

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN – MANAGUA
Facultad de Ciencias Médicas



Tesis para optar Título de Especialista Medicina Interna.

Predictores de gravedad en pacientes con diagnóstico de caso sospechoso de dengue ingresados en el servicio de Medicina Interna y UCI del Hospital SERMESA Masaya, en el periodo comprendido de enero del 2017 a diciembre del 2019

Autor.

Dra. Ericka Auxiliadora Ortega Urbina.

Tutor

Dr. Dexter Roberto Quijano
Especialista Medicina Interna.

Masaya, Nicaragua.
Marzo. 2020

Dedicatoria

A Dios por haberme permitido llegar hasta el final de esta etapa.

A mis padres y hermanos por el deseo de superación y amor que me brindan cada día, que han sido guía en mi vida por el sendero de la verdad, me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter y así poder honrar a mi familia, con los conocimientos adquiridos, brindándoles el fruto de su esfuerzo y sacrificio por ofrecerme un mañana mejor.

Agradecimiento

Agradezco a Dios por darme la vida y salud, que me permitió llegar hasta el final.

Agradezco a mis maestros y compañeros de la carrera que siempre estuvieron en todo momento conmigo, por la paciencia y conocimientos que me han compartido, especialmente al Dr. Dexter Quijano, que me ha acompañado durante los tres años de mi residencia.

Agradezco a la empresa SERMESA, por la oportunidad de poder realizar mis estudios y así, cumplir el sueño de ser especialista.

Opinión del tutor

El presente trabajo es un valioso aporte no solo a la institución de SERMESA sino también literatura médica en nuestro país, sabemos que Nicaragua es un país endémico afectado muy frecuentemente por brotes y epidemias de dengue y que en cada epidemia la enfermedad se ha comportado clínica y epidemiológicamente diferente.

A pesar que los factores y predictores de mal pronóstico se han descrito en la literatura internacional y en las guías de manejo del MINSA hemos observado que no siempre están presentes en cada brote por tanto debemos estar siempre en vigilancia y en estudio constante de esta patología de evolución tan heterogénea para identificar nuevos predictores de mala evolución y pronóstico y así poder incidir en la disminución de las complicaciones y mortalidad de la enfermedad al identificarlos de forma temprana.

Los resultados obtenidos en este trabajo monográfico son inesperados dado que difieren de lo esperado y reportado en la literatura internacional, vimos que los factores de riesgo tradicionales no jugaron un papel relevante o estadísticamente significativos en este brote al menos en los pacientes estudiados, esto solo demuestra como lo había mencionado anteriormente la heterogeneidad en la evolución de dicha enfermedad y por tanto nunca dejar por sentado que lo que hoy consideramos como factor de buen o mal pronóstico en futuros brotes puedan cambiar su comportamiento y ser todo lo contrario.

Estos resultados nos instan a mantener una vigilancia constante de esta enfermedad en cada brote para así poder definir en el momento que se presente cuáles son los factores a tomar en consideración para establecer el pronóstico.

Felicito a la Dra. Ortega por su esfuerzo y entrega durante la realización del trabajo e instó a los futuros médicos y especialistas a continuar con su espíritu investigativo principalmente de las enfermedades altamente prevalentes que afectan nuestro país, como lo es el dengue.

Dr. Dexter Quijano Lesage

Internista

Resumen

Nicaragua es un país endémico de infección por dengue, predominante los subtipos Den 2 y Den 4, que son los más virulentos de la familia flavivirus. Desde el periodo 2017, nos encontramos en alerta, por el incremento de los casos y su mortalidad, en Nicaragua en el año 2016 se registraron 6,624 casos confirmados y 15 fallecidos y en el año 2017 se reportan 2,508 casos confirmados y 2 fallecidos.

Estudios clínicos han identificado algunas condiciones como predictores de mala evolución: los extremos de las edades, comorbilidades, alto índice de masa corporal, variantes genéticas del virus. Se han identificado también algunas señales clínicas de advertencia consideradas como signos de alarma y que preceden la evolución a formas graves de dengue que incluyen; vómitos, dolor abdominal, sangrado de la mucosa, derrame pleural o fuga plasmática, hepatomegalia, signos de shock hipovolémico y rápida disminución del número de plaquetas con un aumento del hematocrito (Hemoconcentración), las cuales deben ser identificadas tempranamente por el médico para prevenir evolucionar a formas graves de la enfermedad.

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, longitudinal, de tipo cohorte para identificar factores predictivos de gravedad en pacientes con sospecha de dengue, se estudiaron 184 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Del total de pacientes estudiados (184) con diagnóstico caso sospechoso de dengue, se encontró que el grupo etario más afectado fue el de 20 a 34 años con el 81 % (149 casos), el sexo predominante fue el femenino con el 51.6 % (95 casos), la comorbilidad más frecuentes fue la hipertensión arterial 5.4% (10 casos), no se presentaron casos de hipoalbuminemia significativa menor de 2.5gr y en relación a la hipocolesterolemia menor de 60mg/dl se presentó un caso en categoría B y un caso en categoría C.

Índice

Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Opinión del tutor	IV
Resumen	V
I. Introducción	7
II. Antecedentes	9
III. Justificación	12
IV. Planteamiento del problema	13
V. Hipótesis	14
VI. Objetivos	15
VII. Marco Referencial.....	16
VIII. Diseño metodológico	34
IX. Resultados	40
X. Discusión de los resultados	43
XI. Conclusiones	47
XII. Recomendaciones	48
XIII. Referencias Bibliográficas	49
XIV. Anexos	51
Anexo 3: Figuras	51
Anexo 2: Glosario.....	52
Anexo 3: Abreviaturas.....	53
XV. Anexo 4: instrumento de recolección de los datos	54
XVI. Anexo 5: Tablas de Resultados	57
XVII. Anexo 6: Gráficos	63

I. Introducción

El dengue constituye un problema de salud mundialmente importante. Es una enfermedad viral transmitida por mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, se presenta súbitamente causando brotes a gran escala cuyas manifestaciones pueden variar desde casos leves hasta casos severos con alta probabilidad de muerte.

Se estima que 3.000 millones de personas viven en zonas donde hay riesgo de contraer dengue y que aproximadamente se dan unos 390 millones de infecciones (96 millones de ellas sintomáticas) y 20,000 muertes por dengue al año. En la Región de las Américas, el dengue representa uno de los principales motivos de consulta médica en las unidades de salud y ante el hecho de que no hay un tratamiento específico para la enfermedad, es necesario contar con guías clínicas que permitan atender correctamente los casos para un manejo adecuado.

Nicaragua es un país endémico de infección por dengue, predominante los subtipos Den 2 y Den 4, que son los más virulentos de la familia de flavivirus. Desde el periodo 2017, nos encontramos en alerta, por el incremento de los casos y mortalidad de este.

En Nicaragua en el año 2016 se registraron 6,624 casos confirmados y 15 fallecidos y en el año 2017 se reportan 2,508 casos confirmados y 2 fallecidos. (MINSA, 2018)

En los casos de gravedad durante el periodo crítico de la enfermedad pueden ocurrir incrementos de la permeabilidad capilar con fuga de plasma que podrían desencadenar choque hipovolémico, insuficiencia orgánica, acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada, hemorragia severa y muerte. Sin tratamiento clínico adecuado la tasa de mortalidad natural puede alcanzar el 20%, dependiendo de la edad, el serotipo y el genotipo del virus.

Estudios clínicos han identificado algunas condiciones como factores de riesgo para mala evolución: extremos de las edades, comorbilidades, alto índice de masa corporal, variantes genéticas del virus. Se han identificado también algunas señales clínicas de advertencia

consideradas como signos de alarma que preceden la evolución a formas graves de dengue que incluyen; vómitos, dolor abdominal, sangrado de la mucosa, derrame pleural o fuga plasmática, hepatomegalia, signos de choque hipovolémico y rápida disminución del número de plaquetas con un aumento del hematocrito (Hemoconcentración), las cuales deben ser identificadas tempranamente por el médico para prevenir evolucionar a formas graves de la enfermedad. (Wong, et al. 2019)

La identificación temprana de factores riesgo para mala evolución del dengue es importante en el tratamiento de la enfermedad, dado que permiten incidir de forma precoz en ellos para evitar complicaciones y muertes.

Por tanto, el presente estudio trata de identificar cuáles de estos predictores de gravedad, descritos en la literatura son los que más inciden en la evolución desfavorable de los pacientes con dengue ingresados en la unidad de salud de SERMESA Masaya para en base a ello dirigir estrategias que permitan la identificación temprana de pacientes con alta probabilidad de complicaciones y modificar su pronóstico.

II. Antecedentes

Internacionales

Villar-Centeno L A, Parra A, García M, Herrán O, Colombia en el 2019 realizaron un estudio con el Objetivo: Evaluar las alteraciones bioquímicas como posibles marcadores predictores de gravedad del dengue. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se seleccionaron al azar 125 casos con dengue grave y 120 controles con dengue no grave para evaluar los niveles séricos de lactato-deshidrogenasa (LDH), creatina cinasa (CK), proteína C reactiva (PCR) y albúmina, en sueros obtenidos en las primeras horas de la enfermedad. Para evaluar el valor diagnóstico de cada biomarcador, se establecieron puntos de corte con una sensibilidad del 90 % en la detección de casos graves. Se observó una asociación entre los niveles de PCR por debajo de 9,8 mg/l (OR=0,04; IC95%=0,02-0,08; p=0,000), de LDH inferiores a 400 U/L (OR=0,49; IC95%=0,24-1,02; p=0,053) y de albúmina menor de 4 mg/dl (OR=3,46; IC95%=1,96-6,12; p=0,000), con la gravedad del dengue. En contraste, los niveles de la CK no mostraron asociación con la gravedad de la enfermedad. Los hallazgos de nuestro estudio sugieren una asociación de los niveles de PCR, LDH y albúmina con la gravedad del dengue. Estas pruebas bioquímicas podrían ser utilizadas como herramientas predictoras del curso clínico de la infección. (Villar, et al. 2019)

Junxiong Pang, en Singapur en el 2017 se realizó estudios de casos y controles donde los pacientes que presentaron cualquier comorbilidad preexistente tenían 1,63 veces mayor (OR: 1,63; IC del 95%: 1,07 a 2,49) riesgo de los pacientes que no presentaban ninguna comorbilidad de evolucionar a dengue grave. Además, los pacientes con dos o más comorbilidades tenían 2,90 veces superior (IC del 95%: 1,66 a 5,07), del riesgo de dengue que pacientes sin comorbilidades existentes. Pacientes con diabetes preexistentes tenían 2,21 veces mayor (OR: 2,21; IC del 95%: 1.10 a 5.2) riesgo de dengue que pacientes sin diabetes. Pacientes con trastornos cardíaco preexistente tenían 4,3 veces más (OR: 4,30; IC del 95%: 1,45-12,78) riesgo de dengue grave que los pacientes sin trastornos cardíacos. (Junxiong, 2017)

En un estudio realizado en Sinaloa, México, según los resultados del análisis multifactorial ajustado por edad, sexo y presencia local de casos de dengue, el vómito persistente fue una de las variables con valor predictivo positivo (OR = 3,04; IC95% = 1,05 a 8,80) de enfermedad de mayor gravedad. Acumulación de líquidos. Suele manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta por métodos clínicos, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie necesariamente a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, pues de presentarse compromiso hemodinámico, se clasificaría el paciente como caso de dengue grave. La presencia de ascitis ha tenido valor predictivo positivo de gravedad de la enfermedad (OR = 22,12; IC95% = 5,00 a 97,87).

Estudio de serie de caso realizado en la población pediátrica en México, los pacientes con dengue no grave tuvieron el primer contacto con los servicios de salud a los 4.6 días después de iniciado el cuadro clínico, mientras que en los pacientes con dengue grave el contacto fue a los 5 días ($p=0.33$). No hubo defunciones por dengue en estos pacientes. Se identificó un conjunto de cuatro signos y síntomas clínicos (fiebre ≥ 39 °C, mialgias, artralgias y dolor abdominal) como predictores de la gravedad del dengue. El 1.7% (1/56) de pacientes con dengue no grave tuvo cuenta plaquetaria de $\leq 50,000$ /mm³; en dengue grave porción fue 32% (25/77) ($p < 0.05$), 28 casos pediátricos de dengue sin signos de alarma, 13% presento choque compensado, de los casos de dengue con signo de alarma fue el 8% choque compensado y el 100% de los casos con diagnóstico de dengue grave presentaron choque. En el día 1 de inicio de enfermedad 37.5% paciente presentaron choque, en el día 2, el 3.25 de los casos presentaron choque, un 12.5% en el tercer día, en el día 4 el 6.25% y en el día 5, el 12.5% de los casos. (Alvarado, et al. 2016)

Nacional

Romero Calderón J M, Altamirano Ramírez, Managua, Nicaragua en el 2018 realizaron un estudio descriptivo de corte transversal que tiene como objetivo identificar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de dengue confirmado, ingresados en el servicio de pediatría del HAN, en el periodo comprendido de enero-diciembre 2013. Se estudiaron 104 pacientes ingresados en la sala de pediatría con el diagnóstico de dengue confirmado de los cuales el 47.1% eran del sexo femenino y el 52.9% masculino,

encontrándose que el grupo de edad con mayor afectación era el de 10-14 años con el 44.2 % de los casos estudiados, seguido de los de 5-9 años con el 27.9% además de ser el 30% del área rural y el 70% del área urbana. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con dengue confirmado fueron fiebre, vomito, dolor abdominal, cefalea y prueba de lazo (+).

Dentro de las manifestaciones hemorrágicas se encontró que la epistaxis fue la manifestación más frecuente con el 60% de los casos del total de los pacientes que presentaron algún sangrado de mucosa, seguido de la gingivorragia y la hematuria macroscópica. El conjunto de exámenes de laboratorio jugó un papel importante en cuanto al comportamiento y abordaje terapéutico de la enfermedad; siendo uno de los más importantes la biometría hemática completa; la cual presento una variación simultanea entre los valores del hematocrito, las plaquetas y los leucocitos de los pacientes ingresados por esta causa. Las alteraciones electrolíticas más importantes fueron la hiponatremia y la hipokalemia, sin encontrarse alteración en los valores de albumina, colesterol y bilirrubinas. De los pacientes ingresados con el diagnostico de dengue el 95.2% no presentó ningún signo de alarma ni datos de gravedad sin embargo se observó que el 4.8% presento alguna complicación. (Romero, et al. 2018)

III. Justificación

El cuadro clínico del dengue puede tener un curso muy variable en relación a su evolución , aunque están descritas tres fases clínicas de la enfermedad se ha observado que dichas fases no siempre se presentan de forma consecutiva, muchas veces los pacientes presentan formas graves de la enfermedad desde los primeros días (estando aún en fase febril) también se ha observado que muchos pacientes con formas graves de dengue no presentaban los factores de riesgo clásicos como predictores de gravedad descritos (Ejemplo; albumina y colesterol normales en formas graves de la enfermedad), por tanto debe considerarse que la enfermedad tiene un curso muy variable y que no siempre están presente los factores de riesgo clásicos considerados como predictores de mal pronóstico.

Es importante identificar estos predictores de mal pronóstico para que una vez detectados en formas tempranas de la enfermedad podamos incidir en su tratamiento y evitar complicaciones, muertes y mayores costos económicos derivados en el tratamiento de complicaciones.

Por tanto, el presente estudio pretende identificar cuáles son los predictores de mala evolución en los casos de dengue tratados en SERMESA Masaya para así dirigir estrategias de detección temprana y tratamiento de los mismos que deriven en disminución de mortalidad y costos económicos de la institución.

IV. Planteamiento del problema

¿Cuáles son los predictores de gravedad en pacientes con diagnóstico de caso Sospechoso de dengue ingresados en el servicio de Medicina Interna y UCI del Hospital SERMESA Masaya, en el periodo comprendido desde enero del 2017 a diciembre del 2019?

V. Hipótesis

Hipótesis Nula

Los predictores clásicos descritos en la literatura para mala evolución del dengue casi siempre están presentes en las formas graves de dengue.

VI. Objetivos

- **Objetivo General**

Identificar los predictores de gravedad en pacientes con diagnóstico de caso sospechoso de dengue ingresado en el servicio de Medicina Interna y UCI del Hospital SERMESA Masaya, en el periodo comprendido de enero del 2017 a diciembre del 2019.

- **Objetivos Específicos.**

1. Caracterización sociodemográfica de los pacientes a estudio.
2. Identificar factores de riesgo relacionados a mala evolución y pronóstico en los pacientes a estudio.
3. Identificar los predictores de gravedad que intervienen a mala evolución y pronóstico en los pacientes a estudio.
4. Establecer asociación causal entre factores de riesgo y predictores de mala evolución con el desarrollo de complicaciones o evolución a formas graves de la enfermedad.

VII. Marco Referencial

El Dengue es causado por un arbovirus, del cual existen cuatro serotipos relacionados y es la virosis humana transmitida por artrópodos más importante. Es una enfermedad infecciosa, sistémica y dinámica, que habitualmente se expresa por el inicio súbito de un síndrome febril, tiene un espectro clínico amplio que incluye formas graves y no graves de manifestaciones clínicas. Tras el período de incubación (4-10 días), la enfermedad comienza abruptamente y se caracteriza por 3 fases: febril, crítica y recuperación. A pesar de que la mayoría de los pacientes cursan con las tres fases, en algunos casos las manifestaciones de dengue grave se presentan al inicio de la enfermedad. (MINSA, 2018) Ver figura N.º 1

El virus patógeno del dengue puede dar lugar a un espectro de infección amplio, que van desde la infección inaparente, subclínica, sintomática leves del dengue, hasta el síndrome de shock, que puede aumentar el riesgo de muerte. (Qinlong Jing & Wang Ming, 2019)

DENV (virus del dengue), pertenece a la familia Flaviviridae género flavivirus, es un virus envuelto esférico (diámetro 40 - 50 nm). Se divide en cuatro serotipos, incluyendo DENV-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4, comparten identidad limitado de aproximadamente el 60% - 70% de su secuencia de aminoácidos. El genoma de DENV es ARN positivo solo, con 11 kb de longitud y contiene un único marco de lectura abierto con 96% de sus nucleótidos que codifican todas las proteínas virales. El genoma se divide en dos regiones, incluyendo el 5' lateral (cuarto) que codifica tres proteínas estructurales [cápside (C), la membrana (M), y la envoltura (E)] y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5). (Qinlong Jing & Wang Ming, 2019), (Ahmed F, Mursalin H, et al, 2010)

La proteína E tiene una función importante en el desarrollo de los anticuerpos y la respuesta inmune protectora, así como en el fenómeno de la inmuno amplificación viral. La proteína NS1 se presenta asociada a la célula infectada en su superficie y en forma extracelular y puede detectarse en los primeros momentos de la infección y marcar la réplica del virus. (Ahmed F, Mursalin H, et al, 2010)

Caso sospechoso de dengue: persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre aguda, normalmente de 2 a 7 días y dos o más de las siguientes manifestaciones: náusea, vómitos, exantema, mialgia, artralgia, cefalea, dolor retro orbitario, petequias o prueba del torniquete positiva, leucopenia. (OMS, 2015)

Caso probable de dengue: también puede ser considerado caso sospechoso todo adulto proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, habitualmente de 2 a 7 días y sin etiología aparente. Todo caso sospechoso de dengue que tiene un resultado positivo de IgM o NS1 o nexa clínico-epidemiológico. Durante los brotes, también se considera caso probable de dengue a aquellos casos notificados que no pudieron ser investigados, pues se considera que todos tienen nexa clínico-epidemiológico. (OMS,2015)

Caso confirmado de dengue: todo caso de dengue confirmado por laboratorio (técnicas moleculares como RT-PCR, convencional, RT-PCR en tiempo real u otras, aislamiento viral, seroconversión de IgM o IgG pareado o aumento de cuatro veces el valor de IgG). El diagnóstico por laboratorio debe incluir el diagnóstico diferencial de otras enfermedades, según las características epidemiológicas de cada país. El diagnóstico serológico debe incluir la evaluación de reactividad cruzada con otros flavivirus. (OMS, 2015)

Muerte por dengue: todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso, probable o confirmado que fallece como consecuencia del dengue. Se recomienda que a todo caso de muerte por dengue se le realicen pruebas de laboratorio específicas para la infección. De igual forma, todas las defunciones por dengue deben ser analizados por una comisión interdisciplinaria. (OMS, 2015)

- **Fisiopatología.**

Se ha demostrado que el primer blanco de este virus en humanos las partículas virales son liberadas en la dermis y las células dendríticas de Langerhans las interiorizan, lo que contribuye a la diseminación del virus cuando estas migran a los ganglios linfáticos, la entrada del virus a la célula está mediada por la unión del virión a receptores específicos expresados

en las células como los receptores de manosa, los receptores DC-SIGN, CD14, receptor de Manosa, heparan sulfato, Proteínas HSP70/HSP90, proteína reguladora de la glucosa (GRP78), el receptor de laminina y las proteínas TIM y TAM. También existen evidencias que el virus puede entrar en las células humanas a través de la interacción con otras moléculas como los receptores de vitronectina, los receptores scavenger y los receptores KIR. (Pardo Martínez. 2018)

Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monocitos, que se convierten en células blancas de la infección, y el virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia la infección se extiende a las células dendríticas (CD) del resto de la economía, monocitos-macrófagos, células endoteliales y hepatocitos. Sin embargo, la viremia no guarda relación con la severidad de la enfermedad, a diferencia de otros marcadores inmunológicos como los niveles de citoquinas proinflamatorias y la población de monocitos-macrófagos. (Pardo Martínez. 2018)

Durante la infección por virus del dengue el sistema inmune responde con la producción de diversas citocinas proinflamatorias, las cuales están relacionadas con la patogenia de la enfermedad. La proteína viral NS1 es reconocida por los receptores tipo toll TLR2 y TLR6 los cuales contribuyen con la expresión de citocinas proinflamatorias. En especial los macrófagos se convierten en uno de los principales productores de citoquinas como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- α .²⁴ Particularmente el TNF- α se relaciona con las manifestaciones hemorrágicas al favorecer la trombocitopenia y la disfunción endotelial. Las células dendríticas presentan los antígenos a los linfocitos TCD4 los cuales se activan y cooperan con los linfocitos B produciendo respuesta de anticuerpos. La respuesta de anticuerpos constituye un elemento crítico en la patogenia de la enfermedad. Está demostrado que los anticuerpos producidos contra una cepa no necesariamente son neutralizantes, esto se debe a diferencias entre los epitope del dominio III de las proteínas de la envoltura. Los anticuerpos no neutralizantes favorecen la entrada de los virus a las células mononucleares con lo cual se amplifica la infección. Adicionalmente la acción de estos anticuerpos heterólogos provoca la activación del complemento por la vía clásica con el aumento de anafilotoxinas (C3a y C5a) que constituyen

un importante mediador del aumento de la permeabilidad vascular. Por otra parte, estos anticuerpos están implicados en la aparición de los fenómenos hemorrágicos, pues se ha descrito que existe reactividad cruzada contra las plaquetas, células endoteliales y proteínas plasmáticas relacionadas con la cascada de la coagulación. (Pardo Martínez. 2018)

Adicionalmente el virus del dengue infecta provocando apoptosis y liberación de citocinas proinflamatorias. Estos eventos traen como consecuencia disfunción endotelial y aumento de la permeabilidad vascular lo que facilita la aparición de fenómenos hemorrágicos. Finalmente, durante la infección por el virus del dengue ocurre necrosis de los hepatocitos secundaria a la infiltración de este órgano por células del sistema inmune como LTC y NK, las cuales destruyen los hepatocitos infectados. Como consecuencia de este hecho en los pacientes se elevan las aminotransferasas y el hígado disminuye su capacidad de producir factores de la coagulación y proteínas plasmáticas lo cual contribuye de manera decisiva a la aparición de fenómenos hemorrágicos. (Pardo Martínez. 2018)

- **Diagnóstico diferencial.**

Durante la fase febril, incluye otras infecciones arbovirales, así como sarampión, rubéola, infecciones por enterovirus, infecciones por adenovirus, e influenza. Otras enfermedades que deberían ser considerado como parte del diagnóstico diferencial, dependiendo del cuadro clínico y la enfermedad local prevalente, incluyen fiebre tifoidea, malaria, leptospirosis, hepatitis viral, enfermedades por *rickettsia* y sepsis bacteriana (Cameron et al, 2012)

- **Manifestaciones clínicas.**

Después de un período de incubación de 3 a 7 días, los síntomas comienzan de repente y sigue tres fases: una fase febril inicial, una fase crítica o de defervescencia y una recuperación espontánea. (Cameron et al, 2012)

Fase Febril.

La fase inicial se caracteriza por alta temperatura (≥ 38.5 ° C) acompañada de cefalea, vómitos, mialgia y artralgia, a veces con una erupción macular transitoria, así como un hígado palpable. (Cameron et al, 2012)

Los hallazgos de laboratorio, incluyen trombocitopenia leve a moderada, leucopenia, elevación de los niveles de aminotransferasa hepática. Esta fase dura de 3 a 7 días, después de lo cual la mayoría de los pacientes se recuperan sin complicaciones (Cameron et al, 2012).

Durante la fase febril es frecuente que ocurra bradicardia relativa, también pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores en la piel, como petequias y equimosis. Asimismo, puede haber un aumento del tamaño del hígado, que puede ser doloroso a la palpación. La primera anomalía del hemograma es una disminución progresiva del recuento total de glóbulos blancos; este hallazgo debe alertar al médico ante una alta probabilidad del dengue. De igual forma una prueba de torniquete positiva en esta fase aumenta la probabilidad diagnóstica. (MINSA, 2018)

Es importante reconocer que estas manifestaciones clínicas de la fase febril del dengue son iguales en los pacientes que presentarán la forma grave y no grave de la enfermedad. Por lo tanto, cuando el paciente se detecte en esta fase, es crucial la vigilancia dinámica y continua de los signos de alarma clínicos y de laboratorio que nos indican la progresión de la fase febril a la fase crítica. (MINSA, 2018)

Fase Crítica.

La fase crítica inicia defervescencia de la fiebre, se produce entre el día 3 - 7 de la enfermedad, cuando la temperatura desciende y se mantiene a 37.5°C o menos. Alrededor del tiempo de defervescencia, los pacientes pueden mejorar o empeorar. (MINSA, 2018)

Se produce en una pequeña proporción de pacientes, consiste en fuga vascular sistémica, evidenciada por el aumento de la hemoconcentración, hipoproteinemia, derrames pleurales, ascitis y mecanismos compensatorios fisiológicos. (Cameron et al, 2012)

El período de fuga plasmática clínicamente significativa por lo general dura de 48 a 72 horas y frecuentemente se presenta entre el 3ro y 7mo día de la enfermedad; sin embargo, existen casos en que las alteraciones se presentan desde el primer día. (OMS,2015)

Así mismo, los pacientes con permeabilidad capilar leve, mejorarán mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de grandes reducciones en el volumen plasmático por la fuga capilar. (MINSA, 2018)

- El grado de extravasación del plasma es variable.
- El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables en función de la cantidad de plasma fugado.
- La magnitud de la caída de la presión arterial media (PAM), concomitante con aumento del hematocrito y del estrechamiento de la presión de pulso (PP) refleja fielmente la intensidad de la extravasación de plasma.

Si la presión del pulso se estrecha a 20 mm Hg o menos, acompañado de signos de colapso vascular periférico, choque por dengue el síndrome es diagnosticado y se requiere reanimación. La presión sistólica puede permanecer normal o incluso elevado en este momento y el paciente puede parecer engañosamente bien, pero una vez se desarrolla hipotensión, disminuye la presión sistólica puede producirse un shock rápido e irreversible y la muerte a pesar de los intentos agresivos de reanimación. Durante la transición de lo febril a lo crítico, entre los días 4 y 7 de la enfermedad, es crucial para que el clínico sea consciente de la advertencia de signos de pérdida vascular clínicamente significativa que puede estar desarrollándose en el paciente. (Cameron et al, 2012)

Estos signos de deterioro inminente incluyen vómitos persistentes, dolor abdominal cada vez más intenso, hepatomegalia, un hematocrito alto o creciente nivel que es concurrente con una disminución rápida en recuento de plaquetas, derrames serosos, mucosa sangrado y letargo o inquietud. (Cameron et al, 2012)

Sin embargo, sangrado importante de la piel, sangrado de la mucosa (gastrointestinal o vaginal), o ambos pueden ocurrir en adultos sin factores precipitantes obvios y solo fuga de plasma menor. (Cameron et al, 2012)

La trombocitopenia severa es común, con nadir recuentos de plaquetas por debajo de 20×10^9 por litro a menudo observado durante la fase crítica. (Cameron et al, 2012)

El choque ocurre cuando se fuga una gran cantidad del volumen plasmático (igual o mayor al 40 % del volumen circulante). Casi siempre es precedido por la aparición de Signos de Alarma y se acompaña generalmente por una temperatura corporal inferior a la normal. Si el período de choque es prolongado y recurrente, conduce a disfunción de órganos, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo, esto a su vez conduce a hemorragias graves, que causan disminución del hematocrito y leucocitosis, que a su vez agravan el choque y contribuyen al deterioro del paciente. En algunos pacientes, el deterioro severo de órganos (hepatitis, encefalitis, miocarditis, insuficiencia renal aguda, neumonitis, pancreatitis, enterocolitis, sangrados importantes), puede desarrollarse sin evidente extravasación del plasma o choque, esto es debido a la acción directa del virus. (MINSa, 2018)

Fase de recuperación.

Cuando el paciente sobrevive a la Fase Crítica, tiene lugar una reabsorción gradual de líquido del compartimiento extravascular al intravascular (durante 48 a 72 horas), a esto se le denomina Fase de Recuperación del Dengue. (MINSa, 2018)

Durante esta Fase de Recuperación:

- Hay una mejoría del estado general.
- Buen estado de apetito.
- Mejoría de los síntomas gastrointestinales.
- Estabilización de la hemodinámica.
- Se incrementa la diuresis.

En ocasiones aparece una erupción cutánea con apariencia de “islas blancas en un mar de rojo”; también puede coincidir o no con prurito generalizado. En esta Fase es común la bradicardia y alteraciones electrocardiográficas leves. El hematocrito se estabiliza o puede ser menor a la inicial debido al efecto de dilución del líquido reabsorbido y/o a los líquidos administrados. Los leucocitos y los neutrófilos comienzan a subir, a veces con disminución de

los linfocitos. La recuperación del recuento plaquetario suele ser posterior a la del conteo leucocitario y en ocasiones puede durar varios días. (MINSa, 2018)

Tener presente que la dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis pueden persistir y/o agravarse si la administración de líquidos parenterales es excesiva o prolongada durante la Fase Crítica o la Fase de Recuperación. También puede dar lugar a edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva. Si en esta fase el paciente persiste febril o reinicia fiebre se debe considerar una sobreinfección bacteriana. (MINSa, 2018)

- **Clasificación clínica.**

De acuerdo a las manifestaciones clínicas, parámetros de evaluación hemodinámica y datos de laboratorio; la clasificación clínica está definida de la siguiente manera: (MINSa, 2018)

- Dengue sin signos de Alarma (DSSA): Paciente hemodinámicamente estable.
- Dengue con signos de Alarma (DCSA): Paciente hemodinámicamente estable.
- Dengue Grave (DG); Paciente hemodinámicamente inestable y este a su vez se clasifica como dengue grave con choque inicial y dengue grave con choque hipertensivo.

-Dengue sin signos de alarma. (DSSA)

Categoría A.

Persona que presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retro orbitario, dolor corporal generalizado, mialgia, artralgia; pueden presentar enrojecimiento facial, exantema (no tiene características patognomónicas puede ser morbiliforme es de aparición centrífuga, se presenta con mayor frecuencia en los primeros 2 a 4 días de fiebre y demora 4 días), enantema (faringe hiperémica, petequia en paladar blando sin exudado), petequias o prueba del torniquete positiva y Leucopenia. (MINSa, 2018)

Este cuadro clínico suele ser muy florido y “típico” en los adultos, quienes pueden presentar todos los síntomas durante varios días hasta una semana y pasar luego a una convalecencia

que puede durar varias semanas e incluso meses en algunos casos (síndrome post dengue). (OMS, 2015)

-Dengue con signos de alarma. (DCSA)

Categoría B.

La mayoría de los signos de alarma son consecuencia de un incremento de la permeabilidad capilar, por lo que marcan el inicio de la fase crítica. Esos signos son los siguientes (Maron GM, et al, 2011):

- Dolor abdominal intenso y continuo o dolor a la palpación del abdomen.
- Extravasación de plasma clínicamente importante (ascitis, derrame pleural o ambos).
- Vómitos frecuentes (tres o más en un periodo de 1 hora o cuatro en 6 horas).

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede mejorar y recuperarse de la enfermedad o presentar deterioro clínico y signos de alarma. Si en ese momento el paciente no se siente mejor o no se aprecia su mejoría, debe sospecharse que la enfermedad no ha terminado de evolucionar y que puede sobrevenir una etapa de mayor gravedad. (MINSA, 2018)

El dolor abdominal significa que el paciente puede evolucionar o ya está evolucionando hacia el choque por dengue y sus temibles complicaciones. Una hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo determinado por la presencia de líquido extravasado hacia las zonas perirrenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos de la región retroperitoneal. (MINSA, 2018). En casos aislados, el dolor abdominal puede coincidir con hepatitis, enteritis o pancreatitis, alteraciones que sufren algunos pacientes con Dengue, en estos casos, el dolor abdominal no está asociado a la extravasación de plasma.

Por otra parte, está demostrado que el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar se produce por extravasación súbita de plasma en volumen suficiente para producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, y constituir un signo de alarma. Algunos lo han interpretado erróneamente como colecistitis alitiásica o sin cálculos. (MINSA, 2018)

La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que forman edemas y aumentan bruscamente su volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, el dolor llega a ser tan intenso que puede asemejarse a cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, embarazo ectópico o infarto intestinal), los cuales ocasionalmente pueden coincidir con dengue. (MINSA, 2018)

Vómito único o persistente: Vomito referido por el paciente o referido durante el interrogatorio y/o presente al momento de la consulta, puede ser un episodio único o persistente. El vómito persistente se define como tres o más episodios en 1 hora o cuatro en 6 horas, estos impiden una hidratación oral adecuada y contribuyen a la hipovolemia. El vómito persistente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad. (MINSA, 2018)

Acumulación de Líquidos: Suele manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta por métodos clínicos, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie necesariamente a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico. (MINSA, 2018)

Sangrado activo de mucosas: Suele presentarse en las encías y la nariz, pero también puede ser transvaginal (metrorragia e hipermenorrea), del aparato digestivo (vómitos con estrías sanguinolentas) o del riñón (hematuria macroscópica). El sangrado de mucosas acompañado de alteración hemodinámica del paciente se considera signo de dengue grave. (MINSA, 2018)

Hepatomegalia: El borde hepático se palpa a más de 2 cm por debajo del reborde costal derecho. Puede deberse al aumento del órgano como tal (por una combinación de congestión, hemorragia intrahepática) o por desplazamiento del hígado debido al derrame pleural y otros acúmulos de líquido de localización intraperitoneal (ascitis) o retroperitoneal. Ha sido factor de riesgo significativo de choque en niños con dengue. (MINSA, 2018)

Aumento progresivo del hematocrito: Es el incremento del hematocrito en al menos dos mediciones consecutivas durante el seguimiento del paciente. El tiempo para definir la

consecutividad entre un hematocrito y otro debe ser al menos 4 horas de diferencia. (MINSA, 2018)

Lipotimia: El paciente presenta malestar y debilidad general, acompañado de palidez, y sensación de pérdida del conocimiento. Esto sucede después de levantarse de la cama, secundario a un trastorno vasomotor. Sin cambios hemodinámicos. (MINSA, 2018)

-Dengue Grave. (DG)

Categoría C.

Es un paciente con alteración de los parámetros hemodinámicos ya sea en fase de choque inicial o hipotensivo. (MINSA, 2018)

Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios:

- Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación de plasma.
- Sangrado considerado clínicamente importante.
- Compromiso grave de órganos (miocarditis, hepatitis, encefalitis).

Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (intervalo de tres a siete días) de la enfermedad y casi siempre precedido por los signos de alarma. (OMS, 2015)

Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene la presión arterial sistólica normal también produce taquicardia y vasoconstricción periférica, con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar. Al tomar la presión sistólica y encontrarla normal se puede subestimar la situación crítica del enfermo. (MINSA, 2018)

Los pacientes en la fase inicial del estado de choque a menudo permanecen conscientes y lúcidos sin embargo puede presentarse alteraciones del estado de consciencia expresada por: irritabilidad (inquietud) o somnolencia (letargo), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15. Se acepta que ambas manifestaciones son expresión de la hipoperfusión cerebral provocada por la hipovolemia determinada por la extravasación de plasma. (MINSA, 2018)

Si persiste la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica aumenta, lo que resulta en disminución de la presión del pulso o de las presiones arteriales medias o ambas. La comparación de los pulsos pedio y radial puede ser muy útil para valorar la intensidad del flujo vascular, en este caso la intensidad del pulso pedio es más determinante para la valoración.

En el estadio más avanzado del choque, ambas presiones descienden hasta desaparecer de modo abrupto. El choque y la hipoxia prolongada pueden generar acidosis metabólica e insuficiencia de múltiples órganos y llevar a un curso clínico muy difícil de manejar. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no tiene una fase caliente del choque como la sepsis bacteriana. El choque es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial. (MINSA, 2018)

Se considera que un paciente está en choque si la presión diferencial o presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es ≤ 20 mmHg o si el pulso es rápido y débil y se presentan al menos dos de los signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento > 2 segundos, piel moteada); esto es igual para los niños y los adolescentes. La hipotensión debe considerarse un signo tardío de choque que suele asociarse a choque prolongado, a menudo complicado con sangrado significativo. (MINSA, 2018)

Las hemorragias graves son multicausales ya que a ellas contribuyen factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis y trombocitopenia, entre otros. En el dengue grave pueden presentarse alteraciones de la coagulación, aunque no suelen ser suficientes para causar hemorragia grave. Si el sangrado es mayor, casi siempre se asocia a choque grave, en combinación con hipoxia y acidosis metabólica, que pueden conducir a falla multiorgánica y coagulopatía de consumo. Los pacientes también pueden sufrir de insuficiencia hepática aguda, miocarditis, encefalitis o insuficiencia renal, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Este grave compromiso de órganos es por sí solo criterio de dengue

grave. El cuadro clínico es similar al que se observa cuando esos órganos son afectados por otras causas. (MINSA, 2018)

- **Predictores de gravedad.**

La edad no conlleva mayor riesgo de contraer el dengue, la infección por dengue en personas mayores de 60 años de edad se asocia con un riesgo más alto de complicaciones, en comparación con otros grupos de edad. Esa característica se debe principalmente a una mayor incidencia de enfermedades concomitantes, presentaciones inusuales y particularidades fisiológicas e inmunológicas de la población de más edad. (García-Rivera EJ, et al, 2003)

Los adultos mayores son especialmente susceptibles a la deshidratación durante la fase febril del dengue. Es más, muchos de ellos, por sus creencias o costumbres, son renuentes a solicitar atención médica temprana y recurren a la medicina tradicional y a la automedicación, con lo cual se retrasa la búsqueda de atención médica. (OMS, 2015)

Obesidad mórbida.

La obesidad morbida puede influir profundamente en la fisiología normal del cuerpo humano, en la respuesta inflamatoria, el sistema inmunológico y las infecciones, se ha descubierto recientemente en investigaciones relacionado con la obesidad y la disfunción inmune, haciendo que las personas obesas son más susceptibles a diversas infecciones. La leptina es un mediador importante de la balanza inmune, se ha demostrado la elevación de los niveles de esta en paciente obesos, se correlaciona con una disminución de la respuesta del interferón tipo 1 que sirve como un activador fundamental del sistema inmune innato en la estimulación de un estado antiviral. (Tan VPK, et al. 2018)

Comorbilidades.

Hipertensión arterial: El grupo de población de más de 60 años de edad es el segmento demográfico de mayor crecimiento en las Américas y una proporción importante de él sufre de hipertensión. En los pacientes que utilizan bloqueadores beta-adrenérgicos puede verse

agravada la bradicardia propia del dengue o puede enmascarse el efecto adrenérgico del choque. (OMS, 2018)

-Diabetes: De acuerdo con un reciente meta-análisis, los pacientes que “sufren de diabetes mellitus” constituyen un factor de riesgo importante para la “infección del dengue, el dengue hemorrágico y la mortalidad”. (Viroj Wiwanitkit, 2017)

En los casos de dengue grave y mortal, se ha determinado que la diabetes es uno de los principales factores de riesgo. La hiperglucemia conduce a incremento de la diuresis osmótica y deshidratación y esa última, a su vez, lleva a la acidosis metabólica. (OMS, 2015)

Las personas que debido al dengue tienen pobre ingesta oral y continúan tomando sus medicamentos contra la diabetes podrían presentar hipoglucemia. Ese resultado empeora cuando se asocia a trastornos del hígado o del páncreas o de ambos órganos. La absorción gastrointestinal de los fármacos hipoglucemiantes orales es errática debido al vómito y la diarrea durante el dengue. (OMS, 2015)

-Insuficiencia renal crónica. Los diuréticos tienen un efecto limitado en la insuficiencia renal crónica y los pacientes que los consumen son más susceptibles a la sobrecarga de líquidos. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen riesgo de acidosis metabólica y desequilibrio electrolítico, que podría empeorar durante el choque por dengue, incluso al punto de necesitarse diálisis. (OMS, 2015)

Embarazo.

La mayoría de las embarazadas se recuperan sin complicaciones de la infección por dengue; pero la infección en el primer trimestre puede incrementar el riesgo de aborto y parto prematuro, 12,6% según algunos reportes. La complicación más grave fue reportada durante el periparto con hemorragia severa y/o choque, principalmente en el caso de infecciones cercanas al término. (Fonseca-Becerra, et al. 2010)

Las complicaciones que el dengue puede producir en el embarazo según el trimestre en que se presente son peligrosas, pero dichosamente su incidencia en la gestación es poco común y hay autores que dicen: “Hay pocos casos reportados de fiebre de Dengue, Dengue hemorrágico y embarazo en la literatura”. (Samayoa M, et al. 2006)

Las complicaciones del dengue relacionadas al embarazo según la literatura reportada son:

- Maternas: amenaza de parto pre término (40%), parto pre término (9%), hemorragia durante el parto (9.3%) y hematoma retro placentario (1.9%).
- Fetales: prematuros (20%), muerte fetal (3.8%), aborto (3.8%), transmisión vertical (5.6%), muerte neonatal (1.9%).
- En una proporción variable de casos de dengue (4% a 17%) entre las embarazadas se da un retraso del crecimiento fetal. (MINSA. 2018)

Trombocitopenia.

Si bien la trombocitopenia no determina el choque, el descenso progresivo del número de plaquetas es un excelente marcador de la evolución negativa de la gravedad del paciente, especialmente cuando se acompaña de aumento del hematocrito. (OMS, 2015)

En los pacientes con dengue, la trombocitopenia puede ser moderada ($<100,000 \text{ mm}^3$) o grave ($<10,000 \text{ mm}^3$), pero es transitoria; en pocos días se recuperan los niveles normales, gracias a que el sistema megacariocitopoyético se mantiene íntegro o hiperplásico durante la fase crítica de la enfermedad. (OMS, 2015)

Alteración Neurológica.

El compromiso grave del sistema nervioso central se manifiesta principalmente con convulsiones y trastornos de la conciencia. (Kularatne SA, et al, 2008) (Domingues RB, et al, 2008)

Albumina.

En la infección por dengue, se ve afectado la glucocálix que tiene como función la selección restrictiva de moléculas, de acuerdo a su carga, tamaño y forma. La tormenta de citoquinas genera modificación de la glucocálix y de las uniones estrechas, con lo cual favorecen la hiper

permeabilidad y la eventual fuga capilar. Además, durante el dengue puede observarse hipoalbuminemia y proteinuria, lo cual junto con el aumento de la permeabilidad de la glucocálix favorece la extravasación de líquido. Todos estos procesos juntos son los responsables de formación de terceros espacios (ascitis, derrame pleural, líquido en cavidad abdominal). (Beita Jiménez. 2016)

Según OMS, el valor de albumina menor de 2.5g/dL es considerado como predictor de gravedad en paciente con infección por dengue. (MINSa, 2018)

Colesterol.

EL valor de colesterol por debajo de 60mg/dL s considerado como predictor de gravedad en los pacientes que cursa con casos sospechoso de dengue. (MINSa, 2018)

Pruebas hepáticas.

Según las guías para la atención de enfermos en la región de las Américas OPS, los valores de AST y/o ALT por arriba de diez veces del valor basal valor normal son predictores de severidad. (MINSa, 2018)

- **Pruebas de diagnóstica.**

El diagnóstico de laboratorio del dengue se establece directamente por detección de componentes virales en suero o indirectamente por medios serológicos. La sensibilidad de cada enfoque está influenciada por la duración de enfermedad del paciente. (Qinlong Jing & Wang Ming, 2019)

La viremia (presencia de virus en sangre), en general, coincide en el tiempo con la aparición de los síntomas; no es detectable en el momento de la caída de la fiebre. La detección de los anticuerpos IgM a dengue coincide en el tiempo con la desaparición de la viremia y de la fiebre. (OMS, 2015)

La infección primaria se caracteriza por niveles detectables de anticuerpos IgM al quinto o sexto día del comienzo de la fiebre; los niveles más altos se encuentran entre los días 14 a 15

y pueden permanecer elevados hasta 30 a 60 días después, y reducirse gradualmente con el tiempo. Los anticuerpos IgG a dengue se elevan después del octavo a noveno día de la fiebre y son detectables de por vida. (OMS, 2015)

En la infección secundaria, se observan niveles muy elevados de anticuerpos IgG a dengue desde los primeros 2 a 3 días de la fiebre. Los niveles de anticuerpos IgM pueden ser menos elevados en infecciones secundarias y a veces no son detectables (Chanama S, et al, 2004)

El aislamiento viral, la detección del genoma viral (mediante RT-PCR o RT-PCR en tiempo real) y de alguno de los antígenos del dengue, así como el estudio de la respuesta serológica permiten realizar el diagnóstico de la infección por dengue. (OMS, 2015)

Muestras clínicas. La muestra que se ha de tomar y el método de diagnóstico dependen de la fase clínica de la enfermedad en que se encuentra el paciente. El suero es la muestra de elección para el diagnóstico del dengue, aunque también puede obtenerse plasma. Se recomienda obtener muestras de hígado, bazo, ganglio linfático y otros tejidos para los exámenes de los pacientes fallecidos con sospecha clínica de dengue de los cuales puede intentarse el aislamiento viral, el diagnóstico molecular y la detección de antígenos virales. (OMS, 2015).

Aislamiento viral: el método diagnóstico más utilizado en la práctica para el aislamiento del agente, es la inoculación de células de mosquitos *Aedes albopictus* C6/36 acompañado de la identificación viral mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta, que utiliza anticuerpos monoclonales específicos a cada serotipo. (OMS, 2015)

El aislamiento viral se considera la “prueba de oro”, puesto que, de ser positivo, constituye una prueba específica e inequívoca de la presencia y viabilidad del virus. Sin embargo, esas técnicas son laboriosas y no suficientemente sensibles para ser utilizadas ampliamente o para el manejo clínico de los casos. La prueba RT-PCR también puede emplearse para la identificación viral en sustitución de la IFI. (OMS, 2015)

Diagnóstico molecular: debido a que es de alta sensibilidad, la prueba RT-PCR se ha convertido en el método de elección para la detección del virus del dengue en el suero del paciente obtenido en la etapa aguda de la enfermedad (días 0 a 5 a partir del inicio de los síntomas). Las pruebas basadas en la detección del genoma del DENV como la “RT-PCR anidada” son sensibles y específicas con respecto a la detección y serotipificación del dengue, pero no están suficientemente automatizadas para su uso en la vigilancia. (OMS, 2015)

La RT-PCR en tiempo real se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada en el diagnóstico de los virus ARN, y ya hay varios protocolos que han mostrado sensibilidad de 80% a 90% en muestras de suero obtenidas en los primeros cinco días de la enfermedad y cuya especificidad es de aproximadamente 100% (no produce resultados falsos positivos). (OMS, 2015)

VIII. Diseño metodológico

Tipo de Estudio:

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, longitudinal, de tipo cohorte para identificar factores predictivos y de riesgo de gravedad en paciente con sospecha de dengue. Enfoque cuali-cuantitativo

Área de estudio:

Hospital SERMESA Masaya, ubicado en reparto los chilamates km 28 carretera a Masaya-Managua, en el área de hospitalización del servicio de medicina interna, el cual cuenta con 6 cubículos de 4 camas cada uno y un cubículo de 1 cama y en el servicio de UCI que cuenta con 7 camas. El hospital atiende pacientes asegurados, jubilados, privados y convenios

Periodo:

Los periodos comprendidos de enero 2017 a diciembre de 2019.

Universo:

281 pacientes ingresados con diagnóstico de caso sospechoso de dengue.

Muestra:

184 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 97 fueron excluidos por no cumplir con criterios de inclusión

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes hospitalizados como caso sospechoso de dengue en la sala de medicina interna o cuidados críticos.
- Pacientes con edades iguales o mayores de 15 años.
- Pacientes que se realizaron estudios de laboratorio y radiológicos completos según protocolo ministerial de salud al momento de su ingreso.
- Exámenes de laboratorio completos (Albumina, colesterol, AST, ALT, BHC +plaquetas al ingreso y 24 horas después).

- Estudios imagenológicos completos (ultrasonido abdominal, radiografía de tórax).
- Expediente clínico de fácil acceso y con todas las variables a estudio descritas.

Criterio de exclusión:

- Caso sospechoso de dengue con coinfección bacteriana.
- Paciente con enfermedades hematológica.
- Datos incompletos en expediente clínicos y bases de datos
- Ausencia de expediente clínico o expedientes clínicos incompletos.

Muestreo:

No probabilístico por conveniencia

Unidad de Análisis:

Pacientes ingresados con diagnóstico caso sospechoso de dengue en el servicio de medicina interna y UCI del Hospital SERMESA Masaya.

Fuente de Información:

Secundaria constituida por el expediente clínico y base de datos electrónica Fleming del Hospital SERMESA Masaya.

Método e instrumento de recolección de información:

El instrumento de recolección de datos fue constituido por una ficha, donde se enumeran las variables a estudio la cual fue llenada por el investigador previo consentimiento de la dirección del hospital

Procesamiento de la Información:

Se procedió a la búsqueda en la base de datos electrónica del hospital los casos sospechosos de dengue hospitalizados desde enero del 2017 hasta diciembre del 2019.

La información obtenida en la ficha de recolección de datos fue procesada y analizada en el programa de SPSS statistics 25.

- Se elaboraron tablas de frecuencia/porcentaje simple, tablas de frecuencia/porcentaje 2 x 2 y gráficos mediante el programa SPSS Statistic 25
- Para cada factor de riesgo se calcula riesgo (OR) y valor de "P".

Aspecto Éticos:

Se dio a conocer a las autoridades del Hospital SERMESA Masaya el protocolo del estudio para su respectiva aprobación.

Variables:

1. Caracterización de los pacientes diagnosticado como caso sospechoso de dengue.

1. Grupo etario
2. Sexo.
3. Obesidad mórbida.
4. Días de enfermedad.
5. Embarazo.

2. Identificar factores de riesgo relacionados a mala evolución y pronostico en los pacientes a estudio.

1. Comorbilidades.
2. Clasificación clínica del dengue
3. Derrame pleural
4. Liquido libre en cavidad
5. Edema de la pared vesicular mayor 4.2mm

3. Identificar los predictores de gravedad que intervienen a mala evolución y pronostico en los pacientes a estudio.

1. Albumina
2. Colesterol total
3. Trombocitopenia

4. Hipertransaminasemia.
5. Alteración del estado de alerta.

4. Establecer asociación causal entre factores de riesgos y predictores de mala evolución con el desarrollo de complicaciones o evolución a formas graves de la enfermedad.

1. Grupo etario vs clasificación clínica del dengue
2. Obesidad mórbida vs clasificación clínica del dengue.
3. Embarazo vs clasificación clínica del dengue.
4. Derrame pleural vs clasificación clínica del dengue.
5. Líquido libre en cavidad abdominal vs clasificación clínica del dengue.
6. Edema pared vesicular vs clasificación clínica del dengue.
7. Comorbilidades vs clasificación clínica del dengue.
8. Colesterol total vs clasificación clínica del dengue.
9. Albumina vs clasificación clínica del dengue.
10. Trombocitopenia vs clasificación clínica del dengue.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Operacional	Indicador	Valor.	Escala
Caracterización sociodemográfica de los pacientes a estudio.				
Grupo etario.	Tiempo transcurrido en meses o años desde el nacimiento hasta su ingreso hospitalario.	Ficha de Recolección de Datos	-15 a 19 años. -De 20 a 34 años. -De 35 a 50 años. -De 50 a más años.	Intervalo
Sexo.	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Ficha de Recolección de Datos	-Femenino. -Masculino.	Nominal
Obesidad Mórbida.	Sobrepeso de 50 al 100% encima del peso corporal ideal.	Ficha de Recolección de Datos	-SI. -NO.	Nominal
Día de enfermedad.	Cuantificación de días desde el inicio de la enfermedad.	Ficha de Recolección de Datos	-1 ^{er} al 3 ^{er} día. -4 ^{to} al 6 ^{to} día. -7 ^{mo} al 10 ^{mo} día.	Intervalo
Embarazo.	El embarazo es el periodo comprendido entre la fecundación de un óvulo y el nacimiento del recién nacido.	Ficha de Recolección de Datos	-SI -NO	Nominal
Identificar factores de riesgo relacionados a mala evolución y pronóstico en los pacientes a estudio.				
Comorbilidades.	Enfermedades crónicas del paciente.	Ficha de Recolección de Datos	-Diabetes. -Hipertensión arterial. -Enfermedad renal crónica. -Ninguna.	Nominal
Clasificación clínica del dengue.	Categoría asignada por la OMS, según fase en la que se encuentra el paciente.	Ficha de Recolección de Datos	-Categoría A. -Categoría B. -Categoría C.	Nominal
Derrame pleural.	Presencia de acumulación patológica de Líquido en el espacio pleural.	Ficha de Recolección de Datos	-SI. -NO.	Nominal
Líquido libre en cavidad.	Presencia de acumulación patológica de líquido en los espacios intraabdominales.	Ficha de Recolección de Datos	- SI. - NO.	Nominal
Edema de la pared vesicular.	Espesor de la pared vesicular mayor de 4.2 mm.	Ficha de Recolección de Datos	- SI. - NO.	Nominal

Identificar los predictores de gravedad que intervienen a mala evolución y pronóstico en los pacientes a estudio.					
Albumina.	Cuantificación de Albumina en sangre g/dL.	Ficha de Recolección Datos	de de	-< 2.5 g/dL. -> 2.5 g/dL.	Numeral
Colesterol total.	Cuantificación de colesterol en sangre mg/dL.	Ficha de Recolección Datos	de de	-< 60 mg/dL. -> 60 mg/dL.	Numeral
Trombocitopenia.	Conteo de plaqueta el primer estudio de laboratorio.	Ficha de Recolección Datos	de de	-150,000 a 100,000. -99,000 a 50,00 - <50,000.	Numeral
Hipertransaminasemia	Aumentos de AST o ALT por encima de 1000 en paciente con sospecha de dengue	Ficha de Recolección Datos	de de	-SI. -NO.	Nominal
Alteración estado de conciencia.	Como la disminución del estado de alerta en la escala de Glasgow <15 punto	Ficha de Recolección Datos	de de	-SI -NO	Nominal
Establecer asociación causal entre factores de riesgos y predictores de mala evolución con el desarrollo de complicaciones o evolución a formas graves de la enfermedad					
Cruces de variables.					

IX. Resultados

Del total de pacientes estudiados 184 pacientes con diagnóstico caso sospechoso de dengue) se encontró que el grupo etario más afectado fue el de 20 a 34 años con el 81 % (149 casos), seguido de 35 a 50 años con el 9.2 % (17 casos), de 50 años a más con el 7 % (13 casos) con menos predominio de 15 a 19 años con el 2.7 % (5 casos). Ver cuadro No.1

Del total de pacientes estudiados (184) el sexo más afectado fue sexo femenino con el 51.6 % (95 casos) y 48.4% el sexo masculino (89 casos). Ver cuadro No.1

Con respecto a la variable de frecuencia univariada, la obesidad mórbida, se presentó el 5.4 % (10 casos). Ver cuadro No.1

En relación a los días de enfermedad al momento de ingreso, el 54.3% (100 casos) estuvo constituido por los días 1 a 3 de la enfermedad, seguido por los días 4 a 6 con el 42.4 % (78 casos) y con menos predominio de 7 a 10 días con el 3.3 % (6 casos). Del total de mujeres estudiadas, 20 (10.9%) de la muestra total eran embarazada. Ver cuadro No. 1

De los 184 pacientes estudiados la mayoría 89.1% (164 casos) no presentaron comorbilidades, siendo la diabetes el 4.9% (9 casos), hipertensión arterial 5.4% (10 casos) y enfermedad renal crónica 0.5% (1 caso) los más frecuentes. Ver cuadro No. 2

Según la clasificación del dengue, 65.2% (120 casos) fueron diagnosticado como categoría B, seguido 28.3% (52 casos) como categoría A y 6.5% (12 casos) como categoría C. Ver cuadro No. 2

De los casos estudiados, el 15.2% (28 casos) presentaron derrame pleural, 17.4% (32 casos) liquido libre en cavidad abdominal y 21.2% (39 casos) edema de pared vesicular mayor 4.2mm. Ver cuadro No. 2

En relación a los predictores de severidad no se presentaron casos de hipoalbuminemia menor de 2,5gr (0 casos) y en relación a hipocolesterolemia únicamente se registraron 2 casos (1.1%) con colesterol menor de 60mg/dl. Ver cuadro No. 3

De los 184 pacientes estudiados, el 71.7% (132 casos) presentaron algún grado de plaquetopenia y el 28.3% (52 casos) no presentaron plaquetopenia. El desglose de los casos con trombocitopenia fue el siguiente: 150,000 a 100,000: 26.1% (48 casos), 99,000 a 50,000: 31.5% (58 casos), <50,000: 14.1% (26 casos). Ver cuadro No. 3

En nuestro estudio, no hubo casos de alteración del estado de alerta, ni de aumentos significativos de transaminasa, por lo que no es posible establecer su valor como factor de riesgo. Ver cuadro No. 3

En relación a la edad y formas clínicas de dengue , de 12 pacientes en categoría C , 11 pacientes estaban en los rangos de edad de 20-34 años y 1 caso en el rango de mayor de 50 años, de 119 pacientes en categoría B, 100 pacientes estaban en el rango de edad entre 20-34 años , 9 pacientes en el rango de mayor de 50 años , 8 pacientes en el rango de 35-50 años y 2 pacientes en el rango de 15-19 años, de 52 pacientes en categoría A , 38 pacientes estaban en el rango de 20-34 años, 8 pacientes en el rango entre 35-50 años , 3 pacientes en el rango de mayor de 50 años, 3 casos entre 15-19 años. Ver cuadro No. 4

En relación a la clasificación clínica del dengue y asociación con obesidad encontramos que en categoría A hay 4 casos de obesidad mórbida, en categoría B 6 casos de obesidad y en categoría C cero casos. Ver cuadro No. 5

En relación a clasificación clínica del dengue y embarazo, encontramos que en categoría A hay 15 casos de embarazo, en categoría B 5 casos y en categoría C ninguna embarazada. Ver cuadro No. 5

En relación a clasificación clínica del dengue e hipoalbuminemia menor de 2.5 gr; en ninguna de las categorías clínicas de dengue se registró casos de hipoalbuminemia significativa. Ver cuadro No. 5

En relación a categoría clínica de dengue y asociación a hipocolesterolemia menor de 60mg/dl se presentó un caso en categoría B y un caso en categoría C. Ver cuadro No. 5

En relación a comorbilidades y clasificación clínica del dengue encontramos que, del total de 9 pacientes diabéticos, 3 de ellos estaban en categoría A, 6 pacientes en categoría B y cero casos en categoría C. Del total de 10 pacientes hipertensos, 5 casos se encontraban en categoría A y cinco casos en categoría B, cero casos en categoría C. El único paciente con ERC estaba en categoría B. Ver cuadro No. 6

En relación con los paciente con plaquetopenia, del total de paciente con plaquetopenia grado I, 13 casos estaban en categoría A, 31 en categoría B y 4 en categoría C, del total de paciente con plaquetopenia grado II, 15 casos en categoría A, 42 en categoría B y 1 caso en categoría C, del total de paciente con plaquetopenia grado III, 2 eran de categoría A, 18 categoría B y 5 categoría C. Ver cuadro No. 7

En relación al riesgo de evolucionar de categoria B a categoria C según los predictores de mala evolución encontramos: de 4 pacientes con derrame pleural el riesgo de evolucionar a categoria C fue de OR:3.05 con valor de P: 0.089, de 7 pacientes con liquido libre en cavidad abdominal el riesgo de evolucionar a categoria C fue OR:8.08 con valor de P:0.0010, de 7 pacientes con edema de pared vesicular mayor de 4.2mm el riesgo de evolucionar en categoria C fue de OR: 6.04 con valor de P:0.004. Ver cuadro No. 8

X. Discusión de los resultados

El grupo etario más afectado por dengue fue el de 20 a 34 años con el 81%, lo cual difiere con lo reportado por el MINSA en brotes previos donde los grupos etarios más afectados fueron casi siempre los mayores de sesenta años, al igual que lo demostrado en el estudio realizado Junxiong Pang en 2017, donde concluye que el grupo más afectado por dengue y de riesgo para desarrollar formas graves de la enfermedad es el grupo mayor de 60 años, los cuales tenían 2,75 veces mayor riesgo de enfermarse o presentar formas graves (p. 0.008), por tanto los resultados en nuestro estudio son discordantes con lo esperado dado que es de esperar que los grupos poblacionales con más riesgo de padecer afección durante una epidemia son los inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas lo cual es más común en poblaciones de mayor edad.

El sexo predominante es el femenino con 51.6 % de los casos, aunque no hay una asociación entre el sexo y susceptibilidad a padecer dengue, es conocido que en la población nicaragüense la densidad poblacional es mayor en el sexo femenino con una relación 3:1 lo cual podría explicar este resultado con mayor número de pacientes del sexo femenino.

En relación a la obesidad mórbida como predictor de formas severas del dengue, observamos que la obesidad mórbida en nuestro estudio no constituyó un factor de riesgo estadísticamente significativo para presentar formas severas de dengue (Pacientes en categoría B tiene un OR de 0.79 con un valor de P de 0.74 y ningún caso registrado de obesidad en categoría C) esto no concuerda con lo reportado por la literatura internacional donde se describe la obesidad como predictor de mala evolución, este resultado podría indicar la heterogeneidad de comportamiento que tienen algunos factores de riesgo en la evolución de la enfermedad y en diferentes tipos de brotes, otro factor que también podría haber influido en dichos resultado es la poca cantidad de pacientes con obesidad en nuestra población estudiada (10 casos).

Las comorbilidad más frecuente en el estudio fue diabetes, en relación a su asociación con formas graves o complicadas de dengue observamos que no constituyo un factor de riesgo estadísticamente significativo para presentar formas complicadas o graves de la enfermedad (para categoría B el OR es de 1,06 con valor de P no significativo de 0.61 y no se reportó ningún caso de diabetes en categoría C) esto es discordante con los estudios de Junxiong Pang, en Singapur en el 2017 donde la diabetes incrementaba el riesgo de presentar formas graves de la enfermedad en 2.2 veces en relación a los que no la presentaban, así como discordante con lo reportado en la normativa OMS 2012, donde se asocia a la diabetes como un factor de riesgo de forma graves de la enfermedad dado que la hiperglucemia asociada puede conducir a incremento de la diuresis osmótica, deshidratación y acidosis metabólica, así como crisis hipoglicemias que aumenta el deterior neurológico en formas graves; esto podría explicarse por la baja cantidad de pacientes con diabetes observados en nuestro estudio (9 pacientes en total) lo cual podría influir en los resultados, esto a su vez podría estar relacionado a la población joven que predomino en nuestro estudio (El 81% entre 20-34 años) sabiendo que la diabetes es una enfermedad que aumenta su prevalencia en pacientes de mayor edad.

En nuestro estudio no se presentaron casos de hipoalbuminemia menor de 2.5 gr que es lo considerado como riesgo para desarrollar complicaciones o mala evolución de la enfermedad por tanto no es posible establecer el valor de este factor de riesgo en el desarrollo de complicaciones o formas graves en la población estudiada

En relación al factor de riesgo de hipocolesterolemia menor de 60 mg/dl también tenemos la limitante de tener únicamente dos casos en toda la muestra lo cual es un valor estadísticamente muy bajo para poder establecer una asociación causal con complicaciones o formas graves , igualmente se reportó un valor de P estadísticamente no significativo para el único caso en categoría A y el único caso en categoría C (P:0,57 y 0.12 respectivamente) , esto es discordante con los estudios y la literatura internacional donde se describe la hipocolesterolemia como predictor de mal pronóstico, lo ideal es realizar estudios con un mayor número de casos de

hipocolesterolemia para definir claramente el papel de este factor de riesgo en la evolución del dengue

Según la OMS y estudios relacionados sobre los predictores de gravedad con respecto al valor de albumina y colesterol, la disminución de estos en las etapas críticas, son predictores de formas graves de enfermedad, sin embargo, en este estudio, no se logró valorar asociación con formas grave ya que estas variables durante la epidemia no se presentaron en cantidades estadísticamente significativas.

De las pacientes femeninas que participaron en el estudio aquellas que estaban embarazadas (15 pacientes) no presentaron un factor de riesgo para desarrollar formas complicadas de dengue (Para categoría B un OR: 0,14 y P: 0.0023 y ningún caso en categoría C) , aunque la normativa del MINSA y la OMS describen el embarazo en la lista de factores de riesgo, se detalla en la misma que dicho riesgo está en relación a complicaciones obstétricas como amenaza de parto prematuro, hemorragia durante el parto y muerte fetal pero no necesariamente con el desarrollo de formas graves de la enfermedad. Nuestro estudio no valoro el desarrollo de complicaciones obstétricas en dicha población dado que no era parte del alcance de los objetivos del mismo.

Con respecto a la trombocitopenia, en nuestro estudio se observó que el descenso de plaquetas $<50,000$ no se asoció a formas complicadas o graves de la enfermedad (OR: 1.52 y p: 0.505 para categoría B y (OR: 5)(p: 0.162) para categoría C, esto no coincide con la literatura internacional donde plaquetas menores de 50,000 se asocian a mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas lo que a su vez incrementa el riesgo de evolucionar a formas graves de la enfermedad por el riesgo que conlleva de hipovolemia e hipoperfusión o por los efectos de dicha hemorragia en el órgano afectado (hemorragia pulmonar o en SNC) sin embargo también esta descrito en la literatura internacional que pacientes con dengue toleran muy bien niveles muy bajos de plaquetas sin presentar hemorragias, donde se toleran niveles de hasta menos de 10,000 sin presentarla , en nuestro estudio se presentaron muy pocos casos de

plaquetopenia menor de 10,000 lo cual podría explicar los resultados en nuestro estudio, este resultado podría también estar asociado a que la mayoría de la población del estudio fue joven y no tenían ningún compromiso inmunológico, que comprometieran los componente de endotelio vascular.

En nuestro estudio, no hubo casos de alteración del estado de alerta, ni de aumentos significativos de transaminasa, por lo que no es posible establecer su valor como factor de riesgo.

En relación con la edad, no existe asociación causal estadísticamente significativa entre edades avanzadas y formas graves de la enfermedad, encontrando que de los pacientes mayores de 50 años, solo un caso estaba en categoría C (OR:1.25, P:0,59) y 9 casos en categoría B (OR:1.21, P: 0.50) ambas con valores de P estadísticamente no significativas, esto es discordante con lo reportado por la literatura internacional y las guías de OMS donde se describe que los extremos de edades son factores de riesgo de mala evolución por ser grupos vulnerables predispuestos a inmunosupresión y a padecer enfermedades crónicas.

Con respecto a las formas complicadas de la enfermedad específicamente en categoría B y el riesgo de evolucionar a categoría C , encontramos que el derrame pleural no constituye un factor de riesgo estadísticamente significativo para evolucionar a dengue categoría C (OR:3.05, P:0.089) sin embargo tanto el líquido libre en cavidad abdominal como el edema de pared vesicular mayor de 4.2mm constituyen ambos factores de riesgo estadísticamente significativos para evolucionar a dengue categoría C (OR: 8.08 P:0.0010 y OR:6.04 P: 0.004 respectivamente) lo que traduce un aumento de 8 veces el riesgo de evolucionar a dengue categoría C si presenta liquido libre y un incremento de 6 veces el riesgo si presenta edema de pared vesicular, esto concuerda con lo reportado en la literatura internacional donde se describe estos signos de alarma como predictores de mala evolución , dado que son la expresión de fuga capilar y riesgo de evolucionar a choque o fallo orgánico.

XI. Conclusiones

1. En la población estudiada predominaron el sexo femenino (51.6%) y las edades de 20-34 años (81%).
2. Los principales factores de riesgo identificados en los pacientes a estudio fueron: Obesidad 5,4%, diabetes 4.9%, embarazo 10.9%.
3. Los principales predictores de mal pronóstico identificados en la población estudiada fueron: Hipocolesterolemia menor de 60 mg/dl (1.1%), plaquetopenia grado II (31.5%), plaquetopenia III (14.1%), no se presentaron casos de hipoalbuminemia menor de 2,5gr
4. No se logró establecer una asociación causal estadísticamente significativa entre los factores y predictores de mal pronóstico identificados en la población a estudio y formas graves o complicadas de la enfermedad (obesidad, diabetes, embarazo, plaquetopenia, hipocolesterolemia)
5. No se observó asociación causal estadísticamente significativas entre las edades avanzadas (mayor de 50 años) y las formas graves de la enfermedad
6. Tanto el líquido libre en cavidad abdominal como el edema de pared vesicular mayor de 4.2mm están asociadas de forma estadísticamente significativa a evolucionar a formas graves de dengue (categoria C).

XII. Recomendaciones

1. Fortalecer los programas de educación continua del personal médico en la identificación de factores de riesgo y predictores de mal pronóstico para dengue, a pesar que en nuestro estudio no se logró establecer asociación causal estadísticamente significativa entre estos y el desarrollo de formas graves de la enfermedad, consideramos que es debido al comportamiento heterogéneo de la patología y por tanto podrían tener un papel relevante en futuros brotes
2. Realizar estudios analíticos prospectivos de seguimiento monitorizando el papel de los diferentes factores de riesgo en futuros brotes y su relación con el desarrollo de formas graves de la enfermedad
3. En pacientes con factores de riesgo demostrado para desarrollo de formas graves de la enfermedad fortalecer los protocolos de vigilancia y tratamiento para prevenir complicaciones y disminuir costos económicos derivados en el tratamiento de formas graves y complicadas del dengue.
4. Realizar nuevos estudios analíticos prospectivos buscando intencionadamente nuevos predictores de riesgo emergentes que podrían indicar mala evolución de la enfermedad (LDH, Lactato, PCR, CPK total) y que se han descrito en algunos estudios clínicos como potenciales predictores de mala evolución

XIII. Referencias Bibliográficas

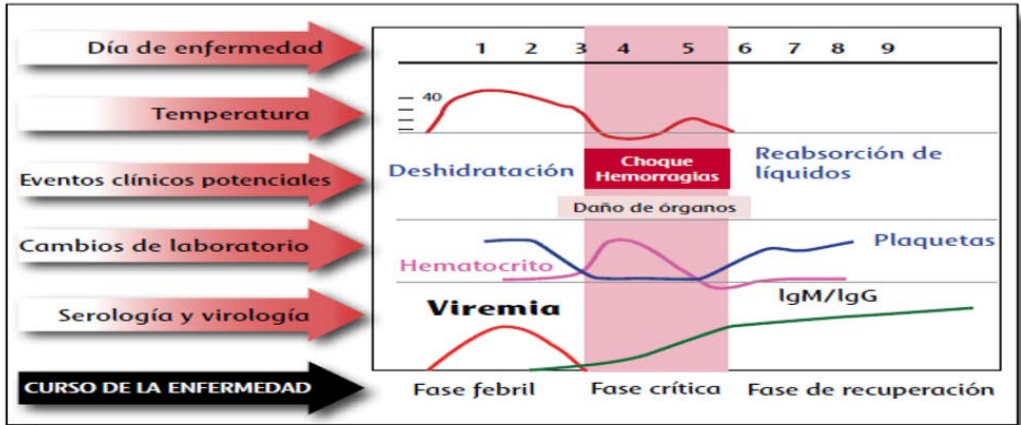
1. MINSA, 2018. Guía para el manejo clínico del dengue; Normativa 147. Mangua, Nicaragua. Ed. Gaceta. 2ª ed.
2. OMS. 2015. Dengue: guía para la atención de enfermos en la región de las Américas. Organización Panamericana de la Salud. Ed.2
3. Wong, Sazaly, AbuBakar. 2019. Diagnóstico del dengue severo: desafíos, necesidades y oportunidades. *Journal of Infection and Public Health*
4. Villar-Centeno L A, Parra A, García M, Herrán O. 2013. Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. Neiva, Colombia Ed. Centro de Investigaciones epidemiológicas. 1ª ed.
5. Junxiong Pang & Jung Pu Hsu. (Nov, 2016). Diabetes, trastornos cardíacos y asma como factores de riesgo de afectación de órganos grave entre los pacientes con dengue adultos: un estudio de casos y controles. *Scientific reports* 7
6. Alvarado-Castro, Víctor & Ramírez-Hernández Elizabeth. (2016). Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(4):237—242.
7. Romero Calderón J M, Altamirano Ramírez Y E. 2013. Características Clínicas y de laboratorio de pacientes con dengue confirmado - servicio de Pediatría-hospital Alemán nicaragüense. Managua, Nicaragua. UNAN-Managua. 1ª ed.
8. Qinlong Jing & Wang Ming. (Julio, 2019). *Epidemiología del Dengue*. Editorial popular Médica Casa Co. Ltd. Producción y hospedaje por Elsevier en nombre de KeAi. Vol, 3 No 2.
9. Ahmed F, Mursalin H, Alam MT, Amin R, Sekaran SD, Wang SM, et al. 2010. Evaluación de la prueba rápida ASSURE (R) Dengue IgA usando muestras positivas para dengue y negativas para dengue. *Diagn Microbiol Infect Dis*;68(4):339-44
10. Pardo Martínez. Blayser Ojeda Martínez, Alonso Remedios. 2018. Dinámica de la respuesta inmune en la infección por virus del dengue. Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Volumen 16 | Numero 1
11. Cameron P. Simmons & Jeremy J. Farrar. (abril,2012). Conceptos actuales de dengue. 1ª ed., *Ed N Engl J Med*, 2012;366:1423-32.

12. Maron GM, Escobar GA, Hidalgo EM, Clara AW, Minniear TD, Martínez E, et al. 2011. Caracterización del síndrome de choque por dengue en pacientes pediátricos en El Salvador *The Pediatric infectious disease journal.*;30(5):449-50
13. Kularatne SA, Pathirage MM, Gunasena S. A. 2008. serie de casos de dengue con alteración de la conciencia y cambios en el electroencefalograma en Sri Lanka *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.*;102(10):1053-4.
14. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. 2008. Implicación del sistema nervioso central en pacientes con infección por el virus del dengue. *Journal of the neurological sciences* 267(1-2):36-40.
15. García-Rivera EJ, Rigau-Pérez JG. 2003. La gravedad del dengue en los ancianos en Puerto Rico. *Revista Panamericana de Salud Pública.*13(6):362-8.
16. Tan VPK, NgimCF, Lee EZ, Ramadas A, Pong LY Ng JI, et al. 2018. La asociación entre la obesidad y la infección por el virus del dengue (DENV) en pacientes hospitalizados. *PLoS ONE* 13 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200698>
17. Viroj Wiwanitkit. 2017. Dengue y Diabetes Mellitus: Interrelación. *Ann Clin Exp Metabol* 2 (3): 1022.
18. Fonseca-Becerra, et al. 2010. Dengue en embarazadas y en recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva. HUILA, COLOMBIA. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, vol. 61, núm. 1, 2010, pp. 72-77 Fowler M. 2009. Crisis hiperglucémica en adultos: fisiopatología, presentación, dificultades y prevención. *Clinical Diabetes.* 2009;27(1):19-23.
19. E. Samayoa M, C. Ramos, et al. 2006. Dengue y embarazo. Honduras. *Rev Facultada de ciencias médicas.*
20. Beita Jiménez. 2016. Patogénesis de la enfermedad por virus del dengue. Costa Rica. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina* Vol 6 No II
21. Chanama S, Anantapreecha S, A An, Sa-gnasang A, Kurane I, Sawanpanyalert P. 2004. Análisis de respuestas específicas de IgM en infecciones secundarias por virus del dengue: niveles y tasas positivas en comparación con infecciones primarias. *J Clin Virol.*31(3):185-9.

XIV. Anexos

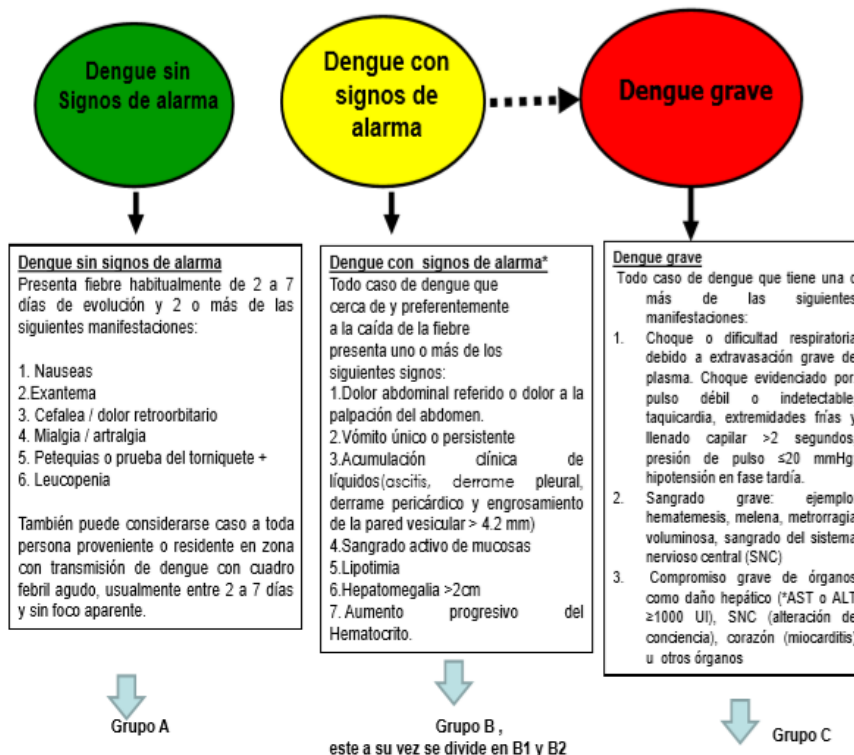
Anexo 3: Figuras

Figuras N.º 1:



Fuente: Guía para la atención de enfermos en la región de las Américas.
 2 Segunda edición 2015 OPS/OMS.

Figuro N°2: Clasificación según la gravedad del dengue



* Modificado de Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas OPS * Los valores de AST y/o ALT por arriba de diez veces del valor basal valor normal asociado a otras alteraciones

Anexo 2: Glosario

1. **Diagnóstico diferencial:** al inicio de la enfermedad no se puede distinguir de otras infecciones víricas, bacterianas o protozoarias.
2. **Evaluación Hemodinámica:** es una herramienta clínica que permite determinar la condición de la circulación del paciente si es estable o inestable y de esta manera actuar oportunamente.
3. **Miocarditis por dengue:** se expresa principalmente con alteraciones del ritmo cardiaco (taquiarritmias y bradiarritmias), inversión de la onda T e infra desnivel del segmento ST con disfunción ventricular (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo).
4. **Presión diferencial o presión del pulso:** la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es ≤ 20 mmHg
5. **Encefalitis:** proceso inflamatorio del sistema nervioso central, asociado a una evidencia clínica de una disfunción neurológica, debido a múltiples agentes etiológicos, fundamentalmente virus. La triada clínica de la encefalitis es: Cefalea, fiebre y alteraciones del sensorio
6. **Lipotimia:** el paciente presenta malestar y debilidad general, acompañado de palidez, y sensación de pérdida del conocimiento. Esto sucede después de levantarse de la cama, secundario a un trastorno vasomotor. Sin cambios hemodinámicos.
7. **Respiración de Kussmaul:** patrón de respiración extremadamente profundo y laborioso, en la cual el individuo inhala tan profundo que el nivel de dióxido de carbono disminuye en la sangre, que se ve sobre todo en acidosis metabólica donde la respiración se vuelve extremadamente rápida y poco profunda y como la condición empeora la respiración se vuelve superficial y profunda).

Anexo 3: Abreviaturas

AINE	Antinflamatorio no esteroideo
UAF	Unidad de atención a febriles
AST	Aspartato Amino Transferasa
ALT	Alanina Amino Transferasa
ASC	Área de Superficie Corporal
°C	Grado Celsius
BHC	Biometría Hemática Completa
d/k/h	Diuresis/kilogramo/hora
d/mt²/H	Diuresis metro superficie cuadrada por hora
DSSA	dengue sin signos de alarma
DCSA	Dengue con signos de alarma
DG	Dengue Grave
HTO	hematocrito
IM	intramuscular
IGM	Inmunoglobulina M
LCR	Líquido Céfal Raquídeo
Nacl	Cloruro de Sodio
PVC	Presión Venosa Central
PA	Presión Arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PP	Presión de Pulso
PAM	Presión arterial media
PCR-TR	Reacción en cadena de la polimerasa
SRO	Sales de rehidratación oral
SaO₂	Saturación de Oxígeno
RVS:	Resistencia Vascular Sistémica
SSN:	Solución Salina Normal
SIRA:	Síndrome de Distrés Respiratorio en el Adulto

XV. Anexo 4: instrumento de recolección de los datos

Ficha de Recolección de Datos
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua Unan-managua
Facultad de Ciencias Médicas
Medicina Interna

Tesis de investigación para optar al título de Especialista en Medicina Interna

“ Predictores de gravedad en pacientes con diagnóstico caso sospechoso de dengue ingresados en el servicio de Medicina Interna y UCI del Hospital SERMESA Masaya, en los periodos comprendido enero 2017 a diciembre 2019.

I. Caracterización sociodemográfica de los pacientes a estudio.

1. Grupo etario
 - a. 15 a 19 años.
 - b. 20 a 34 años
 - c. 35 a 50 años
 - d. 50 a más años.

2. Sexo
 - a. Femenino _____
 - b. Masculino _____

3. Obesidad Mórbida
 - a. Si
 - b. No

4. Día de la enfermedad
 - a. 1er al 3er día.
 - b. 4to al 6to día.
 - c. 7mo al 10mo día.

5. Embarazo
 - a. SI
 - b. NO.

II. Identificar factores de riesgo relacionados a mala evolución y pronostico en los pacientes a estudio.

1. Comorbilidades
 - a. Diabetes tipo 2.
 - b. Hipertensión arterial.
 - c. Enfermedad renal crónica.
 - d. Ninguna.

2. Clasificación del dengue
 - a. Categoría A
 - b. Categoría B
 - c. Categoría C

3. Derrame pleural.
 - a. Si
 - b. No

4. Líquido libre en cavidad.
 - a. Si
 - b. No

5. Edema de la pared vesicular.
 - a. Si
 - b. No

III. Identificar los predictores de gravedad que intervienen en la mala evolución y pronostico en los pacientes a estudio.

1. Albumina.
 - a. < 2.5 g/dL.
 - b. > 2.5 g/dL.

2. Colesterol total.
 - a. < 60 mg/dL.
 - b. > 60 mg/dL.

3. Trombocitopenia.
 - a. -150,000 a 100,000.
 - b. -99,000 a 50,00
 - c. - <50,000.

4. Hipertransaminasemia.
 - a. SI.
 - b. NO.

5. Alteración del estado de alerta.
 - a. SI.
 - b. NO.

XVI. Anexo 5: Tablas de Resultados

Tabla N°1: Caracterización sociodemográfica de los pacientes a estudio.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Grupo etario		
15 a 19 años	5	2.7
20 a 34 años	149	81.0
35 a 50 años	17	9.2
50 a mas	13	7.1
Total	184	100.0
Sexo		
Femenino	95	51.6
Masculino	89	48.4
Total	184	100.0
Obesidad		
SI	10	5.4
NO	174	94.6
Total	184	100.0
Dia de enfermedad		
1 a 3 días	100	54.3
4 a 6 días	78	42.4
7 a 10 días	6	3.3
Total	184	100.0
Embarazada		
SI	20	10.9
NO	164	89.1
Total	184	100

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Tabla N°2: factores de riesgo relacionados a mala evolución y pronostico en los pacientes a estudio.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Comorbilidades		
Diabetes	9	4.9
Hipertensión arterial	10	5.4
Enfermedad renal crónica	1	0.5
Ninguna	164	89.1
Total	184	100.0
Clasificación clínica del dengue		
Categoría A	52	28.3
Categoría B	120	65.2
Categoría C	12	6.5
Total	184	100.0
Derrame pleural		
SI	28	15.2
NO	156	84.8
Total	184	100.0
Liquido libre en cavidad abdominal		
SI	32	17.4
NO	152	82.6
Total	184	100.0
Edema de pared vesicular mayor 4.2mm		
SI	39	21.2
NO	145	78.8
Total	184	100

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Tabla N°3: Identificar los predictores de gravedad que intervienen en la mala evolución y pronóstico en los pacientes a estudio.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Albumina		
< 2.5g/dl	0	0
>2.5g/dl	184	100
Total	184	100.0
Colesterol		
<60mg/dl	2	1.1
>60mg/dl	182	98.9
Total	184	100.0
Trombocitopenia		
>150,000	52	28.3
150,000 a 100,000	48	26.1
99,000 a 50,000	58	31.5
<50,0000	26	14.1
Total	184	100.0
Hipertransaminasemia		
SI	0	0
NO	184	100
Total	184	100
Alteración del estado de alerta		
SI	0	0
NO	184	100
Total	184	100

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Tabla N°4: Establecer asociación causal de grupo etario según clasificación clínica de dengue.

Variables	Clasificación clínica de dengue								
	Categoría A			Categoría B.			Categoría C.		
	No	OR	Valor P	No	OR	Valor P	No	OR	Valor P
15 a 19 años	3	3.94	0.130	2	0.34	0.343	0	0	0
20 a 34 años	38	0.515	0.091	100	1.52	0.324	11	2.69	0.467
35 a 50 años	8	2.470	0.080	8	0.56	0.295	0	0	0
>50 años	3	0.748	0.473	9	1.21	0.505	1	1.25	0.596

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Tabla N°5: Establecer asociación causal entre predictores como obesidad, embarazo colesterol y albumina según clasificación clínica de dengue.

Variables	Clasificación clínica de dengue								
	Categoría A			Categoría B.			Categoría C.		
	No	OR	Valor P	No	OR	Valor P	No	OR	Valor P
Obesidad	4	1.74	0.471	6	0.79	0.740	0	0	0
Embarazo	15	10.13	0.00054	5	0.14	0.0023	0	0	0
Colesterol <60mg/dL	0	0	0	1	1.88	0.575	1	0.06	0.12
Albumina <2.5gr/dL	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Tabla N°6: Establecer asociación causal entre comorbilidades y clasificación clínica de dengue.

Predictor	Clasificación clínica de dengue								
	Categoría A			Categoría B.			Categoría C.		
	No	OR	Valor P	No	OR	Valor P	No	OR	Valor P
Diabetes	3	1.28	0.713	6	1.06	0.615	0	0	0
Hipertensión arterial	5	2.68	0.148	5	0.51	0.320	0	0	0
Enfermedad renal crónica	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Tabla N°7: Establecer asociación causal entre conteo de plaqueta y clasificación clínica de dengue.

Variables	Clasificación clínica de dengue								
	Categoría A			Categoría B.			Categoría C.		
	No	OR	Valor P	No	OR	Valor P	No	OR	Valor P
>150,000	22	2.47	0.010	28	0.50	0.058	2	0.48	0.514
150,000 a 100,000	13	0.924	0.495	31	0.96	0.524	4	1.45	0.514
99,000 a 50,000	15	0.839	0.725	42	1.60	0.185	1	0.18	0.142
<50,000	2	0.181	0.0098	19	1.52	0.505	5	5.0	0.162

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

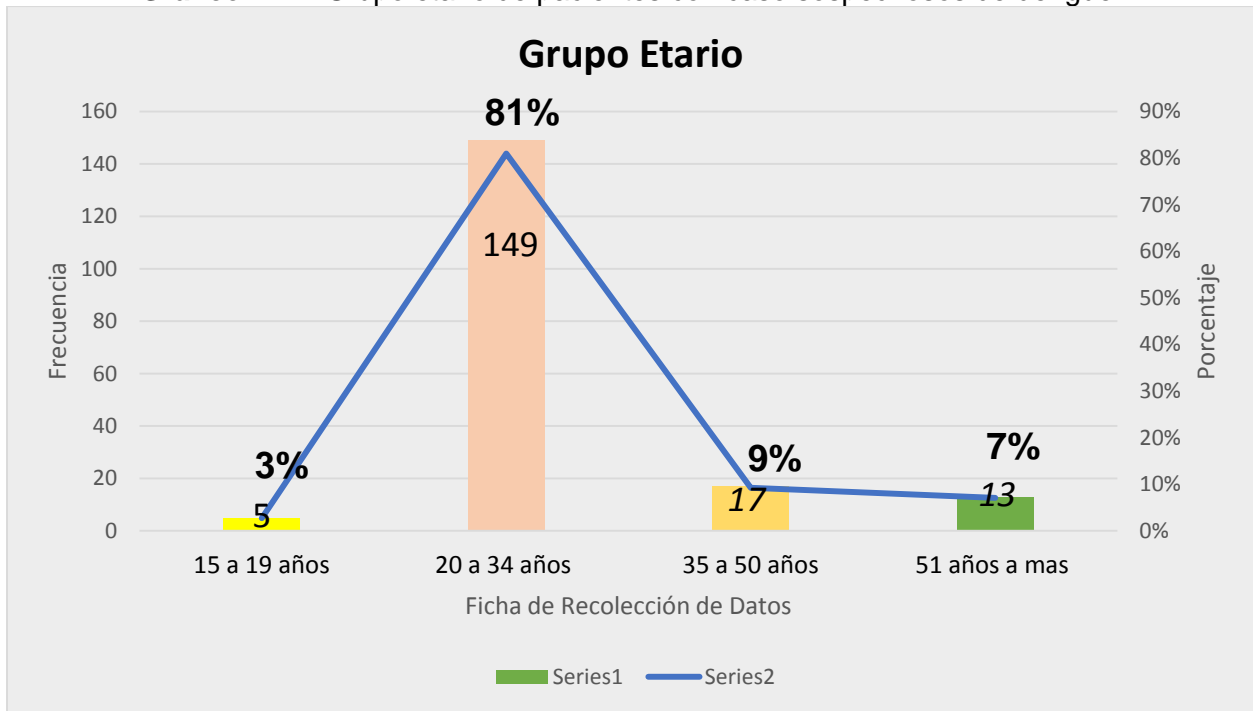
Tabla N°8: Establecer asociación causal entre derrame pleural, liquido libre en cavidad abdominal, edema de pared vesicular mayor 4.2mm y clasificación clínica de dengue.

Variables	Evolución a categoría C		
	No	OR	Valor P
Derrame pleural	4	3.05	0.089
Liquido libre cavidad abdominal	7	8.08	0.0010
Edema de pared vesicular 4.2mmm	7	6.04	0.004

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

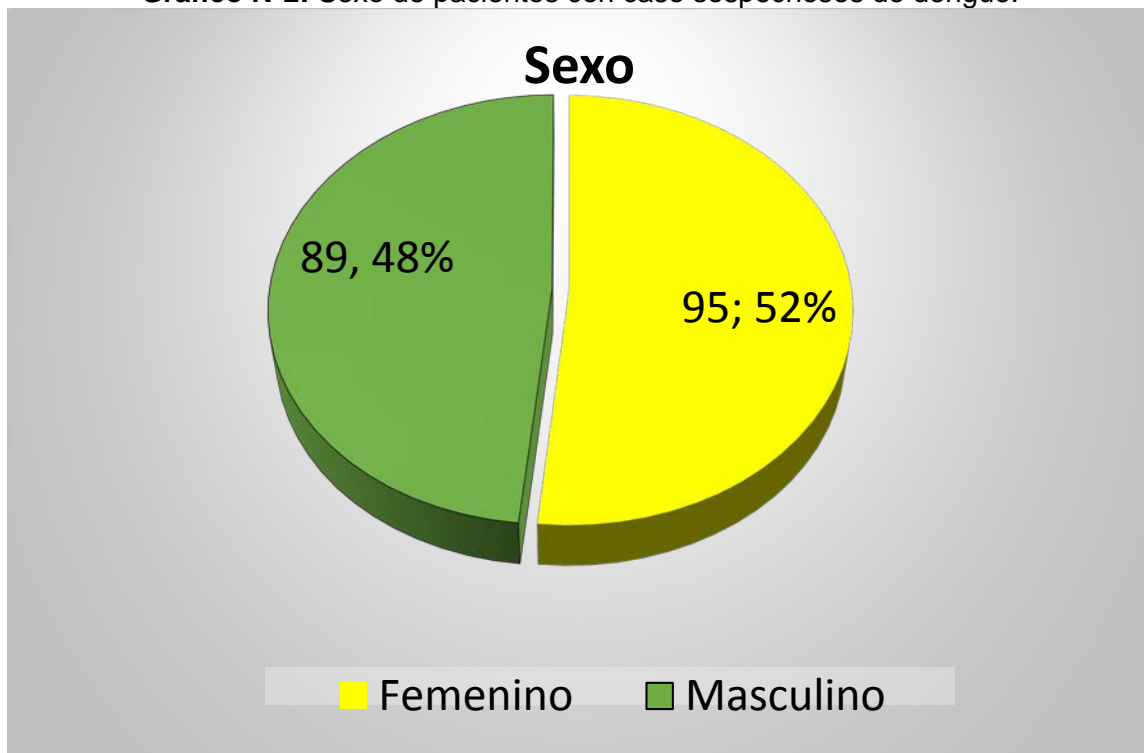
XVII. Anexo 6: Gráficos

Gráfico N°1: Grupo etario de pacientes con caso sospechosos de dengue.



Fuente: Tabla N°1

Gráfico N°2: Sexo de pacientes con caso sospechosos de dengue.



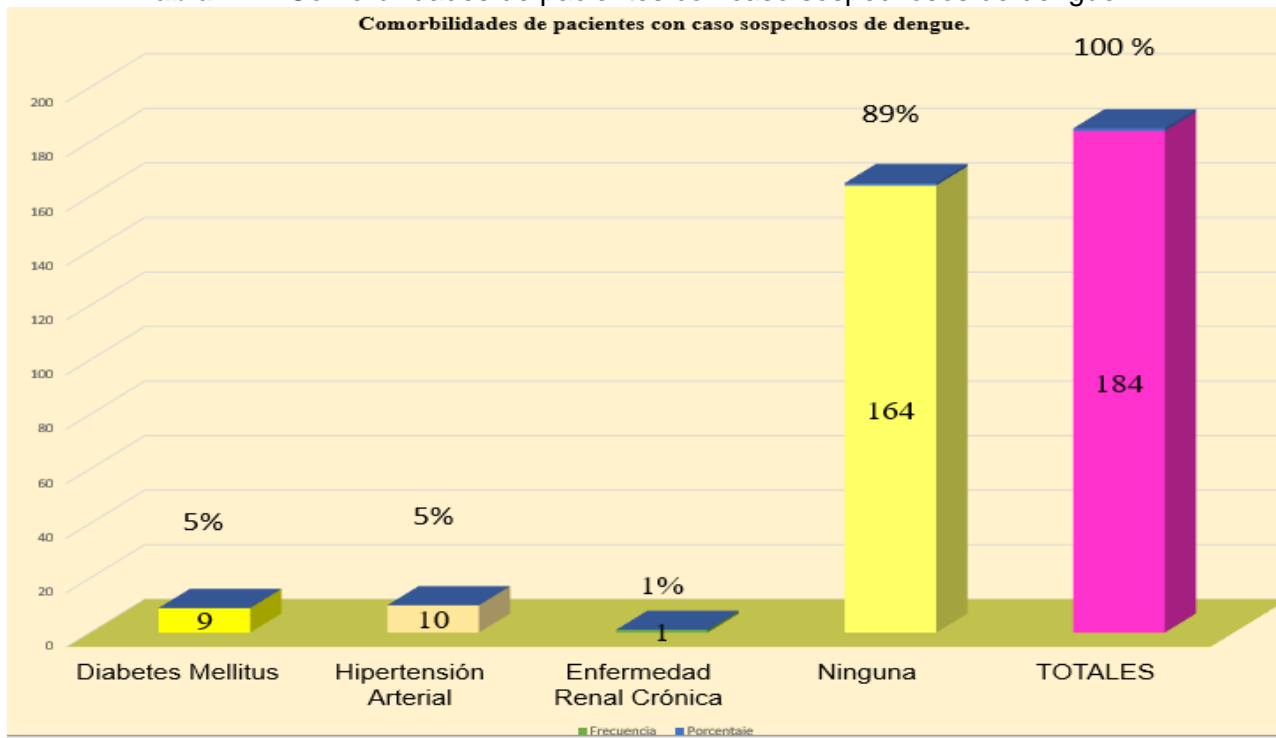
Fuente: Tabla N°2

Gráfico N°3: Obesidad mórbida de pacientes con caso sospechosos de dengue.



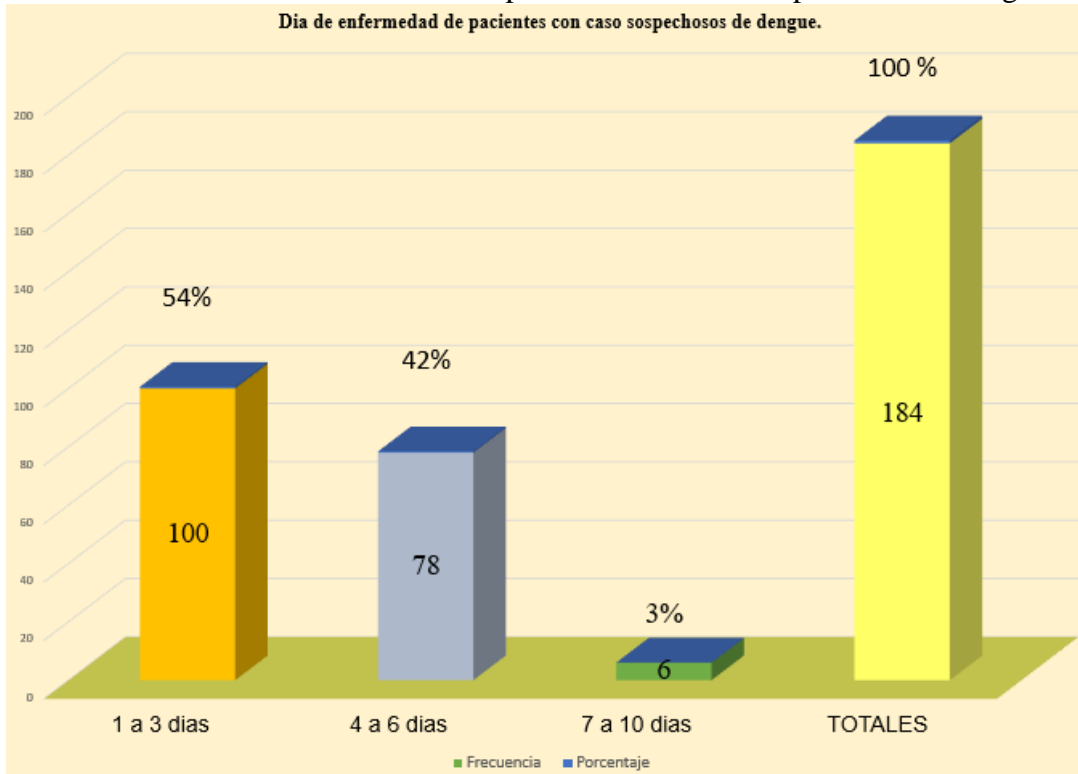
Fuente: Tabla N°3

Tabla N°4: Comorbilidades de pacientes con caso sospechosos de dengue.



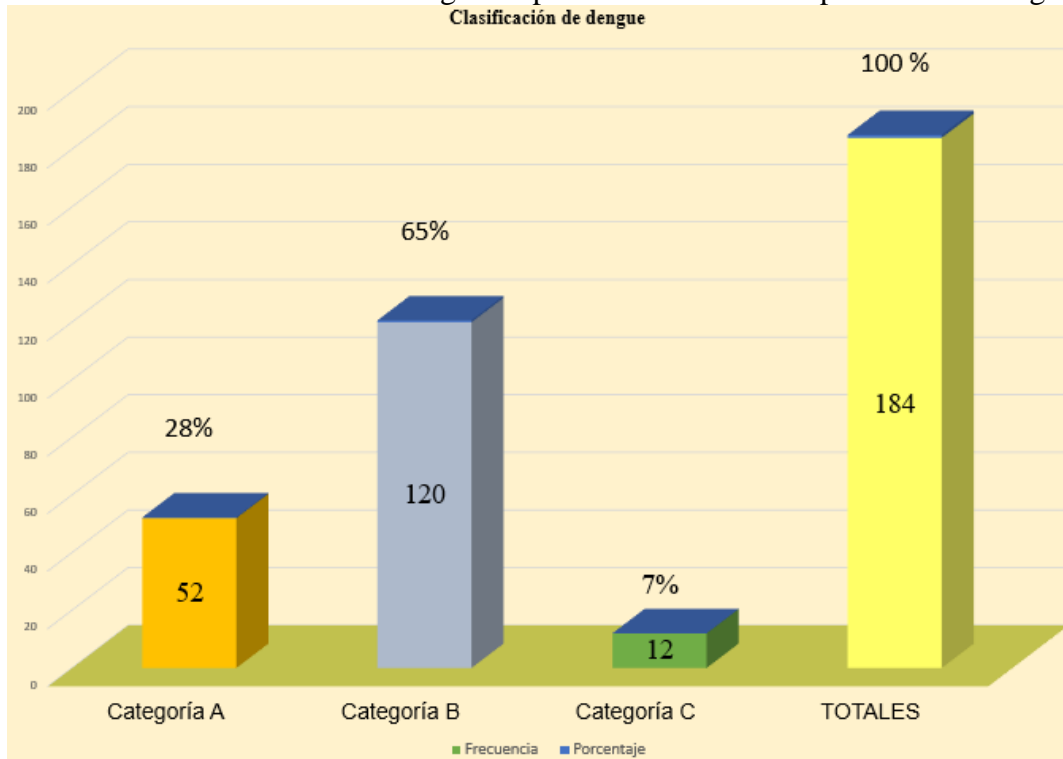
Fuente: Tabla N°4

Gráfico N°5: Día de enfermedad de pacientes con caso sospechosos de dengue.



Fuente: Tabla N°5

Gráfico N°6: Clasificación de dengue de pacientes con caso sospechosos de dengue.



Fuente: Tabla N°6

