Otros estudios realizados previamente no describen este signo de alarma en sus análisis, probablemente por los diseños de esas investigaciones incluyen recolección de datos de manera retrospectiva, limitando el hallazgo de este signo de alarma. El diseño de esta investigación (cohorte) permitió reconocer o identificar este signo, el cual sólo se puede lograr en 2 mediciones seguidas en un mismo paciente.

El tercer signo de alarma en frecuencia fue la acumulación clínica de líquidos. La frecuencia de este signo se explica por el principal evento fisiopatológico del dengue: la fuga plasmática (12). Guzmán et al encontró que la presencia de ascitis en los pacientes con dengue se reflejaba en el 91.6% de los casos (6), en cambio Thein et al en su estudio reflejó que este signo era infrecuente (1%) (5). La detección de la acumulación clínica de líquidos en los pacientes con dengue varía según los medios utilizados (rayos x, ultrasonido, examen físico). En la presente investigación, se garantiza la realización de ultrasonido al menos en 3 ocasiones distintas independientemente del estado clínico del paciente con el fin de encontrar este tipo de hallazgos (ascitis, engrosamiento de pared vesicular, derrame pleural).

El momento de la identificación o detección de los signos de alarma juega un papel fundamental en la interpretación de su utilidad para prevenir complicaciones en el dengue. Esta investigación mostró que todos los signos de alarma fueron más frecuentes en los pacientes que desarrollaron choque por dengue en comparación con los pacientes que nunca presentaron choque, este hallazgo podría llevar a la interpretación que los signos de alarma desempeñan un rol de riesgo. Sin embargo cuando se controla la temporalidad y se estudia únicamente los signos de alarma antes de la aparición de choque, se observan dos cosas: una disminución de la frecuencia en los signos de alarma y que ya no existe diferencia significativa individual (por cada signo de alarma) cuando se compara con el grupo de pacientes que no desarrollan choque. Esto indica que los signos de alarma están asociados a la gravedad de la enfermedad, es decir, sirven para caracterizar un cuadro grave de dengue. Estos hallazgos están claramente respaldados por lo encontrado por Thein et al, quién también muestra una

clara diferencia en la frecuencia de los signos de alarma antes de choque y durante o después del mismo (5).

No es objeto de esta investigación estudiar cada uno de los signos de alarma como un hallazgo “aislado” que sea asociado a la presencia de choque por dengue. Estudiar los signos de alarma de esta manera podría llevar a conclusiones erróneas. Thein et al muestra que el estudio individual de los signos de alarmas poseen un valor de sensibilidad para la predicción de dengue grave muy bajo (0% al 34%), pero este valor aumenta considerablemente (96%) cuando se estudia al menos la presencia de uno de los signos de alarma para la predicción de gravedad (5). Esta tesis muestra que la presencia de al menos 1 signo de alarma estuvo presente en más de la mitad de los pacientes que desarrollaron choque por dengue y que estos signos desempeñan una función protectora para el desarrollo de choque por dengue (RR 0.42, IC95% 0.34 – 0.52). La explicación a este hallazgo radica en que una vez que el paciente acude a una unidad de salud y es clasificado como un caso con signos de alarma se inicia un abordaje de manejo con terapia de líquidos intravenosos para reponer la fuga de plasma a terceros espacios que ocurre en el dengue. Esta intervención previene la hipovolemia en el dengue y por consiguiente disminuye el riesgo que el paciente desarrolle choque por dengue. No obstante, esta investigación también mostró que entre el período 2005 a 2008 (previo a la implementación de la nueva clasificación del dengue, en 2009), los signos de alarma también mostraron un valor protector contra gravedad (RR 0.62, IC95% 0.41 – 0.92). Los signos de alarma del dengue tomaron su nombre oficial en la clasificación de la OMS del año 2009, pero su reconocimiento durante la evolución natural de la enfermedad se conoce con anterioridad. Uno de los primeros estudios en describir estos signos de “alarma” en pacientes con dengue fue hecho por Guzman et al, quien en una publicación en 1999, mostró que el 58% de pacientes con dengue hemorrágico manifestaron signos de alarma en el segundo y tercer día de fiebre, siendo el dolor abdominal y vómitos persistentes los más frecuentes. Es solamente a partir del año 2009 que se oficializa, a través de la publicación de las normas de atención de pacientes con dengue de la OMS, la clasificación de dengue con signos de alarma estableciendo de esta manera un abordaje estandarizado. Por esta razón los signos de alarma muestran un papel protector en el periodo 2005 a 2008, pero su valor protector aumenta a partir del 2009 (RR 0.32, IC95% 0.24 - 0.43).

La pericia del médico tratante al momento de evaluar al paciente es fundamental para el manejo adecuado. Reconocer el signo de alarma por lo tanto jugará un papel importante en la evolución del paciente. Esta tesis mostró que entre más signos de alarma estén presentes, menor es la proporción con choque por dengue. La explicación a este hallazgo podría ser que entre más signos de alarma estén presentes en el paciente, más posibilidad tiene el médico tratante para identificarlos, asegurando de esta manera un adecuado manejo posterior del paciente. Evidencia publicada, indica que la combinación de cinco signos de alarma es un buen predictor de gravedad en el dengue (31).

Llama la atención el grupo de pacientes sin signos de alarma que evoluciona a choque (la mitad de ellos). Es conocido que pacientes sin signos de alarma pueden evolucionar a formas graves del dengue sin previo aviso, pero no es lo más frecuente (12). Como se mostró, los signos de alarma varían en frecuencia, y es probable que un gran porcentaje de estos casos “sin signos de alarma” presentaran únicamente un signo de alarma y pasaran desapercibidos por el médico tratante.

La principal limitante de este estudio radica en no determinar con exactitud en todos los pacientes en que momento aparecen los signos de alarma. Esto se explica por el hecho que un grupo de pacientes acudían al hospital y al ser valorados se les encontraba o detectaba el signo de alarma, pero no se podía determinar cuánto tiempo antes lo presentaba (ejemplo fuga clínica de líquidos, hepatomegalia, aumento de hematocrito con disminución de plaquetas, etc.). Lo que sí se garantiza en esta investigación es que el signo de alarma y por lo tanto su consiguiente intervención ocurrió antes del desarrollo de choque por dengue.

La duda y el principal cuestionamiento actual de los signos de alarmas radican en que la mayoría de ellos (exceptuando dolor abdominal, letargia y sangrado de mucosas) fueron seleccionados en base a un consenso de expertos y no basados en evidencia estadística (32). Esto ha resultado en el hecho que varios países del continente asiático no acepten la nueva clasificación de gravedad para los pacientes con dengue y sigan utilizando la clasificación tradicional. Con este estudio se muestra que la identificación de los signos de alarma y su adecuada intervención ayudan a prevenir los cuadros de choque por dengue y por consiguiente la disminución de la letalidad por esta enfermedad.

## 10. Conclusiones

- El sexo se distribuyó de manera equitativa en la población estudiada. La edad más afectada fue de los 5 a 14 años. Más de la mitad de los pacientes ya habían presentado dengue al menos una vez en su vida previo a este estudio.
- Casi una cuarta parte de los pacientes fue clasificado como Dengue hemorrágico/síndrome de choque por dengue, pero al usar la nueva clasificación se encontró que un poco más de la tercera parte fue considerado como Dengue Grave. El serotipo predominante fue el Denv3.
- El dolor abdominal y/o sensibilidad abdominal fue el signo de alarma más frecuentemente encontrado (62.4%), seguido del aumento del hematocrito concomitante con la disminución rápida de plaquetas (43.2%) y la acumulación clínica de líquidos (34.5%).
- El 91.4% (202 de 221) de los pacientes con choque por dengue presentaron al menos un signo de alarma durante el transcurso de su enfermedad y en 137 de ellos (62%) el signo de alarma se presentó antes del choque.
- Existe un grupo de pacientes que sin presentar signos de alarma progresan a un estado grave de la enfermedad.
- La identificación de al menos un signo de alarma y su adecuada intervención ayuda a disminuir la probabilidad de desarrollar choque por dengue en pacientes pediátricos. Entre más signos de alarma identificados menor es la proporción de casos con choque por dengue.

## 11. Recomendaciones

- Difundir los resultados de la presente investigación a las Universidades y autoridades docentes del MINSA en sus diferentes niveles (sub directores docentes de unidades de salud, de municipios, de hospitales, de SILAIS) para que sirva como respaldo cuantitativo de la utilidad y eficacia de los signos de alarma en la prevención de choque por dengue.
- Impulsar y reforzar capacitaciones a trabajadores de la salud por parte del MINSA, sobre la utilización de la nueva clasificación del dengue, haciendo énfasis en el reconocimiento de los signos de alarma de la enfermedad.
- Siendo el aumento de hematocrito concomitante con la disminución de plaquetas uno de los signos de alarma más frecuentes, se debe enfatizar en la indicación de biometrías hemáticas en las unidades de salud de atención primaria y secundaria a todo paciente sospechoso de dengue.
- Distribuir entre el personal médico y paramédico, medios educativos impresos y audiovisuales, que fortalezcan el conocimiento de la clasificación actualizada del dengue y sus signos de alarma, para realizar un adecuado triage.
- Siendo la acumulación clínica de líquidos otro de los signos de alarma más frecuentes, garantizar la realización de ultrasonido como parte del protocolo de atención al paciente con dengue en las unidades de salud.
- Asegurar control estricto de la toma de signos vitales de los pacientes diagnosticados con dengue por parte del personal de salud, teniendo en cuenta que hay un grupo de pacientes que sin presentar los signos de alarma, evoluciona a la gravedad.

## 12. Referencias

1. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*. 1988;239(4839):476-81.
2. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Third edition. Geneva: World Health Organization. 2009.
3. San Martin JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solorzano JO, Bouckenoghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(1):128-35.
4. Gutierrez G, Standish K, Narvaez F, Perez MA, Saborio S, Elizondo D, et al. Unusual dengue virus 3 epidemic in Nicaragua, 2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(11):e1394.
5. Thein TL, Gan VC, Lye DC, Yung CF, Leo YS. Utilities and limitations of the World Health Organization 2009 warning signs for adult dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2023.
6. Guzman MG, Alvarez M, Rodriguez R, Rosario D, Vazquez S, Valdés L, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 1999;3(3):130-5.
7. Agarwal R, Kapoor S, Nagar R, Misra A, Tandon R, Mathur A, et al. A clinical study of the patients with dengue hemorrhagic fever during the epidemic of 1996 at Lucknow, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30(4):735-40.
8. Carlos CC, Oishi K, Cinco MT, Mapua CA, Inoue S, Cruz DJ, et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(2):435-40.
9. Rigau-Perez JG, Laufer MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(9):1241-6.
10. Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, Silva S, Silva J, Rocha C, et al. Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(9):850-2.
11. Giraldo D, Sant'Anna C, Perisse AR, March Mde F, Souza AP, Mendes A, et al. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(10):601-3.
12. Thomas L, Brouste Y, Najioullah F, Hochedez P, Hatchuel Y, Moravie V, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol*. 2010;48(2):96-9.
13. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2011;16(8):936-48.

14. Kalayanaroj S. Dengue classification: current WHO vs. the newly suggested classification for better clinical application? *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2011;94 Suppl 3:S74-84.
15. WHO. *Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention, and control*. Geneva: World Health Organization. 1997.
16. Hang VT NN, Trung DT, Tricou V, Yoksan S, Dung NM, Van Ngoc T, Hien, TT FJ, Wills B, Simmons CP. Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(1):360.
17. Feigin RD, Cherry JD. *Dengue y fiebre hemorrágica del Dengue*. Tratado de Infecciones en Pediatría. Vol. 2. Segunda ed: Interamericana McGraw-Hill; 1992. p. 1410-20.
18. Halstead SB. *Dengue/fiebre hemorrágica dengue*. In: Interamericana M-H, editor. *Tratado de Pediatría de Nelson*. I2001. p. 1102-5.
19. DeMadrid AT, Porterfield JS. The Flaviviruses (group B arboviruses): A cross neutralization study. *Gen Virol*. 1974(23):91-6.
20. Halstead SB, Nimmannitya S, Yamarat C, Russell PK. Hemorrhagic fever in Thailand; recent knowledge regarding etiology. *Jpn J Med Sci Biol*. 1967;20 Suppl:96-103.
21. Martinez E. *Dengue*. Rio de Janeiro: Editorial Fio Cruz; 2005.
22. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatric radiology*. 1998;28(1):1-4.
23. Premaratna R, Bailey MS, Ratnasena BG, de Silva HJ. Dengue fever mimicking acute appendicitis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(7):683-5.
24. Binh PT, Matheus S, Huong VT, Deparis X, Marechal V. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J Clin Virol*. 2009;45(4):276-80.
25. Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Poovorawan Y. Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2009;40(1):47-53.
26. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2004;8(2):156-63.
27. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(3):238-42.
28. Kularatne SA, Pathirage MM, Gunasena S. A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;102(10):1053-4.

29. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *Journal of the neurological sciences*. 2008;267(1-2):36-40.
30. Drosten C, Gottig S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, et al. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7):2323-30.
31. Jayaratne S, Atukorale V, Gomes L, Chang T, Wijesinghe T, Fernando S, et al. Evaluation of the WHO revised criteria for classification of clinical disease severity in acute adult dengue infection. *BMC research notes*. 2012;5(1):645.
32. Horstick O, Martinez E, Guzman MG, Martin JLS, Ranzinger SR. WHO Dengue Case Classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathogens and global health*. 2015;109(1):19-25.

## 13. Anexos