

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua

UNAN – Managua

Facultad de Ciencias Médicas

Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz



Trabajo de Investigación para optar al grado de Especialista en Pediatría

Tema:

Marcadores de fuga capilar y su asociación a la severidad del Dengue en pacientes ingresados en Pediatría del hospital Fernando Vélez Paiz durante mayo – noviembre 2019.

Autor:

Dra. Lydia Merina González.

Médico Residente III Año de Pediatría

Tutor:

Dra. Yurisa Gómez

Especialista en Pediatría.

Enero 2020, Managua, Nicaragua.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente al creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar, cuando he estado a punto de caer; por ello dedico primeramente mi trabajo a Dios por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

De igual forma a mi Madre por apoyarme siempre en cada paso, su amor y ejemplo de perseverancia.

A mi esposo por ser un pilar fundamental en mi vida, su apoyo incondicional y amor a diario.

AGRADECIMIENTO

Esta tesis doctoral, si bien ha requerido el esfuerzo y dedicación por parte de la autora, no hubieses sido posible primero que todo sin la ayuda de Dios, a quien estoy agradecida enormemente ya que nunca me ha abandonado en este largo camino como profesional y me ha permitido cumplir con éxito cada una de mis proyectos dentro de ellos concluir con éxito este estudio monográfico.

A mi Madre por apoyarme en todo momento, por los valores inculcados y por haberme dado la oportunidad de una excelente educación en el transcurso de mi vida.

A mi Tutora de investigación por ser una guía y asesoramiento a la realización de la misma.

OPINION DEL TUTOR:

El sistema de salud en Nicaragua , durante los últimos 10 años , ha realizado un giro de 360 grados en relación al manejo de las enfermedades transmitidas por vectores , hablando específicamente de la fiebre por dengue hemos librado una verdadera revolución de avances en el tratamiento de las presentaciones graves de esta enfermedad , en el año 2019 como sistema de salud experimentamos una de las peores epidemias de dengue , que afecto principalmente a la población mas vulnerable en los extremos de la vida .

Sin duda alguna, es de carácter obligatorio enfatizar la importancia que tiene continuar estudiando los diferentes comportamientos de esta enfermedad, endémica en el país en todas las estaciones , especialmente en los niños que cursan con una tasa de mortalidad elevada ante las presentaciones de dengue grave , es por esto que la investigación realizada por la **Dra. Merina González** residente de tercer año de pediatría , es de gran importancia metodológica y científica ya que orienta a estrategias sencillas para medir el factor pronostico de morbi-mortalidad en los pacientes incluidos en el estudio con tres exámenes de laboratorio accesibles en la mayoría de los establecimientos de salud.

Insto a la **Dra. González** a continuar cultivando el habito de investigación, que, es este gremio, es la única respuesta verdadera ante las incógnitas tangentes, y a las autoridades de la unidad de salud donde se realizo el estudio a promover dichas iniciativas sobre todo en temas de alto interés epidemiológico como el revisado en esta investigación.

Atentamente,

Dra. Yurisa Gómez Zelaya
Médico y cirujano
Especialista en Pediatría.

RESUMEN

El dengue se considera la arbovirosis humana más importante del mundo, en Nicaragua en el año 2019 se registró un aumento del 138 %, comparado con el año anterior.

En el año 2019 enfrentamos un brote de Dengue, siendo los más afectados los pacientes pediátricos, por ello decidí realizar un estudio en el Hospital Fernando Vélez Paiz, con el objetivo de evaluar la asociación entre los marcadores de fuga capilar y la severidad del dengue, el estudio fue descriptivo, correlacional de corte transversal donde se estudiaron 92 pacientes en edad pediátrica de 1 – 14 años con diagnóstico confirmado de Dengue, los datos se obtuvieron través de los expedientes clínicos utilizando un instrumento que diera respuesta a los objetivos, los cuales posteriormente se analizaron en el sistema estadístico SPSS, y se expresan los resultados en cuadros y figuras.

Los resultados demostraron que el rango de edad más afectado fueron los pacientes de 11 – 14 años, con una media de 10.9 años, predominando el sexo masculino (57.6 %) , de procedencia urbana (98.9 %) y según el estado nutricional se encontraban dentro de un rango normal (51.1 %).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes que presentaron en los pacientes fueron la fiebre (100%), los vómitos (57.6%), el dolor abdominal (40.2%).

La plaquetopenia es el signo de laboratorio que predominó (91.3%) y leucopenia (90.2 %).

Se clasificó los casos según la severidad siendo el más frecuente dengue con signos de alarma 52.2 % y grave 37.0 % , así mismo asociamos los marcadores de fuga capilar encontrando estadísticamente significativos que los que presentaron hipocolesterolemia , hipoalbuminemia y ultrasonido alterado tienen una asociación significativa con dengue grave.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1. ESTUDIOS INTERNACIONALES.....	2
2.2. ESTUDIOS NACIONALES	5
III. JUSTIFICACIÓN	7
3.1. RELEVANCIA SOCIAL	7
3.2. VALOR TEÓRICO.....	8
3.3. RELEVANCIA METODOLÓGICA.....	8
3.4. MPORTANCIA E IMPLICACIONES PRACTICAS ECONÓMICAS, SOCIAL Y PRODUCTIVA .	8
IV. PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4.1. CARACTERIZACIÓN.....	9
4.2. DELIMITACIÓN	9
4.3. FORMULACIÓN	9
V. OBJETIVOS.....	10
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	10
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
VI. HIPÓTESIS	11
VII. MARCO TEORICO.....	12
7.1. ORIGEN	12
7.2. AGENTE ETIOLOGICO Y TRASMISION	12
7.3.PATOGENIA	14
7.4.CUADRO CLINICO	15
7.5.CLASIFICACION	17
7.6. ESTUDIOS DE LABORATORIO PARA LOS PACIENTES CON DENGUE	20
7.7. MARCADORES DE FUGA CAPILAR	23
7.8. ESTUDIOS RADIOLÓGICOS Y DE IMAGEN	24

7.7 .COMPLICACIONES	25
VIII. DISEÑO METODOLÓGICO.....	26
8.1. TIPO DE ESTUDIO	26
8.2. AREA Y PERIODO DE ESTUDIO	26
8.3. UNIVERSO – MUESTRA.....	33
8.4. CRITERIOS DE INCLUSION	26
8.5. CRITERIOS DE EXCLUSION	26
8.6. FUENTE DE INFORMACION	26
8.7. CONSIDERACIONES ETICAS	27
8.8. MATRIZ DE OPERALIZACION DE VARIABLES (MOVI)	28
8.9. METODOS , TECNICA PARA LA RECOLECCION DE DATOS E INFORMACION	30
8.10. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS E INFORMACION	30
8.11. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS	30
IX. RESULTADOS.....	31
X. DISCUSIÓN (ANÁLISIS DE RESULTADOS)	33
XI. CONCLUSIONES	36
XII. RECOMENDACIONES	37
XIII BIBLIOGRAFIA	38
XIV. ANEXOS	41
14.1. Cuadros y Figuras.....	42
14.2. Ficha de recolección de datos	45



I. INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad febril producida por un arbovirus de la familia Flaviviridae que se transmite por la picadura de la hembra hematófaga del mosquito *Aedes aegypti*, considerándose la arbovirosis humana más importante en el mundo. Durante las últimas décadas, en América se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue, Muchas de las enfermedades emergentes que amenazan la salud pública mundial son transmitidas por vectores artrópodos y constituyen un problema global cuyo impacto social y económico es muy grande. (Samsa M, Mondotte J, 2005)

Según la OPS En los primeros 7 meses del 2019, más de 2 millones de personas contrajeron la enfermedad y 723 fallecieron, La cifra de casos supera el total reportado en 2017 y 2018. Otra característica de la epidemia ocurrida recientemente en el 2019 es que los menores de 15 años aparecen entre los más afectados. (OPS – OMS 2019).

En Nicaragua, la última epidemia registrada por Dengue fue en el año 2019, declarándose alerta epidemiológica desde julio de dicho año donde se reportaron 55.289 casos sospechosos de dengue (138% de incremento en comparación con 2018), de los cuales se confirmaron 2.232 (271% de aumento, comparado con el año anterior). Del total de casos reportados, 382 corresponden a dengue grave. (OPS - OMS. Pan American Health Organization, 2019)

Observándose un comportamiento atípico del cuadro clínico respecto a lo descrito en las bibliografías, en este estudio observaremos la asociación que existe entre los marcadores de fuga capilar y su asociación a severidad del dengue donde hay manifestaciones que van desde serositis hasta choque ; hipoalbuminemia y hemoconcentración siendo de mucha importancia la evaluación de estos marcadores los cuales sirven como una forma de detección temprana de detección de fuga capilar antes que aparezcas signos clínicos de gravedad y complicaciones.



II. ANTECEDENTES

Durante las últimas 3 centurias se han producido regularmente brotes por dengue, principalmente en regiones tropicales y subtropicales de todo el planeta; sin embargo, aunque el primer informe oficialmente registrado sobre esta enfermedad viral data de 1635 en las Indias Francesas Occidentales, se sabe que la referencia más antigua de un proceso compatible con esa infección corresponde a China, donde fue descrito en 992. (Labraña, M,2005)

El dengue se ha manifestado en las diferentes regiones tropicales y subtropicales del mundo, provocando numerosas epidemias: Asia, África y Norteamérica. Más de la mitad de la población mundial radica en áreas donde habita el *Aedes aegypti*.(Bushra J ,2007)

Actualmente es la primera causa de hospitalización y muerte en niños en muchas partes del mundo. En América el *Aedes aegypti* ha existido por más de 200 años, adaptándose y diseminándose a través de las constantes migraciones y de la urbanización en muchas regiones. (OPS - OMS. Pan American Health Organization, 2015)

Es por ello que se han realizado múltiples acciones y numerosos estudios de dicha patología.

Estudios Internacionales:

Sriram Pothapregada , Banupriya Kamalakannan y Mahalakshmy Thulasingam realizaron estudio en un hospital de tercer nivel en Pondicherry, India publicado en el año 2015 con el objetivo de estudiar el papel de la ecografía en niños con fiebre del dengue y determinar su papel en la predicción de la gravedad de la enfermedad.

Encontrándose en el análisis univariante, los resultados de la ecografía más comunes asociados con infección grave dengue fueron engrosamiento de la pared de la vesícula, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, líquido pericolecístico, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía mesentérica. En el análisis multivariante, se vio que engrosamiento de la pared de la vesícula biliar



(OR 2,6, 95% CI 1,05 - 206.29, $P < 0.001$) y hepatomegalia (OR 1,2, 95% CI 1.31 - 8,98, $P < 0,001$) fueron los resultados de la ecografía más comunes asociados con la infección severa del dengue.

Este estudio destaca la utilidad de la ecografía en la selección subclínica de fuga de plasma entre los niños con fiebre por dengue y su utilidad en la predicción de la ocurrencia de casos graves de dengue en una etapa temprana de la enfermedad. El hallazgo ecográfico más común que se utiliza como un signo específico temprano de pérdida de plasma en dengue grave fue el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, tomándose como valor de engrosamiento de la pared de la vesícula biliar $> 3,0$ mm y > 5 mm en 95% de los casos y 91,7%, respectivamente, con infección grave dengue y concluyó que el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar podría utilizarse como criterio para la hospitalización del paciente, el control y en la selección de los pacientes con mayor riesgo de progresar a choque.

Pone SM, Hökerberg YH, de Oliveira RdV, Daumas RP, Pone TM, Pone MV, et al. Realizaron un estudio publicado en el año 2016 en *Journal of Pediatrics* con el objetivo de evaluar la validez de los signos clínicos y de laboratorio para la enfermedad de dengue grave en niños hospitalizados durante la epidemia de 2007 -2008 en una ciudad de Río de Janeiro, Brasil. Encontrando que las manifestaciones hemorrágicas, distensión abdominal, edema, sonidos respiratorios alterados, o derrame pleural en el examen físico al ingreso en el hospital fueron más frecuentes en los pacientes con complicaciones graves. Los casos que progresaron hacia la enfermedad del dengue severa presentan valores más bajos de hematocrito, hemoglobina, recuento de plaquetas, y albúmina en suero que otras formas, mientras que el recuento de leucocitos fue mayor en dengue grave. En ambos grupos, los niveles de AST fueron elevados mientras que los niveles de ALT estaban por debajo del rango normal. El derrame pleural y distensión abdominal fueron los signos con la sensibilidad más alta (82,6%) y valor predictivo negativo (95,3% y 96,1%)

En ese mismo estudio, la pérdida de plasma era común, como se evidencia por las altas tasas de hipoalbuminemia (80,0%), derrame pleural (78,7%), hemoconcentración (70,0%), y ascitis (65,5%),



los pacientes que recibieron la reposición de volumen a menudo tenían una resolución de hemoconcentración.

La leucocitosis se presentó después del día 5 de la enfermedad. Este recuento de glóbulos blancos la anormalidad general sugiere una infección bacteriana, pero también es característico de los pacientes con dengue grave que tienen la progresión rápida de la enfermedad. Por lo tanto, el dengue debe seguir formando parte del diagnóstico diferencial en pacientes con leucocitosis.

Los pacientes con Dengue Grave tenían trombocitopenia más pronunciada en comparación con aquellos con Dengue no grave. Esta diferencia fue evidente a lo largo de la primera semana de la enfermedad y en parte en la segunda semana. los niveles de plaquetas por debajo de 100.000 / ml se produjo incluso en pacientes con Dengue sin datos de alarma.

La hipoalbuminemia ocurrió con más frecuencia que la hemoconcentración en casos de Dengue Grave, y los niveles de aminotransferasas elevadas se asociaron con la gravedad.

Lima William, Souza Nayara,, Facultad de Farmacia,Campus Pampulha, Universidad de Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte , Realizaron un metaanálisis publicado en abril del 2019 se identificaron 210 artículos durante la búsqueda inicial, se seleccionaron 18 estudios relevantes para la lectura del texto completo Todos los estudios incluidos se llevaron a cabo entre 1996 y 2016 en las zonas endémicas de América Latina (Colombia, Venezuela, Nicaragua, y México) y Asia (India,Pakistán, e Indonesia), con el fin de evaluar la influencia de la edad, los factores étnico-racial, diseño del estudio, y criterios utilizados para determinar la gravedad del dengue desde leve a grave y su asociación con los niveles séricos de lípidos.

Este meta-análisis mostró que, en los pacientes con diagnóstico de dengue, los niveles más bajos de colesterol circulante total y el colesterol LDL están asociados con el riesgo de desarrollar dengue grave. Los cambios observados en los niveles de colesterol en suero que acompañan a la infección con DENV tienen un fuerte atractivo pronóstico y nos pueden guiar en la terapia del paciente.



Por lo tanto, el colesterol total y los niveles de colesterol LDL deben ser exploradas como marcadores de laboratorio de rutina para dengue gravedad, ya que se correlacionan bien con la evolución clínica de los pacientes infectados y representan un coste operativo bajo.

Estudios a Nivel Nacional

Después de realizar una búsqueda en las principales bases de datos de la UNAN Managua y la UNAN León, así como de otras instituciones, de tesis y estudios publicados científicamente donde se encontró:

Jirón Ayerdis Alejandra Yaoska , en el año 2017 realizó estudio descriptivo de corte transversal con el título Manejo clínico de pacientes con dengue grave en la unidad de terapia intensiva I, en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” estudio un total de 118 pacientes donde encontró que los niños ingresados a la unidad de terapia intensiva el 78.7% presentaron Dengue Grave con choque compensados, el 18.1% choque hipotensivo y 3.2% choque refractario.

Las manifestaciones clínicas al momento del ingreso más referidas por los pacientes además de la fiebre que presentaron todos, fueron; el 81.9% cefalea, el 81.9% tuvieron frialdad distal, y el 60.6% artralgia, se identificó que 44.2% tuvieron dolor retro orbicular, en 36.1% refirieron dolor abdominal y en 34.4% vomito persistente en más de 3 ocasiones en 1hrs.

La Hepatomegalia fue identificada en 27.8% de los pacientes y la oliguria en 22.9% del total. En el curso de la evolución de la enfermedad las manifestaciones más identificadas por el padecimiento de Dengue Grave entre el segundo y el cuarto día 37.7% presentaron plaquetopenia, el 32.8% hemoconcentración y el 30.1% leucopenia.

Otras manifestaciones desarrolladas en el curso de la evolución de la enfermedad 30.1% entre el quinto y séptimo día, tuvieron ascitis según ultrasonido, esta sintomatología estuvo presente entre 4to y el 5to día en el caso de Dengue con choque refractario. La evidencia de derrame de pulmonar estuvo presente en 68.8% de los casos.



Chávez Munguía Ana , en el año 2018 , realizo un estudio del comportamiento clínico epidemiológico del Dengue en pacientes pediátricos ingresados en el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de junio- Diciembre 2018 , el tipo de estudio fue descriptivo, serie de casos. Se estudiaron a 134 pacientes con dengue confirmado ingresados en dicho hospital encontrando las manifestaciones que presentaron en los pacientes con dengue fueron la fiebre (100%), los vómitos (63,4%), el dolor abdominal (51,5%) y el shock inicial (17,9%). La plaquetopenia es el signo de laboratorio que predomino (75,4%). El derrame pleural (11,9%) y la sepsis (7,5%) fueron las complicaciones mayormente observadas, y la enfermedad concomitante encontradas fueron la faringo-amigdalitis y la neumonía. El 26,1% de pacientes fueron ingresados a cuidados intensivos. Predomino el dengue con signos de alarma en un 53%, recibiendo el tratamiento de tipo B. En el egreso hospitalario predomino el estado vivo en un 84,3%.



III. JUSTIFICACIÓN

El dengue es la arbovirosis humana más importante en el mundo y actualmente se estima que entre 50 y 100 millones de casos se producen cada año. Durante las últimas décadas, en América se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue.

Siendo una patología de alto poder epidémico que en los últimos años se ha venido presentando en sus diferentes formas en una gran parte del territorio de Nicaragua, debido a la alta dispersión del vector en el país, constituyéndose en un evento cuya vigilancia, prevención y control revisten especial interés en salud pública. (Organización Mundial de Salud, 2009)

Relevancia social

En el Mundo entero y en especial en países tropicales como Nicaragua el dengue representa un problema creciente para la Salud Pública por ser una enfermedad infecciosa aguda que es producida por un virus de carácter endémico – epidémico generando un alto costo en Salud.

Los más afectados en gran proporción está representada por los pacientes pediátricos, por lo cual es de suma importancia realizar estudios e investigaciones que ayuden a identificar complicaciones tempranas y disminuir mortalidad.

Valor teórico

El dengue es endémico en Nicaragua tiene la tasa de incidencia más alta de casos en Latinoamérica y el Caribe, pero una de las tasas de mortalidad más bajas de la región. (OPS - OMS. 2019).

Esta investigación se realiza con el propósito de aportar al conocimiento existente sobre el dengue y los marcadores de fuga capilar asociados a severidad de dicha patología.

Relevancia metodológica

Como ya está descrito la identificación temprana de niños hospitalizados con marcadores de fuga capilar alterados está directamente relacionado con presentar Dengue grave y por ende mayor número de complicaciones y aumento de mortalidad, Por lo cual surge la iniciativa de realizar este estudio para conocer la asociación que se dio entre los marcadores de fuga capilar y la severidad del Dengue



en los pacientes pediátricos que se ingresaron durante la epidemia de dengue del año 2019 en el hospital Fernando Vélez Paiz , lo cual contribuirá al manejo oportuno y pertinente para evitar mayor grado complicaciones o muerte en epidemias futuras.

Importancia e implicaciones practicas económicas, social y productiva

Al ser una patología de carácter epidémica en nuestro medio es necesario que todo el personal de salud, especialmente los que estamos directamente vinculados con los pacientes pediátricos al ser estos más vulnerables; conozcan y refuercen los conocimientos acerca de los marcadores de fuga capilar que están directamente relacionados a severidad y que pueden presentarse antes de llegar a un estado de shock , para evitar muchas complicaciones y principalmente disminuir la mortalidad.



IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Caracterización

La infección por dengue es una enfermedad sistémica y dinámica, Presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves. Para una enfermedad tan compleja en sus manifestaciones, el manejo es relativamente sencillo, económico y muy efectivo para salvar vidas, siempre y cuando se instauren intervenciones correctas y oportunas. La clave es el reconocimiento temprano y la comprensión de los problemas clínicos que se presentan en las diferentes fases de la enfermedad. Organización Mundial de Salud. (2009).

Delimitación

Es necesario realizar un diagnóstico precoz y acertado en pacientes con enfermedades febriles que acuden a esta unidad de salud , ya que en nuestro medio las patologías transmitidas por vectores son muy frecuentes, y la fiebre por Dengue puede pasar desapercibida sobre todo en pacientes pediátricos , siendo esta la que causa mayor número de complicaciones y muertes, es por ello de vital importancia conocer su evolución natural y los marcadores que están directamente relacionados a severidad de la misma.

La reducción de la mortalidad del dengue requiere un proceso organizado que garantice el reconocimiento temprano de la enfermedad y su manejo y remisión del caso cuando sea necesario.

Formulación

Hay poca información a nivel Nacional sobre los marcadores de fuga capilar y la severidad del Dengue por lo que resulta necesario documentar lo encontrado en este estudio de ahí la importancia de saber:

¿Cuáles son los marcadores de fuga capilar asociados a la severidad del episodio de Dengue en pacientes ingresados en el servicio de Pediatría del hospital Fernando Vélez Paiz en el periodo de Mayo – Noviembre 2019?



V. OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar la asociación entre los marcadores de fuga capilar y la Severidad del episodio de Dengue en pacientes ingresados en el servicio de Pediatría del hospital Fernando Vález Paiz en el periodo de Mayo – Noviembre 2019.

Objetivos específicos

- Describir características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de Dengue en el periodo estudiado
- Identificar cuadro clínico presentado por dichos pacientes.
- Establecer la asociación entre los marcadores de fuga capilar y la severidad del Dengue.



VI. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

La evaluación de los pacientes con Dengue hacia la gravedad podría identificarse más precozmente si tomáramos en cuenta la asociación que existe entre los marcadores clínicos, de laboratorio e imagen y la severidad del mismo.



VII. MARCO TEORICO

7.1 Origen:

El origen del término Dengue no está del todo claro, Aunque quizás la palabra swahili "dinga" posiblemente provenga del castellano "dengue" para fastidioso o cuidadoso, describiendo el sufrimiento de un paciente con el típico dolor de huesos del dengue y transmitida por mosquitos del género *Aedes*, fue descrita por primera vez en 1780 por Benjamín Rush, en Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos de América. Hasta el momento se describen cuatro serotipos de este virus que circulan principalmente en países del sudeste asiático, del Pacífico Occidental, de América Latina y el Caribe, por lo que la enfermedad se considera tropical.

El *Aedes aegypti* es una especie diurna, con mayor actividad a media mañana y poco antes de oscurecer. Su capacidad de vuelo es de aproximadamente 100 mts aunque la hembra si no encuentra un lugar adecuado de oviposición alcanza un vuelo de hasta 3 km, por lo que el mosquito que pica es el que el propio ser humano ha permitido su reproducción. Transmite el virus del dengue y de la fiebre amarilla. (Martínez E, 2006)

7.2 Agente Etiológico y transmisión:

El virus

El virus del dengue (DEN) es un arbovirus ARN que posee tres genes estructurales (gen E, PrM y gen C) es pequeño monocatenario que abarca cuatro distintos serotipos (DEN-1 a DEN -4). Estos serotipos del dengue están estrechamente relacionados y pertenecen al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*.

La partícula madura del virus del dengue es de forma esférica, con un diámetro de 50 nm, y contiene múltiples copias de las tres proteínas estructurales, una membrana de doble capa derivada del huésped y una copia única de un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva. El genoma está hendido por proteasas virales y del huésped en tres proteínas estructurales (cápside, C, prM, el precursor de membrana, M, proteína y envoltura, E) y siete proteínas no estructurales.

(Álvarez M, et al , 2008)



Los vectores

Los diferentes serotipos del virus del dengue se transmiten a los humanos mediante picaduras de mosquitos *Aedes* infectados, este mosquito es una especie tropical y subtropical ampliamente distribuida alrededor del mundo, especialmente entre las latitudes 35°N y 35°S. Estos límites geográficos corresponden, aproximadamente, a un invierno isotérmico de 10 °C.

El *Aedes Aegypti* también se ha encontrado en áreas tan al norte como 45 °C, pero dichas invasiones han ocurrido durante los meses más calientes y los mosquitos no han sobrevivido los inviernos. Además, debido a las bajas temperaturas, el *Aedes aegypti* es relativamente raro por arriba de los 1.000 metros sobre el nivel del mar. (Lindenbach B, Thiel H, Rice C ,2007)

El huésped

Después de un período de incubación de 4 a 10 días, la infección causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus puede producir una gran variedad de alteraciones, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas. Se piensa que la infección primaria induce inmunidad protectora de por vida contra el serotipo causante de la infección. Las personas que sufren una infección están protegidas contra la enfermedad clínica por un serotipo diferente en los siguientes dos a tres meses de la infección primaria, pero no tienen inmunidad protectora cruzada a largo plazo.

Los factores individuales de riesgo determinan la gravedad de la enfermedad e incluyen infección secundaria, edad, raza y posibles enfermedades crónicas. (Lindenbach B, et al , 2007)

Transmisión del virus del dengue:

El ser humano es el principal huésped amplificador del virus. El virus del dengue que circula en la sangre de humanos con viremia es ingerido por los mosquitos hembra durante la alimentación, el virus infecta el intestino medio del mosquito y posteriormente hay propagación sistémica durante un período de 8 a 12 días. Después de este período de incubación extrínseco, el virus se puede transmitir a otros seres humanos durante la picadura y alimentación subsiguiente del mosquito. El período de incubación extrínseco está en parte influenciado por las condiciones ambientales, especialmente la temperatura ambiental. Después de eso, el mosquito permanece infeccioso durante el resto de su vida. (Arias Puentes, J. D. 2011).



7.3 Patogenia:

La infección por virus del dengue se transmite por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, donde se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales y los queratinocitos. Se ha demostrado que el primer blanco de este virus en humanos son las células dendríticas de la piel, que funcionan como centinelas del sistema inmune. Durante la salivación del artrópodo, las partículas virales son liberadas en la dermis y las células dendríticas de Langerhans las interiorizan, lo que contribuye a la diseminación del virus cuando estas migran a los ganglios linfáticos. (Ulaganathan M , Kadhairavan, T, Sharma, S. K. 2005).

- Formación de anticuerpos antivirales desprovistos de un papel protector:

Esta inducida por la invasión previa de un serotipo heterólogo del virus del dengue, pero a pesar de esto, se unen a la superficie del virión y tras su interacción, el receptor Fc (glicoproteína que se encuentra en la superficie de algunas células que contribuyen a la función protectora del sistema inmunológico como los macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células naturales asesinas e inducen a la fagocitosis o citotoxicidad de los patógenos), dirigen al virus del dengue hacia las células blanco, originando una infección potenciada.

- Daño celular:

Se da por acción directa del virus el cual induce apoptosis, necrosis y que puede afectar células como el hepatocito, células endoteliales y las neuronas. En el endotelio en especial, el daño si es que puede observarse, no es proporcional con la salida de líquido a un tercer espacio.

- Acción de anticuerpos contra proteínas no estructurales del virus del dengue:

Da como resultado una reacción cruzada contra proteínas de la coagulación como el fibrinógeno y proteínas de las células endoteliales. Hay también activación del complemento con liberación de anafilotoxinas y aumento de la permeabilidad vascular.

- Lisis celular: el cual ocurre por la activación de linfocitos T citotóxicos.

(McBride W, Bielefeldt H. 2000)



- **Acción de citocinas:**

Las citocinas como el factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleucina I, liberadas por monocitos y linfocitos T provocan alteración en la permeabilidad vascular que desemboca en extravasación de líquido, generando hipovolemia, estado de shock y edema pulmonar no cardiogénico. Se ha demostrado en múltiples estudios que los altos niveles de estos mediadores son directamente proporcionales a la severidad del cuadro clínico.

- **Proliferación policlonal de las células B:**

Es inducida por la infección del virus del dengue y conduce a una producción de IgM. Se ha detectado que existe una reacción cruzada entre los antígenos virales y moléculas plaquetarias, estos anticuerpos producen lisis e inhibición en la agregación de las mismas. La inducción de la lisis plaquetaria explica, al menos en parte, la trombocitopenia de la fase aguda que es principalmente causada por la activación del complemento, existiendo una reacción anormal de la inmunidad, lo que produce una respuesta alterada de los anticuerpos ante los elevados niveles de viremia y antígenos circulantes y con ello la exacerbación de la producción de citocinas, activación de linfocitos T y alteración en la eliminación de cuerpos apoptóticos. (McBride W, Bielefeldt H. 2000)

7.4 Cuadro clínico de la enfermedad

La infección por dengue es una enfermedad sistémica y dinámica. Presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves. Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y le siguen tres fases de evolución: la febril, la crítica y la de convalecencia.

- **Fase febril**

Es común que los pacientes desarrollen fiebre alta de forma abrupta. La fase febril aguda dura de 2 a 7 días y a menudo está acompañada de rubor facial, eritema de la piel, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias y cefalea, En la primera fase febril temprana, puede ser difícil el distinguir.



- Fase crítica

Su inicio está determinado por la desaparición de la fiebre, asociado a profundización de la leucopenia y la trombocitopenia. El cese de la fiebre precede a la manifestación más específica y que constituye el principal riesgo para la vida: la fuga plasmática. El aumento de la permeabilidad capilar, asociado al fenómeno inmunopatológico lleva a fuga plasmática y aumento proporcional en el hematocrito. .(Kyle J, Harris E.,2008)

La pérdida de plasma inicia en la fase febril, desarrollándose rápidamente durante un período de horas, con una duración promedio de 24-48 horas. El grado de la fuga plasmática es muy variable entre los casos y su severidad está relacionada con la progresión a formas severas de la enfermedad. Las proteínas plasmáticas fugadas principalmente son pequeñas y en el caso de la albúmina, su carga negativa no es elemento de protección para la filtración a través del endotelio.

Aunque las manifestaciones hemorrágicas generalmente son leves, el choque no corregido, la acidosis metabólica junto con la trombocitopenia pueden llevar a coagulación intravascular diseminada, que a su vez, puede terminar en hemorragia masiva, empeorando el choque y perpetuar el sangrado con un altísimo riesgo de fallecer. Se ha demostrado que el aumento en el tiempo parcial de tromboplastina y reducción del fibrinógeno no se asociaban con riesgo de sangrado, pero si con la severidad de la fuga capilar, siendo muy poco probable que la coagulación intravascular diseminada primaria explicase la coagulopatía observada en los pacientes con dengue.

(Lei H, Yeh T, Liu H, Lin Y, Chen S, Liu C. 2001)

Fuga capilar.

Se traduce clínicamente, además de choque, como serositis (derrame pleural y ascitis principalmente), repercutiendo, dependiendo de la acumulación de liquido y del manejo establecido, en dolor pleurítico y/o dificultad respiratoria. La extravasación de plasma se puede monitorizar a través del aumento progresivo de hematocrito, de los hallazgos ecográficos como el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar con un patrón reticular o la ascitis y el derrame pleural evidenciado en la radiografía de tórax o ultrasonido. (Atanu , B, ChaturvedI, U. C. 2008).



La evaluación de estos marcadores durante la fase febril puede guiar la selección adecuada de los pacientes a riesgo, como forma temprana de detección de la fuga capilar, aun antes, que aparezcan los signos clínicos. Es importante un hematocrito temprano que pueda ser tomado como basal para evidenciar con él la hemoconcentración. Atanu , B., & Chaturvedi, U. C. (2008).

Fase de recuperación.

En esta última fase, se observa la reabsorción gradual del plasma filtrado al compartimiento intravascular en las siguientes 48-72 horas. El paciente puede manifestar una mejoría dramática con sensación general de bienestar, aumento del apetito y de la diuresis, más estabilidad hemodinámica. Prurito y bradicardia asintomática puede ser observados. El hematocrito decae dado la reabsorción de líquido, hay aumento de los leucocitos y de las plaquetas.

El espectro de las manifestaciones clínicas es más amplio para la población pediátrica, con tendencia a mayor severidad y menor frecuencia de sangrados internos severos. Se presentan convulsiones, disfunción hepática, mayor trombocitopenia, exantema y edema de miembros inferiores. (Cardier, J. E, Mariño, E., Romano, Taylor, P, Liprand, F, Bosch, N., & Rothman, A. L.2005).

7.5 Clasificación:

Dengue sin Signos de Alarma

Persona que presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retro orbitario, dolor corporal generalizado, mialgia, artralgia; pueden presentar enrojecimiento facial, exantema, se presenta con mayor frecuencia en los primeros 2 a 4 días de fiebre y demora 4 días), enantema (faringe hiperémica, petequia en paladar blando sin exudado), petequias o prueba del torniquete positiva y Leucopenia. También es posible considerar caso todo niño con cuadro febril agudo sin foco aparente, usualmente entre 2 a 7 días. Tener siempre en cuenta que el dengue puede concomitar con infecciones bacterianas. (Normativa 147. MINSA, Nicaragua, 2018)



Dengue con Signos de Alarma

La mayoría de los signos de alarma son consecuencia de un incremento de la permeabilidad capilar, por lo que marcan el inicio de la fase crítica. Esos signos son los siguientes:

- Dolor abdominal referido o dolor a la palpación del abdomen:

El dolor abdominal representa en el paciente que puede evolucionar hacia el choque por dengue y sus complicaciones. Una hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo determinado por la presencia de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos de la región retroperitoneal.

Por otra parte, está demostrado que el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar se produce por extravasación súbita de plasma en volumen suficiente para producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, y constituir un signo de alarma.

La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que forman edemas y aumentan bruscamente su volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, como frecuentemente se encuentra durante la autopsia de los fallecidos por dengue, y que provoca dolor abdominal de cualquier localización. Ese dolor llega a ser tan intenso que puede asemejarse a cuadros de abdomen agudo.

- Vómito único o persistente:

Puede ser un episodio ya sea único o persistente. El vómito persistente se define como tres o más episodios en 1 hora o cuatro en 6 horas. Estos impiden una hidratación oral adecuada y contribuyen a la hipovolemia. El vómito persistente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad.

(Normativa 147. MINSA, Nicaragua, 2018)



- Acumulación de Líquidos.

Suele manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta por métodos clínicos, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie necesariamente a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico.

- Sangrado activo de mucosas.

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

- Hepatomegalia.

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

- Aumento progresivo del hematocrito.

Es el incremento del hematocrito en al menos dos mediciones consecutivas durante el seguimiento del paciente.

- Lipotimia

El paciente presenta malestar y debilidad general, acompañado de palidez, sudoración y sensación de perder el conocimiento. Esto sucede después de levantarse de la cama, secundario a un trastorno vasomotor. (Normativa 147. MINSA, Nicaragua ,2018)



Dengue Grave

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

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

Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene la presión arterial sistólica normal también produce taquicardia y vasoconstricción periférica, con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar. Al tomar la presión sistólica y encontrarla normal se puede subestimar la situación crítica del enfermo. Los pacientes en la fase inicial del estado de choque a menudo permanecen conscientes y lúcidos sin embargo puede presentarse alteraciones del estado de consciencia expresada por irritabilidad (inquietud) o somnolencia (letargo), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15.

Las hemorragias graves son multicausales ya que a ellas contribuyen factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis y trombocitopenia, entre otros. En el dengue grave pueden presentarse alteraciones de la coagulación, aunque no suelen ser suficientes para causar hemorragia grave. Si el sangrado es mayor, casi siempre se asocia a choque grave, en combinación con hipoxia y acidosis metabólica, que pueden conducir a falla multiorgánica y coagulopatía de consumo. (Normativa 147. 2018, MINSA, Nicaragua)

7.6 Estudios de Laboratorio para los pacientes con Dengue:

- La trombocitopenia (conteo de plaquetas menor de $150 \times 10^9/l$).

Tiene mucha importancia en esta enfermedad y altera alguna de las pruebas de la hemostasia. La trombocitopenia es uno de los signos de alarma más importantes y, desde los primeros momentos, se comienza a ver un descenso paulatino de los valores numéricos de plaquetas; aun cuando se posean cifras normales disminuyen lentamente hasta llegar a un descenso por debajo de sus valores normales. (Ranjit S, Kissoon N, Gandhi D, Dayal A, Rajeshwari N, Kamath SR.2007)



Algunos investigadores consideran que uno de los mecanismos de la trombocitopenia en el dengue con signos de alarma es la supresión directa que ejerce el virus sobre el megacariocito; para otros, es el incremento del atrapamiento de las plaquetas en los vasos viscerales distendidos y congestionados.

La disminución del número de plaquetas coincidió con el choque, razón por la que algunos autores sostienen que las toxinas liberadas por la destrucción de las plaquetas pueden influir en el choque pues, cuando mejora el cuadro, se produce una rápida recuperación de las plaquetas. La determinación de las plaquetas se realiza de forma seriada y se observa su descenso paulatino desde los primeros momentos. (Ranjit S, Kissoon N, Gandhi D, Dayal A, Rajeshwari N, Kamath SR.2007)

- Aumento del hematocrito.

Está claro que si el paciente sangra abundantemente disminuyen la hemoglobina y el hematocrito, pero en el caso del hematocrito no se comporta así pues, al analizarla, esta variable resulta de alarma al incrementarse; en los pacientes complicados se produce el cambio fisiopatológico principal que determina la gravedad de la enfermedad en el dengue con signos de alarma y, lo que lo distingue del dengue sin signos de alarma, es el fenómeno de la extravasación de plasma, puesta de manifiesto por un incremento del hematocrito y una hemoconcentración ascendente.

Al producirse la evidencia objetiva de permeabilidad capilar aumentada se observa la ya mencionada extravasación plasmática a serosas, la que se aprecia a nivel de laboratorio por la hemoconcentración caracterizada por un incremento del hematocrito de $> 20\%$ de la media normal para la edad, el sexo y la población; este fenómeno genera los derrames serosos. Así existen dos hechos fundamentales en la fisiopatología del dengue: el aumento de la permeabilidad vascular y los trastornos de la hemostasis responsable de la poliserositis, el choque y la hemoconcentración en estos enfermos. El análisis de laboratorio que evidencia esta etapa es el hematocrito, que aumenta de forma progresiva, por ello se debe realizar de una forma seriada para observar sus posibles aumentos. (Ranjit S, et al 2007)



- Leucocitos y fórmula diferencial

Los leucocitos, en su conteo global, se comportan con una disminución (leucopenia); la disminución de leucocitos totales comienza en los tres primeros días y es ligera y, a los cinco días de la enfermedad, está presente en la mayoría de los pacientes; en las formas más graves de la dolencia la leucopenia es mucho más intensa y marcada. Lo más notable y característico en estos pacientes es el cuadro diferencial con linfocitosis, monocitosis y presencia de células atípicas.

- El aumento de transaminasas hepáticas

Aparece en variada intensidad. La lesión hepática pudiera constituir un criterio de mal pronóstico y, si se incrementa, es un elemento llamativo que entorpece la evolución; este hallazgo suele suceder en el dengue con signos de alarma. El seguimiento permitió apreciar, en muchos pacientes, una rápida recuperación clínica y de las transaminasas, pero se observaron una persistencia de hipoalbuminemia y la inversión del índice serina-globulina.

En la evolución del virus del dengue suelen aparecer focos de necrosis en el hígado en los casos que no evolucionan correctamente y en los que se inician cambios citopáticos precoces y una extensa muerte celular por apoptosis, vinculada con la aparición de los antígenos virales en el interior de las células. Esto ha sido demostrado in vivo e in vitro, así como, también se ha observado la eliminación de los cuerpos apoptóticos por las células fagocíticas, lo que provoca cambios clínicos de insospechada evolución; los mecanismos de defensa del huésped median en este desequilibrio.

- El aumento de las enzimas hepáticas

se observa en 60% y no siempre se relaciona con manifestaciones clínicas de disfunción hepática. Se considera hepatitis cuando el aumento de las enzimas hepáticas sobrepasa 10 veces el valor normal. Las transaminasas se presentan entre 17 y 44% y las hepatitis en 3,8%. Las enzimas aumentan hasta el 9° día de enfermedad y retornan a valores normales en las próximas tres semanas. Es infrecuente la persistencia de síntomas y alteraciones analíticas pasadas los dos meses. La persistencia de hepatitis se relaciona a mecanismos inmunológicos. (Ranjit S, et al 2007)



7.7 Marcadores de Fuga Capilar:

- **Hipoalbuminemia**

La hipoalbuminemia se desarrolla por 4 causas generales: disminución de la síntesis; aumento del catabolismo; aumento en la pérdida; alteración en la distribución. Una hipoalbuminemia secundaria a los dos primeros mecanismos requiere de un periodo de tiempo prolongado, considerando la vida media de la albúmina y que un 30% de los hepatocitos se encarga de producirla. En estos casos el descenso de la albúmina plasmática puede ser significativo en poco tiempo y mayor si se asocia a una administración rápida y vigorosa de fluidos. La alteración en la distribución de albúmina intra y extravascular, es probablemente la causa más frecuente de edema en los pacientes críticos, considerando el común desarrollo de permeabilidad vascular aumentada o Síndrome de escape capilar que provoca un rápido aumento del flujo de albúmina hacia el extravascular.

La hipoalbuminemia, por tanto, puede limitar la capacidad del organismo para eliminar sustancias tóxicas, el transporte de sustancias con efectos fisiológicos esenciales y la farmacocinética de los medicamentos. Se han encontrado hallazgos que sugieren que una asociación de los niveles bajos de albúmina inferiores a 4 mg/dl podía incrementar 3,46 veces el riesgo de gravedad del dengue en la fase primaria de la enfermedad. (Chang, D. C. 2013).

- **Hipocolesterinemia:**

La hipocolesterolemia es considerada un marcador de fuga capilar, actuando en estados de estrés del paciente crítico, Estudios epidemiológicos indican que existe relación entre la hipocolesterolemia y el incremento de la mortalidad por todas las causas. La disminución temprana en la concentración de colesterol total puede tener su origen en la disminución de su síntesis por activación de la cascada inflamatoria con incremento del catabolismo y asociado a la morbilidad y la mortalidad.

La hipocolesterolemia en individuos sanos se reporta asociada con disminución en indicadores de la inmunidad tales como los linfocitos circulantes, las células T y la subpoblación linfocitaria CD8. (Chang, D. C. 2013)



7.8 Estudios radiológicos y de imagen:

Los estudios radiológicos de tórax y la ecografía abdominal son muy útiles en el dengue, así como el electrocardiograma y el ecocardiograma si se considera una posible afectación miocárdica. Con este último se puede identificar un derrame pericárdico, pero también algo más importante: una contractilidad miocárdica disminuida que sea expresión de miocarditis por dengue.

El estudio radiológico de tórax (vistas anteroposterior y lateral) permite conocer la presencia de derrame pleural, así como cardiomegalia u otra alteración torácica. En la última década. la utilización de estudios ecográficos ha permitido la identificación temprana de ascitis, derrame pleural y pericárdico, así como el engrosamiento de la pared de la vesícula. biliar por edema, los cuales son signos de extravasación de líquidos, así como el diagnóstico de acúmulos de líquido en las áreas perirrenales, que han sido asociadas al choque por dengue y que no tienen otra explicación que la Propia fuga capilar, en esta ocasión hacia el espacio retroperitoneal. (Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, et al ,2015)

- Ultrasonido Abdominal:

Se debe de realizar a todo paciente con sospecha de dengue o en el seguimiento de su enfermedad, esperando encontrar los siguientes hallazgos: Hepatomegalia (imagen en cielo estrellado), Engrosamiento de pared vesicular, Ascitis y Derrame pleural y/o pericárdico.

- Rayos X de Tórax:

Se debe indicar de acuerdo al cuadro clínico Pulmonar encontrado, y durante la fase crítica en caso de sospechar derrame pleural para determinar el índice de efusión pleural. Si es > del 30 % poner al paciente en posición Semiflower, O₂ y valorar ventilación mecánica. (Guo C, Zhou Z 2015)



7.9 Complicaciones y Formas Graves e inusuales del Dengue.

El choque por dengue está presente en la inmensa mayoría de los enfermos que agravan y fallecen, como causa directa de muerte o dando paso a complicaciones tales como: hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar no cardiogénico, fallo múltiple de órganos (síndrome de hipoperfusión-reperfusión). Más que complicaciones del dengue se trata de complicaciones del choque prolongado o recurrente. Prevenir el choque o tratarlo precoz y efectivamente significa prevenir las demás complicaciones del dengue grave y evitar la muerte. En los enfermos con dengue es frecuente que exista alguna afectación hepática, generalmente recuperable. También puede existir alguna afectación miocárdica; particularmente en adultos, con poca expresión electrocardiográfica.

El síndrome de fuga capilar es un trastorno insólito, de etiología desconocida y presentación recurrente caracterizado por un aumento de la permeabilidad capilar, lo que permite la fuga de fluidos y proteínas desde el sistema circulatorio al espacio intersticial dando lugar a shock y edema masivo. Lo inespecífico de sus síntomas y signos de presentación, su rápida progresión clínica y la elevada tasa de mortalidad de los episodios agudos pueden haber derivado en la falta de reconocimiento del mismo.

Con menor frecuencia ocurre la afectación renal y neurológica. No obstante, algunos enfermos de dengue pueden manifestar especial afectación de un órgano o sistema por lo que se les han llamado “formas clínicas de dengue a predominio visceral” en ocasiones asociadas a extrema gravedad y muerte. Por su relativa poca frecuencia también se les ha llamado “formas atípicas de dengue”, a veces asociadas a una determinada predisposición individual u otra enfermedad previa o coexistente (infecciosa o no infecciosa). Arnaiz V, de la Serna RA, Rivas RA, Ruiz AR, Zugazabeitia G, (2012)



VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1 Tipo de Estudio

De acuerdo al método de investigación es observacional y según el propósito del diseño metodológico el tipo de estudio es descriptivo (Dr. Piura 2006). De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es correlacional. De acuerdo al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo, por el periodo y secuencia del estudio es transversal y según el alcance de los resultados el estudio es analítico. (Canales, Alvarado y Pineda 1994)

8.2 Área y período de estudio

El área de estudio de la presente investigación se centró en los pacientes pediátricos diagnosticados con Dengue, atendidos en el Hospital Fernando Vélez Paiz, Managua, Nicaragua, en el periodo de mayo a noviembre, 2019.

8.3 Universo y Muestra

La población objeto de estudio fue definida por todos los pacientes con diagnóstico confirmado de dengue, ingresados en el Hospital Fernando Vélez Paiz durante el período de mayo a noviembre 2019. El tamaño de la muestra en el presente estudio, se corresponde con la base de datos de pacientes positivos. El total de pacientes en estudio fue de 92 pacientes.

8.4 Criterios de Inclusión

- Paciente en edad pediátrica de 1-14 años.
- Pacientes ingresados que durante su hospitalización se confirmó el Diagnóstico con realización de prueba de serología o PCR, Ingresados del mes de Mayo – noviembre 2019.
- Presencia de reporte de exámenes de laboratorio e imágenes en expediente clínico.



8.5 Criterios de Exclusión

- Paciente menores de 1 año
- Pacientes mayores de 15 años
- Pacientes a los cuales se les descarto Dengue.
- Ausencia de reporte de exámenes de laboratorio e imagen en el expediente clínico.
- Haber ingresado en otro periodo en un periodo diferente al del estudio.

8.6 Fuente de Información

La fuente de información fue secundaria a través de la revisión del expediente médico. El instrumento de recolección de los datos fue una ficha con la información mínima necesaria para dar respuesta a los objetivos planteados.

8.7 Consideraciones éticas:

A fin de garantizar los aspectos éticos de esta investigación y el respeto a la dignidad, bienestar de los pacientes se solicitó autorización al equipo de dirección y Docencia de este hospital para tener acceso a los expedientes clínicos, se procedió a la realización del estudio investigativo, llenando la ficha de recolección de datos, no se tomaron muestras biológicas. Este estudio no pone en riesgo la vida de los pacientes, la información es utilizada solo para fines académicos. No hay conflictos de interés.



8.8 Matriz de Operacionalización de Variables. (MOVI).

Marcadores de fuga capilar y su asociación a la severidad del Dengue en pacientes ingresados en el servicio de Pediatría del hospital Fernando Vélaz Paiz en el periodo de Mayo – Noviembre 2019.

Objetivo General: Evaluar la asociación entre los marcadores de fuga capilar y la Severidad del episodio de Dengue en pacientes ingresados en el servicio de Pediatría.

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensiones	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Expedientes clínicos		
Objetivo Específico 1 Describir características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de Dengue en el periodo estudiado	Características sociales y demográficas	1. Socio-Demográfico.	1. Edad en años	X	Numeral discreta	
			2. Sexo	X	Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
			3. Procedencia	X	Dicotómica	1. Urbano 2. Rural
			4. Estado nutricional	X	Nominal	1. Desnutrido 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad .
Objetivo Específico 2 Identificar cuadro clínico presentado por dichos pacientes.	Cuadro clínico	Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Fiebre	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Rash	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Cefalea	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Dolor retro ocular	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Diarrea	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Mialgias – artralgias	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Vómitos	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Dolor abdominal	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Manifestaciones hemorrágicas	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Frialdad distal	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Llenado cap < 2 segundos	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Bradycardia	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Taquicardia	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Hipotensión	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Taquipnea	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Oliguria	X	Dicotómica	0=No 1=Si
			Plaquetopenia	X	Dicotómica	0=No 1=Si
Leucopenia	X	Dicotómica	0=No 1=Si			
hemoconcentracion	x	Dicotómica	0=No 1=Si			



Objetivo Específico 3 Establecer la asociación entre los marcadores de fuga capilar y la severidad del Dengue.	Marcadores de fuga y severidad del dengue.	Estudios de laboratorio	Hipoalbuminemia	X	Dicotómica	0=No 1=Si	
			Hipocolesteronemia	X	Dicotómica	0=No 1=Si	
			Transaminasas aumentadas	X	Dicotómica	0=No 1=Si	
			Tiempos de coagulación alterados	X	Dicotómica	0=No 1=Si	
	Clasificación clínica	Severidad	Sin datos de alarma Con datos de alarma Dengue grave		X	Dicotómica	0=No 1=Si
					X		0=No 1=Si
					X		0=No 1=Si
		Estudios de Imagen	Ultrasonido abdominal alterado (Edema perivesicular, Ascitis , derrame, liquido libre)		X	Dicotómica	0=No 1=Si



8.9 Métodos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de datos e información.

Para los resultados, se utilizó la técnica de revisión documental de los expedientes clínicos, utilizando como instrumento una ficha de recolección, con los datos generales del paciente, edad, procedencia, rango de edad, estado nutricional, características clínicas, marcadores de fuga capilar y severidad (Ver anexos).

8.10 Procedimientos para la recolección de Datos e Información.

La información se obtuvo en una ficha que contenía las variables, que permiten dar cumplimiento a los objetivos. La fuente de información se recolectó a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes confirmados de Dengue.

8.11 Plan de Análisis Estadístico de los Datos.

A partir de los datos que se recolectaron, se diseñó la base de datos correspondiente, utilizando el software estadístico SPSS, v. 20. Una vez que se realizó el control de calidad de los datos registrados, fueron realizados los análisis estadísticos pertinentes.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos, se realizaron los análisis descriptivos correspondientes a las variables nominales y/o numéricas, entre ellos: El análisis de frecuencia, las estadísticas descriptivas según cada caso. Además, se realizaron gráficos del tipo: barras, cuadros de manera uní-variadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, que describan en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas.

Así mismo se realizaron los Análisis, para todas aquellas variables **no** paramétricas, a las cuales se les aplicó la Prueba de Chi cuadrado y la Asociación de V de Cramer, esta prueba es una variante de la Prueba de χ^2 (Chi cuadrado) que mide el coeficiente de asociación, lo cual permite demostrar la relación lineal entre variables de categorías, mediante la comparación de la probabilidad aleatoria del suceso, y el nivel de significancia pre-establecido para la prueba entre ambos factores, siendo el valor de cohorte de $p \leq 0.05$, indicando el grado que existe de asociación entre las variables que se cruzaron (Severidad del dengue con marcadores de fuga capilar)



IX. RESULTADOS

En base a los datos obtenidos de la investigación, podemos hacer análisis de los siguientes resultados:

9.1 Características socio-demográficas de los pacientes en estudio.

Según la distribución de los pacientes incluidos en el estudio, se observó que el rango de edad que predominó se encontraron las edades comprendidas de 11-14 años, con un porcentaje del 72 %.

La media de presentación de edad fue 10.9 años con una desviación estándar de 3.4 años. (Cuadro 1)

En cuanto al porcentaje según sexo, se obtuvo que el sexo masculino fue el más común al presentar una incidencia del 57.6 % de los casos con Dengue confirmado, comparado con el sexo femenino 42.4 %. (Cuadro 2)

Según la procedencia el 98 % de los pacientes corresponden al área urbana de Managua. (Cuadro 3)

Valorando el estado nutricional de los pacientes se encontró que la mitad de la población el 51.1 % se encontraban dentro del rango de peso normal, mientras el otro 50 % se encuentran en sobrepeso y obesidad con un porcentaje de 26.1 % y 15.2 % respectivamente. (Cuadro 4)

9.2 Identificar cuadro clínico presentado por dichos pacientes.

Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes que presentaron los pacientes con dengue confirmado se observó como denominador común que el 100 % de los pacientes acudió por fiebre, seguido de vómitos en el 57.6 % de los casos, dolor abdominal 40.2 %, mialgias –artralgias 26.1 %, cefalea el 21.7 %. El 18.5 de los pacientes presentó hipotensión, frialdad distal 12% y en menor porcentaje los que presentaron oliguria 3.3% y manifestaciones hemorrágicas con el 2.2 % (Figura 1)



Dentro de las manifestaciones de laboratorio se encontró que el 91.2 % de los pacientes presentó plaquetopenia seguida de leucopenia 90.2 %, hipocolesterinemia 81.5 % , hipoalbuminemia 32.6 % transaminasas aumentadas 34.8 % , tiempos de coagulación alterados 23.9 % y en menor porcentaje los que presentaron hemoconcentración con un 12.0 %. (Figura 2)

9.3 Asociación entre los marcadores de fuga capilar y la severidad del Dengue.

Para lograr una asociación entre los marcadores de fuga capilar y la severidad del dengue al clasificarlo se encontró que del total de pacientes el 52.2 % se clasifico como dengue con signos de alarma, seguido de los que presentaron dengue grave 37.0 % y en menor porcentaje el dengue sin signos de alarma 10.9 % (Cuadro 6)

En cuanto a la asociación que se encontró entre los marcadores de fuga capilar y la severidad del dengue, se realizaron tablas cruzadas , la prueba de Razón de verosimilitudes de Chi Cuadrado, aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p =$ el cual es menor que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística significativa para algunas variables , por lo tanto la prueba de Razón de verosimilitudes de Chi Cuadrado, demostró en el estudio que si existe una asociación significativa entre hipocolesterolemia con $\chi^2 0.000$, hipocolesterolemia $\chi^2 0.022$, ultrasonido alterado $\chi^2 0.006$ y dengue grave .

No se observó asociación entre tiempos de coagulación alterados, transaminasas aumentadas y dengue grave. (Cuadro 7)



X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Basados en los resultados obtenidos y cotejados con la evidencia científica existente sobre este tema, podemos discutir lo siguiente:

El dengue en nuestra población se caracterizó por afectar a los pacientes pediátricos, los cuales predominaron los adolescentes que se encontraban en el rango de edad de 11 – 14 años en el 72 % de los casos. Estos resultados se asemejan un poco a los estudios realizados en nuestro medio Dra. Jirón Ayerdis en donde reporta que el mayor grupo de edad lo representaron las edades de 10- 14 años con un 52.5 %, Así mismo se demuestra en la literatura internacional Anne- Frieda estudio realizado en indonesia donde el grupo de edad mayor de encuentran los pacientes de 10- 14 años con 63.6 %, con una edad media de 9.6 años.

En cuanto al sexo, se observó una mayor incidencia de casos en el sexo masculino en comparación al femenino (57.6 % Vs 42.4 %), lo que coincide a las literaturas internacionales Ferreira Ralp en brasil encontraron distribución por sexo; masculino predomino 53.0 % , femenino 47.0 %.

Según la procedencia de los pacientes incluidos en el estudio, casi el total de los casos 98.9 % pertenecen a área urbana de igual manera Dra. Chávez Munguía en estudio realizado en león encontró que el 85 % pertenecían al área urbana, lo cual es de esperarse ya que el vector causante se caracteriza por ser domestico de predominio de las ciudades por el aumento poblacional y las malas prácticas higiénico – sanitarias , aunque también habita en zonas rurales , este dato obtenido puede tener limitantes ya que al estar las unidades de salud sectorizadas se trata dentro de lo posible de atender a los pacientes de la zona que corresponden, y la unidad donde se realizó el estudio abarba zona urbana de managua.

De acuerdo al estado Nutricional de los pacientes el 51.1 % se encontraban dentro de un peso normal para su edad, y el otro 50 % correspondiente a sobrepeso y obesidad lo cual varía de acuerdo a datos encontrados en otros estudios Dra. Jirón Ayerdis en el hospital la mascota encontró que el 85.2 % eran eutróficos y solo el 8.2 % estaban en sobrepeso.



Entre las características clínicas de los pacientes pediátricos con dengue, se buscó identificar los síntomas y signos más frecuentes, encontrándose que el total de pacientes presentaron como síntoma común la fiebre (100%), seguidos de vómitos (57.6) y dolor abdominal (40.2), mialgias – artralgias (26.1), al comparar estos datos con los obtenidos en un estudio realizado en México por Acevedo Castro Víctor Manuel et al quienes encontraron que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre con un 80,6%, sin embargo los otros síntomas más frecuentes eran mialgias 62,0%, artralgias 55,6% y cefalea con un 51,2%, No ocurriendo lo mismo en los últimos estudios realizados en Nicaragua Managua y León en el año 2017 y 2018 Dra Jiron y Dra Chavez las cuales sí coinciden que sus manifestaciones predominantes fueron fiebre, vómitos y dolor abdominal.

Lo cual demuestra que las manifestaciones clínicas han venido variando a los establecido en la literatura que hacía referencia que los signos y síntomas característicos del dengue eran exantema, eritema, mialgias, artralgias y dolor retro orbitario, siendo inusual lo que se encontró durante la epidemia del 2019 donde los pacientes se manifestaron desde un inicio con signos de alarma como vómitos y dolor abdominal pudiendo estar asociado a diversos factores como mutaciones de los serotipos del dengue lo cual no se determina en este estudio ya que una de las limitantes encontradas es que no se realiza diagnóstico virológico, esta descrito en literaturas internacionales que el serotipo DENV 2 es el que más se asocia a cuadros fatales y es considerado un genotipo muy virulento, es por ello la importancia de conocer la circulación en cada epidemia.

De acuerdo a los hallazgos de laboratorio se encontró que el 91.3 % de los pacientes presento plaquetopenia seguido de leucopenia 90,2 % e hipocolesterolemia 81.5 % lo cual coincide en lo descrito en las guías de dengue, las cuales plasman que son los primeros cambios que se dan de acuerdo a la patogenia y fase crítica de la enfermedad donde hay aumento de la permeabilidad capilar y es de esperarse el descenso de las plaquetas y los leucocitos, Así mismo coincide con los hallazgos de los investigadores a nivel internacional Tzong-Ho shiann demuestra que el principal hallazgo de laboratorio fue la plaquetopenia en 85 %, seguido de leucopenia y Pruebas hepáticas alteradas.

Para realizar el análisis entre los marcadores de fuga capilar y la severidad del dengue se clasifico encontrándose que la variante más frecuente fue la que presentaron signos de alarma, seguido de los que presentaron dengue grave (37%), Coincidiendo con los hallazgos durante la epidemia del 2018 en León donde Dra Chavez Munguia encuentra que el dengue grave solo se presentó en el 29.9 %.



La literatura reporta que según estudios realizados se han identificado marcadores que nos pueden ayudar como factores predictivos de la severidad del dengue dentro de los cuales estudiamos hipocolesterolemia , Hipoalbuminemia , ultrasonido alterado y transaminasas aumentadas con los pacientes que presentaron dengue grave , encontrando que de todos estos, tres de ellos fueron estadísticamente significativos es decir si están relacionados con severidad , siendo estos hipocolesterolemia , hipoalbuminemia y el ultrasonido alterado , Este resultado está de acuerdo con la patogénesis de dengue, en el que la lesión endotelial con el resultado de pérdida de plasma es el marcador más importante para la evolución de las formas graves, especialmente en niños. lo cual coincide con múltiples estudios internacionales:

Lima William , Muestran en su estudio que los niveles bajos de colesterol se asociación significativamente con dengue grave P: 0.001 .

Ralph demuestra en su estudio que hipoalbuminemia puede ser utilizado como un marcador sustituto de la hemoconcentración para diagnosticar dengue grave así mismo predice una estancia hospitalaria más prolongada y una mayor mortalidad.

Sheila Mouna et al , concluyen que hipoalbuminemia y derrame pleural representan los marcadores con más exactitud para de dengue grave , P 0.001

Pothapregada en la India concluyeron que la ecografía representa una utilidad en la predicción de la ocurrencia de los casos graves de dengue en una etapa temprana y que podría utilizarse como criterio para la hospitalización del paciente, control y selección de los pacientes que tienen mayor riesgo de progresar a choque.



XI. CONCLUSIONES

Para responder a los objetivos definidos en el presente estudio y fundamentados en los resultados obtenidos en el mismo, sobre marcadores de capilar y su asociación a la severidad del Dengue, se procede a concluir:

- 1) De acuerdo a la característica de los pacientes que presentaron Dengue Confirmado se observó una mayor incidencia de casos en el sexo masculino, viéndose afectados en mayor porcentaje los que se encuentran en el grupo de edad de 11 a 14 años siendo procedentes de la zona urbana de managua, Así mismo de acuerdo al estado nutricional la mitad de los pacientes se encontraron en un rango de peso normal para su edad.
- 2) Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fiebre como condición sinecuanon, seguido de vómitos, dolor abdominal, mialgias y artralgias dentro de las principales, respecto a los parámetros de laboratorio más frecuentes se encontraron la plaquetopenia, leucopenia y hemoconcentración.
- 3) En cuanto a la asociación entre los marcadores de fuga capilar con la severidad del dengue se concluyó que si existe relación entre los pacientes que presentaron hipocolesterolemia, hipoalbuminemia y el ultrasonido alterado con dengue grave.



XII. RECOMENDACIONES

Al personal de salud:

1. Realizar una adecuada captación y diagnóstico oportuno de los pacientes con sospecha clínica de dengue manteniendo siempre la vigilancia estricta y la aplicación terapéutica según la normativa 072.
2. Mantener estricta vigilancia del monitoreo hemodinámico de los pacientes ingresados en sala de febriles para identificar tempranamente datos de alarma.
3. Optimizar los recursos y reactivos de laboratorio enviando pruebas que sean necesarias y que ayuden a identificar la severidad y evitar complicaciones.
4. No desestimar ninguna de las manifestaciones clínicas independientemente de los resultados de laboratorio ya que posteriormente pueden tener evolución insatisfactoria.

A las autoridades del hospital:

1. Fortalecer la Capacitación continua al personal médico y de apoyo sobre la patogenia del dengue para poder identificar tempranamente los datos de alarma.
2. Crear e implementar planes de educación, promoción y prevención en Dengue en edades pediátricas ya que son los más vulnerables.
3. Coordinar con el MINSA pruebas de laboratorio serológicas y virológicas que permitan el aislamiento y la identificación de los diferentes serotipos circulantes.

A la universidad

1. Promover investigaciones con el propósito que con los resultados se creen nuevas estrategias de acción en la prevención del dengue en la población.



XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Samsa M, Mondotte J, Iglesias N, Assunção I, Barbosa G, Da Poian A, et al. Dengue virus capsid protein usurps lipid droplets for viral particle formation. *PLoS Pathog.* 2005;10:e1000632.12.
2. OPS - OMS. (2010). Estrategia de Gestión integrada para la prevención y control de Dengue para la Subregión Andina. Lima : OPS.
3. Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en la Región de las Américas. Washington DC, 2019. Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial de la Salud.
4. Labraña, M. (s.f.). DENGUE. Ministerio de Salud, Departamento de Epidemiología, Chile, 2005.
5. Jirón Ayerdis AY. Manejo clínico de pacientes con dengue grave en la unidad de terapia intensiva I, en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. Managua. En el periodo 01 de enero 2014 a 31 diciembre 2016. Managua: UNAN-Managua. Tesis (Especialista en Pediatría). 2017.
6. Chávez Munguía Ana, Comportamiento clínico epidemiológico del Dengue en pacientes pediátricos ingresados en el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de junio- Diciembre 2018.
7. Zhang Y, Cover J, Chipman P, Zhang W, Pletnev S, Sedlak D, et al. Structures of immature flavivirus particles. *EMBO J.* 2003;22:2604-13.15.
8. Martinez E. Preventing deaths from dengue: a space and challenge for primary health care. *Pan American Journal of Public Health*, 2006, 20:60–74.
9. Álvarez M, Pavón-Oro A, Vázquez S, Morier L, Álvarez A M, Guzmán M G. Secuencias de infección viral asociadas a la fiebre del dengue durante la epidemia de dengue 3 en la ciudad de La Habana, 2001- 2002. *Rev Cub. Med Trop.*..2008.
10. Lindenbach B, Thiel H, Rice C. Flavivirus: The virus and their replica-tion. In: Knipe D, Howley Peter. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippin-cott Williams & Wilkins; 2007. p. 1101-52.2.



11. Arias Puentes, J. D. (2011). Analisis de la repuesta inmunitaria inflamatoria en las infecciones por el virus Dengue y su significancia Clinica . Alcalá : Universidad de Alcalá.
12. Ulaganathan , M., Kadhairavan, T., & Sharma, S. K. (2005). TH2 immune response in patients with dengue during defervescence:preliminary evidence. Am. J. Trop. Med. Hyg. (Vol. 72). American Journal of Tropical Medicine and Hygiene .
13. McBride W, Bielefeldt H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. Microb Infect. 2000;2:1041-50.
14. Lei H, Yeh T, Liu H, Lin Y, Chen S, Liu C. Immunopathogenesis of dengue virus infection. J Biomed Sci. 2001;8:377-88.
15. Atanu , B., & Chaturvedi, U. C. (2008). Vascular endothelium: the batelfield of dengue virus. FEEMS Immunol. Federation of European Microbiological Societies.
16. Cardier, J. E., Mariño, E., Romano, E., Taylor, P., Liprand, F., Bosch, N., & Rothman, A. L. (2005). Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: Possible role of TNF- α in endothelial cell damage in dengue (Vol. 30). Elsevier B.V
17. Kyle J, Harris E. Global spread and persistence of dengue. Annual Rev Microbiol. 2008;62:71-92.3.
18. Normativa 147 . (2018). Guía para el Manejo Clínico del Dengue. Managua : MINSAT - Nicaragua .
19. Ranjit S, Kisson N, Gandhi D, Dayal A, Rajeshwari N, Kamath SR. Early differentiation between dengue and septic shock by comparison of admission hemodynamic, clinical, and laboratory variables: a pilot study. Pediatr Emerg Care. 2007;23(6):368-75.
20. Chang, D. C. (22 de marzo de 2013). Estudios hematológicos y bioquímicos de laboratorio en el dengue. Recuperado el Abril de 2014, de http://www.actamedica.sld.cu/r3_13/dengue.htm.



21. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990–2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cell. Infect. Microbiol* 2017; 7:317. doi: 10.3389/fcimb.2017.00317 .
22. Arnaiz V, de la Serna RA, Rivas RA, Ruiz AR, Zugazabeitia G, Cornago JI. Systemic capillary leak syndrome: report of a case. *Med Intensiva*. 2012;36:238-9.
23. Pedroza, M. (2016). Metodología de la Investigación. La Organización y Diseño de la Investigación Científica. Managua, Nicaragua. Conferencia en el Programa de Doctorado.
24. Ralph Antonio Xavier Ferreira et al . (2018) . factores predictivos de la severidad del dengue en niños y adolescentes hospitalizados en Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop* 51 (6) : 753 -760.
25. Tzong -Ho Shiann , Shih – Min Wang , (2013) Marcadores predictivos clínicos y de laboratorio para infección por Dengue . *Journal of Biomedical Science* , 20:75.
26. Moura Sheila , et al (2016) Marcadores clínico y de Laboratorio asociada a dengue grave en niños hospitalizados , Rio de janeiro Brasil . *Rev SocMed* 50 :80 .



XIV- ANEXOS



Cuadro 1. Características de los pacientes según edad

	Frecuencia	Porcentaje		
1-5 años	14	15 %	Mínimo:	1
6-10 años	12	13%	Máximo	14
11-14 años	66	72%	Media	10.90
total	92	100%	Desviación Estándar	3.48

Fuente: ficha de recolección de datos. N 92

Cuadro 2. Distribución Según Sexo

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	39	42.4%
	Masculino	53	57.6%
	Total	92	100.0 %

Fuente: ficha de recolección de datos.

Cuadro 3. Distribución Según Procedencia

		Frecuencia	Porcentaje
Procedencia	Rural	1	1.1%
	Urbano	91	98.9%
	Total	92	100.0%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Cuadro 4. Estado Nutricional

		Frecuencia	Porcentaje
Estado nutricional	Desnutrido	7	7.6 %
	Normal	47	51.1 %
	Sobrepeso	24	26.1 %
	Obeso	14	15.2 %
	Total	92	100.0 %

Fuente: ficha de recolección de datos.

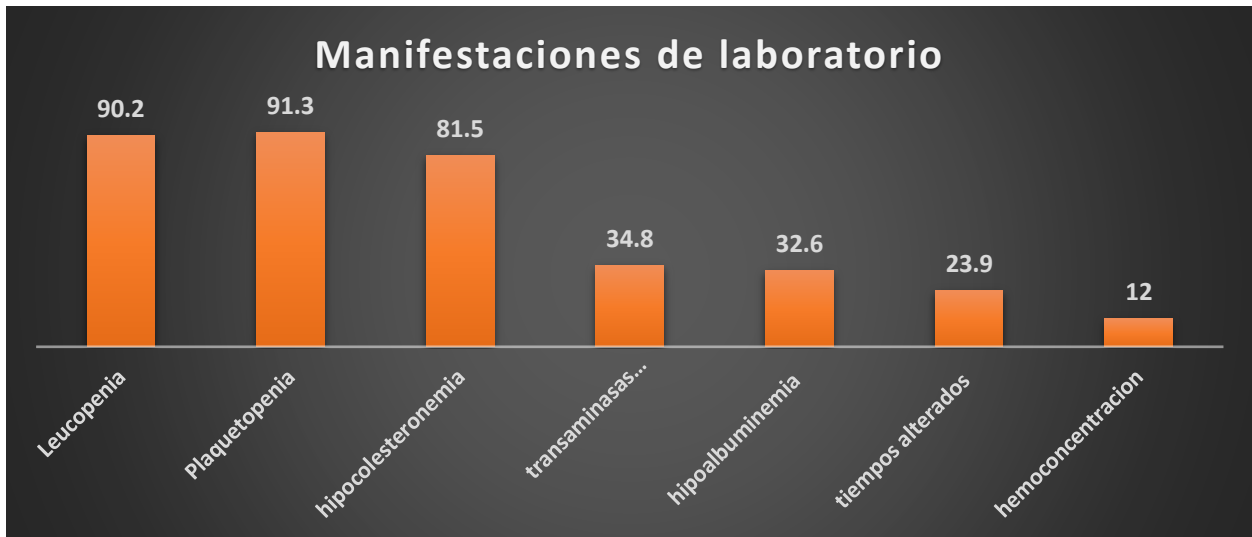


Figura 1. Manifestaciones Clínicas presentadas por los pacientes



Fuente: ficha de recolección de datos. N 92

Figura 2. Alteraciones de Laboratorio



Fuente: ficha de recolección de datos. N 92



Cuadro 5. Clasificación del dengue según severidad

		Frecuencia	Porcentaje
clasificación	Dengue sin signos de alarma	10	10.9 %
	Dengue con signos de alarma	48	52.2%
	Dengue Grave	34	37.0%
	Total	92	100.0%

Fuente: ficha de recolección de datos. N 92

Cuadro 6. Asociación entre marcadores de fuga Capilar y Dengue Grave

Marcadores de fuga capilar	Frecuencia	Porcentaje	X²	Intervalo de confianza
Hipocolesteronemia	75	81.5 %	0.000	1.829
Hipoalbuminemia	30	32.6%	0.022	2.794
Usg Abdominal Alterado	24	26.0%	0.006	3.400
Tiempos de coagulación alterados	14	15.2 %	0.578	.968
Transaminasas aumentadas	32	34.7%	0.378	1.27

Fuente: ficha de recolección de datos. N 92



Ficha de recolección:

Asociación entre los marcadores de fuga capilar y la Severidad del episodio de Dengue en pacientes ingresados en el servicio de Pediatría del hospital Fernando Vélez Paiz en el periodo de Mayo – Noviembre 2019.

I. DATOS GENERALES:

- 1. No. Ficha _____ 2. No. Expediente: _____ 3. Edad: _____
- 4. Sexo: a) Femenino b) Masculino
- 5. Procedencia: a) Urbana b) Rural
- 6. Estado nutricional : a- Desnutrido b – Normal c- Sobrepeso d- Obeso

Identificar cuadro clínico presentado por dichos pacientes.

Signos y síntomas	Si	No	Datos de laboratorio y complementarios	Si	No
Fiebre			Hipo Albuminemia		
Nauseas			Hematocrito concentrado		
Rash			Plaquetopenia		
Cefalea			Leucopenia		
Dolor retroocular			Transaminasas aumentadas		
Diarrea			Tiempos de coagulación alterados		
Mialgias-artralgias			Rx torax patológica		
Dolor abdominal			Ultrasonido abdominal alterado		
Vómitos					
Manifestaciones hemorrgicas					
Frialdad distal					
Lle cap < 2 seg					
Bradycardia					
Taquicardia					
Hipotensión					
Taquipnea					
Oliguria					

<p>Clasificación</p> <p>Con datos de alarma _____</p> <p>Sin datos de alarma _____</p> <p>Dengue Grave _____</p>
--