

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-Managua

UNAN-Managua

Facultad de ciencias médicas

Hospital Alemán Nicaragüense



Tesis para optar al título de especialista en pediatría

Autor: Dr. Jordy Jerat Vanega Pérez, residente de 3er año de pediatría

Tutor: Dra. Thelma Vanegas García, pediatra intensivista

Tema:

Resultados de laboratorio al ingreso y desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria en el servicio de pediatría en el hospital alemán nicaragüense en el año 2019.

Managua, 18 de enero de 2022

Contenido

Dedicatoria	1
Agradecimientos	2
Opinión del tutor	3
Resumen	4
Introducción	5
Planteamiento del problema	6
Objetivo general	7
Objetivos específicos	7
Justificación	8
Antecedentes	9
Marco teórico	12
Diseño metodológico	31
Resultados	43
Discusión	47
Conclusiones	50
Recomendaciones	51
Bibliografía	52
ANEXOS	56

Dedicatoria

A mis **padres** por su invaluable apoyo en todos los frentes y por todo el cariño recibido.

A mi **esposa Eunice**, por el apoyo incondicional en estos años de mi formación.

A mis **hijos Ilich y Fareed**, porque de muchas maneras han sido impulsores de mi desarrollo profesional.

Agradecimientos

A **Dios**, porque ha estado conmigo en todo momento y sin el absolutamente nada de esto sería posible.

A mis **padres** por todo su esfuerzo y por el apoyo que desde la más temprana etapa de mi formación me han brindado.

A mi **esposa** Eunice porque en todo momento me ha brindado apoyo incondicional.

A la **Dra. Thelma Vanegas** por haber sido mi mentora e inspiración en estos años de formación.

Opinión del tutor

El dengue es una enfermedad que año con año es consistente con la aparición de casos y cada cierto tiempo con epidemias que impactan a nuestro sistema de salud y a la población, principalmente por la amplia variedad de expresión clínica desde casos leves hasta pacientes que ameritan soporte en unidad de cuidados intensivos. Históricamente se han realizado clasificaciones en base a presentaciones clínicas y de laboratorio con el fin de agrupar los casos y de ahí derivar un abordaje que tiene como objetivo ir a la par e inclusive anticipar ciertas condiciones de gravedad con el fin de disminuir la mortalidad y las complicaciones.

El grado de gravedad de los casos de dengue está directamente relacionada con el grado de respuesta inflamatoria del paciente ante la infección viral, en países ricos en recursos se han hecho mediciones de IL1, IL-6, FNT entre otros marcadores. Transpolar el grado de respuesta inflamatoria a análisis de laboratorio fácilmente disponibles es por supuesto un objetivo deseable, si bien es cierto es ambicioso, analizando la fisiopatología donde se observa incremento de actividad de monocitos, alteraciones en el número de leucocitos totales, elevación de transaminasa entre otros, que se modifican en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica (tormenta de citocinas), considero tiene base científica. Es por eso que como tutor de la tesis Resultados de laboratorio al ingreso y desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria en el servicio de pediatría en el hospital alemán nicaragüense en el año 2019 del Dr. Jordy Jerat Vanega Pérez para optar al título de especialista en pediatría cumple con todos los requisitos para ser presentado al jurado calificador.

Felicito al Dr. Jordy Vanega por la calidad científica y la relevancia al desarrollar esta tesis que considero sirve de base para la realización de futuros estudios.

Resumen

El presente trabajo tiene por objetivo conocer si la leucopenia, valores altos relativos altos de monocitos, valores altos de AST, valores altos de ALT y los valores bajos de colesterol al medidos al momento del ingreso hospitalario representan un riesgo para el desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria en el hospital alemán nicaragüense de enero a diciembre del año 2019. Para ello nos planteamos un estudio de tipo descriptivo de corte transversal cuyo universo lo constituyeron 37 pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. Se evaluaron los expedientes clínicos de los niños desde el momento del ingreso a la unidad de salud hasta el alta por el episodio de dengue. Se recategorizaron los pacientes en dos grupos: dengue no grave y dengue grave, tanto al momento del ingreso hospitalario como después de 12 horas de estancia hasta el alta. se llenó una ficha previamente elaborada con las variables de interés, digitando y procesando la información a través del programa estadístico SPSS V22, con esta información se realizó análisis estadístico descriptivo de frecuencia, tablas cruzadas y se estimó riesgo relativo para las variables de interés. No hubo diferencia en cuanto a sexo, la mayor frecuencia de casos se presentó en edades de 5 a 9 años, la mayoría de pacientes ingresaron al hospital en las primeras 72 horas de enfermedad, excluyendo la fiebre el síntoma más frecuente fue el vómito, los valores relativos de monocitos altos y ALT elevada representaron un riesgo para el desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria y Valores altos de AST representaron un riesgo para el desarrollo de shock durante la estancia hospitalaria, manifestaciones hemorrágicas mayores y administración de hemoderivados, aunque sin significancia estadística

Introducción

El dengue es una enfermedad febril causada por la infección con uno de los cuatro virus del dengue (DENV) transmitidos por los *mosquitos Aedes aegypti* o *Aedes albopictus* durante la ingesta de sangre. La infección puede ser asintomática o presentarse con una amplia gama de manifestaciones clínicas que incluyen desde una enfermedad febril leve hasta un síndrome de shock potencialmente mortal. Se cree que numerosos factores virales, del huésped y del vector afectan el riesgo de infección, la enfermedad y la gravedad de la enfermedad.

Hay cuatro tipos de DENV del género *Flavivirus* estrechamente relacionados, pero serológicamente distintos, llamados DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Existe una protección cruzada transitoria entre los cuatro tipos, que se debilita y desaparece durante los meses posteriores a la infección; por lo tanto, las personas que viven en un área endémica de dengue con todos los tipos co-circulantes están en riesgo de infección con cualquiera y todos los tipos de DENV.

El espectro clínico puede ir desde una infección asintomática hasta shock, falla multiorgánica y muerte. Los niños son una población especialmente afectada, en especial los niños entre 5 y 9 años de edad tienen más riesgo de desarrollar las formas graves de la enfermedad.

Múltiples factores se han asociado con un riesgo aumentado de desarrollo de dengue grave. En este estudio se tratará de describir el papel que juegan el conteo de leucocitos, monocito y valores de transaminasas y colesterol como riesgo de desarrollo de dengue grave.

Planteamiento del problema

Son la leucopenia, monocitos altos, transaminasas altas y colesterol total bajo al ingreso riesgo para desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria en el servicio de pediatría en el hospital alemán nicaragüense en el año 2019?

Objetivo general

Valorar si las alteraciones en pruebas de laboratorio al ingreso hospitalario se relacionan con el desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria en el servicio de pediatría en el hospital alemán nicaragüense en el año 2019.

Objetivos específicos

- Describir las características de los pacientes con dengue en el servicio de pediatría del hospital alemán nicaragüense en el año 2019.
- Valorar los resultados al momento del ingreso hospitalario de leucocitos totales, monocitos, transaminasas y colesterol en los niños con dengue en el hospital alemán nicaragüense en el año 2019.
- Determinar la relación de leucopenia, valor relativo de monocitos alto, transaminasas elevadas y colesterol total bajo al ingreso hospitalario con el desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria en el hospital alemán nicaragüense en el periodo de enero a diciembre 2019.

Justificación

El Dengue es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, con un importante impacto en la población y en los servicios de salud por la morbilidad y mortalidad que genera, además de causar ausentismo laboral y escolar. Es especialmente importante en países tropicales y en vías de desarrollo como el nuestro. Las condiciones climáticas y la idiosincrasia de nuestra población hacen que sea caldo de cultivo para que se generen brotes de la enfermedad en periodos variables de tiempo y que los casos que se presenten sean, en una proporción importante, graves.

Es una enfermedad frecuente en la población pediátrica y una causa importante de ingreso en nuestra unidad de salud. En el año 2019 se presentó la más reciente epidemia de dengue en nuestro país que afectó sobre todo a la población pediátrica.

Si bien ya se han realizado estudios sobre dengue en pediatría anteriormente, este estudio pretende dar un enfoque especial a los pacientes pediátricos con dengue grave, intentando determinar si la analítica de laboratorio básica disponible en la gran mayoría de los hospitales de nuestro país podría ayudar a identificar tempranamente a pacientes con riesgo de evolucionar a la forma grave de la enfermedad. Por tanto, los objetivos de esta investigación resultan de interés clínico para todos aquellos involucrados en la atención de los niños con diagnóstico confirmado de dengue y podría ser tomado en cuenta para la modificación de protocolos de atención.

Antecedentes

La referencia más antigua respecto a una enfermedad compatible con el cuadro clínico de dengue se remonta al año 992 D.C en China durante la dinastía Zung , sin embargo, los primeros reportes de la enfermedad como tal datan del año 1823, donde los esclavos procedentes de África occidental introdujeron a América el término dyenga con la que se llamó a una epidemia de la enfermedad ocurrida en su lugar de origen, esta palabra luego fue transformada a la expresión en español dando lugar a “Dengue” asegurándose además el origen Swahili “Ki-denga-pepo” (ataque repentino parecido a un calambre o estremecimiento provocado por un espíritu malo).³⁷

Con anterioridad a la década de 1950, periodo en que se logra el aislamiento viral, los criterios para considerar como dengue un brote epidémico eran aquellos de tipo clínico y epidemiológico, con lo que se diferenciaba de otras enfermedades febriles con clínica similar.

En 2014 T. Nguyen et al publicaron un metaanálisis sobre los factores asociados a dengue grave en el que se incluyeron 798 estudios provenientes de Nicaragua, Tailandia, Indonesia, Martinica y Vietnam en el que determinaron que el sexo femenino, un estado nutricional normal, trombocitopenia, infección por Denv2, reinfección por dengue, hipoalbuminemia e hipertransaminasemia se asociaron con dengue grave. ⁴¹

En 2015 X. Wang et al, publicaron un metaanálisis sobre las alteraciones de aminotransferasas en pacientes con dengue, se incluyeron 15 estudios y 1523 pacientes, determinaron que hasta el 80% de los pacientes con dengue grave presentan elevación de AST y 54% elevación de ALT. Se definió elevación como más de 5 veces el valor normal. ¹¹

En 2018 S. Safuan et al, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en el que incluyeron 199 pacientes con dengue grave en un hospital terciario en Malasia. El análisis multivariado mostró que la letargia (OR 3.84), sangrado (OR 8.8), taquicardia (OR 1.04), lactato sérico elevado (OR 1.27) son predictores de muerte estadísticamente significativos.

En 2019 S. Gupta et al realizaron un estudio observacional retrospectivo en niños menores de 12 años con dengue en un hospital de atención terciaria entre 2013 y 2015. Se compararon los parámetros de laboratorio entre los pacientes con dengue severo y no severo mediante análisis univariado y multivariado. Determinaron que un tiempo de llenado capilar prolongado combinado con uno o dos de los siguientes: lactato ≥ 2.9 y AST ≥ 135 , es casi 100% específico para determinar dengue grave. ³⁶

En 2019 W.G Lima et al, publicaron un metaanálisis sobre el perfil de lípidos séricos como predictor de severidad en dengue, en el que 9 estudios con 1953 pacientes realizados en países asiáticos y de Latinoamérica. Se analizó el perfil de lípidos séricos en la fase aguda de la enfermedad, encontrando una relación inversamente proporcional entre los valores de colesterol total y de LDL con la gravedad de la enfermedad.³¹

En 2004 Pérez y Sarmiento estudiaron 245 niños con dengue hemorrágico en el Hospital de Masaya, estudio en el cual el grupo más afectado fue de 5-9 años y las complicaciones más frecuentes fueron ascitis (67.9%) y derrame pleural (53.2%).

En 2010, en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera “La mascota” se reportó un total de 1,089 casos sospechosos de los cuales 216 (19.8%) fueron confirmados por serología.

En 2011, JJ Waggoner et al, en Managua, identificaron y confirmaron cuatro pacientes con reinfecciones homotípicas de DENV entre 29 infecciones repetidas por DENV (13,8%) con confirmación de serotipo. Las reinfecciones homotípicas con DENV-1, DENV-2 y DENV-3 ocurrieron 325-621 días después de la infección inicial. Cada paciente experimentó 1 caso de dengue sintomático y 1 caso positivo para DENV, y 2 pacientes presentaron dengue sintomático durante su segunda infección. Estos casos C positivos para DENV no provocaron respuestas inmunes humorales de larga duración, a pesar de los niveles de viremia de hasta 6,44 log₁₀ copias por ml de suero.³¹

En 2015 H. Biswas et al, publicaron un estudio realizado en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera en Managua, fue un estudio prospectivo que tomó datos desde 2005 a 2013, se estudiaron un total de 1440 pacientes de entre 6 meses y 14 años. Concluyeron que niveles bajos de colesterol LDL y de colesterol total a la admisión de los pacientes se relacionó con el desarrollo de dengue hemorrágico y de shock por dengue. ³⁹

En 2017 L.C Katcelnick et al, en Managua, utilizando datos estadísticos del MINSA en una cohorte pediátrica a largo plazo, demostraron que bajos niveles de anticuerpos contra infección previa de virus de dengue aumentó significativamente el riesgo de enfermedad grave y que por el contrario títulos elevados de estos anticuerpos representaron un factor protector. ¹⁴

En el año 2000 Vanegas T. investigó la relación de la respuesta inmunológica con los grados de severidad de dengue, selecciono 46 pacientes .de los cuales 36 presentaron serología positiva, las edades más afectadas fueron el grupo de niños de 4 – 10 años. La cuarta parte de los pacientes en estudio presentaron dengue clásico y $\frac{3}{4}$ partes presentaron algún tipo de alteración hemorrágica de laboratorio. ³⁸

En 2011, en el hospital alemán nicaragüense, Pineda J estudió 66 casos confirmados de dengue, encontrando que el grupo etario más afectado fue de 5-9 años, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: fiebre (100%), rash (93%), e hiporexia (92%).

Marco teórico

Verhagen et al 2014 y Chatterjee et al 2019, describen que los virus del dengue son miembros de la familia Flaviviridae, género *Flavivirus*. Son virus pequeños con envoltura que contienen un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva, . Los virus del dengue infectan una amplia gama de tipos de células humanas y no humanas in vitro. La replicación viral implica los siguientes pasos:

- Apego a la superficie celular
- Entrada en el citoplasma
- Traducción de proteínas virales
- Replicación del genoma del ARN viral
- Formación de viriones
- Liberación de la célula

Los virus del dengue se unen a través de la glicoproteína E a los receptores virales de la superficie celular, que pueden incluir heparán sulfato o lectinas; también pueden unirse a los receptores de inmunoglobulina de la superficie celular en presencia de anticuerpos contra la glicoproteína E o la proteína precursora de la membrana (pre-M).

Después de la fusión de las membranas viral y celular en vesículas endocíticas acidificadas, el ARN viral ingresa al citoplasma. Las proteínas virales luego se traducen directamente del ARN viral como una sola poliproteína, que se escinde para producir las proteínas estructurales y no estructurales.

El ensamblaje y la gemación de los viriones descendientes aún no se conocen bien. La proteína estructural pre-M es escindida por una enzima celular, furina, como uno de los pasos finales en

la maduración de la progenie de viriones. La escisión de la proteína pre-M aumenta la infectividad de los viriones 100 veces 1,3,4.

Curso de infección

Bodinayake et al 2018 y Gregianini et al 2018 describen que el curso de la infección por el virus del dengue se caracteriza por eventos tempranos, diseminación, respuesta inmune y finalmente el aclaramiento viral.

Eventos iniciales: el virus del dengue se introduce en la piel cuando un mosquito infectado, más comúnmente *Aedes aegypti*, ingiere sangre de un huésped ya infectado. Durante las primeras 24 horas, el virus solo se pudo aislar del lugar de la inyección. Se ha propuesto que tanto las células de Langerhans como los fibroblastos dérmicos son células diana de la infección por el virus del dengue en la piel.

Diseminación: En los seres humanos infectados con el virus del dengue "natural", la viremia comienza aproximadamente de tres a siete días después de la inoculación en piel y dura de tres a seis días. La viremia es detectable en los seres humanos de 6 a 18 horas antes de la aparición de los síntomas y finaliza cuando la fiebre desaparece.

La distribución del virus en humanos se ha estudiado en muestras de sangre, biopsia y autopsia de pacientes con infección natural por el virus del dengue. La infección de las células mononucleares de sangre periférica persiste más allá del período de viremia detectable. Se han publicado datos contradictorios con respecto al principal tipo de célula infectada en la sangre periférica. La mayoría de los estudios incluyen a monocitos y linfocitos B.

El rendimiento del virus del dengue a partir de tejidos obtenidos en la autopsia ha sido generalmente bajo. Sin embargo, en un estudio que utilizó las técnicas más sensibles para el aislamiento del virus, el virus se aisló con mayor frecuencia (4 de 16 casos) del tejido hepático.

6, 8,10

La respuesta inmune y la eliminación del virus: Tanto la respuesta inmune innata como adaptativa se induce en la infección por el virus del dengue. La infección de células humanas in vitro induce respuestas antivirales, incluida la producción de interferones. De acuerdo con estas observaciones, se han demostrado niveles séricos elevados de IFN-alfa en niños con dengue.

El papel de estas respuestas de citocinas es incierto. El interferón inhibe la infección por el virus del dengue in vitro. Además, las células infectadas por el virus del dengue son susceptibles de lisis por células NK in vitro. Sin embargo, las proteínas virales del dengue pueden inhibir tanto la producción de interferones como su función antiviral en las células infectadas. En varios estudios, la expresión de genes asociados con la señalización del interferón tipo I fue significativamente menor en pacientes con síndrome de choque por dengue (SDE) que en pacientes sin SDE. Se desconoce si las respuestas atenuadas al interferón son el resultado o la causa de la enfermedad grave del dengue.

La respuesta de anticuerpos a la infección por el virus del dengue se dirige principalmente a determinantes específicos de serotipo, pero existe un nivel importante de anticuerpos con reactividad cruzada de serotipo. Se producen anticuerpos anti proteína E, pre-M y NS1.

In vitro, los anticuerpos específicos de la proteína E pueden mediar la neutralización de la infección, la lisis directa mediada por el complemento o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de las células infectadas por el virus del dengue y bloquear la unión del virus a los receptores celulares. Los anticuerpos específicos de Pre-M solo se unen a viriones que no han

madurado completamente y tienen proteína pre-M restante sin escindir. NS1 no se encuentra en el virión; Los anticuerpos específicos de NS1 son, por tanto, incapaces de neutralizar la infección por virus, pero pueden dirigir la lisis de las células infectadas mediada por el complemento.

La neutralización claramente requiere un nivel umbral de anticuerpos; cuando la concentración de anticuerpos está por debajo de este umbral, la captación del virus unido al anticuerpo por las células que expresan los receptores de inmunoglobulina aumenta paradójicamente, un proceso denominado potenciación de la infección dependiente de anticuerpos (IDA). Dado que los monocitos, los supuestos objetivos celulares de la infección por el virus del dengue in vivo, expresan receptores de inmunoglobulina y manifiestan IDA in vitro, se cree que este fenómeno es muy importante en las infecciones naturales por el virus del dengue. Se ha descubierto además que la entrada del virus mediada por IDA suprime las respuestas inmunitarias antivirales innatas en monocitos infectados in vitro. 1,6,8,9

Infección primaria versus secundaria: la infección por uno de los cuatro serotipos del virus del dengue (infección primaria) generalmente proporciona inmunidad duradera a la infección por un virus del mismo serotipo. Por el contrario, la inmunidad a los otros serotipos de dengue es transitoria y los individuos pueden infectarse posteriormente con otro serotipo de dengue (infección secundaria). Dos estudios de cohortes prospectivos encontraron que el intervalo entre las infecciones primarias y secundarias por el virus del dengue fue significativamente más largo entre los niños que experimentaron una infección secundaria sintomática que entre los que tenían una infección secundaria subclínica, lo que sugiere que la inmunidad protectora heterotípica disminuye gradualmente durante uno o dos años.

Hay poca información de estudios en humanos que permita comparar la distribución o el título del virus en infecciones primarias y secundarias. Varios estudios han informado de que los títulos

máximos de virus plasmáticos más altos en las infecciones secundarias por dengue se asociaron con enfermedades más graves. Además, un estudio que utilizó la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa informó niveles más altos de ARN viral en los monocitos CD14 + entre los pacientes con fiebre del dengue con infecciones secundarias en comparación con pacientes con dengue con infecciones primarias.

La cinética de los anticuerpos específicos del virus del dengue en las infecciones secundarias por dengue difiere de la de las infecciones primarias por dengue en varios aspectos:

Las concentraciones bajas de anticuerpos contra el serotipo del virus que causa la infección secundaria están presentes antes de la exposición al virus. Como resultado, la intensificación de la infección dependiente de anticuerpos podría ocurrir temprano en las infecciones secundarias por el virus del dengue. De acuerdo con esta hipótesis, dos análisis separados de datos de estudios de cohortes longitudinales de niños en Nicaragua y Tailandia encontraron que el riesgo de enfermedad más grave por dengue era mayor dentro de un rango estrecho de títulos de anticuerpos preexistentes contra el virus del dengue

Las concentraciones de anticuerpos específicos contra el virus del dengue aumentan antes en la infección secundaria, alcanzan títulos máximos más altos y tienen una relación IgM: IgG más baja, lo que sugiere una respuesta amnésica. Por lo tanto, los niveles de anticuerpos específicos del virus del dengue son mucho más altos durante la etapa tardía de la viremia en las infecciones secundarias, con mayor potencial para formar complejos inmunes de los viriones del dengue y activar el complemento.

También se esperaría que la cinética de la respuesta de los linfocitos T en infecciones secundarias difiera de la de las infecciones primarias, con un inicio más temprano y un nivel más alto de proliferación de linfocitos T específicos del virus del dengue y producción de citocinas en infecciones secundarias. La gravedad de la enfermedad del dengue se ha correlacionado con el

nivel y la calidad de las respuestas de los linfocitos T específicos del virus del dengue en algunos estudios, pero no en otros.

Factores que influyen en la gravedad de la enfermedad

Majumdar et al 2017 describen que la mayoría de las infecciones por el virus del dengue producen síntomas leves e inespecíficos o dengue clásico (DC). El dengue severo, fiebre hemorrágica del dengue (FHD) / síndrome de shock del dengue (SSD), ocurre en menos del 1% de todas las infecciones por el virus del dengue. Se han identificado los siguientes factores de riesgo para dengue grave:

Factores virales: el dengue hemorrágico puede ocurrir durante la infección por cualquiera de los cuatro serotipos del dengue, sin embargo, varios estudios prospectivos han sugerido que el riesgo es mayor con los virus del dengue-2. Los análisis genéticos de los aislados del virus del dengue del hemisferio occidental sugieren firmemente que el dengue hemorrágico sólo se produce durante la infección por virus que pertenecen a genotipos específicos dentro de cada serotipo de dengue. Estos genotipos "virulentos" se detectaron originalmente en el sudeste asiático, pero ahora están muy extendidos.

Exposición previa al dengue: múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de enfermedad grave es significativamente mayor durante una infección secundaria por el virus del dengue que durante una infección primaria.

Edad: el riesgo de dengue hemorrágico parece disminuir con la edad, especialmente después de los 11 años. Una población específica con mayor riesgo de dengue hemorrágico en áreas endémicas son los lactantes, en particular los que tienen entre 6 y 12 meses de edad. Estos niños adquieren anticuerpos específicos contra el virus del dengue por vía transplacentaria y se

vuelven susceptibles a la infección primaria por el virus del dengue cuando los niveles de anticuerpos descienden por debajo del umbral de neutralización.

Estado nutricional: algunos estudios han informado que, a diferencia de otras enfermedades infecciosas, el dengue hemorrágico y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (FHD) son menos frecuentes en niños desnutridos que en niños bien alimentados, y esto se ha considerado para reflejar el papel de la respuesta inmune en la patogenia de la enfermedad.

Factores genéticos: los estudios epidemiológicos en Cuba demostraron que el dengue hemorrágico se presenta con más frecuencia en blancos que en negros, y se ha informado de una resistencia genética similar al dengue hemorrágico en negros en Haití.^{31,39}

Dengue e hígado

El hígado es el órgano más común involucrado en el dengue. Las manifestaciones hepáticas son el resultado de una toxicidad viral directa o una lesión inmunológica desregulada en respuesta al virus. El espectro de afectación incluye la elevación asintomática de las transaminasas hepáticas hasta la aparición de una manifestación grave en forma de Insuficiencia hepática aguda.

Martínez et al 2016, describen que la disfunción hepática es una característica crucial observada en DENV infección. Los hepatocitos y las células de Kupffer son los principales objetivos de la infección por DENV, como se confirma en biopsias y autopsias de casos fatales. Para las células infectadas, el paso limitante es la unión viral a los receptores presentes en la superficie de la célula huésped. La proteína E tiene un papel en la unión del virus., aunque la naturaleza del receptor utilizado aún no se ha determinado. El heparán sulfato juega un papel fundamental en la intrusión de los DENV en las células del hígado.²⁵

Se ha postulado que la unión de DENV a los hepatocitos es facilitadora, una unión promueve la unión de partículas sucesivas, similar a la unión de oxígeno a la hemoglobina. Después de la unión del virus, la internalización se realiza mediante fusión directa o endocitosis.

Shah et al 2017, postulan que un resultado final de la infección de hepatocitos por DENV es la apoptosis celular, un fenómeno demostrado tanto en vivo como in vitro. Las diversas vías involucradas en este proceso apoptótico incluyen la citopatía viral, la disfunción mitocondrial hipóxica, la respuesta inmune y estrés del retículo endoplasmático.²⁴

Perfil bioquímico de la afectación hepática

Las características clínicas que sugieren compromiso hepático relacionado con el dengue son la presencia de agrandamiento del hígado y transaminasas elevadas.

La anomalía más común detectada ha sido la elevación de los niveles de transaminasas. Se han observado niveles elevados de AST en 63% a 97% de los pacientes, mientras que niveles elevados de ALT en 45% a 96% de los pacientes. En la mayoría de los estudios, la elevación de AST es más que ALT, más durante la primera semana de infección, con una tendencia a disminuir a niveles normales en tres semanas. La AST liberada por los miocitos dañados podría explicar los niveles más altos de AST que los de ALT en pacientes con dengue en una etapa más temprana.

Se ha descubierto que los valores medios de AST y ALT son más altos para las formas más graves de dengue que para el dengue no complicado. Esto sugiere una posible asociación entre el aumento de los niveles de transaminasas y el aumento de la gravedad de la enfermedad.

AST tiene varias fuentes que incluyen el corazón, el músculo estriado, los eritrocitos, etc., aparte del hígado, mientras que la ALT es principalmente de origen hepático. El daño agudo a estos tejidos no hepáticos por el DENV puede resultar en elevaciones más altas de AST en comparación con el aumento de ALT. Por lo tanto, el aumento de AST podría no ser un reflejo

fiel de la afectación hepática. Además, los pacientes con altos niveles de enzimas pueden etiquetarse como enfermedad grave sin ningún efecto sobre el resultado final.^{23,24,25,26}

Dengue y perfil de lípidos

Biswas et al 2015 y Duran et al 2015 han demostrado que el DENV modula el metabolismo de los lípidos para permitir que el virus infecte las células huésped. Es probable que la relación inversa entre los niveles circulantes de colesterol total y colesterol LDL y la gravedad del dengue esté mediada por varios mecanismos fisiopatológicos que dan como resultado una mayor captación y una menor síntesis, así como una mayor degradación y una menor liberación de estos lípidos. En primer lugar, la evidencia clínica ha demostrado que la infección por DENV aumenta el riesgo de esteatosis hepática, lo que sugiere un mayor nivel de captación de lípidos. Otro hallazgo importante son niveles aumentados de receptores de LDL en la superficie de las células infectadas, así como con niveles reducidos de fosforilación del HMGCR.

Otros estudios destacan la evidencia que sugiere que el LDL como estructura facilita la entrada de DENV en las células huésped. Esto requiere la formación de complejos de virus del dengue / LDL e interacciones del receptor LDL para permitir una mayor infección de las células. Además, varias pruebas indican que la infección por DENV que afecta a las células hepáticas también reduce la síntesis de colesterol.

El daño hepático es un sello distintivo de la infección por dengue, sobre todo en casos de dengue grave, y los niveles más altos de transaminasas son frecuentes en pacientes con dengue, habiéndose informado hasta en el 80% de los casos. Debido a que el hígado es un sitio importante de síntesis de colesterol en los seres humanos, esto sugiere que las lesiones inducidas por la replicación viral reducen la producción de este lípido, lo que resulta en niveles de colesterol circulantes más bajos observados en estudios clínicos.

La evidencia reciente también muestra que los factores proinflamatorios y oxidativos activados por DENV inducen la degradación y reducen la liberación de colesterol del sitio de síntesis, lo que contribuye a sus niveles séricos reducidos. En particular, se ha descrito que los niveles de FNT, IL-6 e IL-1B reducen los niveles de colesterol y de ApoB e inducen un aumento en la expresión de ARNm para el receptor de LDL. 10,11,12,13,14,15.

Los monocitos y su papel en la infección por dengue

Wong et al 2012 describieron que los monocitos humanos se pueden dividir en tres subpoblaciones diferentes según la expresión del receptor de membrana para el lipopolisacárido CD14 y la isoforma FcγRIII-A del receptor de baja afinidad para la región Fc de los anticuerpos IgG. Teniendo en cuenta la expresión de estos receptores, los monocitos se pueden dividir en clásicos, intermedios y monocitos no clásicos. En individuos sanos las subpoblaciones de monocitos clásicos tienen más frecuencia (80-90%) en comparación con no clásicos e intermedios.

Ancuta et al 2013 describen que los monocitos se caracterizan por la expresión de niveles altos de los receptores de quimiocinas CCR2 y CCR5 y niveles bajos de CX3CR1. Por otro lado, los monocitos no clásicos tienen una alta expresión de CX3CR1, pero baja expresión de CCR2 y CCR5.

Kou et al. 2008 y Miller et al.2008 se demostraron que los monocitos son una de las principales células diana para la infección por DENV y la replicación entre las células mononucleares de sangre periférica. En pacientes infectados por DENV en el período febril, los monocitos constituyen el 49% de las células positivas para los antígenos virales E y NS1 entre todas las células de sangre periférica, mientras que los linfocitos solo representan el 2% de las células infectadas.

Kwissa et al.2014 describieron que la infección por DENV modula el número de monocitos en sangre, lo que lleva a un aumento de la subpoblación intermedia, que parece ser reclutada para drenar los ganglios linfáticos donde modulan la respuesta y diferenciación de las células B. Esta interacción podría conducir a un rápido aumento en la producción de anticuerpos de baja afinidad contra el virus que pueden ser asociado con un aumento en la infección y replicación de DENV a través de otros mecanismos como ADE, lo que podría ser importante no solo durante las infecciones secundarias sino también en las primarias.

Lech et al. 2010 y Schneberger et al.2011 describieron que la infección por DENV puede activar los monocitos, lo que posiblemente explique la alta producción de moléculas proinflamatorias e inmunomoduladoras asociadas con los trastornos de fuga vascular observados en pacientes con infecciones graves por dengue.

Aunque durante la infección por DENV no se ha demostrado la unión de los monocitos a las células endoteliales que podría provocar un daño funcional (observado como un aumento de la permeabilidad), es probable que los mediadores inflamatorios producidos por los monocitos, como el TNF- α , desempeñen un papel importante. ^{16,17,18}

Fisiopatología de las manifestaciones de la enfermedad

Síndrome de fuga capilar: La pérdida de plasma, debido a un aumento de la permeabilidad capilar, es una característica cardinal de la FHD, pero está ausente en la fiebre del dengue (FD). La mayor permeabilidad capilar parece deberse a una disfunción de las células endoteliales más que a una lesión, ya que la microscopía electrónica demostró un ensanchamiento de las uniones estrechas del endotelio. El virus del dengue infecta las células endoteliales humanas in vitro y provoca la activación celular. Además, la proteína NS1 soluble, que puede detectarse en el suero durante una infección aguda, se une a las células endoteliales, activa las células a través de la señalización del receptor 4 tipo toll, para inducir la permeabilidad endotelial e interrumpir el

glucocálic, y para servir como un objetivo para la unión de anticuerpos y la activación del complemento.

Sin embargo, se cree que la activación del endotelio no es debida principalmente a la infección viral directa si no a los mediadores, que incluyen, el TNF-alfa, el IFN- gamma, la IL -2, IL-8, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el complemento. Se ha propuesto que las fuentes de estas citocinas incluyen monocitos infectados por virus, células dendríticas y mastocitos, plaquetas activadas y linfocitos T CD4 y CD8.^{1,2,3,8,9}

Sangre y medula ósea: la leucopenia, la trombocitopenia y la diátesis hemorrágica son los hallazgos hematológicos típicos en las infecciones por el virus del dengue. La leucopenia es evidente en las primeras etapas de la enfermedad y tiene un grado similar en el dengue hemorrágico y el dengue. Se cree que representa un efecto directo del virus del dengue en la médula ósea. Las biopsias de médula ósea de niños en Tailandia con dengue hemorrágico revelaron una supresión de la hematopoyesis en las primeras etapas de la enfermedad, con recuperación e hiper celularidad de la médula en la etapa tardía y durante la recuperación clínica temprana.

Se cree que hay múltiples factores que contribuyen a la disminución del recuento de plaquetas, que es más grave al final de la enfermedad. La supresión de la médula ósea puede influir, pero la destrucción de plaquetas es probablemente más importante. En un estudio, 10 de 11 niños tailandeses con dengue hemorrágico tuvieron un tiempo de supervivencia plaquetario más corto, que oscilaba entre 6,5 y 53 horas. Se cree que la adsorción de viriones del dengue o complejos inmunes virus-anticuerpo a la superficie plaquetaria, con la activación subsiguiente del complemento, es responsable de la destrucción plaquetaria.

Se ha informado sobre la activación de las células endoteliales y la lesión y la activación de la coagulación y la fibrinólisis en el dengue, particularmente en las infecciones graves. Un factor

etiológico final puede ser el mimetismo molecular entre las proteínas del virus del dengue y los factores de coagulación. 1,2,4

Sistema nervioso central: se han atribuido casos raros de encefalopatía a infecciones por el virus del dengue. Se ha informado de encefalitis verdadera, con detección del virus del dengue en el tejido cerebral.2,3

Sistemas de clasificación

En 1997, OMS publicó un esquema de clasificación que describe tres categorías de infección sintomática por DENV: dengue (FD), dengue hemorrágico (FHD) y síndrome de choque por dengue (DSS).

Este esquema se basa en datos y pruebas, pero ha sido criticado. El término dengue hemorrágico sugiere que la hemorragia es la manifestación cardinal del dengue grave; sin embargo, la pérdida de plasma que conduce a la depleción del volumen intravascular y potencialmente al shock es la característica más específica del dengue grave y el foco de las guías y algoritmos de manejo clínico. Además, algunos pacientes con enfermedades graves que requieren intervención médica no cumplen con todos los criterios de dengue hemorrágico.

En respuesta a un amplio llamado para reevaluar la clasificación de la enfermedad del dengue, en 2009 la OMS publicó un esquema de clasificación revisado que describe las siguientes categorías: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave. Este esquema se propuso para enfatizar el reconocimiento temprano de las señales de advertencia y así optimizar las decisiones de clasificación y manejo. Esta clasificación, a su vez, ha sido criticada por la falta de claridad en los criterios para el dengue grave y por ocultar los distintos fenotipos de enfermedades dentro de cada categoría.

Cada directriz ha sido evaluada por varios grupos, y la clasificación de 2009 no ha reemplazado a la clasificación de 1997 para todos los aspectos de la infección por DENV.8,9

Clasificación OMS 1997

En 1997 la Organización Mundial de la Salud publicó un esquema de clasificación que describe tres categorías de infección sintomática por DENV: dengue clásico, dengue hemorrágico y síndrome de shock por dengue.

Dengue clásico: enfermedad febril aguda que se define por la presencia de fiebre y dos o más de los siguientes pero que no cumple la definición de dengue hemorrágico:

- Cefalea
- Dolor retroorbitario u ocular
- Mialgia y / o dolor de huesos
- Artralgia
- Erupción
- Manifestaciones hemorrágicas (p. Ej., Prueba de torniquete positiva, petequias, púrpura / equimosis, epistaxis, sangrado de las encías, sangre en la emesis, orina o heces o sangrado vaginal)
- Leucopenia

Dengue hemorrágico: la característica cardinal del dengue hemorrágico es la pérdida de plasma debido al aumento de la permeabilidad vascular, como lo demuestra la hemoconcentración, derrame pleural o ascitis. El dengue hemorrágico también se caracteriza por fiebre, trombocitopenia y manifestaciones hemorrágicas.

En el contexto de dengue hemorrágico, la presencia de dolor abdominal intenso, vómitos persistentes y una inquietud o letargo marcados, especialmente coincidiendo con la defervescencia, deben alertar sobre un posible síndrome shock por dengue inminente.

De acuerdo con las pautas, un diagnóstico de dengue hemorrágico requiere que estén presentes todos los siguientes elementos:

- Fiebre o antecedente de fiebre de 2 a 7 días de duración, ocasionalmente bifásica.
- Manifestaciones hemorrágicas evidenciadas por al menos uno de los siguientes:
 - Prueba de torniquete positiva
 - Petequias, equimosis o purpura.
 - Sangrado de mucosas, tracto gastrointestinal o sitios de punción
 - Hematemesis o melena
 - Trombocitopenia (plaquetas $<100,000/\text{mm}^3$)
 - Evidencia de pérdida de plasma debido a una mayor permeabilidad vascular manifestada por al menos uno de los siguientes: aumento del hematocrito $\geq 20\%$ por encima del promedio para edad, sexo y población, caída del hematocrito $\geq 20\%$ del valor inicial después del tratamiento de reemplazo de líquidos y signos de pérdida de plasma como ascitis, derrame pleural o hipoproteïnemia.

Síndrome de shock por dengue: consiste en dengue hemorrágico con pérdida de plasma marcada que conduce a un colapso circulatorio (choque) que se evidencia por el estrechamiento de la presión del pulso o hipotensión.

Para un diagnóstico de SSD, deben estar presentes todos los cuatro criterios anteriores para el dengue hemorrágico más evidencia de insuficiencia circulatoria manifestada por:

- Estrechamiento de la presión de pulso (≤ 20 mmHg)

- Hipotensión definida como PAS menor de 80 mmHg para menores de 5 años y menor de 90 mmHg para mayores de 5 años.
- Piel fría y húmeda.^{8,9}

Clasificación OMS 2009

En 2009, la Organización Mundial de la Salud introdujo un esquema de clasificación revisado que consta de las siguientes categorías: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave.

Dengue sin signos de alarma: se puede realizar un diagnóstico presuntivo de infección por dengue en el contexto de residencia o viaje a un área endémica más fiebre y dos de los siguientes:

- Náuseas o vómitos
- Erupción cutánea
- Cefalea, dolor ocular, mialgias o artralgias.
- Leucopenia
- Prueba de torniquete positiva

Dengue con signos de alarma: paciente que cumple con la definición anterior y que además presenta cualquiera de los siguientes:

- Dolor abdominal
- Vómito
- Acumulación clínica de líquido
- Sangrado de mucosas
- Letargo o inquietud
- Hepatomegalia mayor de 2 cm

- Aumento del hematocrito junto con una rápida disminución del recuento de plaquetas.

Dengue grave: se considera dengue grave si el paciente presenta al menos uno de los siguientes:

- Perdida grave de plasma que conduce a shock o acumulación de líquido con dificultad respiratoria.
- Sangrado severo
- Afectación grave de órganos definida por:
 - ALT y/o AST ≥ 1000 UI/L
 - Deterioro del nivel de conciencia
 - Falla de otro órgano

Fases de la infección

Hay tres fases que se pueden observar en el contexto de la infección por DENV, una fase febril, una fase crítica y una fase de recuperación; sin embargo, la fase crítica no se observa en todas las categorías de infección.

Dentro del esquema de clasificación de 1997 de la OMS, las tres fases de la infección ocurren en el contexto del dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue; la fiebre del dengue incluye fases febril y convaleciente pero no fase crítica.

Dentro del esquema de clasificación de la OMS 2009, las tres fases de la infección ocurren en el contexto de dengue grave y dengue con signos de advertencia; el dengue sin signos de alarma incluye las fases febril y convaleciente, pero no una fase crítica.

Fase febril: La fase febril de la infección por DENV se caracteriza por fiebre repentina de alto grado (≥ 38.5 ° C), acompañado de dolor de cabeza, vómitos, mialgia, artralgia, y una transitoria

erupción macular en algunos casos. Los niños tienen fiebre alta, pero generalmente son menos sintomáticos que los adultos durante la fase febril. La fase febril dura de tres a siete días, después de los cuales la mayoría de los pacientes se recuperan sin complicaciones.

El dolor de cabeza, el dolor ocular y el dolor articular se producen en el 60 al 70% de los casos. La erupción ocurre en aproximadamente la mitad de los casos; es más común durante la infección primaria que durante la infección secundaria. Cuando está presente, la erupción suele aparecer de dos a cinco días después del inicio de la fiebre y es típicamente macular o maculopapular.

La exploración física puede demostrar inyección conjuntival, eritema faríngeo, linfadenopatía y hepatomegalia. Puede observarse hinchazón facial, petequias (en la piel y / o paladar) y hematomas . Se debe realizar una prueba de torniquete inflando un manguito de presión arterial en el brazo hasta un punto intermedio entre la presión arterial sistólica y diastólica durante cinco minutos. La piel debajo del manguito se examina en busca de petequias uno o dos minutos después de desinflar el manguito; la presencia de 10 o más petequias nuevas en un área de una pulgada cuadrada se considera una prueba positiva.

La leucopenia y la trombocitopenia (≤ 100.000 células / mm) son frecuentes. Los niveles séricos de AST suelen estar elevados; las elevaciones suelen ser modestas (de 2 a 5 veces el límite superior de los valores normales), pero ocasionalmente se producen elevaciones marcadas (de 5 a 15 veces el límite superior de la normalidad).

Fase crítica: la gran mayoría de las infecciones por DENV que progresan a una fase crítica son el resultado de infecciones secundarias más de 18 meses después de la primera infección. Sin embargo, un subconjunto de infecciones críticas ocurre en niños menores de un año, en el momento en que los anticuerpos maternos están por debajo de los niveles protectores y el niño

experimenta una infección primaria. Además, puede producirse una infección grave por DENV después de la infección primaria en personas con comorbilidades importantes.

Alrededor del momento de la defervescencia (normalmente los días 3 a 7 de la infección), una pequeña proporción de pacientes (normalmente niños y adultos jóvenes) desarrollan un síndrome de fuga vascular sistémica caracterizado por fuga de plasma, hemorragia, shock y deterioro orgánico. La fase crítica dura de 24 a 48 horas.

Inicialmente, se puede mantener una circulación adecuada mediante compensación fisiológica, lo que da como resultado un estrechamiento de la presión del; el paciente puede verse bien y la presión sistólica puede ser normal o elevada. No obstante, se necesita una reanimación urgente; una vez que se desarrolla la hipotensión, la presión sistólica desciende rápidamente y puede seguir un shock irreversible a pesar de los intentos agresivos de reanimación.

En esta fase la radiografía de tórax y el USG de abdomen son de utilidad para evidenciar la acumulación de líquidos secundaria fuga de plasma como derrame pleural, ascitis, engrosamiento de la pared vesicular y derrame pericárdico.

La trombocitopenia de moderada a grave es común durante la fase crítica; Pueden observarse recuentos de plaquetas nadir ≤ 20.000 células / mm , seguidos de una rápida mejora durante la fase de recuperación . También son frecuentes un aumento transitorio del tiempo de tromboplastina parcial activada y una disminución de los niveles de fibrinógeno.

Fase de convalecencia: durante la fase de convalecencia, la pérdida de plasma y la hemorragia se resuelven, los signos vitales se estabilizan y los líquidos acumulados se reabsorben. Puede aparecer una erupción adicional (una erupción eritematosa confluyente con pequeñas islas de piel no afectada que a menudo es pruriginosa) durante la fase de convalecencia.

La fase de recuperación suele durar de dos a cuatro días; los adultos pueden tener una fatiga profunda durante días o semanas después de la recuperación.^{1,2,8}

Diseño metodológico

Tipo de estudio

Corte transversal correlacional

Área de estudio

Hospital alemán nicaragüense

Universo

Corresponde a todos los niños ingresados con diagnóstico de dengue, confirmado por serología o RT PCR en el servicio de pediatría del hospital alemán nicaragüense, en el periodo de enero a diciembre de 2019. En total se incluyeron 37 pacientes.

Unidad de análisis

Paciente hospitalizado con dengue confirmado en laboratorio central del MINSA

Criterios de inclusión

- Edad menor de 15 años.
- Paciente que cumple con definición de caso sospechoso de dengue y que se haya confirmado infección mediante títulos de IgM para DENV elevados medido por MAC-ELISA o detección de ARN de DENV por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR).
- Haber ingresado en el servicio de pediatría del hospital alemán en el periodo descrito.

Criterios de exclusión

- Pacientes con pruebas de laboratorio de interés para el estudio incompletas o realizadas después de 24 horas desde el ingreso.
- Tiempo de estancia hospitalaria inferior a 48 horas.

Fuente de información

Secundaria, se tomó de los expedientes clínicos

Instrumento de recolección de información

La información se obtuvo mediante el llenado de un formulario elaborado para tal fin.

Plan operativo

Se solicitó a responsable de epidemiología base de datos de pacientes pediátricos con resultado positivo de dengue hospitalizados en el hospital alemán en el año 2019, luego a través de una carta dirigida al subdirector docente y a la responsable de estadística del hospital alemán nicaragüense se solicitó acceso a los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

Se procedió luego al análisis de los expedientes y al llenado de la ficha de recolección de datos, se asignó un código a cada ficha que consta del número de expediente clínico, letras iniciales del nombre completo y numero de ficha en el orden generado por la base de datos que fue proporcionada por epidemiología.

Se consideraron casos positivos de dengue aquellos pacientes que cumplieron con definición de caso sospechoso de dengue según los criterios contemplados en la normativa del MINSA-Nicaragua para el manejo de casos de dengue en pediatría y que tuvieron una detección de ARN de DENV mediante RT-PCR; seroconversión de anticuerpos IgM específicos de DENV

observada por MAC-ELISA en muestras pareadas de fase aguda y convaleciente; y / o un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos anti-DENV medido mediante ELISA de inhibición en muestras pareadas de fase aguda y convaleciente. Los serotipos de dengue encontrados en estos pacientes no fueron solicitados al centro nacional de diagnóstico de referencia (CNDR).

Se hizo una reclasificación de la severidad de los casos de dengue, en la que se incluyeron dos grandes categorías: dengue grave y dengue no grave. incluidos como dengue grave, aquellos que tuvieron más de un signo de alarma al ingreso, los que presentaron signos de alarma adicionales tras al menos 12 horas de estancia hospitalaria, pacientes con persistencia de los signos de alarma clínicos durante más de 12 horas de iniciada la administración de cargas con líquidos cristaloides, aquellos pacientes que requirieron más de un ciclo de reanimación con cargas de cristaloides separados por un intervalo de tiempo mayor o igual a 12 horas, los pacientes que requirieron administración de líquidos endovenosos durante un periodo acumulado de más de 48 horas , requerimiento de administración de hemoderivados, paciente con taquipnea definida por frecuencia respiratoria con mas de 2 desviaciones estándar por encima de la media no explicada por enfermedad intrapulmonar primaria o fiebre, manifestaciones hemorrágicas mayores (hematemesis, melena, hemorragia intracraneal, hemoptisis y/o hematuria macroscópica) y/o paciente con shock en cualquiera de sus presentaciones definido por al menos dos de los siguientes: presión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad, cambios en el estado mental (somnolencia, irritabilidad o inatención al medio), oliguria, llenado capilar mayor de 5 segundos, piel moteada, extremidades frías y/o lactato mayor de 1.5 mmol/l.

Se incluyeron como dengue no grave los pacientes con dengue que no presentaron ninguna de las condiciones incluidas en la categoría reclasificada de dengue grave.

Durante la estancia hospitalaria de los pacientes se realizó toma de signos vitales cada hora por personal de enfermería o por personal médico debidamente capacitado y se realizaron evaluaciones más exhaustivas cada 4 horas donde se incluía además la evaluación explícita de

los signos de alarma y progresión de gravedad, todo debidamente registrado en el expediente clínico.

El día de inicio de la fiebre se definió como el día 1 de la enfermedad, solo incluyeron para el análisis del objetivo 3 los pacientes que desarrollaron dengue grave después de al menos 12 horas de estancia hospitalaria y que permanecieron al menos 48 horas en la unidad hospitalaria.

Medidas de leucocitos totales y monocitos

Se obtuvieron muestra de sangre venosa al momento de llegada a la unidad hospitalaria y se procesaron mediante un analizador hematológico Quintus TM 5-part que utiliza para medición de leucocitos totales un método de impedancia y para el conteo diferencial de glóbulos blancos un método óptico basado en laser.

Medidas de transaminasas y colesterol total

Se obtuvieron muestras de sangre venosa al momento de llegada a la unidad hospitalaria, sin determinar el tiempo de ayuno. Las muestras se procesaron en un analizador BioSystems BA400. El colesterol sérico total se midió mediante el método CHOD-PAP (CHOD: colesterol oxidasa; PAP: fenol más aminofenazona). La concentración catalítica de ALT Y AST se determinaron empleando la reacción acoplada de la lactato deshidrogenasa (LDH), a partir de la velocidad de desaparición del NADH, medido a 340 nm³.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos se ingresaron en una base de datos elaborada en el programa IBM SPSS V.22. Cada ficha se ingresó en la base de datos en el mismo orden que el asignado durante la recolección de datos, garantizando el correcto llenado de todas las casillas.

Para dar salida al objetivo número 1, se realizó primero un análisis estadístico descriptivo de frecuencia para edad, sexo, días de enfermedad al ingreso, comorbilidad al ingreso, diagnóstico al ingreso, enfermedad concomitante al ingreso y días de estancia hospitalaria. Luego se obtuvo frecuencia de aparición de signos y síntomas de los pacientes al momento del ingreso hospitalario, los resultados obtenidos se exportaron a una hoja de Excel para la elaboración de las tablas y gráficos.

Para dar respuesta al objetivo número 2 se organizó en la base de datos el resultado de cada prueba de laboratorio como una variable dicotómica, es decir, como resultado normal o alterado en base a los puntos de corte establecidos en la matriz de operacionalización de variables, luego se realizó análisis estadístico descriptivo de frecuencia. Luego se obtuvieron tablas cruzadas sin estimación de riesgo donde se comparó el diagnóstico al ingreso con los resultados de laboratorio obtenidos. Los resultados obtenidos se exportaron a una hoja de Excel para la elaboración de las tablas con la información condensada.

Para examinar el efecto de la leucopenia, valor relativo de monocitos alto, transaminasas altas y colesterol total en el riesgo de desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria, se calculó inicialmente la frecuencia de desarrollo del resultado global dengue grave durante la estancia hospitalaria y la frecuencia para cada una de las categorías que componen ese resultado global (ej: desarrollo de shock durante estancia hospitalaria), posteriormente se calculó mediante tablas cruzadas con estimación de riesgo el riesgo relativo (RR) y los IC del 95% primero para cada una de las variables independientes con el resultado global de desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria y luego para cada una de las categorías que componen ese resultado adverso global. De igual forma los datos obtenidos se exportaron a una hoja de cálculo Excel para la elaboración de tablas y gráficos con información condensada.

Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Indicador	Categoría
Edad	Tiempo en años transcurridos desde la fecha de nacimiento registrada en la ficha hasta la fecha del ingreso hospitalario	Según fecha de nacimiento registrado en el expediente.	< 1 año 1 a 4 años 5 a 9 años 10 a 14 años
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre y la mujer.	Según datos anotados en el expediente.	Masculino Femenino
Estado nutricional	Es el resultado del balance entre las necesidades y el gasto de energía alimentaria y otros nutrientes esenciales	Percentil de peso para talla	Bajo peso Peso adecuado Sobrepeso obesidad
Comorbilidad	Presencia de una o más condiciones que predisponen a complicaciones	Según lo descrito en la historia clínica al momento del ingreso	Asma Diabetes Epilepsia Anemia Cáncer Enfermedad neuromuscular Retraso del desarrollo psicomotor otra
Días de enfermedad al ingreso	Es el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de síntomas y el ingreso hospitalario	Según lo descrito en la historia clínica al ingreso	0 días 1 día 2 días 3 días 4 días 5 días 6 días
Clasificación de dengue al ingreso	Es la clasificación de la gravedad del cuadro de dengue tomando en cuenta los síntomas y signos clínicos encontrados al ingreso del paciente. Pacientes se clasificaran	Según la historia clínica, el examen físico en la nota de ingreso y los	Dengue grave Dengue no grave

	como dengue grave al ingreso si presentan cualquiera de las condiciones siguientes: más de un signo de alarma, shock, taquipnea y/o manifestaciones hemorrágicas graves. Se clasificarán como dengue no grave si no presentan ninguna de las condiciones presentes en la categoría de dengue grave.	estudios paraclínicos al ingreso.	
Shock	Estado de dependencia entre la entrega y el consumo de oxígeno que clínicamente se define como la presencia de dos o más de los siguientes signos de hipoperfusión tisular: piel moteada, llenado capilar mayor de 5 segundos, piel fría, alteración del estado mental, oliguria, lactato sérico mayor de 1.5 mmol/L. Puede o no acompañarse de hipotensión definido como TAS menor al 5to percentil para la edad y/o taquicardia definido como frecuencia cardiaca mayor a 2 desviaciones estándar de la media para la edad.	Según el examen físico y lactato sérico (si fue medido) al momento del ingreso	Si no
Cefalea	Dolor de cabeza debido a múltiples causas referido como uno de los síntomas o motivos de consulta.	Según la historia de la enfermedad actual al ingreso	Si no
Dolor abdominal	Sensación de dolor de aparición reciente que se localiza en la región abdominal referido por el paciente o como hallazgo durante la exploración física	Según la historia de la enfermedad actual y examen físico contemplado	Si no

		en el expediente clínico	
Dolor retro ocular	Sensación dolorosa situada en región retro-ocular.	Según la historia de la enfermedad actual contemplada en el expediente clínico	Si No
Vomito	Expulsión del contenido gástrico por la boca acompañado de arcadas	Según la historia de la enfermedad actual contemplada en el expediente clínico	Si no
Artralgias	Síntoma referido como dolor en articulaciones de intensidad variable.	Según la historia de la enfermedad actual contemplada en el expediente clínico	Si no
Mialgias	Síntoma referido como dolor muscular difuso de intensidad variable.	Según la historia de la enfermedad actual contemplada en el expediente clínico	Si No
Erupción Cutánea	Cambio en el aspecto normal a un patrón macular eritematoso o maculopapular en más de un segmento corporal.	Según lo registrado en el examen físico en el expediente clínico	Si No
Prueba de torniquete positiva	Presencia de ≥ 20 petequias en un área de una pulgada cuadrada posterior a la realización de prueba del torniquete.	Según los datos obtenidos del examen físico en el	Si No

		expediente clínico	
Manifestación hemorrágica menor	Cualquiera de los siguientes: prueba del torniquete positivo, petequias en piel, epistaxis, gingivorragia, hematuria microscópica y/o equimosis y/o sangrado vaginal. Que no producen signos de hipovolemia.	Según la historia clínica, el examen físico y los estudios paraclínicos.	Si No
Manifestación hemorrágica mayor	Cualquiera de los siguientes: hemorragia intracraneal, hemoptisis, hematemesis, melena, hematuria macroscópica, hemotórax, hemo pericardio o cualquiera en otra localización que produzca signos de hipovolemia.	Según la historia clínica, el examen físico y los estudios paraclínicos	Si no
Hepatomegalia	Aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad.	Según la historia clínica, el examen físico y los estudios paraclínicos.	Si No
Linfadenopatía	Aumento de volumen de los ganglios linfáticos.	Según la historia clínica y el examen físico.	Si No
Engrosamiento de pared vesicular	Medida por USG del grosor de la pared de la vesícula biliar. Se considera engrosada si el valor es superior a 4.2 mm	Según lo contemplado en los exámenes paraclínicos	Si No
Líquido libre en cavidad abdominal	Hallazgo por USG abdominal de líquido peritoneal en zonas de acumulación intraabdominal como hueco pélvico y espacio subfrénico.	Según lo contemplado en los exámenes paraclínicos	Si No
Derrame pleural	Presencia de líquido en cantidad suficiente para ser	Según lo contemplado	Si No

	observado en un estudio de USG o en una radiografía de tórax.	en los exámenes paraclínicos	
Conteo de leucocitos totales	Número total de leucocitos reportados en Biometría Hemática Completa	Según lo contemplado en los exámenes paraclínicos	Leucocitosis : > 10 000 Normal: 4000–9999 Leucopenia:<4000
Porcentaje de monocitos	Valor relativo de monocitos reportado en una biometría hemática completa	Según lo reportado en exámenes paraclínicos en el expediente	Monocitos bajos: menor de 4% Monocitos normales: 4-8% Monocitos altos: mayor a 8%
Aspartato aminotransferasa	Valor medido por laboratorio	Según lo reportado en exámenes paraclínicos en el expediente	AST normal: 10-40 UI/L AST alta: mayor de 40 U/L
Alanina aminotransferasa	Valor medido por laboratorio	Según lo reportado en exámenes paraclínicos en el expediente	ALT normal: 10-40 UI/L ALT alta: mayor de 40 U/L
Colesterol total	Valor medido por laboratorio	Según lo reportado en exámenes paraclínicos en el expediente	Bajo: menor de 60 mg/dl Normal: 60-199 mg/dl Alto: mayor o igual a 200 mg/dl
Desarrollo de dengue grave durante estancia hospitalaria	Definido por la presencia de cualquiera de los siguientes: Necesidad de ciclos adicionales de reanimación con líquidos IV Aparición de signos de alarma adicionales Necesidad de líquidos intravenosos por un periodo	Según lo recabado tras el análisis del expediente clínico en el periodo de la estancia hospitalaria por episodio	Si No

	<p>de tiempo acumulado mayor de 48 horas</p> <p>Frecuencia respiratoria mas de 2 desviaciones estándar de la media para la edad no explicada por fiebre o enfermedad pulmonar primaria</p> <p>Manifestaciones hemorrágicas graves (hematemesis, hemoptisis, melena, hemorragia intracraneal o hematuria macroscópica)</p> <p>Administración de hemoderivados</p> <p>Shock en cualquiera de sus presentaciones</p>		
<p>Ciclos adicionales de reanimación con bolos de cristaloides</p>	<p>Requerimiento de más de un ciclos de reanimación con bolos de cristaloides separados por un periodo mayor a 24 horas</p>	<p>Según lo recabado tras el análisis del expediente clínico en el periodo de la estancia hospitalaria por episodio</p>	<p>Si No</p>
<p>Necesidad de líquidos intravenosos periodo prolongado</p>	<p>Líquidos intravenosos administrado por un tiempo acumulado mayor de 48 horas</p>	<p>Según lo recabado tras el análisis del expediente clínico en el periodo de la estancia hospitalaria por episodio</p>	<p>Si No</p>

Aparición de signos de alarma adicionales	Adición de dos o más signos de alarma definidos en la clasificación OMS 2009 después de al menos 12 horas desde el ingreso.	Según lo recabado tras el análisis del expediente clínico en el periodo de la estancia hospitalaria por episodio	Si No
Administración de hemoderivados	Administración de concentrado eritrocitario, plaquetas, plasma fresco congelado o crioprecipitado en cualquier momento durante su estancia intrahospitalaria.	Según datos recolectados del expediente clínico.	SI No
Taquipnea	Frecuencia respiratoria mayor a 2 desviaciones estándar de la media para la edad no explicado totalmente por fiebre o enfermedad pulmonar primaria.	Según datos recolectados del expediente clínico.	Si No

Resultados

En el año 2019 se registró en el hospital alemán nicaragüense el ingreso de 144 pacientes en edad pediátrica con diagnóstico al ingreso de caso sospechoso de dengue, en todos sus espectros de clasificación, de ellos 37 pacientes fueron casos confirmados bien por serología o por RT-PCR, el 100% de los expedientes de los pacientes reportados como positivos por epidemiología fueron encontrados y proporcionados y todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

De estos 37 pacientes, 21 (56.8%) fueron del sexo masculino y 16 pacientes (43.2%) fueron mujeres, en relación a la edad en años al momento del ingreso 48.6% estuvieron en el rango de edad de 5 a 9 años, seguido en frecuencia por lo pacientes en edad de 10 a 14 años con el 37.8% de los casos, 4 pacientes fueron menores de 1 año (10.4%).

En cuanto al estado nutricional, 17 pacientes (45.9%) tuvieron peso para la edad, 37.8% tenían sobrepeso y 5 pacientes (13.5%) tuvieron bajo peso para la edad.

En relación a los días de enfermedad al momento del ingreso hospitalario, un porcentaje acumulado de 59.4% de los pacientes ingreso entre los días 2 y 4 de la enfermedad, 32.4% de los pacientes ingresó dentro de los primeros 2 días de enfermedad y un porcentaje igual a este último ingresó con 5 o más días de síntomas.

Referente al diagnóstico de ingreso, 34 pacientes (91.9%) ingresaron con diagnóstico de dengue no grave y solo 3 pacientes (8.1%) con dengue grave al ingreso.

En cuanto a las enfermedades concomitantes al momento del ingreso hospitalario, se observó que 45.9% de los pacientes tenía alguna enfermedad concomitante, la neumonía se diagnosticó en hasta un 29.7% del total de pacientes, seguido de enfermedad diarreica aguda en 10.8% de los casos y amigdalitis en 2.7%, 1 paciente se presentó con convulsión febril.

Se observó que 34 pacientes (91.9%) no tenían ninguna enfermedad crónica, se encontraron 2 pacientes con asma y 1 con retraso del desarrollo psicomotor.

En relación a los días de estancia hospitalaria, 21 pacientes (26.8%) permanecieron en el hospital de 4 a 6 días y solo 2 pacientes (5.4%) tuvieron estancia hospitalaria de 7 o más días.

Ver tabla 1.

De los síntomas y signos de presentación al momento del ingreso destaca el vómito (n13, 35.1%), cefalea (n11, 29.7%), seguido de artralgias y presencia de líquido libre en cavidad abdominal, ambos hallazgos con una frecuencia de presentación de 24.3% (n9), el shock se presentó en el 5.4% de los pacientes al momento del ingreso hospitalario.

La frecuencia de aparición de una prueba de torniquete positiva no pudo estimarse debido a que no se realizó en ningún paciente al momento del ingreso hospitalario.

Referente a los valores de leucocitos totales, se encontró que 22 pacientes (59.5%) tenían leucocitos totales normales al momento del ingreso (n22, 59.5%), 14 pacientes tenían leucopenia (37.8%) y solo1 paciente leucocitosis (2.7%). La frecuencia reportada para valor relativo de monocitos alto fue de 26 pacientes, lo que representó el 70.3%.

En cuanto al valor de transaminasas, para aspartato aminotransferasa 25 pacientes (67.6%) presentaron valores elevados y 11 pacientes (29.7%) presentaron valores altos de alanina aminotransferasa. Ningún paciente presentó valores bajo de colesterol total al momento del ingreso hospitalario. **Ver tabla 2**

Al comparar los resultados de laboratorio con el diagnóstico al ingreso hospitalario encontramos que los 3 pacientes (8.1%) categorizados inicialmente como dengue grave tenían valores de leucocitos totales considerados normales.

En relación al valor de monocito comparado con el diagnóstico al ingreso, valores relativos de monocitos altos fueron encontrados en 24 pacientes (64.9%) de pacientes con dengue no grave y 2 pacientes (5.4%) con dengue grave. Con los valores de transaminasas encontramos que en la categoría de dengue no grave 64.9% de los pacientes tenían AST elevada pero el 27% tenían elevaciones de ALT.

2 pacientes (5.4%) con categoría de dengue grave al ingreso tenían elevación de ALT. Con el colesterol total, ningún paciente tuvo valores bajos al ingreso. **Ver tabla 3**

Se observó que el 43% de los pacientes desarrolló dengue grave en algún momento durante su estancia hospitalaria y que 57% permanecieron categorizados como dengue no grave **ver gráfico 2.**

Con respecto a la frecuencia de aparición de las categorías que componen el resultado global desarrollo de dengue grave (n16), observamos que 11 pacientes (68.7%) desarrollaron signos de alarma adicionales, 8 pacientes (50%) presentaron persistencia del signo de alarma durante más de 12 horas, igual a este último resultado se obtuvo para la necesidad de administración acumulada de líquidos IV durante un periodo mayor a 48 horas. 5 pacientes (31.2%) requirieron más de un ciclo de reanimación con soluciones cristaloides, 3 pacientes (18.7%) desarrollaron shock durante su estancia hospitalaria. **Ver gráfico 3.**

Los resultados obtenidos cuando estimamos el riesgo de desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria relacionado con los hallazgos de laboratorio encontramos que el valor relativo de monocitos alto tiene un RR de 1.31 (IC 0.87-1.97) y un valor elevado de ALT un RR de 2.29 (IC 0.85-6.5).

Para el desarrollo de shock durante la estancia hospitalaria un valor elevado de AST representó un RR de 4.16 (IC 0.41-45) y el valor relativo de monocitos elevado un RR 1.18 (IC 0.11-11).

Cuando se analizó la persistencia de los signos de alarma durante más de 12 horas desde el ingreso hospitalario todos los resultados de laboratorio a excepción de leucopenia tuvieron RR por debajo de 1.

Para el requerimiento de más de 1 ciclo de reanimación con bolos de soluciones cristaloides todos los hallazgos de laboratorio tuvieron un RR inferior a 1.

Con respecto al resultado administración de líquidos IV durante un periodo acumulado superior a 48 horas la leucopenia obtuvo un RR de 1.82 (IC 0.42-7.83) el valor relativo de monocitos alto

RR de 1.41 (0.40-4.92) y AST elevada RR de 1.25, todos estos resultados sin significancia estadística.

En cuanto a la aparición de signos de alarma adicionales a los del ingreso todos los hallazgos de laboratorio tuvieron un RR inferior a 1. En el caso de la administración de hemoderivados un valor elevado de AST tuvo un RR de 2.08 (IC 0.14-30.53), todos los demás hallazgos de laboratorio obtuvieron un RR menor a 1.

Por último, cuando se analizaron el desarrollo de manifestaciones hemorrágicas mayores y una frecuencia respiratoria mayor a 2 DE por encima de la media se observó que para ambos resultados un valor elevado de AST tuvo un RR de 2.08 (IC 0.14-30.53) **Ver tabla 4.**

Discusión

El hospital alemán nicaragüense fue uno de los hospitales a nivel nacional que más casos de dengue atendió durante la epidemia de 2019, sobre todo pacientes en edad pediátrica. El sistema de vigilancia epidemiológica reportó 37 casos pediátricos positivos de dengue, un universo más pequeño que el esperado. Esto quizás debido a falsos negativos y al manejo ambulatorio de una buena parte de pacientes, a los cuales no se les tomó serología para dengue. lo que tuvo como consecuencia un universo mucho más pequeño que el esperado para este estudio y probablemente la no significancia estadística de los resultados.

En cuanto al sexo de los niños con diagnóstico de dengue se encontró una ligera mayor frecuencia en el sexo masculino (56.8%), lo que concuerda con los datos de múltiples estudios que no reportan diferencias entre hombre y mujeres. 1,2,5,6,8.

Cerca de la mitad de los pacientes (48.6%) tenían entre 4 y 9 años de edad, lo que se corresponde con lo reportado en las publicaciones internacionales, una explicación plausible es el inicio de una mayor exposición al vector que coincide con la asistencia a guarderías y escuelas 1,2,3,5,6,7,8.

También se encontró que 83.7% de los pacientes tenían peso adecuado para la edad o estaban en sobrepeso y solo 13.5% de los pacientes tenían bajo peso para la edad. Algunos estudios han informado que, a diferencia de otras enfermedades infecciosas, la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de shock por dengue son menos comunes en niños desnutridos que en niños bien alimentados, y esto podría reflejar el papel de la respuesta inmunitaria en la fisiopatología de la enfermedad, sobre todo en casos graves donde tiene un papel muy importante el marcado aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias 2,3,6.

Al momento del ingreso hospitalario, 3 pacientes cumplieron con la definición para ser reclasificados como dengue grave, lo que corresponde al 8.1% del total. Se ha reportado que en

niños muchos casos son asintomáticos o con síntomas leves y que solamente cerca del 1% de lo afectados desarrollaran alguna forma severa de la enfermedad 1,6,8,19,21. sin embargo, es importante tomar en cuenta la población estudiada fueron pacientes hospitalizados, con manifestaciones clínica más graves que en la población general, lo que podría explicar la diferencia.

En relación a los días de enfermedad al momento del ingreso hospitalario, un porcentaje acumulado de 59.4% de los pacientes ingreso entre los días 2 y 4 de la enfermedad, lo que coincide con la fase febril y el inicio de la fase crítica de la enfermedad donde los síntomas son más llamativos y esto motiva solicitud de asistencia sanitaria.^{2,6}

Excluyendo la fiebre (que estuvo presente en la historia del 100% de pacientes), el síntoma más frecuente de presentación fue el vómito (35.1%), lo cual concuerda con varios estudios que reportan al vómito como el signo de alarma más frecuente 1,4,9,10,23. Así mismo fue frecuente la cefalea y artralgias, que se presentaron con una frecuencia de 29.7% y 24.3% respectivamente. Sin embargo, aquí hay discrepancias puesto que estos últimos síntomas se reportan entre el 60 y 70% de los casos según varias cohortes en pacientes pediátricos 3,5,7,8. Un posible factor involucrado podría ser el sesgo de interrogatorio dirigido a investigar síntomas y signos específicos de la enfermedad ^{31,33}.

El valor relativo de monocitos alto tuvo un RR de 1.31 para el desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria, aunque este riesgo es pequeño y sin significancia estadística podría estar en relación con el importante papel que juegan los monocitos, en especial la subpoblación de monocitos no clásicos en la liberación de citocinas proinflamatorias y con su papel en la amplificación de la infección viral mediada por DAE, la asociación de los monocitos con el desarrollo de dengue grave ha sido ampliamente descrito. ^{16,17,18,22}

El valor elevado de ALT tuvo un RR de 2.29 para el desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria, aunque sin significancia estadística (IC 0.81-6.51) probablemente por el tamaño del universo de estudio. Esto está acorde a los datos publicado en los que hasta el 96% de los pacientes con dengue grave presentan elevación de ALT, las principales células hepáticas afectadas por el virus son los hepatocitos y las células de Kupffer, que se ven afectadas tanto por lesión viral directa como por las citocinas proinflamatorias secretadas durante la infección 23,24,25,26,27. se ha descrito apoptosis de esta células en los que los mecanismos involucrados podrían incluir la citopatía viral, la disfunción mitocondrial hipóxica, la respuesta inmune y estrés del retículo endoplasmático.^{23,28,30} Para el desarrollo de shock durante la estancia hospitalaria, un valor elevado de AST representó un RR de 4.16. AST se libera desde varios órganos a parte del hígado en respuesta a daño, esto podría reflejar el aumento en la liberación de citocinas observado en el dengue grave, evento que interviene de manera directa en el aumento de la permeabilidad capilar y disfunción miocárdica ^{34,35}. La elevación de AST se ha descrito en hasta 95% de los pacientes con dengue grave. ^{23,28,29,30}

Cuando se analizaron el desarrollo de manifestaciones hemorrágicas mayores y la necesidad de administración de hemoderivados, elevada AST tuvo un RR de 2.08, aunque sin significancia estadística (IC 0.14-30.53). Estos hallazgos podrían ser reflejo del daño hepático con síntesis de factores de coagulación alterada y de los cambios microvasculares inducidos tanto por cistopatía viral como por la acción de citocinas proinflamatorias. ^{24,27,30}

Por último, es importante mencionar que ningún paciente tuvo colesterol bajo en el momento del ingreso hospitalario por lo que no se realizó estimación de riesgo de desarrollo de dengue grave relacionado con niveles bajos de colesterol al ingreso, si bien el colesterol bajo es indicador tanto de una viremia alta como de aumento de la permeabilidad capilar, ambos predictores de dengue grave, la frecuencia reportada oscila entre 8 y 14% según distintas cohortes ^{12,13,14,15}. El tamaño del universo de estudio pudo influir en este resultado.

Conclusiones

1. No hubo diferencia significativa en cuanto a sexo, la mayor frecuencia de casos se presentó en el rango de edad de 5 a 9 años, la mayoría de paciente eran previamente sanos, la mayoría de pacientes ingresaron al hospital en las primeras 72 horas de enfermedad. La fiebre y el vómito fueron los síntomas de presentación más frecuentes. La gran mayoría de pacientes ingresó al hospital con diagnóstico de dengue no grave.
2. Mas de la mitad de los pacientes tenían leucocitos totales normales, la mayoría ingresó con un valor relativo alto de monocitos y más de 65% de pacientes tenían elevación de AST al ingreso. Ningún paciente tuvo valores bajos de colesterol total al ingreso hospitalario.
3. Aunque sin significancia estadística los valores relativos de monocitos altos y ALT elevada representaron un riesgo para el desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria. Valores altos de AST representaron un riesgo para el desarrollo de shock durante la estancia hospitalaria, manifestaciones hemorrágicas mayores y necesidad de administración de hemoderivados, aunque sin significancia estadística.

Recomendaciones

1. Realizar estudios analíticos prospectivos extensos que traten de dilucidar el papel de los monocitos elevados y otros factores considerados de riesgo como predictores de severidad en dengue.
2. Realizar estudios comparativos de las clasificaciones disponibles de dengue en relación a los resultados clínicos de los pacientes.

Bibliografía

1. Verhagen, L. M., & de Groot, R. (2014). Dengue in children. *The Journal of infection*, 69 Suppl 1, S77–S86. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.020>
2. Mistry, M., Chudasama, R. K., & Goswami, Y. (2019). Profile of Dengue Fever in Hospitalized Children in Saurashtra, Gujarat, 2013-2017. *Indian pediatrics*, 56(2), 123–125.
3. Chatterjee, K., & Tripathy, S. K. (2019). Epidemiology and Demographic Features of Dengue Infection in Children. *Indian pediatrics*, 56(5), 428.
4. Minodier, P., Laporte, R., Miramont, S., & Noël, G. (2015). La dengue chez l'enfant [Dengue in the child]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 22(5 Suppl 1), 202–203. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(15\)30101-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(15)30101-9)
5. L'Azou, M., Moureau, A., Sarti, E., Nealon, J., Zambrano, B., Wartel, T. A., Villar, L., Capeding, M. R., Ochiai, R. L., CYD14 Primary Study Group, & CYD15 Primary Study Group (2016). Symptomatic Dengue in Children in 10 Asian and Latin American Countries. *The New England journal of medicine*, 374(12), 1155–1166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503877>
6. Gregianini, T. S., Tumoto-Giannini, G. L., Favreto, C., Plentz, L. C., Ikuta, N., & da Veiga, A. (2018). Dengue in Rio Grande do Sul, Brazil: 2014 to 2016. *Reviews in medical virology*, 28(1), 10.1002/rmv.1960. <https://doi.org/10.1002/rmv.1960>
7. C B Coelho, I., Haguinet, F., B Colares, J. K., C B Coelho, Z., M C Araújo, F., Dias Schwarcz, W., Duarte, A. C., Borges, B., Minguet, C., & Guignard, A. (2020). Dengue Infection in Children in Fortaleza, Brazil: A 3-Year School-Based Prospective Cohort Study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(1), 100–111. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0521>
8. Bodinayake, C. K., Tillekeratne, L. G., Nagahawatte, A., Devasiri, V., Kodikara Arachchi, W., Strouse, J. J., Sessions, O. M., Kurukulasooriya, R., Uehara, A., Howe, S., Ong, X. M., Tan, S., Chow, A., Tummalapalli, P., De Silva, A. D., Østbye, T., Woods, C. W., Gubler, D. J., & Reller, M. E. (2018). Evaluation of the WHO 2009 classification for diagnosis of acute dengue in a large cohort of adults and children in Sri Lanka during a dengue-1 epidemic. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(2), e0006258. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006258>
9. Elling, R., Henneke, P., Hatz, C., & Hufnagel, M. (2013). Dengue fever in children: where are we now?. *The Pediatric infectious disease journal*, 32(9), 1020–1022. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829fd0e9>
10. Osuna-Ramos, J. F., Reyes-Ruiz, J. M., & Del Ángel, R. M. (2018). The Role of Host Cholesterol During Flavivirus Infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 388. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00388>
11. Biswas, H. H., Gordon, A., Nuñez, A., Perez, M. A., Balmaseda, A., & Harris, E. (2015). Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Are Associated with Severe Dengue

- Outcome. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(9), e0003904. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003904>
12. Carro, A. C., & Damonte, E. B. (2013). Requirement of cholesterol in the viral envelope for dengue virus infection. *Virus research*, 174(1-2), 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.03.005>
 13. Lima, W. G., Souza, N. A., Fernandes, S., Cardoso, V. N., & Godói, I. P. (2019). Serum lipid profile as a predictor of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 29(5), e2056. <https://doi.org/10.1002/rmv.2056>
 14. Martín-Acebes, M. A., Vázquez-Calvo, Á., & Saiz, J. C. (2016). Lipids and flaviviruses, present and future perspectives for the control of dengue, Zika, and West Nile viruses. *Progress in lipid research*, 64, 123–137. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.09.005>
 15. Durán, A., Carrero, R., Parra, B., González, A., Delgado, L., Mosquera, J., & Valero, N. (2015). Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. *Archives of virology*, 160(7), 1687–1692. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2433-z>
 16. Wan, S. W., Wu-Hsieh, B. A., Lin, Y. S., Chen, W. Y., Huang, Y., & Anderson, R. (2018). The monocyte-macrophage-mast cell axis in dengue pathogenesis. *Journal of biomedical science*, 25(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0482-9>
 17. Castillo, J. A., Naranjo, J. S., Rojas, M., Castaño, D., & Velilla, P. A. (2019). Role of Monocytes in the Pathogenesis of Dengue. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*, 67(1), 27–40. <https://doi.org/10.1007/s00005-018-0525-7>
 18. John, D. V., Lin, Y. S., & Perng, G. C. (2015). Biomarkers of severe dengue disease - a review. *Journal of biomedical science*, 22, 83. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0191-6>
 19. Pulsan, F., Sobi, K., Anga, G., Vince, J., & Duke, T. (2020). An outbreak of dengue fever in children in the National Capital District of Papua New Guinea in 2016. *Paediatrics and international child health*, 40(3), 177–180. <https://doi.org/10.1080/20469047.2020.1756106>
 20. Valero, N., Mosquera, J., Torres, M., Duran, A., Velastegui, M., Reyes, J., Fernandez, M., Fernandez, G., & Veliz, T. (2019). Increased serum ferritin and interleukin-18 levels in children with dengue. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 50(3), 649–656. <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00105-2>
 21. Ngwe Tun, M. M., Nguyen, T., Ando, T., Dumre, S. P., Soe, A. M., Buerano, C. C., Nguyen, M. T., Le, N., Pham, V. Q., Nguyen, T. H., Le, T., Morita, K., & Hasebe, F. (2020). Clinical, Virological, and Cytokine Profiles of Children Infected with Dengue Virus during the Outbreak in Southern Vietnam in 2017. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 102(6), 1217–1225. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0607>
 22. Cazes, C. I., Carballo, C. M., Praino, M. L., Ferolla, F. M., Mistchenko, A., Contrini, M. M., Fallo, A., & López, E. L. (2019). Brote epidémico de dengue en la Ciudad de Buenos

- Aires, 2016: características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica [Dengue outbreak in Buenos Aires, Argentina, 2016: Clinical and hematological features in children]. *Archivos argentinos de pediatría*, 117(1), e63–e67. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.e63>
23. Martínez Vega, R., Phumratanaprapin, W., Phonrat, B., Dhitavat, J., Sutherat, M., & Choovichian, V. (2016). Differences in Liver Impairment Between Adults and Children with Dengue Infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 94(5), 1073–1079. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0507>
 24. Shah, D., & Rathi, P. (2017). Dengue-Induced Hepatic Injury. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 65(12), 79–82.
 25. Acosta, H. F., Bayona, M. A., Zabaleta, T. E., Villar, L. A., Narváez, C. F., Rodríguez, J. A., & Salgado, D. M. (2012). Compromiso hepático por Dengue en niños del Huila, Colombia [Dengue-related hepatic compromise in children from the Huila department of Colombia]. *Revista de salud pública (Bogotá, Colombia)*, 14(6), 982–992.
 26. Chia, P. Y., Thein, T. L., Ong, S., Lye, D. C., & Leo, Y. S. (2020). Severe dengue and liver involvement: an overview and review of the literature. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(3), 181–189. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1720652>
 27. Samanta, J., & Sharma, V. (2015). Dengue and its effects on liver. *World journal of clinical cases*, 3(2), 125–131. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.125>
 28. Lewis, J., Mitra, A., & Chang, M. (2020). Acute Liver Failure in a Patient With Dengue Shock Syndrome. *ACG case reports journal*, 7(4), e00371. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000371>
 29. Fernando, S., Wijewickrama, A., Gomes, L., Punchihewa, C. T., Madusanka, S. D., Dissanayake, H., Jeewandara, C., Peiris, H., Ogg, G. S., & Malavige, G. N. (2016). Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC infectious diseases*, 16, 319. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1656-2>
 30. Prasad, D., & Bhriguvanshi, A. (2020). Clinical Profile, Liver Dysfunction and Outcome of Dengue Infection in Children: A Prospective Observational Study. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(2), 97–101. <https://doi.org/10.1097/INF.00000000000002519>
 31. Waggoner, J. J., Balmaseda, A., Gresh, L., Sahoo, M. K., Montoya, M., Wang, C., Abeynayake, J., Kuan, G., Pinsky, B. A., & Harris, E. (2016). Homotypic Dengue Virus Reinfections in Nicaraguan Children. *The Journal of infectious diseases*, 214(7), 986–993. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw099>
 32. Majumdar, I., Mukherjee, D., Kundu, R., Niyogi, P., & Das, J. (2017). Factors Affecting Outcome in Children with Dengue in Kolkata. *Indian pediatrics*, 54(9), 778–780.
 33. Castillo Signor, L., Edwards, T., Escobar, L. E., Mencos, Y., Matope, A., Castaneda-Guzman, M., Adams, E. R., & Cuevas, L. E. (2020). Epidemiology of dengue fever in Guatemala. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(8), e0008535. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008535>

34. Khan, M., Al Mosabbir, A., Raheem, E., Ahmed, A., Rouf, R. R., Hasan, M., Alam, F. B., Hannan, N., Yesmin, S., Amin, R., Ahsan, N., Anwar, S., Afroza, S., & Hossain, M. S. (2021). Clinical spectrum and predictors of severity of dengue among children in 2019 outbreak: a multicenter hospital-based study in Bangladesh. *BMC pediatrics*, 21(1), 478. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02947-y>
35. Kirawittaya, T., Yoon, I. K., Wichit, S., Green, S., Ennis, F. A., Gibbons, R. V., Thomas, S. J., Rothman, A. L., Kalayanaroj, S., & Srikiatkachorn, A. (2015). Evaluation of Cardiac Involvement in Children with Dengue by Serial Echocardiographic Studies. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(7), e0003943. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003943>
36. Whitehorn, J., & Farrar, J. (2011). Dengue. *Clinical medicine (London, England)*, 11(5), 483–487. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-5-483>
37. <http://www.scielo.br/scielo.php?pid= Orígenes del dengue>.
38. Vanegas G.T. De la Respuesta Inmunológica con Los Grados de Severidad de Dengue”, Hospital Fernando Vélez Páiz y Hospital Manuel de Jesús Rivera, 2000.
39. Biswal, S., Borja-Tabora, C., Martinez Vargas, L., Velásquez, H., Theresa Alera, M., Sierra, V., Johana Rodriguez-Arenales, E., Yu, D., Wickramasinghe, V. P., Duarte Moreira, E., Jr, Fernando, A. D., Gunasekera, D., Kosalaraksa, P., Espinoza, F., López-Medina, E., Bravo, L., Tuboi, S., Hutagalung, Y., Garbes, P., Escudero, I., ... TIDES study group (2020). Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 395(10234), 1423–1433. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1)
40. Sangkaew, S., Ming, D., Boonyasiri, A., Honeyford, K., Kalayanaroj, S., Yacoub, S., Dorigatti, I., & Holmes, A. (2021). Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(7), 1014–1026. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30601-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30601-0)
41. Hung, T. M., Shepard, D. S., Bettis, A. A., Nguyen, H. A., McBride, A., Clapham, H. E., & Turner, H. C. (2020). Productivity costs from a dengue episode in Asia: a systematic literature review. *BMC infectious diseases*, 20(1), 393. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05109-0>

ANEXOS

Instrumento de recolección de datos

Numero de ficha: _____

Valores de leucocitos totales, monocitos, colesterol y transaminasas al ingreso hospitalario como predictores de gravedad en pacientes con dengue en el servicio de pediatría del hospital alemán nicaragüense en el periodo de abril a septiembre 2019.

1. Edad

- 1.1) Menor de 1 año _____
- 1.2) 1 a 4 años _____
- 1.3) 5 a 9 años _____
- 1.4) 10-14 años _____

2. Sexo

- 2.1) Masculino _____
- 2.2) Femenino _____

3. Estado nutricional

- 3.1) Bajo peso _____
- 3.2) Peso adecuado _____
- 3.3) Sobrepeso _____
- 3.4) Obesidad _____

4. Comorbilidad

- 4.1) Asma _____
- 4.2) Diabetes _____
- 4.3) Epilepsia _____
- 4.4) Anemia _____
- 4.5) Cáncer _____
- 4.6) Enfermedad neuromuscular _____
- 4.7) Retraso del desarrollo psicomotor _____
- 4.8) Otra _____
- 4.9) Ninguna _____

5. Días de enfermedad al ingreso hospitalario

- 5.1) 1 día _____
- 5.2) 2 días _____
- 5.3) 3 días _____
- 5.4) 4 días _____
- 5.5) 5 días _____
- 5.6) 6 días _____
- 5.7) 7 días _____

6. Clasificación de dengue al ingreso hospitalario

- 6.1) Dengue no grave _____
- 6.2) Dengue grave _____

7. Enfermedad concomitante al ingreso

- 7.1) Neumonía _____
- 7.2) Diarrea _____
- 7.3) Amigdalitis _____
- 7.4) Otitis media aguda _____
- 7.5) Sinusitis _____
- 7.6) Infección de piel y tejidos blandos _____
- 7.7) Otra _____
- 7.8) Ninguna _____

8. Días de estancia hospitalaria

- 8.1) 1 a 3 días _____
- 8.2) 4 a 6 días _____
- 8.3) Mayor o igual a 7 días _____

9. Shock al ingreso

- 9.1) Si _____
- 9.2) No _____

10. Cefalea

- 10.1) Si _____
- 10.2) No _____

11. Dolor abdominal

- 11.1) Si _____
- 11.2) No _____

12. Dolor retro ocular

- 12.1) Si _____
- 12.2) No _____

13. Vomito

- 13.1) Si _____
- 13.2) No _____

14. Artralgias

- 14.1) Si _____
- 14.2) No _____

15. Mialgias

- 15.1) Si _____
- 15.2) No _____

16. Erupción cutánea

- 16.1) Si _____
- 16.2) No _____

17. Prueba de torniquete positiva

- 17.1) Si _____
- 17.2) No _____
- 17.3) No se realizó _____

18. Manifestación hemorrágica mayor

- 18.1) Si _____

18.2) No_____

19. Manifestación hemorrágica menor

19.1) Si_____

19.2) No_____

20. Hepatomegalia

20.1) Si_____

20.2) No_____

21. Linfadenopatias

21.1) Si_____

21.2) No_____

22. Engrosamiento de pared vesicular

22.1) Si_____

22.2) No_____

23. Liquido libre en cavidad abdominal

23.1) Si_____

23.2) No_____

24. Derrame pleural

24.1) Si_____

24.2) No_____

25. Conteo de leucocitos totales

25.1) Normal_____

25.2) Leucocitosis_____

25.3) Leucopenia_____

26. Valor relativo de Monocitos

26.1) Normales_____

26.2) Altos_____

26.3) Bajos_____

27. Valor de AST

27.1) Normal_____

27.2) Alto_____

28. Valor de ALT

28.1) Normal_____

28.2) Alto_____

29. Colesterol total

29.1) Normal_____

29.2) Alto_____

29.3) Bajo_____

30. Conteo de plaquetas

30.1) Mayor o igual a 150000_____

30.2) 10000 a 149000_____

30.3) 50000 a 99000_____

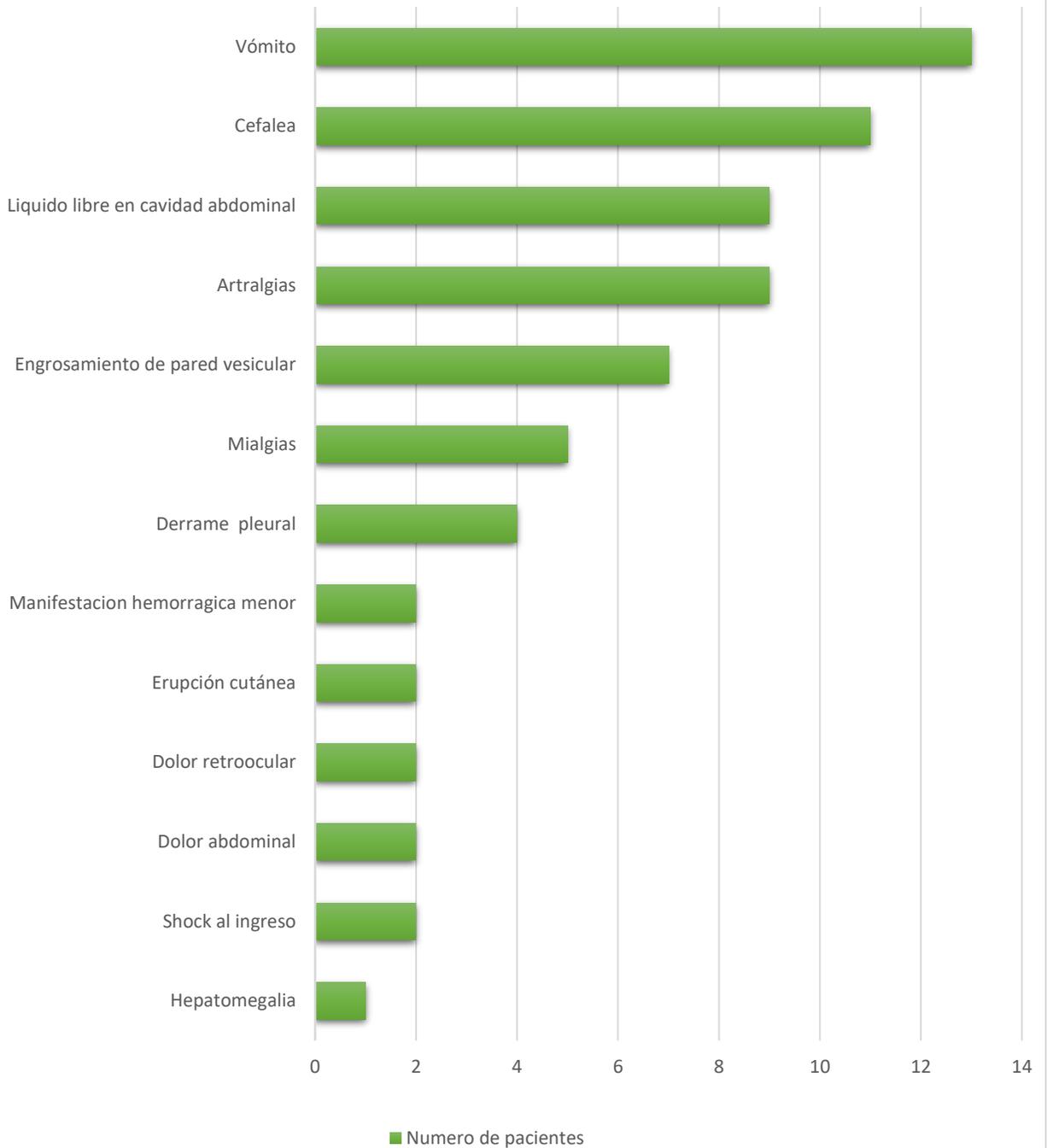
30.4) Menor de 50000_____

- 31. Desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria**
31.1) Si _____
31.2) No _____
- 32. Desarrollo de shock durante la estancia hospitalaria.**
32.1) Si _____
32.2) No _____
- 33. Persistencia del signo de alarma de ingreso durante más de 12 horas.**
33.1) Si _____
33.2) No _____
- 34. Requerimiento de mas de 1 ciclo de reanimación con cargas de cristaloides separados por un periodo de al menos 24 horas.**
34.1) Si _____
34.2) No _____
- 35. Administración de líquidos IV durante un periodo acumulado mayor o igual a 48 horas.**
35.1) Si _____
35.2) No _____
- 36. Aparición de signos de alarma adicionales a los del ingreso.**
36.1) Si _____
36.2) No _____
- 37. Administración de hemoderivados.**
37.1) Si _____
37.2) No _____
- 38. Manifestación hemorrágica mayor durante la estancia hospitalaria.**
38.1) Si _____
38.2) No _____
- 39. Frecuencia respiratoria mayor a 2 desviaciones estándar de la media para la edad no totalmente explicado por fiebre o enfermedad pulmonar primaria.**
39.1) Si _____
39.2) No _____

Objetivo número 1: Describir las características de los pacientes con dengue en el servicio de pediatría del hospital alemán nicaragüense en el periodo de enero a diciembre 2019.

Tabla 1: características de los pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue ingresados en el hospital alemán de enero a diciembre 2019.			
Características		Número de pacientes	Porcentaje
Edad	< 1 año	4	10.8
	1 a 4 años	1	2.7
	5 a 9 años	18	48.6
	10-14 años	14	37.8
Sexo	Masculino	21	56.8
	Femenino	16	43.2
Estado nutricional	Bajo peso	5	13.5
	Eutrófico	17	45.9
	Sobrepeso	14	37.8
	obesidad	1	2.7
Días de enfermedad al ingreso	1 día	3	8.1
	2 días	9	24.3
	3 días	7	18.9
	4 días	6	16.2
	≥5 días	11	32.4
Clasificación de dengue al ingreso	Dengue no grave	34	91.9
	Dengue grave	3	8.1
Enfermedad concomitante al ingreso	Neumonía	11	29.7
	Diarrea	4	10.8
	Amigdalitis	1	2.7
	Otra	1	2.7
	Ninguna	20	54.1
Días de estancia hospitalaria	1 a 3 días	14	37.8
	4 a 6 días	21	56.8
	≥ 7 días	2	5.4

Grafico 1: Frecuencia de presentacion de signos y sintomas en los niños hospitalizados con diagnsotico de dengue en el hospital Aleman en 2019 .



Objetivo número 2: Describir los resultados al ingreso de leucocitos totales, monocitos, transaminasas y colesterol en las categorías de severidad reclasificados de dengue en el hospital alemán nicaragüense en el periodo de abril a septiembre 2019.

Tabla numero 2: Frecuencia de resultados de laboratorio en niños con dengue hospitalizados en el hospital alemán en 2019.

Hallazgos de laboratorio		Numero	Porcentaje
Conteo de leucocitos	Leucopenia	14	37.8
	Normal	22	59.5
	Leucocitosis	1	2.7
Monocitos	Normales	11	29.7
	Altos	26	70.3
AST	Normal	12	32.4
	Alto	25	67.6
ALT	Normal	26	70.3
	Alto	11	29.7
Colesterol total	Normal	37	100
	Bajo	0	0

Tabla 3: Frecuencia de resultados de laboratorio en relación a las categorías reclasificadas de dengue al momento del ingreso hospitalario.

Resultados de laboratorio		Dengue no grave		Dengue grave	
		Numero	%	Numero	%
Valor absoluto de leucocitos	Leucopenia	14	37.8	0	0
	Normal	19	51.4	3	8.1
	Leucocitosis	1	2.7	0	0
Valor relativo de monocitos	Normal	10	27	1	2.7
	Alto	24	64.9	2	5.4
AST	Normal	11	29.7	1	2.7
	Alto	23	62.2	2	5.4
ALT	Normal	24	64.9	2	5.4
	Alto	10	27	1	2.7
Colesterol total	Normal	34	91.8	3	8.2
	Bajo	0	0	0	0

Objetivo número 3: determinar si los resultados de leucocitos totales, monocitos, transaminasas y colesterol al ingreso predijeron el desarrollo de dengue grave (categoría reclasificada) durante la estancia hospitalaria en el hospital alemán nicaragüense en el periodo de abril a setiembre 2021.

Grafico 2: Frecuencia de desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria en niños con dengue en el hospital alemán en 2019.

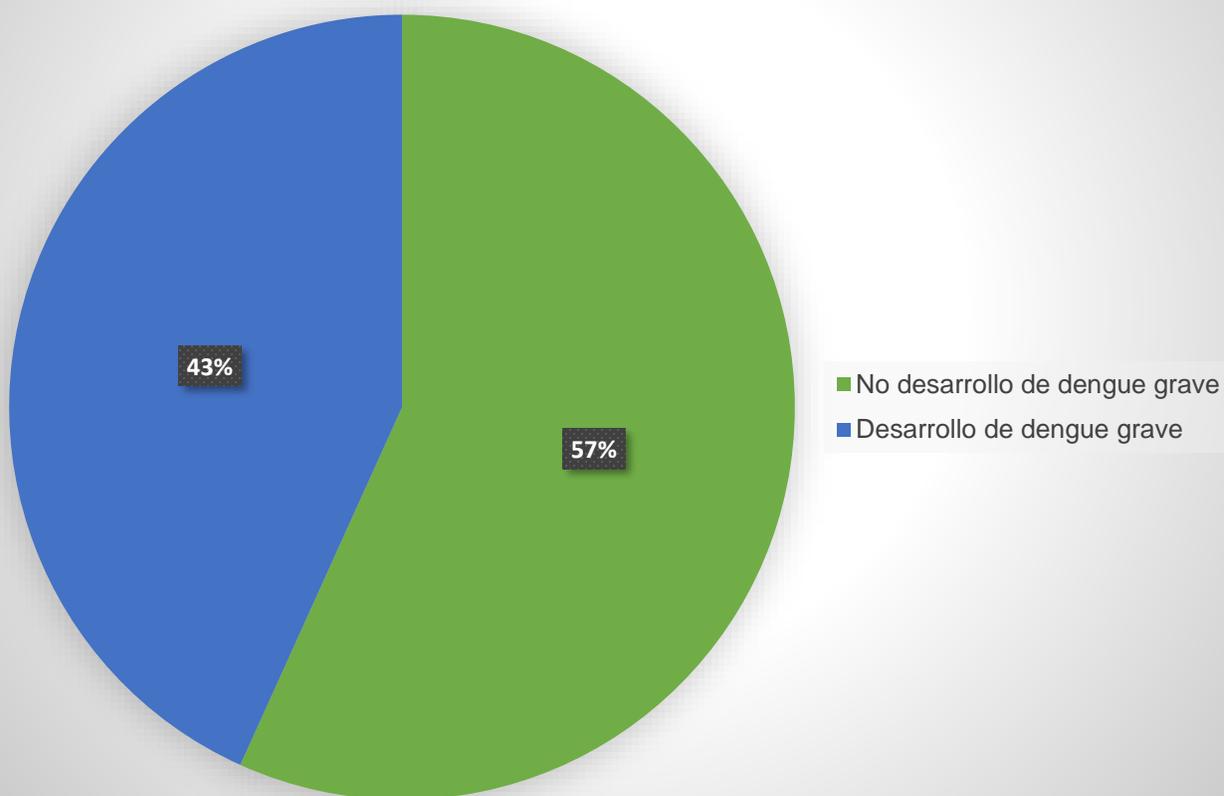


Grafico 3: Frecuencia de presentación de categorías vinculadas a la definición de desarrollo de dengue grave en los niños hospitalizados con diagnóstico de dengue en el hospital alemán en 2019.

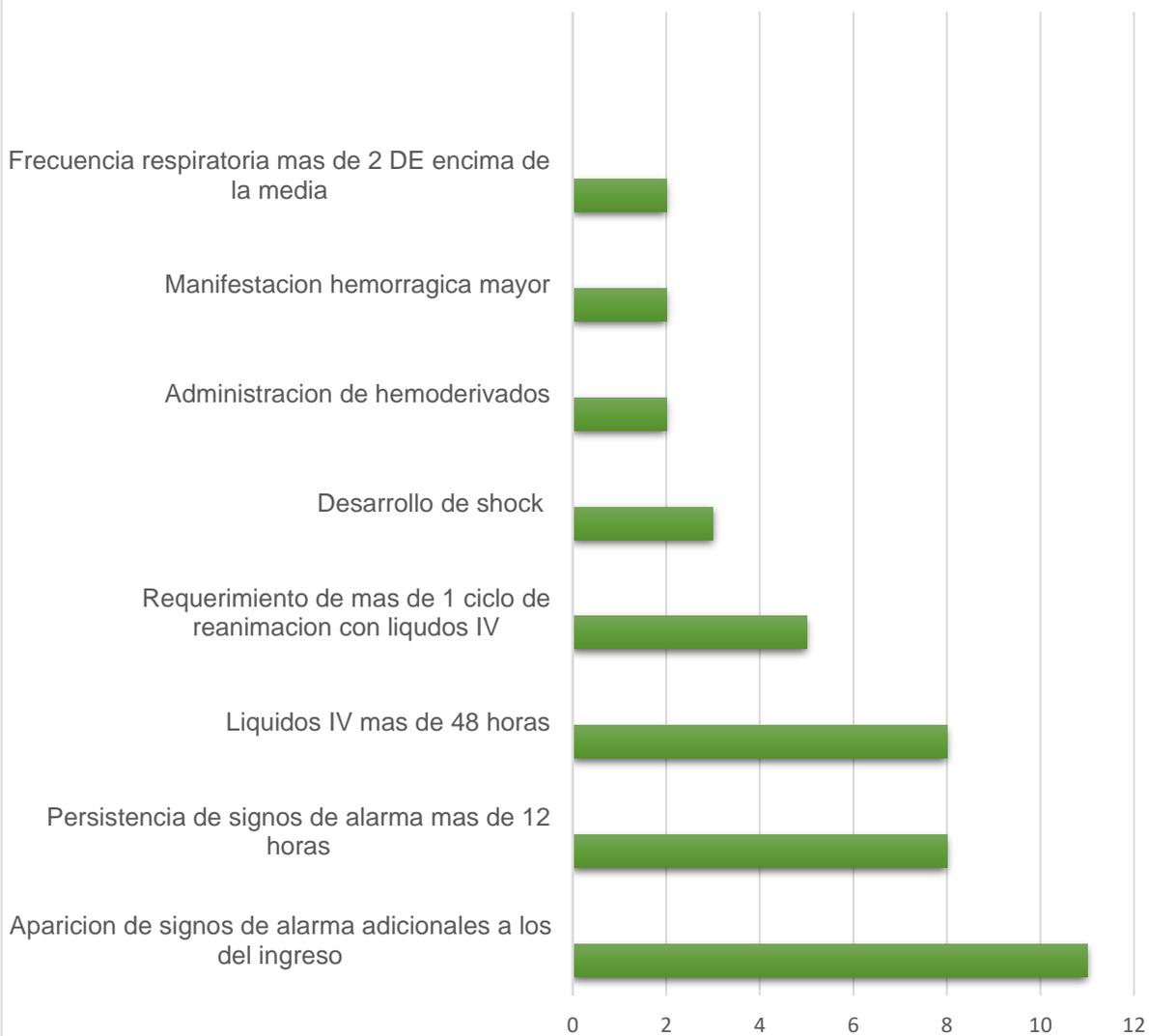


Tabla número 4: Riesgos relativos de los resultados de laboratorio para el desarrollo durante la estancia hospitalaria de dengue grave y de las categorías que componen ese resultado global en lo niños con dengue en el hospital alemán en 2019.

Resultado	Factores	RR	IC 95%
Desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria	Leucopenia	1.014	0.41-2.17
	Valor relativo de monocitos alto	1.31	0.87-1.97
	AST elevada	1.03	0.65-1.61
	ALT elevada	2.29	0.81-6.51
Desarrollo de shock durante la estancia hospitalaria	Leucopenia	0.87	0.74-1.01
	Valor relativo de monocitos alto	1.18	0.11-11.72
	AST elevada	4.16	0.41-45.54
	ALT elevada	0.84	0.08-8.39
Persistencia de signo de alarma después de 12 horas desde el ingreso	Leucopenia	1.01	0.28-3.60
	Valor relativo de monocitos alto	0.33	0.47-2.42
	AST elevada	0.69	0.16-2.94
	ALT elevada	0.42	0.12-1.39
Requerimiento de más de 1 ciclo de reanimación con soluciones cristaloides	Leucopenia	0.91	0.17-4.80
	Valor relativo de monocitos alto	0.59	0.07-4.70
	AST elevada	0.52	0.06-4.17
	ALT elevada	0.10	0.01-0.84
Administración de líquidos IV durante un periodo acumulado mayor a 48 horas	Leucopenia	1.82	0.42-7.83
	Valor relativo de monocitos alto	1.41	0.40-4.92
	AST elevada	1.25	0.35-4.38
	ALT elevada	0.42	0.12-1.39
Aparición de signos de alarma adicionales	Leucopenia	0.50	0.19-1.35
	Valor relativo de monocitos alto	0.23	0.031.63
	AST elevada	0.78	0.25-2.49
	ALT elevada	0.35	0.13-0.91

Administración de hemoderivados	Leucopenia	0.91	0.80-1.03
	Valor relativo de monocitos alto	1.08	0.97-1.21
	AST elevada	2.08	0.14-30.53
	ALT elevada	0.42	0.02-6.17
Manifestaciones hemorrágicas mayores	Leucopenia	0.91	0.80-1.03
	Valor relativo de monocitos alto	1.08	0.97-1.21
	AST elevada	2.08	0.14-30.53
	ALT elevada	0.42	0.02-6.17
Frecuencia respiratoria mayor a 2 DE por encima de la media	Leucopenia	0.91	0.80-1.03
	Valor relativo de monocitos alto	1.08	0.97-1.21
	AST elevada	2.08	0.14-30.53
	ALT elevada	0.42	0.02-6.17

