

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE CASOS
POSITIVOS DE DENGUE REPORTADOS EN EL TERRITORIO DEL
SILAIS DE NUEVA SEGOVIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE
ENERO A DICIEMBRE 2014.**

Autores:

Br. Leslie Martin Calero Cuadra

Br. Carlos Fernando Cuadra Huete

Tutor clínico:

Dr. Manuel Gómez

Tutor Metodológico

Msc. Oscar Salamanca

Contenido

Dedicatoria	I
Agradecimientos	II
Opinión del tutor	III
Resumen	IV
Introducción.....	1
Antecedentes.....	4
Justificación.....	10
Planteamiento del problema	12
Objetivos	13
Marco teórico.....	14
I. Definición	14
II. Patogenia del Dengue	24
III. Fisiopatología	41
IV. Epidemiología de la Enfermedad	44
V. Características clínicas de la enfermedad.	47
Diseño metodológico	67
Operacionalización de variables	72
Resultados	75
Discusión y análisis.....	79
Conclusiones.....	86
Recomendaciones	89
Referencias	91
Anexos.....	93

Dedicatoria

Dedico este trabajo:

Dios en primer lugar por ser r la base fundamental en mi vida y en mi labor diaria, al que le debo la salud y bienestar de todos mis seres queridos.

A mis padres, por haberme dado la vida y ser apoyo durante los años de estudio y en la culminación de mi carrera universitaria, mismo con los cuales he sobrepasado los obstáculos presentados durante mi formación.

A mi familia, quienes les debo el apoyo moral y tiempo para poder culminar este trabajo monográfico, además de entregarme su amor paciencia y comprensión.

También lo dedico a todos las personas que me han forjado al profesional que hoy en día soy, además de la paciencia y perseverancia.

Br. Leslie Martin Calero Cuadra

A

Dios, primeramente por haberme permitido llegar hasta este punto, además de concederme salud a mí y a mis seres queridos.

A mi madre María Teresa, por haberme apoyado en todo momento durante mi formación, por sus consejos y la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada por su amor.

A mi familia, Luis Alberto, Segunda, María, Michael, Mariela por ser un apoyo constante durante estos años de lucha para la culminación de mi perfil profesional, por sus consejos y por su dedicación ante los problemas durante el camino de mi vida y apoyo en los momentos difíciles.

A mis maestros, a los cuales les debo el conocimiento, y ser modelo a seguir para la atención hacia mis pacientes.

Además de todos aquellos familiares y amigos que no recordé al momento de escribir esto, pero que han cursado conmigo en los tiempos adversos.

Br. Carlos Fernando Cuadra Huete

Agradecimientos

Agradecemos en conjunto a:

Primeramente a nuestros tutores y mentores para esta tesis monográfica, Dr. Manuel Gómez y Msc. Oscar Salamanca, quienes fueron un apoyo primordial para la realización del mismo, quienes nos ofrecieron de su tiempo, conocimiento perseverancia y paciencia durante la realización de mismo.

Al Dr. Luis Alberto Huete Baquedano fue un pilar compartiéndonos su experiencia y dedicación durante todo el proceso de realización y culminación de nuestro estudio.

A las autoridades del Ministerio de Salud del SILAIS de Nueva Segovia por permitirnos la realización del estudio en su jurisdicción, además de facilitarnos la información necesaria con la que completamos el mismo.

A nuestros maestros de la facultad de medicina de la universidad nacional autónoma de Nicaragua UNAN – Managua, con los cuales transmitieron sus conocimientos para formar los valores que nos serán útiles durante nuestro desempeño profesional.

A todas las personas que directa o indirectamente nos apoyaron y que en estos momentos no recordamos. Ustedes saben quiénes son, muchas gracias.

Opinión del tutor

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**

“AÑO DE LA UNIVERSIDAD SALUDABLE”

El dengue es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se ha propagado rápidamente en todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud en los últimos años. Esta enfermedad está muy extendida en los trópicos, con variaciones locales en el riesgo que dependen en gran medida de las precipitaciones, la temperatura y la urbanización rápida sin planificar y por la migración de las personas.

El presente trabajo: “Comportamiento Clínico y Epidemiológico de casos positivos de dengue reportados en el territorio del SILAIS de Nueva Segovia en el período comprendido de enero a diciembre del 2014”, elaborado por los Dr. Inf. Leslie Martin Calero Cuadra y Dr. Inf. Carlos Fernando Cuadra Huete, aporta importantes datos sobre la presentación de esta enfermedad en el Departamento de Nueva Segovia, lo que sin duda serán considerados por los trabajadores y autoridades del Ministerio de Salud.

Finalmente, quiero mencionar todo el esfuerzo, dedicación y responsabilidad de los autores, Dr. Inf. Calero Cuadra y Dr. Inf. Cuadra Huete, lo que redundara en la formación académica y científica de ellos, por lo que los felicito e insto a continúen adelante en su formación científica, deseándole éxitos en su futuro.

Dado en Managua, a los 28 días del mes de noviembre del año dos mil quince.

Dr. Manuel de Jesús Gómez Guerrero

Profesor Titular de Facultad de Ciencias Médicas

Director del Dpto. de Microbiología y Parasitología

Master en Enfermedades Tropicales

Resumen

Se realizó un estudio sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de los casos reportados como positivos por pruebas serológicas, en el territorio del SILAIS Nueva Segovia en el periodo de enero a diciembre del 2014. Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, donde de 2846 casos registrados se seleccionaron 167 casos reportados para dengue con criterio serológico positivo, en el que se recopiló la información del 100 por ciento de las fichas epidemiológicas de los mismos.

Se encontró como resultados sociodemográficos la afectación en edades tempranas siendo la de mayor prevalencia entre 0 a 9 años con un 34.73%, con predominio del sexo femenino; además de identificar las ocupaciones de estudiante con un 46.11%.

La procedencia que mayores casos positivos fue en zonas urbanas con un 58.08%. Dichas residencias refirieron agua potable permanente en un 73.65% de las viviendas, sin encontrarse una relación vinculante entre la fuente de agua y el número de casos positivos. Se determinó la presencia de animales domésticos en el hogar en un 77.84% y un predominio en los meses de junio a septiembre con un 55.69 % de los casos.

Las principales alteraciones hemodinámicas fueron la taquicardia con un 14%, llenado capilar mayor a 2 segundos con 7.19% y frialdad distal con un 5.99%. Los signos y síntomas predominantes fueron la fiebre con 98.8%, cefalea en un 77.25%, mialgia con un 59.28%, artralgia con un 52.69% y dolor retrorbital con un 46.7% de los casos respectivamente.

Según la clasificación DENCO el 77.25% de los casos correspondían a dengue sin signos de alarma, 20.96% de dengue con signos de alarma y 1.88% por dengue grave, con ingreso a las unidades de salud un 27.59% de los pacientes. Se encontró nexo epidemiológico en el 16.17% de los casos.

Se encontraron comorbilidades agudas en el 17.96% de los casos, siendo la más frecuentes faringoamigdalitis e infecciones del tracto urinario. No se encontró relación estadísticamente significativa en los pacientes con comorbilidades crónicas mismo que solamente se encontró en un 6.59%.

Introducción

El dengue es un problema creciente de salud pública en el mundo. Con más de un tercio de la población mundial vive en áreas con riesgo de transmisión, la infección por dengue es la principal causa de enfermedad y muerte en los trópicos y subtrópicos. Más de 100 países han sufrido brotes esporádicos de fiebre por dengue o dengue grave¹. Según datos de la CDC² al menos 100 millones de personas se infectan cada año. Más de 2500 millones de personas, equivalente a más del 40% de la población mundial están en riesgo de contraer el dengue. La OMS³ calcula que cada año se producen entre 50 millones y 100 millones de infecciones por el virus del dengue en el mundo. Cada año, unas 500,000 personas que padecen dengue grave necesitan hospitalización, siendo una gran parte población menor a los 15 años de edad. Aproximadamente un 2,5% de los pacientes fallecen. (Organización Mundial de la Salud, 2009)

La magnitud del problema del dengue en las Américas sigue aumentando, debido a un aumento alarmante de la población de *Aedes aegypti*, producto tanto del cambio climático experimentado en el planeta la cual se considera una teoría aceptada, así como la proliferación de asentamientos en la mayoría de las ciudades de América latina, sin garantía de los servicios básicos necesarios, favoreciendo el incremento de desechos sólidos y materiales desechables en el medio ambiente, permitiendo criaderos potenciales del vector. La OMS considera al dengue como la segunda infección re-emergente más importante entre las enfermedades además la considera la más alarmante de las

¹ Patología antes denominada Dengue Hemorrágico

² Corresponde a Centers for Disease Control and Prevention

³ Corresponde a Organización Mundial para la Salud

enfermedades tropicales desatendidas.

Los sistemas de salud de Centroamérica incluyendo el de Nicaragua, está en alerta por el incremento, en algunos casos incontrolables de dengue, y aparición de epidemias en la región. La época lluviosa, la proliferación de los mosquitos transmisores y los frágiles sistemas de salud pública representan una verdadera amenaza para en esta región.

El dengue a pesar de ser una enfermedad notificada desde hace más de 200 años continúa representando un reto para lo clínicos y son necesarios estudios de actualización que pueden aportar datos que contribuyan a una evolución satisfactoria de la enfermedad. (Ramirez-Ronda, 1994)

En Nicaragua la primera epidemia documentada de dengue se presentó en 1985, persistiendo hasta la época actual de forma endémica y surgimiento de brotes en diferentes departamentos del país, la respuesta a este comportamiento ha sido acciones de control de brotes y movilización de recursos humanos y financieros con altos costos económicos para el país, sin lograr el control de la enfermedad ni la sostenibilidad de la misma. (Ministerio de Salud de la Republica de Nicaragua, 1996)

Con el nuevo modelo de Gestión Integrada de Centroamérica y República Dominicana para la prevención y control del dengue, Nicaragua se ubica como primer país que elabora su estrategia Nacional integrada. (Organizacion Panamericana de la Salud, 2004)

Durante la epidemia del dengue durante el año 2012, que afecto al cono sur de las américas, afectando a los países del istmo centroamericano, en Nicaragua a nivel nacional se reportaron 5,433 casos positivos de dengue, superando las estadísticas del año 2011 cuando se registraron 1,311 casos.

Los departamentos con mayor presencia de la enfermedad son Managua, Granada, Masaya, Estelí y Chinandega. (Ministerio de Salud - Republica de Nicaragua, 2013)

Antecedentes

La enfermedad del dengue, constituye la arbovirosis⁴ a nivel mundial más importante según la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo de creciente interés para América Latina y muy importante en la región centroamericana en la que se ha presentado la virosis de manera endémica en la última década, por lo que al tener un comportamiento variante de la enfermedad se ha hecho necesaria el estudio permanente sobre el mismo.

Dentro de Latinoamérica cobra en la última década un papel importante dado que se ha mantenido de forma endémica en las regiones tropicales y de bajos recursos afectando los sistemas de salud de manera directa en la que se ha necesitado implementar técnicas para erradicación vectorial y eliminación de criaderos, dejando también un aumento en la tasa de morbimortalidad a dichos.

En el período del 2001 al 2006 se notificaron 3 419,919 casos de dengue, incluidos 79 664 casos de dengue hemorrágico y 982 defunciones en Las Américas, con una tasa de letalidad de 1,2 % y la circulación de los 4 serotipos (Dengue 1, 2, 3, 4), lo que aumenta el riesgo de aparición de las formas más graves de la enfermedad.

En Colombia en el 2004, Salgado et col realizaron un estudio retrospectivo descriptivo sobre la Caracterización Clínica y Epidemiológica de Dengue en Neiva, con 105 niños el 87,6 % ingresó con diagnóstico de fiebre dengue hemorrágico y el 12,4 % con fiebre

⁴ Enfermedad viral transmitida por un artrópodo hematófago con la posterior inoculación por picadura a un vertebrado.

dengue. Un 67 % correspondió a menores de 5 años, con mayor frecuencia y severidad en niñas. El 83 % ingresó en los primeros seis días de enfermedad. Hubo datos de choque en el 20 % de los pacientes, de estos el 76 % presentó complicaciones. (Salgado, 2007)

En Venezuela Vielma et col, realizaron un estudio de serie de casos en el 2006 en 273 casos positivos para dengue en los que dedico dicho estudio a delimitar las características clínicas y epidemiológicas en la población afectada, siendo el 49.8% entre 15-44 años, como síntoma predisponente fiebre y cefalea y entre otros, asociada a síntomas respiratorio en 33% y diarrea 23.7%, además de manifestaciones hemorrágicas en un 27% tales como gingivohemorragias, petequias y epistaxis, la leucopenia menor de 5mil en el 65.4% y las plaquetas menos de 100,000 en un 53%. (Vielma, 2007)

En el Caribe se reportaron del 2001 al 2006, 137 164 casos de dengue, incluyendo 1 674 casos de dengue hemorrágico y 220 muertos. En el 2007, el Caribe informa 17 918 casos de dengue, lo que representa el 2,84 % de todos los casos en La Región. Para el dengue hemorrágico hay 143 casos registrados y 26 muertes, de los cuales el 96 % ocurrieron en República Dominicana. Esta última continúa siendo uno de los países más afectados por la mortalidad por dengue con 25 fallecidos hasta septiembre del 2007, sin embargo, hubo una reducción con respecto a años anteriores puesto que en el 2006 República Dominicana reportó 53 defunciones. La tasa de letalidad por dengue es alta en el Caribe alcanzando el 18,8%. (Hoyos Rivera, 2010)

Los países más afectados por el dengue en las áreas de Centroamérica son Honduras, Nicaragua y El Salvador. OMS estima que la infección por el virus del dengue constituye una amenaza para al menos el 40% de la población mundial con 500 millones de infecciones provocadas por los 4 serotipos. La respuesta a este comportamiento actual ha sido vigilancia permanente por las autoridades de salud y la conformación de comités de análisis de la información y evaluación de acciones epidemiológicas realizadas e integración conjunta de los ciudadanos, red de apoyo y personal de salud involucradas en el área de influencia. (Organización Mundial de la Salud, 2009)

Entre los años 2008 y 2012, Honduras es el país con mayor número de casos de dengue notificados 124,797 (28.2%) y 131 (36.0%) muertes por dengue de la subregión; con una media anual de 24,959 casos y 22 muertes, seguido por El Salvador y en tercer lugar Costa Rica. Durante el 2013, hasta la semana epidemiológica 26, Centro América y República Dominicana han notificado 51,094 casos de dengue, correspondiendo a un incremento del 86.0% comparados con los 27,512 casos de dengue notificados al mismo período en el 2012. Siendo Costa Rica, con 13,474 casos, el país con mayor incidencia (295,3 por cien mil habitantes), seguido por Nicaragua (172,2 por cien mil habitantes), El Salvador (162,1 por cien mil habitantes) y Honduras (109,2 por cien mil habitantes). (Organización Mundial de la Salud, 2013)

En 1973, se reportó la aparición de *Aedes aegypti* en la frontera nuestra de nuestro país ejecutándose actividades de control, las cuales lograron mantener un tiempo más, libre del vector al territorio nacional. En 1975, se detectó también la penetración nuevamente del

vector sin que se pudiera ejecutar acciones de eliminación total lo que se condujo a una reinfestación progresiva en todo el país. (Ministerio de Salud de la Republica de Nicaragua, 1996)

En Nicaragua la primera epidemia documentada por dengue fue en el 1985 causada por los serotipos 1 y 2 con 17438 casos. De los cuales 7 muertes atribuidas al mismo se presentaron. En el 1990 se produjo un brote limitado en puerto cabeza. En el 1994 se presentó el tercer brote epidémico de mayor relevancia en nuestro país donde se reportaron un total de 20,469 personas, de ellos 1247 se clasificaron como dengue hemorrágico, persistiendo hasta la fecha actual como endémico surgiendo nuevas epidemias y brotes en diferentes departamentos de nuestro país. (Ministerio de Salud de la Republica de Nicaragua, 1996)

A partir de 2010 se han presentado nuevos brotes epidémicos en Nicaragua donde se han observado variación en la evolución clínica por lo cual se actualizo el protocolo del manejo de dengue en 2011.

En el departamento de Rio San Juan, Reyes-Picado-Ugarte realizaron en el 2005-2006 estudio de serie de casos de casos para determinar la tasa de incidencia de la virosis en la región, encontrando predominantemente la afectación en un 54% en edades de entre 15 a 34 años, con 40% de casos predominio masculino. La frecuencia de los síntomas fueron fiebre en el 96%, cefalea 86%, artralgia mialgia y dolor retrocular en 70-79%. (Reyes A., 2008)

En el 2012 Rosales Velázquez estudio descriptivo retrospectivo cohorte trasversal comportamiento clínico de pacientes embarazadas edad 15-19 años 45-76% 20 a 29, 44.81%, procedencia urbano 55.07%, caso sospechoso dengue sin signos de alarma 91%, casos sospechoso dengue con signos de alarma 7.02%, dengue grave 1.88%, dentro de los síntomas, fiebre 100%, cefalea 98%, mialgias 99.4%, dolor abdominal 66.6%, pinzamiento presión arterial en un 50% respectivamente. (Rosales R., 2013)

López Alemán en el 2013, realizó un estudio epidemiológico de casos de cohorte en 287 pacientes atendidos en sala de emergencia del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en los que el grupo etario era de 15 a 34 años en un 56%, con predominio del sexo masculino de 76%, con procedencia urbana, y el 56% fueron remitidos de otra unidad de salud. Dentro de la población estudiada se Clasifico según el protocolo del ministerio de salud vigente a la fecha como Dengue sin signos de alarma 51.2%, con signos de alarma 34.8%, y dengue grave 14% por ciento. Cabe destacar que el último trabajo sobre epidemiología y clínica de serie de casos sobre dengue en HEALF fue realizado 1995. (López, Alemán, 2014)

En dicho estudio se logró determinar que el síntoma predominante era la fiebre en 94%, dolor abdominal en dengue con signos de alarma en un 86%, dengue grave taquicardia e hipotensión con pinzamiento de la presión arterial. De estos casos estudiados el 61.6% resulto con serología seropositiva IgM⁵ para dengue con un ingreso de 71%, y siendo una estancia hospitalaria de entre 3 a 6 días. (López, Alemán, 2014)

⁵ Inmunoglobulina M

En Nicaragua la epidemia que se presentó en el 2013 ha sido la más fuerte registrada en la historia del país con un total de 23 muertos predominando la población infantil y joven por lo tanto decidimos realizar un estudio sobre dengue. (Ministerio de Salud, 2013)

En dicho departamento de Nueva Segovia no existe ningún trabajo de investigación en el que explique el comportamiento epidemiológico y clínico de dengue en la región. La mayor parte de la bibliografía encontrada en los centros de documentación es basada en población pediátrica.

Justificación

El dengue constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo con gran repercusión social por la afectación laboral, ausentismo escolar en la población pediátrica y, en general, grandes molestias a la población y a los sistemas de salud con limitaciones. En varios países ha sido causa importante de mortalidad, y en el nuestro país un gran impacto en la morbilidad de la población debido a su carácter endémico, con ciclos de epidemia como la experimentada el año pasado. Ha sido una enfermedad de países en desarrollo no solo por razones climáticas sino sociales por tener una alta tasa de infestación por *Aedes aegypti* y escasas posibilidades de erradicación.

Experimentando un repunte en los casos de dengue notificados por las unidades de salud, dentro del departamento de Nueva Segovia, en el 2012 en la semana 35 (134 casos positivo) en comparación con el año 2011 (24 casos positivo), además por la situación geográfica del departamento que tiene como país limítrofe a Honduras, país en donde el año 2012 cerró con 15,419 casos de dengue clásico, 39 de dengue grave y tres personas fallecidas lo que significó un alza correspondiente a 87% más casos en comparación al año anterior.

El dengue impone una significativa carga de salud, económica y social en las poblaciones de áreas endémicas. Esta situación es de mayor importancia dado la población migrante entre ambos países, por lo que constituye un riesgo epidemiológico al ser una patología con distribución endémica que afecta indiscriminadamente a la población.

Por lo que el presente estudio pretende exponer el comportamiento clínico y epidemiológico de los pacientes dengue positivos en el territorio del SILAIS Nueva Segovia,

a fin de aportar datos a todo el personal relacionado a la salud, para reforzar la importancia de la aplicación eficiente de un conjunto de medidas y conocimientos que permita clasificar al paciente según sus síntomas y la etapa de la enfermedad, así como reconocer precozmente los signos que anuncian la gravedad del cuadro clínico.

Planteamiento del problema

¿Cuáles es el comportamiento clínico y epidemiológico del dengue de los pacientes diagnosticados seropositivos para virus del dengue, en el SILAIS – Nueva Segovia, en el periodo comprendido de enero a diciembre 2014?

Objetivos

General

Describir el comportamiento clínico y epidemiológico del dengue en los casos positivos, en el SILAIS Nueva Segovia durante el periodo comprendido del Enero a Diciembre 2014.

Específicos

- I. Señalar algunas características sociodemográficas de la población a estudio.

- II. Determinar las características clínico epidemiológicas de los casos confirmados de dengue.

- III. Conocer la clasificación clínica de los pacientes de acuerdo al estudio Denco, consignado en las normas actuales para dengue.

- IV. Identificar patologías agudas y crónicas asociadas con dengue en la población.

Marco teórico

I. Definición

Estructura del virus

El DENV⁶ es un virus icosaedro de 50 nm aproximadamente, conformado por una membrana lipídica (obtenida de las células del huésped), sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. El interior del virus contiene el complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral que consiste en una única hebra de ARN⁷ de sentido positivo que codifica para un polipéptido único, que contiene tanto las proteínas estructurales, que harán parte de la partícula viral, como las proteínas no estructurales, que intervienen durante los procesos de ensamblaje y replicación del ARN genómico entre otros. (Patkar C, 2008)

Proteínas estructurales.

Proteína C. La proteína de la cápside, también conocida como proteína core o de cubierta, pesa 11 kDa, aproximadamente. Su estructura secundaria consiste en cuatro hélices alfa que cumplen diferentes funciones: las hélices 3 y 4 son hidrofóbicas y anclan la proteína a la membrana del retículo endoplásmico.

La hélice 1, ubicada en el extremo N-terminal de la proteína y orientada hacia el citoplasma, posee aminoácidos de carácter básico que se asocian y unen fuertemente al ARN genómico recién sintetizado; de esta manera, se forma el complejo riboproteico o

⁶ Acrónimo de Dengue Virus.

⁷ Corresponde a Ácido Ribonucleico.

nucleocápside que protege al ARN viral de la degradación y promueve la organización del ARN en el interior de la partícula viral en formación. La nucleocápside se estabiliza por la interacción de varios homodímeros antiparalelos de la proteína C, que rodean con gran afinidad y especificidad a la hebra de ARN viral. (Patkar C, 2008)

La hélice 2 posee una naturaleza muy hidrofóbica que interviene durante el ensamblaje de la ribonucleoproteína y de la partícula viral. En el primer caso, actúa como una bisagra que favorece el acercamiento del ARN viral al resto de la proteína C anclada en la membrana del retículo endoplásmico. Por otro lado, la hélice 2 recluta pequeñas gotas lipídicas (lipid droplets), presentes en el citoplasma, que promueven la formación de la partícula viral. Además, la proteína de la cápside anclada en el retículo endoplásmico interactúa con las proteínas precursora de membrana (prM) y de envoltura, para favorecer y completar el ensamblaje de las partículas virales.

Proteína precursora de membrana (prM) y proteína de membrana (M). La proteína precursora de membrana (prM) tiene un peso molecular de 26 kDa y está presente en los viriones inmaduros y junto con la proteína M, participa fundamentalmente en el proceso de maduración de la partícula viral. La proteína precursora de membrana es procesada después de la transducción por la proteasa celular furina, que la divide en dos y genera, por un lado, el péptido pr, y por otro, la proteína M, que queda con un peso molecular de 8 kDa. La proteína tiene dos dominios transmembrana y un ectodominio de 40 aminoácidos, aproximadamente. Este último, según lo descrito por Catteau et al., puede inducir apoptosis en diferentes líneas celulares tumorales. (Patkar C, 2008)

Con el fin de precisar la región del ectodominio que induce apoptosis, mediante técnicas de biología molecular, estos investigadores identificaron un péptido de nueve aminoácidos que corresponde a los residuos 32 al 40 del dominio externo, que fue llamado ApoptoM, como el responsable de inducir la muerte de las células.

La señal pro-apoptótica de ApoptoM se induce solamente cuando este dominio es transportado por la ruta secretoria de la célula y se puede inhibir cuando el ectodominio se ancla al retículo endoplásmico o cuando se le adiciona el péptido señal KDEL, que marca a las proteínas para ser devueltas al retículo endoplásmico. Estos resultados sugieren que el péptido ApoptoM de la proteína M podría estar involucrado en la muerte celular y el daño tisular sufrido durante la infección.

Proteína de envoltura E. La proteína de envoltura tiene un peso molecular de 50 kDa, posee tres dominios denominados I, II y III, y se distribuye sobre la superficie del virus, formando complejos homodiméricos de tipo cabeza-cola. Los dominios II y III de cada uno de las proteínas del homodímero son determinantes para las interacciones entre el virus y los receptores de las células vulnerables. Por otra parte, la glucoproteína E es el principal inmunógeno del virus, por lo tanto estimula la respuesta inmune del individuo e induce la producción de anticuerpos neutralizadores.

La importancia funcional de la proteína E, radica en que es la única proteína viral que interactúa con las moléculas receptoras de la membrana plasmática de las células vulnerables que favorecen la endocitosis del virus. Por lo tanto, las mutaciones y modificaciones

posteriores a la transducción que sufre esta proteína en cada ciclo de replicación, pueden afectar directamente la eficiencia de la replicación, la virulencia y el tropismo del DENV, al igual que puede regular el establecimiento y el control de la infección por parte del sistema inmunitario.

Proteínas no estructurales. NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5. La función o funciones de cada una de las proteínas no estructurales (NS, non structural proteins) del DENV se han definido parcialmente. A continuación, se describen brevemente algunas de las funciones conocidas de las proteínas no estructurales.

La proteína NS1 (46 kDa) forma dímeros o hexámeros asociados a balsas lipídicas (rafts) de la membrana plasmática. También, se puede hallar soluble en el citoplasma y en el espacio extracelular; por esta razón, la NS1 puede estimular al sistema inmunitario. (Patkar C, 2008)

Varios autores han demostrado en el suero de pacientes infectados con DENV o con el virus de encefalitis japonesa (JVE), la presencia de inmunoglobulinas dirigidas contra la proteína NS1. Estos sueros se han evaluado in vitro y se ha demostrado que las Ig contra la proteína NS1 de ambos virus pueden estimular la lisis mediada por el complemento y dependiente de anticuerpos, tanto en células infectadas como no infectadas. Este último fenómeno podría explicar, por lo menos en parte, los daños funcionales del endotelio, que conducen al sangrado y a la extravasación plasmática, como se ha demostrado en los pacientes con diagnóstico de dengue grave.

La NS2A es una proteína de 22 kDa, aproximadamente, que in vitro promueve el ensamblaje y la replicación viral. Al parecer, la NS2A coordina de un modo aún no muy bien definido, si el ARN genómico producido en cada ciclo de replicación se utiliza como nueva plantilla para generar las formas replicativas y los intermediarios replicativos o si se asocia dentro de la nucleocápside durante el ensamblaje viral. Por su parte, la proteína NS2B (14 kDa) posee una región hidrofóbica que ancla a la membrana del retículo endoplásmico el complejo NS2B/NS3 y luego, por un procesamiento proteolítico, un pequeño dominio hidrofílico de NS2B recién liberado interactúa con el dominio proteasa de la proteína NS3 para actuar como cofactor de ésta.

La proteína NS3 (70 kDa) es una proteína bipartita que posee en el extremo N-terminal un dominio proteasa similar a la tripsina (NS3pro) y en el extremo C-terminal posee un dominio con diferentes actividades enzimáticas, que actúa como trifosfatasa de nucleótidos estimulada por ARN (NTPase) y como helicasa del ARN (NS3Hel); ambas funciones son indispensables en la replicación viral. El dominio NS3Pro actúa hidrolizando los complejos NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A y NS4B/NS5 del polipéptido.

Como se comentó anteriormente, la función del dominio NS3Pro depende de su asociación con la proteína NS2B, que le confiere estabilidad durante su actividad proteolítica, mientras que la función helicasa permanece inhibida. Más recientemente, se encontró que la proteína NS3 es la encargada de generar el ambiente lipídico apropiado alrededor del retículo endoplásmico, al reclutar enzimas celulares de la vía de síntesis de lípidos (Fatty Acid Synthase), lo cual garantiza el inicio del ensamblaje.

Por otra parte, se ha sugerido que la proteína NS3 puede participar durante los procesos de ensamblaje y de transporte intracelular de los flavivirus. Esta función ha sido sugerida por Patkar et al, quienes demostraron que la mutación W349A en el dominio helicasa de la proteína NS3 del virus de la fiebre amarilla (YFV) afecta el ensamblaje de las partículas virales sin disminuir la capacidad de replicación del ARN. (Patkar C, 2008)

Por otro lado, Chiou et al evidenciaron que la proteína NS3 del JEV se precipita simultáneamente con la proteína TSG101 (Tumor Susceptibility Gene 101), que hace parte del complejo ESCRT I (Endosomal Sorting Complex Required for Transport). Este complejo se forma en el citoplasma y participa en la generación de los cuerpos multivesiculados de la célula, los cuales intervienen en procesos de reciclaje y degradación de proteínas. La proteína TSG101 ha sido reportada como una de las principales proteínas celulares que promueven el ensamblaje del virus de inmunodeficiencia humana-1 (HIV-1) y el virus del Ébola. La otra función de la proteína NS3 es actuar como helicasa (NS3Hel), desenrollando las estructuras secundarias que se forman en el extremo 3' del ARN viral, para favorecer la unión de la polimerasa NS5 sobre el ARN y dar inicio a la replicación. (Chiou C, 2003)

Por último, la proteína NS5 es la más conservada entre todos los flavivirus. Esta proteína es multifuncional, ya que el extremo N-terminal posee actividad enzimática de metiltransferasa y guanidiltransferasa, responsables del capping y la metilación del extremo 5' del ARN genómico, mientras que, en el extremo C-terminal, se ubica el dominio de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRps). Por lo tanto, la proteína NS5 actúa como la única polimerasa durante la replicación y transcripción virales. Aunque estos procesos suceden

exclusivamente en el citoplasma de la célula infectada, se ha identificado una señal de localización nuclear en la proteína NS5 que facilita su importación al núcleo; sin embargo, la razón y la función de la NS5 en el núcleo no se conocen. (Selisko B, 2010)

Ciclo viral intracelular

La entrada del virus en células mamíferas y en las de mosquito se inicia con el acercamiento del DENV a la superficie de la célula; luego, la proteína E interactúa con proteínas o proteoglicanos de la membrana celular que median la unión y la posterior endocitosis del virus.

Experimentalmente, se ha demostrado que el dominio III de la proteína E interactúa con el receptor para laminina LAMR1, la proteína de adhesión celular ICAM-3 o DC-SIGN (Dendritic Cell Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Non-integrin, CD209) y con proteoglicanos como el heparán sulfato, entre otras moléculas. La participación de la proteína DC-SIGN en la adsorción de DENV, fue demostrada por Tassaneetrithep et al. Tras transfectar una población de células dendríticas resistentes a la infección, las cuales, cuando expresaron establemente el receptor, se volvieron vulnerables a la infección con los cuatro serotipos de DENV.

Tio et al sometieron un homogenizado de células de riñón de cerdo (línea PS, clon D) a una electroforesis en dos dimensiones y una transferencia sobre nitrocelulosa; luego, evaluaron con un ensayo de VOPBA (Virus Overlay Protein Binding Assay) las posibles interacciones entre las diferentes proteínas celulares y cada uno de los cuatro serotipos del

DENV. Las proteínas que se unieron selectivamente a cada uno de los virus, fueron analizadas por espectrometría de masas de tipo MALDI-TOF, demostrando de esta forma que el receptor para laminina LAMR1 interactúa específicamente con la proteína E de los serotipos 1, 2 y 3 de DENV, lo cual sugiere que esta proteína es un posible receptor viral. Estos hallazgos indicarían que, dependiendo del tipo celular, los diferentes serotipos virales pueden utilizar diferentes moléculas receptoras. (Tio P, 2005)

Por otro lado, se ha demostrado que, para favorecer la entrada del virus a las células, participan los glucosaminoglucanos o proteoglucanos presentes en la matriz extracelular o que están asociados a las proteínas de superficie de las células. Los proteoglucanos como el heparán sulfato, por su alta carga negativa, pueden actuar como un receptor primario para favorecer el acercamiento de las partículas virales a la superficie celular y, una vez establecido este acercamiento, facilitarían la interacción de la proteína E con proteínas de la superficie para favorecer la endocitosis del virus.

El sistema de correceptores es el utilizado por el virus HIV-1 que se une inicialmente al receptor CD4, para luego interactuar con la molécula CCR5 y finalizar el proceso de entrada. La participación de un correceptor para la infección por DENV, podría explicar por qué este virus puede infectar diferentes tipos celulares, pues este mecanismo le permitiría al virus interactuar inicialmente con el heparán sulfato presente en casi todos los tipos celulares y luego asociarse con un receptor, que promueva la endocitosis.

Este último evento depende de las clatrininas. Luego, la vesícula endocítica se transforma en un endosoma temprano y posteriormente en un endosoma tardío, el cual se fusiona con un lisosoma que acidifica el pH de la vesícula. El cambio de pH induce los cambios de conformación del dominio II de la proteína E, que favorecen la exposición y el anclaje inmediato del péptido de fusión a la membrana de la vesícula, lo que conlleva finalmente a la liberación de la nucleocápside al citoplasma.

Replicación del ARN viral

Cuando la nucleocápside se halla libre en el citoplasma, se inician los procesos de traducción y replicación del ARN. El ARN genómico viral del DENV es monocatenario de sentido positivo, con un único marco de lectura que traduce un polipéptido completo, el cual es procesado en el retículo endoplásmico por proteasas celulares y la actividad NS3pro, que libera de forma ordenada a las tres proteínas estructurales (C, prM/M y E) y las siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) encargadas de la replicación del genoma y el ensamblaje viral. (Lindenbach B, 2007)

La replicación del ARN viral es un proceso que no está totalmente entendido; sin embargo, in vitro se han detectado tres especies de ARN, denominadas ARN de 20S, 20/28S y 40S, según el valor del coeficiente de sedimentación. Los ARN de 20S conocidos como formas de replicación, no son degradados por las ARNasas y están constituidos por dos cadenas de ARN cada una con polaridad contraria (negativa y positiva). La existencia de las formas de replicación sugiere que estas formas incluyen los intermediarios negativos que actúan como plantilla para la generación de los ARN de sentido positivo. El otro tipo de

ARN, los ARN heterogéneos de 20 a 28S, son denominados intermediarios de replicación y corresponden a hebras de ARN de sentido positivo en proceso de elongación.

Por último, los ARN de 40S pueden ser degradados por ARNasas y, al parecer, es el ARN genómico encontrado en los virus ensamblados; por lo tanto, estos ARN pueden ser utilizados para la traducción proteica o para conformar, junto con proteína C la ribonucleoproteína, los nuevos viriones.

Durante la traducción, el polipéptido recién sintetizado es acompañado por las proteínas chaperonas BiP, calnexina y calreticulina; luego, cada una de las proteínas virales se organiza en la membrana del retículo endoplásmico y es procesada por proteasas como la furina, la signalasa o la NS3Pro, para finalmente ser modificadas después de la transducción (plegamiento y glucosilación).

Ensamblaje, maduración y liberación del DENV.

Los mecanismos que promueven, regulan y coordinan el ensamblaje del virus, no son conocidos completamente. Sin embargo, por microscopía electrónica y criomicroscopía, se ha sugerido que el proceso de ensamblaje de las partículas del DENV sucede en distensiones del retículo endoplásmico denominadas membranas “convolutas” (convolute), donde ocurre de forma simultánea la traducción de la proteína y el ensamblaje del virus. (Chiou C, 2003)

El proceso de ensamblaje comienza con la formación de la nucleocápside gracias a la interacción del ARN genómico y la proteína C en presencia de pequeñas gotas de lípidos;

sobre esta primera estructura luego se asocian las proteínas prM/M y E, que deben estar inmersas en la membrana del retículo endoplásmico. Posteriormente, suceden dos etapas de maduración de la partícula viral. Primero se organizan de forma heterodimérica las proteínas prM/M y E, en donde la primera recubre a la segunda; este recubrimiento le confiere un aspecto rugoso a la superficie del virus cuando se observa por microscopía electrónica. En el segundo paso, esta partícula inmadura transita desde el retículo endoplásmico hasta las regiones cis y trans del aparato de Golgi, donde se inicia la segunda etapa de maduración. En esta última etapa, los cambios de conformación y de rotación de la proteína E generan homotrímeros antiparalelos de la misma, lo que le da una apariencia lisa a la superficie del virus. Por último, un nuevo procesamiento proteolítico sobre la proteína prM/M por la proteasa furina, independiza el péptido pr y la proteína M. Esta nueva modificación estabiliza los homotrímeros de E y mantiene unido al péptido pr.

Finalmente, cuando el virus es liberado, el pH neutro del espacio extracitoplásmico induce el desprendimiento del péptido pr y la proteína E adquiere la conformación final que puede ser reconocida por las moléculas receptoras de la célula sensible e iniciar un nuevo ciclo de infección en otra célula.

II. Patogenia del Dengue

La morbilidad y mortalidad causadas por la infección por DENV, están dadas por la complejidad de eventos que se presentan en el transcurso de la infección. Algunos pacientes desarrollan cuadros febriles y dolores generalizados que se resuelven rápidamente sin dejar secuelas. A este tipo de manifestación clínica se le conoce como dengue (fiebre de dengue).

Otros pacientes, por el contrario, presentan dolores intensos, fiebre alta e incrementos en la permeabilidad vascular, lo que conlleva a la pérdida de plasma y hemorragias pleurales y gastrointestinales, entre otros. Estos signos son agrupados en dos entidades clínicas conocidas como dengue con signos de alarma y dengue grave con manifestaciones hemorrágicas o sin ellas, llamado anteriormente dengue hemorrágico, o fiebre hemorrágica por dengue.

Las principales células diana de la infección por DENV son los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos CD4+ y CD8+. In vitro se ha reportado que se infectan células del endotelio, varias líneas celulares hepáticas, fibroblásticas y neuronales. Una vez establecida la infección en el huésped, las células expresan como primera línea de defensa el interferón (IFN) de tipo I (α y β), que busca inhibir la replicación viral. Por otro lado, se inicia el proceso de presentación de antígenos mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de tipo I y II, lo que conlleva a que células como las NK (natural killer) ataquen a las células infectadas y liberen, junto a los linfocitos T, el IFN de tipo II (γ). Esta actividad es el fenómeno responsable del control de la infección, ya que se establece un estado antiviral mediado por IFN que evita la replicación del virus en las células infectadas o la infección de nuevas células. Además, esta señalización puede inducir la apoptosis de las células infectadas o alteradas. (Diamond MS, 2000)

Por otro lado, los linfocitos T desempeñan un papel preponderante en el establecimiento y control de la respuesta inmunitaria frente al virus. Tanto los linfocitos CD4+ como los CD8+ estimulados por diferentes citosinas, como el IFN (tipo I y II) y el

factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), se activan y secretan citosinas que pueden tener un carácter proinflamatorio o antiinflamatorio.

En resumen, esta respuesta inmunitaria es la que normalmente se presenta en los pacientes infectados por primera vez que logran resolver la infección; sin embargo, en los pacientes que sufren una nueva infección con un serotipo diferente al que causó la primera (frecuente en zonas endémicas donde circula más de un serotipo de DENV), ocurre un fenómeno que estimula y exacerba la respuesta inmunitaria del paciente, lo que aumenta las probabilidades de que desarrolle dengue grave, con manifestaciones hemorrágicas o sin ellas. (Pang T, 2007)

El desarrollo del dengue grave y su asociación con las reinfecciones está bien argumentada clínica y experimentalmente. Una de las teorías más aceptadas y polémica, se denomina potenciación de la infección dependiente o mediada por anticuerpos, que se presenta cuando los anticuerpos producidos y dirigidos contra el serotipo de DENV que causó la infección por primera vez, reconocen y forman complejos con el segundo serotipo de virus causante de la reinfección. Estos complejos virus-anticuerpos se unen a los monocitos y macrófagos mediante los receptores Fc, favoreciendo la penetración del virus. Este mecanismo incrementa la proporción de células infectadas, la viremia y la capacidad de dispersión del virus en el organismo. Esto explica por qué algunos pacientes con dengue grave poseen títulos virales más altos en comparación con los pacientes con dengue sin signos de alarma. Además, el fenómeno de la potenciación de la infección dependiente o mediada por anticuerpos estimula la activación en células como linfocitos y macrófagos, induciendo

la liberación de citosinas y otros factores solubles que alteran, entre otros aspectos, la fisiología del tejido endotelial, lo que facilita la extravasación y la formación de edemas, petequias y hemorragias. (Oishi K, 2007)

La evidencia clínica de la potenciación de la infección dependiente o mediada por anticuerpos está dada por los cientos de casos de dengue grave con manifestaciones hemorrágicas que se han descrito en Tailandia, donde el dengue es hiperendémico, y la población más vulnerable a la infección son los menores de 15 años quienes han sufrido por lo menos una infección por DENV. Por otra parte, los menores de un año que presentan signos de dengue grave al ser infectados por primera vez por un serotipo de DENV, desarrollan estos signos por la presencia de anticuerpos anti-DENV transmitidos verticalmente por sus madres. Sin embargo, la literatura también reporta casos de dengue grave con manifestaciones hemorrágicas en pacientes infectados por primera vez. Esto sugiere que el desarrollo de estas manifestaciones puede tener otras causas adicionales, como la edad de los pacientes, el sexo y factores genéticos del individuo, como la raza y algunos polimorfismos asociados a los genes HLA, TNF- α , y CD209. Por otra parte, el serotipo y el genotipo del virus también pueden estar relacionados con la gravedad de la enfermedad. (Martina B, 2009)

Otro mecanismo que se ha asociado al desarrollo de dengue grave, es la lisis de las células endoteliales, mediada por complemento y dependiente de anticuerpos, especialmente aquellos dirigidos contra NS1, que reconocen un antígeno aún no identificado presente en la

superficie del endotelio. Esta interacción activa el sistema de complemento que altera la permeabilidad vascular, induce la disfunción del tejido y lisis de las células endoteliales.

Por otro lado, la gravedad de la enfermedad puede deberse a las grandes concentraciones y a la constante permanencia de algunas de citosinas producidas y liberadas por células como linfocitos, macrófagos y endoteliales, entre otras. Como se dijo anteriormente, las células infectadas y las no infectadas, responden al estímulo inducido por IFN de tipo I y II que activan sobre éstas, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. Además, pueden estimular la expresión de algunas moléculas de adhesión y de receptores que promueven de nuevo la expresión de citosinas y otros mediadores solubles.

Esta activación inmunitaria constante sostiene una señalización que afecta a las células, alterando la función del endotelio, de los linfocitos y de los macrófagos. Entre los mediadores solubles que se han detectado en pacientes infectados con DENV, se encuentran citosinas de tipo Th1 y Th2 (T helper lymphocytes) secretadas por linfocitos CD4+ o CD8+ (5, 60, 61, 79,80). En pacientes con diagnóstico de dengue sin signos de alarma, se detectan citosinas de tipo Th1 como IFN γ e interleucina 2 (IL-2), mientras que, en los pacientes con dengue grave, se detectan citosinas de tipo Th2, como las IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10. Particularmente, la IL-8 se presenta en grandes concentraciones en el suero de estos pacientes y, en algunos casos, este incremento se asocia con un aumento en la permeabilidad vascular, la efusión pleural y la muerte de los pacientes. (A. Srikiatkachorn, 2009)

El otro grupo de moléculas que se expresa en exceso en las células infectadas y no infectadas, son las moléculas de adhesión como ICAM-1⁸, VCAM-1⁹, E, L y P-selectina, entre otras. Estas moléculas facilitan el reconocimiento, la unión y la posterior diapédesis de células como los monocitos, que atraviesan la barrera endotelial y circulan en los espacios intersticiales. Esto permite, por un lado, la propagación del virus a otras células y tejidos, y, por otro, el paso de líquido y mediadores solubles que estimulan los procesos inflamatorios.

En resumen, durante la infección por DENV la respuesta inmunitaria puede resolver la infección, sin causar grandes traumatismos en el individuo o, por el contrario, puede llevar al organismo a un aparente caos, donde la constante estimulación conlleva a la activación celular, el aumento de la expresión de mediadores y de receptores que inducen en algunos casos daños tisulares irreversibles, lo que aumenta la gravedad de la enfermedad.

Finalmente, aunque en los últimos años se han definido e identificado varios factores que pueden favorecer directa o indirectamente el desarrollo de las formas más graves de dengue, no se han establecido con claridad las principales causas que incrementan de forma notoria la respuesta inmunitaria en algunos pacientes. Además, el aumento de casos de dengue con manifestaciones atípicas, como miocarditis, encefalitis, hepatitis o insuficiencia renal, sugiere cambios en el perfil de la enfermedad que podrían deberse a cambios del tropismo del virus; esto último muestra la necesidad de conocer más sobre el virus y los

⁸ Corresponde a molécula de adhesión intercelular, por sus siglas en inglés.

⁹ Corresponde a proteína de adhesión celular vascular.

posibles mecanismos que está utilizando para infectar diferentes tipos celulares o diferentes tejidos.

En los últimos años, a partir del conocimiento de la estructura del virus, se ha propuesto, por ejemplo, el bloqueo de la actividad NS3pro con inhibidores específicos, el bloqueo de la polimerasa NS5 con nucleótidos modificados y, más recientemente, se está usando la detección de la proteína NS1 en el suero, como una prueba diagnóstica de mayor sensibilidad.

Es indudable que el nuevo conocimiento sobre la estructura y la función de las diferentes proteínas virales y sobre el ciclo viral, aumenta las posibilidades de plantear nuevas estrategias farmacológicas o vacúnales que permitan evitar o tratar la enfermedad.

Se han identificado distintos genotipos o linajes (virus muy relacionados en la secuencia de nucleótidos) dentro de cada serotipo, lo que destaca la extensa variabilidad genética de los serotipos del dengue. La selección parece ser un tema dominante en la evolución del virus del dengue pero de manera tal que solamente se mantienen los virus que son "adecuados" tanto para seres humanos como para los vectores. Entre ellos, los genotipos "asiáticos" de DEN-2 y DEN-3 se asocian con frecuencia a infecciones concomitantes graves. También se ha descrito diversidad viral en un mismo huésped (cuasi especie) en casos humanos.

Los vectores portadores de los diferentes serotipos del virus del dengue se transmiten a los humanos mediante picaduras de mosquitos *Aedes* infectados, principalmente el *Aedes aegypti*. 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. Las etapas inmaduras se encuentran en hábitats cubiertos de agua, principalmente en recipientes artificiales estrechamente asociados con viviendas humanas y, a menudo, bajo techo.

Los estudios sugieren que la mayoría de las hembras de *Aedes aegypti* pasan su período de vida en las casas o alrededor de ellas donde emergen como adultos. Esto significa que las personas, y no los mosquitos, trasladan rápidamente el virus dentro de las comunidades y entre ellas. Los brotes de dengue también se han atribuido a *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* y varias especies del complejo *Aedes scutellaris*. Cada una de estas especies tiene ecología, conducta y distribución geográfica determinadas. (Rothman A, 2000)

En décadas recientes, *Aedes albopictus* se ha propagado de Asia a África, las Américas y Europa, con la notable ayuda del comercio internacional de llantas usadas, en las cuales se depositan los huevos cuando contienen agua de lluvia. Los huevos pueden permanecer viables durante muchos meses en ausencia de agua.

En 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. (Rothman A, 2000)

Los factores individuales de riesgo determinan la gravedad de la enfermedad e incluyen infección secundaria, edad, raza y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus). Los niños pequeños, en particular, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y, por consiguiente, están en mayor riesgo de choque por dengue.

Los estudios seroepidemiológicos en Cuba y Tailandia apoyan de manera firme la participación de la infección heterotípica secundaria como un factor de riesgo para dengue grave, aunque se han informado algunos casos graves asociados con la infección primaria. El intervalo de tiempo entre las infecciones y la secuencia viral específica de las infecciones también pueden ser de importancia. Por ejemplo, en Cuba se observó una elevada tasa de letalidad cuando la infección por DEN2 siguió a una infección por DEN-1 después de un intervalo de 20 años, en comparación con un intervalo de cuatro años. El dengue grave también se observa regularmente durante la infección primaria de lactantes cuyas madres son inmunes al dengue. (Kiermayr S, 2004)

En el dengue, la amplificación dependiente de anticuerpos se ha considerado hipotéticamente como un mecanismo para explicar el dengue grave en el curso de una infección secundaria y en lactantes con infecciones primarias. En este caso, los anticuerpos reactivos cruzados, no neutralizadores, que se aumentan durante una infección primaria o que se adquieren pasivamente en el nacimiento, se adhieren a los epitopos en la superficie de un virus infeccioso heterólogo y facilitan su entrada a las células portadoras del receptor Fc. Se espera que el aumento en el número de células infectadas resulte en una mayor carga viral y la inducción de una sólida respuesta inmunitaria del huésped, que incluye citosinas y mediadores inflamatorios, algunos de los cuales pueden contribuir a la extravasación de plasma. Durante una infección secundaria, las células T de memoria de reacción cruzada también se activan rápidamente, proliferan, expresan citosinas y mueren por apoptosis en una manera que, generalmente, se correlaciona con la gravedad general de la enfermedad. Los factores determinantes genéticos del huésped podrían influir en el resultado clínico de la infección, aunque la mayoría de los estudios no han podido abordar adecuadamente este asunto. Los estudios en la región americana han demostrado que las tasas de dengue grave son más bajas en individuos de ancestros africanos que en los que provienen de otros grupos étnicos. (Kiermayr S, 2004)

El virus del dengue penetra a través de la piel durante la picadura de un mosquito infectado. Durante la fase aguda de la enfermedad, el virus está presente en la sangre y su liberación a este compartimento, generalmente, coincide con el descenso de la fiebre. Se considera que las respuestas inmunitarias humorales y celulares contribuyen a la liberación del virus mediante la generación de anticuerpos neutralizadores y la activación de los

linfocitos T CD4+ y CD8+. Además, la defensa innata del huésped puede limitar la infección causada por el virus. Después de la infección, los anticuerpos de reacción específica para el serotipo y los de reacción cruzada, y las células T CD4+ y CD8+, pueden detectarse y medirse durante años.

El dengue grave está caracterizado por extravasación de plasma, hemoconcentración y alteraciones en la homeostasis. Los mecanismos que conducen a la enfermedad grave no están bien definidos, pero la respuesta inmunitaria, los antecedentes genéticos del individuo y las características del virus pueden contribuir al dengue grave.

Los datos recientes sugieren que la activación de las células endoteliales podría mediar la extravasación de plasma. Se cree que la asociación de esta última es mayor con los efectos funcionales que los destructivos en las células endoteliales. La activación de los monocitos infectados y las células T, el sistema del complemento y la producción de mediadores, monocinas, citosinas y receptores solubles, también pueden estar involucrados en la disfunción de las células endoteliales.

La trombocitopenia puede estar asociada con alteraciones en la megacariocitopoyesis causada por la infección de las células hematopoyéticas humanas y con el deterioro del crecimiento de células progenitoras, lo que resulta en disfunción plaquetaria (activación y agregación de plaquetas), mayor destrucción o consumo (secuestro o consumo periférico). La hemorragia puede ser consecuencia de la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria asociada o de la coagulación intravascular diseminada. En resumen, ocurre un desequilibrio

transitorio y reversible de los mediadores, citosinas y quimosinas durante el dengue grave, impulsado probablemente por una elevada carga viral temprana, lo que conduce a disfunción de las células endoteliales vasculares, trastorno del sistema de hemocoagulación, y, luego, a extravasación de plasma, choque y sangrado.

Transmisión del virus del dengue en 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. Entonces, 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. El *A. aegypti* es uno de los vectores más eficientes para los arbovirus, debido a que es muy antropofílico, frecuentemente pica varias veces antes de completar la oogénesis y prolifera en estrecha proximidad a los seres humanos. La transmisión vertical (transmisión transovárica) del virus del dengue se ha demostrado en el laboratorio, pero casi nunca en el campo. La importancia de la transmisión vertical para el mantenimiento del virus no está bien entendida. En algunas partes de África y Asia, las cepas silvestres del dengue también pueden conducir a infección humana y causar enfermedad leve. Varios factores pueden influir en la dinámica de la transmisión del virus, incluidos factores ambientales y climáticos, interacciones entre huéspedes y patógenos, y factores inmunológicos de la población. El clima influye directamente en la biología de los vectores

y, por esa razón, su abundancia y distribución; consiguientemente, es un factor determinante importante en la epidemia de enfermedades transmitidas por vectores. (Diamond, 2000)

Las pruebas diagnósticas en general las con gran sensibilidad y especificidad requieren experiencia y conocimientos técnicos y tecnologías más complejas, en tanto que las pruebas rápidas pueden sacrificar la sensibilidad y especificidad por la facilidad de su realización y la velocidad de su práctica. Las técnicas de aislamiento del virus y detección del ácido nucleico son más laboriosas y más costosas, pero también, son más específicas que la detección de anticuerpos mediante métodos serológicos, se muestra una relación inversa entre la facilidad de uso o accesibilidad de un método de diagnóstico y la confianza en los resultados de la prueba. (Diamond, 2000)

La infección por el virus del dengue produce gran diversidad de síntomas, muchos de los cuales no son específicos. Por lo tanto, no se puede confiar en un diagnóstico basado únicamente en los síntomas clínicos. La confirmación temprana del diagnóstico clínico por el laboratorio puede ser valiosa, ya que algunos pacientes evolucionan en poco tiempo, de la enfermedad leve a la grave y, algunas veces, a la muerte. La intervención temprana puede salvar la vida.

Antes del día 5 de la enfermedad, durante el período febril, las infecciones de dengue se pueden diagnosticar mediante aislamiento del virus en el cultivo de células, mediante detección de ARN viral por medio de pruebas de amplificación del ácido nucleico (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) o mediante la detección de antígenos virales por medio de

la prueba ELISA o pruebas rápidas. El aislamiento del virus en el cultivo celular generalmente sólo se realiza en laboratorios con la infraestructura y los conocimientos y experiencia técnicos necesarios. Para el cultivo del virus, es importante mantener muestras de sangre refrigeradas o congeladas con el fin de preservar la viabilidad del virus durante el transporte desde el paciente hasta el laboratorio. El aislamiento y la identificación de los virus del dengue en los cultivos celulares generalmente toman varios días. (Hoyos-Pérez 2010)

Las pruebas para la detección del ácido nucleico con excelentes características de rendimiento pueden identificar el ARN viral del dengue en un período de 24 a 48 horas. Sin embargo, estas pruebas requieren equipos y reactivos costosos y, con el fin de evitar la contaminación, las pruebas deben cumplir con procedimientos de control de calidad y tienen que ser practicadas por personal técnico experimentado. Los kits para la detección del antígeno NS1 que ahora se pueden obtener comercialmente, se pueden usar en los laboratorios que cuentan con equipo limitado y arrojan resultados después de algunas horas.

Las pruebas rápidas para la detección del antígeno del dengue se pueden usar en la práctica de campo y proporcionan resultados en menos de una hora. Actualmente, estas pruebas no son específicas para el tipo de virus, son costosas y están bajo evaluación para la precisión del diagnóstico y costo-efectividad en múltiples circunstancias.

Después del día 5, los virus y antígenos del dengue desaparecen de la sangre, lo que coincide con la aparición de anticuerpos específicos. En algunos pacientes se puede detectar el antígeno NS1 por algunos días después de la disminución de la fiebre. Las pruebas

serológicas del dengue tienen mayor disponibilidad en países con dengue endémico que las pruebas virológicas. El transporte del espécimen no es un problema ya que las inmunoglobulinas son estables en temperatura ambiente tropical.

El tiempo de la recolección del espécimen es más flexible para la serología que para el aislamiento del virus o la detección de ARN, ya que la respuesta de un anticuerpo se puede medir comparando una muestra obtenida durante la etapa aguda de la enfermedad con las muestras recogidas semanas o meses después. En algunas infecciones, los bajos niveles de una respuesta al dengue de IgM detectable -o su ausencia- reduce la exactitud del diagnóstico de las pruebas ELISA IgM. Los resultados de las pruebas rápidas pueden estar disponibles en menos de una hora. Sin embargo, debido a que el rendimiento de todas las pruebas comerciales aún no ha sido evaluado por los laboratorios de referencia, la confianza en las pruebas rápidas para diagnosticar infecciones de dengue debe ser considerada con precaución.

Un aumento de 4 veces o más en los niveles de los anticuerpos medidos mediante ELISA IgG o mediante la prueba de inhibición de hemaglutinación en sueros apareados, indica una infección reciente con flavivirus. Sin embargo, no es muy útil para el diagnóstico ni el manejo clínico esperar para recolectar suero en la etapa de convalecencia cuando el paciente es dado de alta, y sólo proporciona un resultado retrospectivo. (Hoyos-Pérez 2010)

Factores macrodeterminantes y microdeterminantes.

Actualmente se considera que deben existir factores macrodeterminantes para que en una ciudad, país o región se presenten brotes epidémicos de FD y FHD, así como factores microdeterminantes que influyen más particularmente en que una persona adquiera la enfermedad y desarrolle la forma clínica hemorrágica, con trombocitopenia intensa y escape de líquidos a través de los endotelios, con o sin choque.

Los factores macrodeterminantes tienen que ver con el ambiente, tanto físico como social y en buena parte fueron el gran problema de esta enfermedad en el presente siglo.

Dentro de los factores atribuidos al virus, el más importante es el nivel de viremia, que parece depender de la cepa circulante. Los estudios sobre la replicación de DEN -2 en los leucocitos de sangre periférica han probado un grado de virulencia diferente para cepas de distinta procedencia.

Con respecto al vector esta capacidad relacionada con el clima y otros factores ambientales, pero también con las características genéticas de alguna cepa particular de *A. aegypti* o *A. albopictus*.

Uno de los factores del huésped es la infección secundaria, por la presencia de anticuerpos pre-existentes contra un serotipo diferente al que está circulando.

Desde su reconocimiento en el Sudeste Asiático, el dengue hemorrágico fue una enfermedad observada. En numerosos estudios se ha observado afectación del sexo femenino en su distribución de sexo.

La respuesta inmunológica del huésped

Poco después de la picadura del mosquito al ser humano, quizás escasos minutos, el virus dengue contacta y penetra en la célula dendrítica de la epidermis. Las células dendríticas son las células diana primarias y más tempranas en la infección natural por los virus del dengue. En su interior se producen partículas virales (vesículas, vacuolas), hipertrofia del retículo endoplásmico, aumento de la mitocondria y se expresan marcadores de maduración: B7-1, B7-2, HLA-DR, CD11, CD83, así como inducción de la producción de TNF alfa. El virus dengue conduce a la maduración y activación de las células dendríticas, la expresión de moléculas clase II del sistema HLA, otras moléculas co-estimuladoras y producción de citoquinas. Esto ocurre no sólo en las células infectadas, sino en las que la rodean. La presencia o ausencia relativa de IFN en el microambiente celular modula la intensidad de la inmunidad celular. (Rothman A, 2000)

Mientras las células dendríticas se han ido desplazando hacia los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos donde generalmente ocurre el contacto con las células T, los virus que han penetrado la dermis son reconocidos por los macrófagos allí existentes, así como por las células del endotelio venular. Los linfocitos T CD4 son los primeros que se activan, con producción de interferón gamma e interleuquina 2, que conduce a su crecimiento y extensión mediante estimulación autocrina y paracrina.

La activación de los linfocitos CD8+ ocurre posteriormente. La respuesta de las células T CD8+ al virus dengue son específicas de serotipo y de reacción cruzada contra otros serotipos, su acción es citolítica directa, produce citoquinas II-2 e IFN gamma y reconoce las proteínas virales prM, E NS1-2^a y NS-3. (Rothman A, 2000)

III. Fisiopatología

Las principales manifestaciones clínicas de la fiebre por dengue como fiebre, dolores osteomioarticulares, vómitos y exantema responden a mecanismos fisiopatológicos comunes a otras enfermedades agudas causadas por virus. La forma clínica FHD/SCD¹⁰ tiene como característica diferencial la extravasación de líquidos a través de los endotelios, expresada en derrames en cavidades serosas, edema, hemoconcentración y choque; los sangramientos, la trombocitopenia y otras alteraciones de la sangre, así como la afectación visceral (hígado, corazón, encéfalo) y de los linfocitos y órganos linfoides. (Pang T, 2007)

La afectación del endotelio vascular durante el dengue determina la extravasación de plasma que es la característica más distintiva de la FHD y explica los derrames en cavidades serosas, la hemoconcentración y el choque.

En la FHD la extravasación de plasma es un fenómeno sistémico y por tanto afecta diversas estructuras orgánicas de modo simultáneo. En algunos pacientes se produce edema pulmonar no cardiogénico, expresado en distrés respiratorio, el cual en el caso de la

¹⁰Corresponden a fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y el síndrome de choque por dengue (SCD).

FHD siempre se instala después del choque recurrente o prolongado, como una de sus complicaciones.

La célula endotelial resulta infectada por el virus dengue, sin apreciarse reacción inflamatoria, por lo cual no es correcto hablar de vasculitis, y dicha infección puede inducir a su activación o a la muerte celular por apoptosis, según el momento considerado. Diversos mediadores presentes en sangre, liberados por los monocitos infectados, van a influir tanto en el crecimiento viral endotelial como en su activación. La activación endotelial estimula la liberación de varias citoquinas que en conjunto determinan aumento de la permeabilidad vascular.

No existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de sangramientos en pacientes con dengue y trombocitopenia respecto a los no trombocitopénicos. Las hemorragias en el dengue son un fenómeno multicausal: vasculopatía, trombocitopenia, trastornos de la coagulación y otros. En pacientes con FHD/SCD se ha evidenciado que algunas citoquinas están asociadas con marcadores de activación de la coagulación y la fibrinólisis.

La trombocitopenia no parece determinada por una disminución en la producción sino por aumento de la destrucción periférica. Se ha demostrado un acortamiento de la vida media de las plaquetas y diferentes explicaciones se han dado a este fenómeno.

Hoy se acepta que los mecanismos que determinan trombocitopenia en el curso de infecciones virales pueden ser multifactoriales, entre ellos:

A. La penetración del virus en las plaquetas o sus precursores los megacariocitos, los cuales ofrecen un medio adecuado para la replicación viral.

B. Los virus pueden fijarse o absorberse a las plaquetas provocando su agregación o de granulación, lo cual puede conducir a trombosis intravascular con depleción de las plaquetas y factores de la coagulación.

C. Mecanismos de tipo inmunológico.

La CID¹¹ ha sido descrita en el dengue hemorrágico y considerada por varios autores como factor importante en la producción de sangrados sin embargo, no fue frecuente durante la epidemia cubana de 1981, encontrándose apenas en 11% de los pacientes. (Guzmán, 2005)

El hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectados durante la FHD. No obstante, aún no se conoce con exactitud el mecanismo del daño hepático y se desconoce la participación del hígado en la cascada patogénica.

Mediante estudios con Ecocardiograma Doppler Color, se ha encontrado bajo índice cardíaco en pacientes con síndrome de choque por dengue. El índice cardíaco mejoró después del tratamiento de restitución de líquidos, pero se mantuvo aún por debajo del grupo

¹¹ Corresponde a las siglas de coagulación intravascular diseminada.

de control (sujetos sanos), a pesar de la buena respuesta clínica al menos durante las 24 horas siguientes a la mejoría clínica.

IV. Epidemiología de la Enfermedad

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales. Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue a nivel mundial y, aproximadamente, 2,5 mil millones de personas viven en países con dengue endémico. La resolución WHA55.17 de la Asamblea Mundial de la Salud de 2002, instó a un mayor compromiso con el dengue por parte de la OMS y sus Estados Miembro. De especial importancia es la resolución WHA58.3 de la Asamblea Mundial de la Salud de 2005, sobre la revisión del Reglamento Sanitario Internacional, que incluye el dengue como ejemplo de una enfermedad que puede constituir una emergencia de salud pública de interés internacional con implicaciones para la seguridad sanitaria, debido a la necesidad de interrumpir la infección y la rápida propagación de la epidemia más allá de las fronteras nacionales. (WHO, 2005)

El dengue en las Américas y la interrupción de la transmisión del dengue en gran parte de la Región de las Américas de la OMS, fue el resultado de la campaña de erradicación del *Ae. Aegypti* en dicha zona, principalmente durante la década de 1960 y principios de la década de 1970. Sin embargo, no se mantuvieron las medidas de vigilancia y control del vector, y hubo re infestaciones subsiguientes del mosquito, seguidas de brotes en el Caribe,

en América Central y América del Sur. Desde entonces, la fiebre del dengue se ha propagado con brotes cíclicos que ocurren cada 3 a 5 años. El mayor brote ocurrió en 2002 en el que se notificaron más de un millón de casos.

De 2001 a 2007, más de 30 países de las Américas notificaron un total de 4' 332.731 casos de dengue. El número de casos de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) en el mismo período fue de 106.037. El número total de muertes por dengue de 2001 a 2007 fue de 1.299, con una tasa de letalidad por la forma hemorrágica de 1,2%. Los cuatro serotipos del virus del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) circulan en la región. En Barbados, Colombia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Guyana Francesa, México, Perú, Puerto Rico, Venezuela y Nicaragua se identificaron simultáneamente los cuatro serotipos en un año durante este período.

En América Central durante el período 2001–2007, se reportaron 545.049 casos, que representa el 12,5% de dengue en las Américas, con 35.746 casos de fiebre hemorrágica por dengue y 209 muertes. Nicaragua tuvo 64 muertes (31%), seguido de Honduras con 52 (25%) y México con 29 (14%). En Costa Rica, Honduras y México se presentó la mayor cantidad de casos en este período. Los serotipos más frecuentes fueron DEN-1, DEN-2 y DEN-3. El virus del dengue (DENV¹²) pertenece al serocomplejo dengue, género Flavivirus, familia Flaviviridae. Este serocomplejo está conformado por cuatro serotipos denominados DENV1 a DENV4. Los cuatro serotipos circulan periódicamente en áreas endémicas e

¹² Acrónimo para Virus de Dengue

hiperendémicas y, sin distinción alguna, todos causan la enfermedad conocida como dengue. (Ramirez-Zepeda, 2009)

En Nicaragua, el aumento de casos por dengue en los últimos 10 años ha sido considerable. El Ministerio de Salud reportó para el año 2006 la tasa de morbilidad por dengue fue 2 casos positivos por cada 100,000 mil habitantes un total de casos por dengue, de los cuales 0.12 por cada 100,000 mil habitantes para dengue grave según la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud.¹³

Para el año 2010, la tasa de morbilidad para el dengue aumento case 4 veces con un 8.87 por cada 100,000 habitantes para el dengue si signos de alarma y se redujo 0.06 para el dengue con signo de alarman, la mortalidad para ese año fue 0.15 por cada 100,000 habitantes con una letalidad del 26% para el dengue grave.

Los departamentos más afectados por la enfermedad en el 2013 fueron: Managua, Chinandega, Estelí, Matagalpa, Masaya y Granda. En nueva Segovia para el año 2013 se reportaron en la epidemia 337 casos confirmados por serología tasa de incidencia de 13.67%, además, durante este periodo se identificaron en circulación los cuatro serotipos de DENV; los más frecuentes fueron DENV1 y DENV2, y la población más afectada por la enfermedad fueron los menores de 15 años. (Ministerio de Salud - Republica de Nicaragua, 2013)

¹³ Datos obtenidos por medio de la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud.

Esta situación pone de relieve que en nuestro país el dengue sigue siendo una seria preocupación en salud, pues los factores que agudizan el problema están lejos de solucionarse. Entre estos factores, que hacen previsible la continuidad en el aumento de la morbilidad y mortalidad, se cuentan, por ejemplo, la infestación del mosquito en más de 90% del territorio nacional, el cambio climático y la circulación simultánea de los cuatro serotipos.

El aumento en los índices de presencia de mosquitos podría deberse a la resistencia que han venido adquiriendo los vectores al insecticida temefos¹⁴, y al poco impacto que tienen las políticas de prevención y control del vector en las áreas endémicas y en riesgo. Además, el aumento de las poblaciones del vector podría deberse a los cambios en el estilo de vida de las personas, que favorecen la presencia del mosquito en los domicilios que, junto con los cambios climáticos, han hecho que los ciclos epidemiológicos sean más cortos.

V. Características clínicas de la enfermedad.

La infección por dengue causa una enfermedad que puede expresarse desde una clínica inaparentes, hasta cuadros graves de hemorragia y choque. A partir de que el mosquito introduce el virus en la piel existe un período de incubación variable (2 – 7 días), siendo lo más frecuente que dure de cuatro a cinco días. Los primeros síntomas consisten en fiebre, cefalea y malestar general con leucopenia de 2 a 4 días de duración como promedio. (Ministerio de Salud, 2011)

¹⁴ Fosforotionato, larvicida organofosforado usado a nivel mundial en campañas de salud pública para el control de larvas de mosquitos en sus criaderos.

Las características clínicas de esta enfermedad dependen en gran medida de la edad del paciente, pues los lactantes y preescolares generalmente presentan una enfermedad febril indiferenciada, los escolares y niños mayores, un dengue con manifestaciones moderadas y en los adultos el cuadro clínico “clásico” es más acentuado con el característico dolor retro-orbitario, dolores en músculos y articulaciones, vómitos, linfadenopatías y exantema generalizado que puede ser muy pruriginoso al descamarse. (Ministerio de Salud, 2011)

La enfermedad suele durar de tres a siete días aunque en ocasiones se ha extendido a 10 días. El dengue es usualmente benigno y autolimitado cuando se trata de casos “típicos” de FD¹⁵. En los últimos años, la distribución más global de las infecciones por dengue, el mejoramiento del diagnóstico y las facilidades de la imagenología, así como un mejor conocimiento por parte de los médicos de la expresión clínica proteiforme de esta enfermedad ha permitido reconocer la afectación de varios órganos y sistemas.

Las cifras de leucocitos pueden estar disminuidas hasta 2.000 por mm³, con discreta linfocitosis y desviación a la izquierda. La cifra de plaquetas se ha descrito clásicamente como normal u observarse trombocitopenia de hasta 100,000 por mm³, con coagulograma normal y prueba del torniquete a veces positiva. La eritrosedimentación muestra escasa variación y no se encuentra anemia. En la práctica, han existido casos de FD con trombocitopenia inferior a lo referido y alteraciones en la coagulación a veces, pero no siempre asociadas a sangramientos inusuales para un caso de FD. (Organización Mundial de la Salud, 2009)

¹⁵ Corresponde a fiebre por dengue.

Cuadro clínico

El inicio de la fiebre generalmente es brusco y ésta es elevada; a veces es bifásica. La cefalea es casi constante y sobre todo el dolor referido “en los ojos” para expresar la región retro-orbitaria, así como el dolor intenso provocado por los movimientos oculares. Las mialgias y dolores osteo-articulares también muy frecuentes, alrededor del 70% de los casos. (Ministerio de Salud, 2011)

A lo anterior se asocian las manifestaciones digestivas, como vómitos y dolor abdominal, que fueron algunos de los síntomas más frecuentes de fiebre por dengue en pacientes de Pakistán y de Nicaragua, durante el brote por el virus dengue serotipo 4 en 1992.

La manifestación cutánea más frecuente es la erupción o exantema, que no tiene características patognomónicas, pudiendo ser escarlatiniforme o morbiliforme, y expresarse de diferentes formas durante una misma epidemia. Su frecuencia ha sido muy variable, del 18% a 56% según algunos investigadores, hasta 100% en otros estudios. Se ha encontrado este signo como más frecuente cuando la infección es primaria y no es característica de algún serotipo de virus dengue en particular. (Ministerio de Salud, 2011)

Clasificación según la Organización Mundial de la Salud

El dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas, a menudo con evolución clínica y resultados impredecibles. Los cambios en la epidemiología del dengue conducen a problemas con el uso de la actual clasificación de la OMS. Las infecciones sintomáticas por el virus del dengue se agruparon en tres categorías: fiebre indiferenciada,

fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue. Además, esta última se clasificó en cuatro grados, según su gravedad, en donde los grados III y IV corresponden al síndrome de choque por dengue. Ha habido muchos informes sobre dificultades en el uso de esta clasificación. Las dificultades en la aplicación de los criterios clínicos para la fiebre hemorrágica por dengue, junto con el aumento en los casos de dengue clínicamente graves que no cumplen con los estrictos criterios para ese diagnóstico, llevaron a solicitar que se reconsiderara la clasificación.

Actualmente, la clasificación de fiebre por dengue/fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de choque por dengue continúa utilizándose ampliamente. Se coordinó un estudio multicéntrico clínico prospectivo apoyado por OMS/TDR¹⁶ en las regiones con dengue endémico, con el fin de recopilar información sobre los criterios para la clasificación del dengue de acuerdo con su gravedad. Los hallazgos del estudio confirmaron que, utilizando una serie de parámetros clínicos, de laboratorio o ambos, se puede observar una diferencia bien definida entre el dengue grave y el no grave. Sin embargo, por razones prácticas fue conveniente dividir el gran grupo de pacientes con dengue no grave en dos subgrupos: dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma. (Organización Mundial de la Salud, 2009)

Los criterios para el diagnóstico de dengue (con signos de alarma y sin ellos) y dengue grave, *Ver anexo 4*. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con dengue sin signos de alarma pueden desarrollar dengue grave.

¹⁶ Programa Especial para la Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales.

La clasificación según la gravedad tiene un gran potencial para su uso práctico por los médicos tratantes, para decidir dónde y cuan intensivamente se debe observar y tratar al paciente para una notificación de casos más acorde con el sistema de vigilancia epidemiológica nacional e internacional, y como una medida final en los ensayos de vacunas y medicamentos contra el dengue.

Este modelo de clasificación del dengue fue sugerido por un grupo de expertos (Ginebra, Suiza, 2008) y se está poniendo a prueba actualmente en 18 países, comparando su desempeño en la práctica con la actual clasificación de la OMS. (Organización Mundial de la Salud, 2009)

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, lo cual lleva a un abordaje racional del manejo de los casos y a buenos resultados clínicos.

A. Fase febril.

Es típico 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. Algunos pacientes pueden tener

dolor de garganta, faringe inyectada e inyección conjuntival. También son comunes la anorexia, las náuseas y el vómito.

En la primera fase febril temprana, puede ser difícil el distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles que no tienen relación alguna con el dengue. Si la prueba del torniquete resulta positiva en esta fase aumenta las probabilidades de que sea dengue. Además, estas características clínicas son indistinguibles en los casos de dengue grave y no grave. Por lo tanto, el seguimiento de los casos para detectar los signos de alerta y otros parámetros clínicos es crucial para reconocer la evolución hacia la fase crítica.

Se pueden observar manifestaciones hemorrágicas leves, como petequias y sangrado de mucosas (por ejemplo, nasal y de las encías). El sangrado vaginal masivo (en mujeres en edad fértil) y el sangrado gastrointestinal pueden ocurrir en esta fase, pero no es lo común. El hígado a menudo está aumentado de tamaño y blando después de algunos días de fiebre. La anomalía más temprana en el cuadro hemático es una reducción progresiva del número total de glóbulos blancos, lo cual debe alertar al médico de una alta probabilidad de dengue.

B. Fase crítica.

Alrededor del momento de la disminución de la fiebre, cuando la temperatura cae a 37,5°C o 38°C o menos y permanece por debajo de este valor, usualmente en los días 3 a 7 de la enfermedad, se puede presentar un aumento en la permeabilidad capilar junto con mayores valores del hematocrito. Esto marca el inicio de la fase crítica.

El período de extravasación de plasma dura generalmente entre 24 y 48 horas. La leucopenia progresiva seguida de una rápida disminución del número de plaquetas precede usualmente la extravasación de plasma. Los pacientes que no presentan aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que los que presentan pueden empeorar como resultado de la pérdida del volumen plasmático. El grado de extravasación varía. El derrame pleural y la ascitis se pueden detectar clínicamente dependiendo del grado de extravasación de plasma y del volumen de reemplazo de líquidos. Un aumento superior al valor de referencia del hematocrito a menudo refleja la gravedad de la extravasación de plasma.

El choque se presenta cuando hay una pérdida crítica del volumen plasmático debida a la extravasación. A menudo está precedido por signos de alerta. La temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal cuando ocurre el choque. Con un choque prolongado, la hipoperfusión que se presenta resulta en deterioro orgánico progresivo, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada. Esto, a su vez, lleva a una hemorragia seria que hace que el hematocrito disminuya en el choque grave. En lugar de la leucopenia que se observa generalmente durante esta fase del dengue, el número total de glóbulos blancos puede aumentar en los pacientes con sangrado grave. Además, también se puede desarrollar un deterioro orgánico importante, con hepatitis, encefalitis o miocarditis, y, también sangrado grave, sin extravasación plasmática evidente o choque.

Se dice que los pacientes que mejoran después de la caída de la temperatura tienen dengue no grave. Algunos pacientes progresan a la fase crítica de extravasación de plasma sin que haya disminución de la temperatura y, en estos pacientes, se deben usar los cambios

en el cuadro hemático completo para determinar la aparición de la fase crítica y la extravasación de plasma. Los que empeoran, presentan signos de alerta. Esto se conoce como dengue con signos de alerta. Algunos casos pueden agravarse hasta llegar a dengue grave.

C. Fase de recuperación.

Si el paciente sobrevive a la fase crítica de 24 a 48 horas, en las siguientes 48 a 72 horas tiene lugar una reabsorción gradual de los líquidos del compartimiento extravascular. Mejora el bienestar general, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se presenta diuresis. Algunos pacientes pueden tener una erupción parecida a “islas blancas en un mar rojo”. Algunos pueden presentar prurito generalizado. Son comunes en esta etapa la bradicardia y los cambios en el electrocardiograma.

El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución de los líquidos reabsorbidos. El conteo de leucocitos generalmente comienza a subir inmediatamente después de la disminución de la fiebre, aunque la recuperación del número de plaquetas generalmente es posterior al del número de leucocitos. La insuficiencia respiratoria producida por el derrame pleural masivo y la ascitis puede ocurrir en cualquier momento si se han administrado líquidos intravenosos en exceso. Durante la fase crítica y la fase de recuperación, el reemplazo excesivo de líquidos se relaciona con edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva.

D. Dengue grave.

El dengue grave se define por una o más de las siguientes condiciones:

1. Extravasación de plasma que puede conducir a choque (choque por dengue) o acumulación de líquidos, con insuficiencia respiratoria o sin ella, o ambas.
2. Sangrado grave o deterioro de órganos grave, o ambos.

A medida que progresa la permeabilidad vascular del dengue, la hipovolemia empeora y termina en choque. Generalmente tiene lugar cuando baja la fiebre, usualmente en el día 4 o 5 de la enfermedad (rango, entre los 3 y 7 días), precedido por los signos de alerta.

En la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión de la piel, lo que termina con extremidades frías y llenado capilar lento. De forma única, el valor de la presión diastólica se acerca al de la presión sistólica y la presión de pulso disminuye a medida que aumenta la resistencia vascular periférica. Los pacientes en choque por dengue a menudo permanecen conscientes y lúcidos.

El choque hipotenso prolongado y la hipoxia pueden conducir a falla multiorgánica y a un curso clínico extremadamente difícil. Los pacientes con dengue grave pueden presentar alteraciones de coagulación, aunque generalmente no son suficientes para causar sangrado masivo. Cuando ocurre un sangrado masivo, casi siempre se asocia con el choque profundo

puesto que, junto con la trombocitopenia, la hipoxia y la acidosis, puede conducir a insuficiencia multiorgánica y a una avanzada coagulación intravascular diseminada. Puede haber manifestaciones inusuales, incluyendo la insuficiencia hepática aguda y la encefalopatía, aún en ausencia de extravasación de plasma o de choque. La cardiomiopatía y la encefalitis también se han reportado en algunos casos de dengue. Sin embargo, la mayoría de las muertes por dengue se presentan en pacientes en choque profundo, en especial si la situación se ha complicado por la sobrecarga de líquidos. Se debe considerar la posibilidad de dengue grave si el paciente es de un área de riesgo de dengue y presenta fiebre de 2 a 7 días de evolución, y cualquiera de las siguientes características:

- a. Evidencia de extravasación de plasma, como:
 - Hematocrito elevado o aumento progresivo del mismo.
 - Derrame pleural o ascitis
 - Compromiso circulatorio o choque (taquicardia, extremidades frías y húmedas, llenado capilar mayor de tres segundos, pulso débil o indetectable, reducción de la presión de pulso o, en el choque tardío, presión arterial no registrable).
- b. Sangrado significativo.
- c. Nivel alterado de conciencia (letargo o agitación, coma, convulsiones).
- d. Compromiso gastrointestinal importante (vómito persistente, dolor abdominal intenso o creciente, ictericia).
- e. Deterioro orgánico serio (insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal aguda, encefalopatía o encefalitis, u otras manifestaciones inusuales, cardiomiopatía) u otras manifestaciones inusuales.

Grupos de riesgo

El dengue sin manifestaciones de alarma puede ser manejado en forma ambulatoria.

Debe considerarse ingreso en los siguientes casos:

- Desnutrición grave
- Embarazadas
- Cardiópatas
- Epilépticos
- Neumópatas
- Menores de 1 año
- Diabéticos
- Mayores de 60 años
- Obesos
- Infecciones crónicas
- Tratamiento crónico de AINES
- Pacientes en los que no se puede asegurar una buena comunicación.
- Deshidratación
- Signos de Choque
- Inquietud o decaimiento

V. Diagnóstico.

A. Diagnóstico clínico.

Para normalizar la notificación de casos en la Región, la Organización Panamericana de la Salud ha establecido definiciones (Boletín Epidemiológico, Vol 21. No. 2, 2000) que fueron ratificadas durante el 43er Consejo Directivo (Washington, DC, EUA, 24 – 28 de Septiembre de 2001).

De la siguiente manera se establece el diagnóstico de caso sospechoso de dengue se define como una enfermedad febril aguda que dura de 2 a 7 días, con dos o más de los siguientes signos o síntomas:

1. Cefalea y/o dolor retrorbitario.
2. Mialgia y/o artralgia
3. Erupción cutánea
4. Manifestaciones hemorrágicas.
5. Leucopenia.

Cabe destacar que se necesita exámenes bioquímicos a razón de especificar si en verdad se trata sobre un paciente contagiado por la arbovirosis para establecer diagnóstico. Se ha distribuido muy ampliamente el término caso sospechoso para países endémicos para la enfermedad y en brotes esporádicos.

B. Diagnostico bioquímicos.

Se hace necesario la utilidad de diversos marcadores bioquímicos a razón de ayudar al personal médico a determinar si se trata de la enfermedad como también para evaluar el curso clínico del mismo. Se han protocolizado en diferentes países manejo de los mismos, según el curso de la enfermedad, como es descrito en las normativas vigentes para nuestro país. Dentro de los exámenes de laboratorio se encuentran los siguientes:

1. Biometría hemática completa con plaquetas.
2. Examen General de Orina.
3. Velocidad de segmentación globular
4. Creatinina.
5. Transaminasas TGP/TGO.
6. Proteínas totales y Fraccionadas, albúmina.
7. Serología IgM para Dengue.
8. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
9. Aislamiento del virus dengue en Casos severos de dengue
10. Colesterol.
11. Tipo y RH si es necesario.
12. Tiempo de Protrombina y tiempo parcial de tromboplastina.
13. Electrolitos
14. Gasometría arterial

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico debe estar presente por lo menos uno de los siguientes:

1. Aislamiento del virus del dengue del suero, el plasma, los leucocitos o las muestras de autopsia.
2. Comprobación de un aumento al cuádruplo de los títulos recíprocos de anticuerpos de IgG o IgM contra uno o varios antígenos del virus del dengue en muestras séricas pareadas.
3. Demostración del antígeno del virus del dengue en tejidos de autopsia mediante pruebas de inmunoquímica o inmunofluorescencia o en muestras séricas mediante ELISA.
4. Detección de secuencias genómicas víricas en el tejido de la autopsia, el suero o las muestras de líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
5. Examen serológico de apoyo (títulos recíprocos de anticuerpos por inhibición de la hemaglutinación por encima de 1.280, título comparable de IgG por ELISA o prueba positiva de anticuerpos de IgM en una muestra de suero de la fase aguda tardía o de convalecencia).
6. Aparición en el mismo lugar y al mismo tiempo que otros casos confirmados de dengue.

Comentarios a la definición de caso de la OPS:

El estudio serológico o virológico resulta indispensable para la confirmación del dengue, pero durante las epidemias el médico probablemente no podrá hacer esto en la

totalidad de sus pacientes, ni la mayoría de los actuales Sistemas de Salud de los países de América Latina y el Caribe están preparados y organizados para enfrentar esta contingencia, por lo cual deberá estar preparado para aplicar un método clínico – epidemiológico, siempre con un muestreo serológico o virológico para evaluar si se está aplicando correctamente la definición de caso, así como la sensibilidad y especificidad de la misma.

Diagnóstico de confirmación de laboratorio de virología

A pesar de los avances del conocimiento en la caracterización clínico- epidemiológica de la FD y la FHD/SCD, el apoyo del laboratorio resulta imprescindible para la confirmación del diagnóstico.

Las técnicas serológicas constituyen un auxiliar imprescindible para el diagnóstico virológico y se les confiere esta importancia por lo difícil que resulta, en muchos de los casos, lograr el diagnóstico por aislamiento viral. Entre ellas se encuentran la inhibición de la hemaglutinación, las técnicas de inmunofluorescencia y los inmunoensayos enzimáticos, de estos el inmunoensayo enzimático sobre fase sólida (ELISA) ha alcanzado una gran utilización en el diagnóstico de virus dengue.

Ciertos virus aglutinan los glóbulos rojos. La hemaglutinación es la unión de los eritrocitos producida por el virus o por alguna estructura del mismo.

La inmunofluorescencia (IF), o técnica de anticuerpos fluorescentes, se basa en la unión inmunológica de un anticuerpo marcado con un fluorocromo¹⁷ a su antígeno homólogo.

Debido a la alta especificidad de la reacción Ag-Ac, la IF se ha convertido en un método muy útil para el diagnóstico, teniendo en cuenta también el tiempo relativamente corto que se requiere para el procesamiento de la muestra hasta llegar al resultado final.

En los últimos años se han desarrollado métodos inmunológicos que han tenido una aplicación creciente en el diagnóstico de enfermedades virales. Algunos de estos métodos se han agrupado bajo el nombre de “métodos rápidos para el diagnóstico virológico”, entre los cuales se destaca el inmunoensayo enzimático sobre fase sólida conocido como ELISA, que, por reunir características que lo hacen muy útil para la detección de anticuerpos y antígenos, ha reforzado o reemplazado algunos métodos clásicos.

Uno de los componentes principales de este sistema lo constituyen los conjugados, los cuales están formados por un enzima ligada a un antígeno o anticuerpo determinado, así como una gran variedad de enzimas que han sido utilizadas como marcadores, como la Acetil colinesterasa, Citocromo c, B-D- galactosidasa y otras; sin embargo, la fosfatasa alcalina y la peroxidasa han sido las más utilizadas por su bajo costo, fácil conjugación y su amplia variedad de sustratos.

¹⁷ Sustancia que al ser excitada por una onda luminosa, es capaz de emitir luz de menor energía que la de la onda que provoca la excitación.

La detección de Ac IgM específicos contra virus dengue por el método de ELISA indica infección reciente. Los anticuerpos IgM se desarrollan rápidamente, a partir del 5to día de enfermedad y, como promedio, disminuyen a partir de 30 días aunque pueden detectarse hasta los 60 o más días. La sensibilidad de la IgM ELISA fluctúa entre 90 – 97% comparada con la IH, que se considera como “Gold standard”. Puede haber falsos positivos en menos de 2%. Los anticuerpos IgM se elevan y duran más en la infección primaria que en la secundaria, en la cual sus niveles no son tan altos y a veces están ausentes.

También se ha utilizado el ELISA para detectar IgG anti-dengue, así como para la detección de antígenos dengue en mosquito. Los títulos de IgG-ELISA permiten identificar adecuadamente la infección primaria y secundaria por dengue. Durante la infección primaria, los anticuerpos IgG se elevan a partir del 7mo - 10mo día, mientras que en la infección secundaria se pueden detectar niveles elevados aún durante la fase aguda y mucho más elevadas en las siguientes dos semanas.

Una de las aplicaciones del método ELISA ha sido el de captura de IgM, utilizado para demostrar infecciones actuales o recientes. Para ello se emplea inmunoglobulinas anti IgM humana, las cuales se fijan a la placa.

La detección de anticuerpos IgM al virus dengue resulta de extrema utilidad tanto en el diagnóstico de casos clínicamente sospechosos como en los sistemas de vigilancia epidemiológica para esta enfermedad.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha utilizado exitosamente para el diagnóstico de dengue, la vigilancia y la caracterización genética de las cepas.

C. Exámenes Complementarios.

Según sea la evolución del cuadro clínico además de para descartar posibles alteraciones, habrá casos en los que se necesitará demás estudios complementarios como son ultrasonido abdominal, electrocardiograma, ecocardiograma, electroencefalograma, radiografía de tórax, punción lumbar, entre otros.

D. Diagnóstico diferencial

Al inicio de la enfermedad no se puede distinguir de otras infecciones víricas, bacterianas o protozoarias. Se debe elaborar historia clínica tratando de buscar datos relevantes para realizar diagnóstico diferencial con:

A. En la fase febril

1. Síndrome de tipo de influenza.
 - Influenza.
 - Mononucleosis infecciosa.
 - Chikungunya.
 - Seroconversión por VIH.
 - Leptospirosis.
 - Malaria.
 - Hepatitis.
 - Hantavirus.
 - Hongo.
 - Tifoidea.

2. Enfermedades exantemáticas.

- Rubéola.
- Sarampión.
- Fiebre escarlatina.
- Meningococemia.
- Exantema por drogas.

B. En la fase crítica

1. Síndrome Hipertensivo Gestacional + Síndrome de Hellp.

2. Endometriosis.

3. Abdomen agudo.

- Apendicitis aguda.
- Colecistitis aguda.
- Perforación de visceral.
- Hepatitis viral.
- Cetoacidosis diabética.

4. Shock. shock séptico y Cetoacidosis diabética.

5. Leucopenia, trombocitopenia y Sangrado

- LLA¹⁸, PTI¹⁹, PTT²⁰.
- Malaria, Leptospirosis, fiebre tifoidea, tifo, sepsis.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Seroconversión aguda de la infección por VIH.

¹⁸ Corresponde a leucemia linfocítica aguda.

¹⁹ Corresponde a purpura trombocitopenica idiopática.

²⁰ Corresponde a purpura trombocitopenica trombótica.

Diseño metodológico

Tipo de estudio:

Revisión de casos, de tipo descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

Área y periodo de estudio:

SILAIS Nueva Segovia., en el periodo de Enero a Diciembre 2014.

Universo:

Todos los pacientes con signos y síntomas dengue en el periodo de estudio.

Muestras:

Todos los pacientes seropositivos a la prueba de dengue, por lo tanto es una muestra por conveniencia. 167 casos seropositivos al dengue.

Fuente de información:

Se obtuvo información de fuentes secundarias a partir de las estadísticas de fichas epidemiológicas para síndromes febriles, que nos brindó el SILAIS Nueva Segovia.

Criterios de selección para la muestra.

Criterios de inclusión:

- Paciente atendido en las unidades de salud del SILAIS Nueva Segovia.
- Pacientes diagnosticados con prueba serológica de dengue en el periodo de estudio de SILAIS Nueva Segovia.

- Pacientes que manifestaron signos y síntomas y que fue confirmado por serología de dengue en el periodo de estudio en SILAIS Nueva Segovia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes febriles con otra etiología diferente al virus del dengue en el SILAIS Nueva Segovia.
- Pacientes que manifestaron dengue fuera del periodo de estudio en el SILAIS Nueva Segovia.
- Todo caso sospechoso de dengue con prueba serológica negativa para dengue.

Método e instrumentos de recolección de la información:

La unidad de análisis para esta investigación fue la ficha epidemiológica para síndromes febriles (*Ver anexo N°6*) que se registra a los pacientes en el SILAIS Nueva Segovia. Para la recolección de datos a partir de la ficha epidemiológica para síndromes febriles, se creó una base de datos en Epi Info 7 para tal efecto.

Primero se validó el instrumento mediante una prueba piloto y la recolección de los datos con la ficha epidemiológica del mes de diciembre 2013 ajustándose algunas variables.

Procedimiento para la recolección de la información.

Se visitó la oficina de estadística de vigilancia y epidemiología del SILAIS, para obtener información sobre el evento en estudio, previa autorización de las autoridades del SILAIS Nueva Segovia.

Plan de tabulación y análisis:

Para el proceso estadístico de los datos se utilizó el programa Epi-Info 7, según las variables del estudio y se elaboraron en Microsoft Excel tablas y gráficos de salida. Se realizaron una descripción de las frecuencias y porcentajes de cada variable en estudio.

Aspectos éticos

Se tuvo muy en cuenta la confidencialidad de los datos proporcionados. Solo se divulgarán los resultados de estudio y se deberá proteger la información individual de cada uno de los casos. No fue necesario consentimiento informado, ya que solo se utilizó las fichas epidemiológicas de los casos positivos.

Enunciado de variables:

Objetivo No 1. Señalar algunas característica sociodemográficas de la población a estudio.

1. Municipio
2. Edad
3. Sexo
4. Ocupación
5. Procedencia
6. Habitantes migrantes
7. Fuente de agua
8. Presencia de animales domésticos.
9. Embarazadas
10. Nexo epidemiológico

Objetivo No 2. Describir el cuadro clínico de la enfermedad presente en los pacientes confirmados positivos para dengue en el periodo de estudio.

1. Presión arterial
2. Temperatura
3. Cefalea
4. Mialgias
5. Artralgias
6. Prueba de torniquete
7. Dolor retrorbital
8. Nauseas
9. Rash cutáneo
10. Dolor abdominal
11. Vómitos persistentes
12. Hemorragias en mucosas
13. Hepatomegalia
14. Edemas
15. Pinzamiento de la presión
16. Distres respiratorio

Objetivo No 3. Conocer la clasificación clínica de los pacientes e acuerdo a protocolo DENCO.

- a. Dengue sin datos de alarma
- b. Dengue con datos de alarma

c. Dengue grave

Objetivo No 4. Reconocer las patologías concomitantes con el dengue en la población.

1. Comorbilidades agudas presentes en los casos positivos para dengue.
2. Comorbilidades crónicas presentes en los casos positivos para dengue.

Operacionalización de variables

Objetivo No 1

Variable	Definición	Indicador	Escala	Valor
Municipio	Localidad donde se brindó atención medica	Datos de ficha epidemiológica	Nominal	Santa María Macuelizo Dipilto Ocotal Mozonte Ciudad Antigua San Fernando Jalapa El Jícaro Murra Quilali Wiwilí
Edad	Años cumplidos del paciente hasta la fecha del estudio.	Datos de ficha epidemiológica	Ordinal	Menor de 10 años De 10 a 19 años De 20 a 29 años De 30 a 39 años De 40 a 49 años De 50 a 59 años Mayor de 60 años
Sexo	Diferenciación de genero basada en las características orgánicas	Datos de ficha epidemiológica	Nominal	Masculino Femenino
Ocupación	Actividad laboral realizada por el paciente.	Datos de ficha epidemiológica	Nominal	Agricultor Ama de casa Comerciante Comerciantes Estudiante No aplica Obrero Profesional
Procedencia	Lugar de origen del paciente.	Lugar de acuerdo a ficha epidemiológica	Nominal	Urbano Rural
Fuentes de agua	Lugar donde el habitante obtiene el vital liquido	Datos de ficha epidemiológica	Nominal	Potable Puesto publico Pozo Rio

Comportamiento clínico y epidemiológico de casos positivos de dengue reportados en el territorio del SILAIS de Nueva Segovia, en el periodo comprendido de enero a diciembre 2014.

Animales domésticos	Animal domesticado por el hombre que habita en la casa	Datos de ficha epidemiológica	Nominal	Gatos Perros Cerdos Ganado Ratones Otros
---------------------	--	-------------------------------	---------	---

Objetivo No 2

Variable	Definición	Indicador	Escala	Valor
Signos más frecuentes identificados	Presencia de signos clínicamente en los pacientes con dengue	Datos de ficha epidemiológica	Nominal	Temperatura Presión arterial Frecuencia respiratoria Frecuencia cardiaca Llenado capilar Prueba de torniquete
Síntomas más frecuentes identificados	Presencia de sintomatología clínica más común en los pacientes con dengue	Datos de ficha epidemiológica	Nominal	Cefalea Mialgia Artralgia Escalofríos Vómitos Dolor Abdominal Dolor retrorbital Nauseas Rash Epistaxis Diarrea Anorexia Pinzamiento de PA Tos Gingivorragia Piel fría Otros
Nexo epidemiológico	Lugar donde probablemente adquirió la infección	Datos de acuerdo a ficha epidemiológica	Nominal	Autóctonos Importados

Objetivo No 3

Variable	Definición	Indicador	Escala	Valor
Clasificación del dengue	Clasificación según la clínica del dengue según normativa 072 y 073	Clasificación de acuerdo a ficha epidemiológica	Nominal	1.Dengue sin datos de alarma 2.Dengue con datos de alarma 3.Dengue grave

Objetivo No 4

Variable	Definición	Indicador	Escala	Valor
Comorbilidades agudas	Presencia de enfermedades agudas diferentes al dengue	Comorbilidades agudas de acuerdo a ficha epidemiológica	Nominal	Si/ No
Comorbilidades agudas identificadas	Presencia de enfermedades agudas identificadas en los pacientes con dengue	Enfermedades agudas de acuerdo a ficha epidemiológica	Nominal	IVU FAA Neumonía Malaria SDA Otras
Comorbilidades crónicas	Presencia de enfermedades crónicas.	Comorbilidades crónicas de acuerdo a ficha epidemiológica	Nominal	Si/ no
Comorbilidades crónicas identificadas	Presencia de enfermedades crónicas identificadas en los pacientes con dengue.	Patologías crónicas de acuerdo a ficha epidemiológica	Nominal	Asma Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial Epilepsia

Resultados

La información de los 3,048 (2,020 pruebas serológicas enviadas) casos registrados en el SILAIS Nueva Segovia de dengue se confirmó 167 (5.9 % de febriles) casos con serología positiva para dengue (*Véase Tabla N°1*), con los siguientes resultados obtenidos de las fichas epidemiológicas:

Durante el año 2,014, se presentaron un total de 3,048 casos sospechosos de dengue, lo que representa una tasa de incidencia de 121.93 (*Véase Tabla N°23*), casos por cada 10,000 habitantes, muy por encima de la tasa nacional que fue de 60.28 casos por 10,000 habitantes, por tanto consideramos que este SILAIS presentó una de las tasas más alta del país.

Durante ese mismo año se realizaron un total 2,202, (72.74%), es decir que más de dos terceras partes de los casos sospechosos de dengue se les realizó muestra para confirmar el diagnóstico, considerando que dicho porcentaje es adecuado. De la totalidad de casos muestreados se confirmaron un total de 167 casos, con un índice de positividad fue de 5.47%, casi similar a la nacional (5.17%)(*Véase Tabla N°1*),

Primeramente se encontró que la mayor parte se concentró en los municipios de Ocotal con el 25.75%, seguido de Quilalí con un 20.96%, entre ellos e encontró casi la mitad del total de los casos positivos (*Véase Tabla N°3*). Siendo el municipio con mayor tasa de incidencia el municipio de Macuelizo con 17.89 por cada 10,000 habitantes (*Véase Tabla N°24*).

Se constató que la población con mayor porcentaje de afectación correspondía a las edades de entre 0 a 9 años con un 34.73%, seguido de las edades entre 10 a 19 años con un 26.35%, lo que correspondió a un porcentaje acumulado de 61.08% del total de casos (*Véase Tabla N°4*).

Con respecto al género más afectado fue el femenino con un 54.49% (*Véase Tabla N°5*). Dentro de este las mujeres en edad reproductiva se encontró un porcentaje de casos positivos con 44.12% de los casos registrados (*Véase Tabla N°12*).

Dentro de las ocupaciones la de mayor incidencia fue la población estudiante con un 46.11%, seguido de las amas de casa con un 19.76%, agricultores con un 12.17% y la población sin ocupación como son los infantes y mayores de edad con 12.57%; con un porcentaje acumulado total de 90.61% (*Véase Tabla N°6*).

La procedencia que mayores casos positivos presento fue la que reside en zonas urbanas con un 58.08%, seguido de las zonas rurales con un 41.92% (*Véase Tabla N°7*). Dichas residencias refirieron agua potable permanente en un 73.65% de las viviendas (*Véase Tabla N°10*), y como fuente de agua más utilizada fue el agua potable residencial en un 62.28%, mientras que otras fuentes de agua como pozo con 19.76% y puesto público con 14.97% (*Véase Tabla N°11*). Podríamos suponer que probablemente las áreas rurales en realidad son poblaciones semiurbanizadas que presentan condiciones para que el vector se multiplica. También cabe la posibilidad de la migración de la población a las áreas urbanas.

La presencia de animales domésticos en el hogar se identificó que un 77.84 eran dueño de algún tipo de animal domesticado (*Véase Tabla N°8*). Siendo prevalente en un 93% caninos, seguido con 46% de gatos y un 36.92% de ratones habitando en las residencias (*Véase Tabla N°9*).

Durante los meses de junio a septiembre se contabilizo un 55.69% de los casos de dengue en la región, siendo el de mayor incidencia el mes de julio con un 20.36% y septiembre con un 15.57% respectivamente (*Véase Tabla N°13*).

Dentro de las principales alteraciones hemodinámicas encontradas prevaleció la taquicardia con un 14%, llenado capilar mayor a 2 segundos con 7.19% y frialdad distal con un 5.99% (*Véase Tabla N°14*). Los signos y síntomas predominantes en los pacientes con dengue confirmado fueron la fiebre con 98.8%, cefalea en un 77.25%, mialgia con un 59.28%, artralgia con un 52.69% y dolor retrorbital con un 46.7% de los casos respectivamente (*Véase Tabla N°15*).

Con los parámetros clínicos obtenidos por la ficha epidemiológica se logró clasificar según los protocolos actuales que el 77.25% de los casos positivos correspondían a dengue sin signos de alarma, seguido de un 20.96% de dengue con signos de alarma y solamente el 1.88% correspondía a casos que cumplían requisitos para ser clasificados como dengue grave (*Véase Tabla N°16*).

De los paciente que presentaron serología positiva se ingresó a las unidades de salud un 27.59% de los pacientes (*Véase Tabla N°17*). También se logró encontrar que el 83.83% de los casos eran autóctonos de la región, y se logró encontrar un nexo epidemiológico en un 16.17% de los mismos (*Véase Tabla N°18*).

Con respecto a las comorbilidades agudas de estos casos registrados un 17.96% cursaron con alguna patología (*Véase Tabla N°19*), siendo las de mayor presentación faringoamigdalitis con un 53.33%, infección vías respiratorias superior con un 30%, infección del tracto urinario en un 50%, neumonía con un 20% y síndrome diarreico agudo con 10% y otras patologías con un 10% respectivamente (*Véase Tabla N°20*).

De las comorbilidades crónicas en los casos positivos para dengue se encontró que solo un 6.59% de los pacientes las presentabas (*Véase Tabla N°21*), siendo las de mayor importancia asma bronquial, alergia respiratoria e hipertensión arterial crónica con un 27.27% respectivamente para cada una, seguido de epilepsia y alergias dermatológicas con un 9% para cada una respectivamente (*Véase Tabla N°22*).

Discusión de los resultados

Durante el año 2014, se presentaron un total de 2,846 casos sospechosos de dengue en el territorio del SILAIS Nueva Segovia, representando un tasa de incidencia de 121.93 casos por cada 10,000 habitantes, muy por encima de la tasa nacional que fue de 60.28 casos por 10,000 habitantes, por tanto consideramos que este SILAIS presento una de las tasas más alta del país. Dentro de la republica fue antecedido por los departamentos de chontales y Boaco, siendo estos departamentos al igual que Nueva Segovia en su mayoría semiurbanizadas que puede correlacionarse con la mayor prevalencia encontrada. *Ver tabla N°24*

Durante ese mismo año se realizaron un total 2,202 (72.74%) muestras serológicas a pacientes febriles, es decir que más de dos terceras partes de los casos sospechosos de dengue se les realizó muestra para confirmar el diagnósticos, considerando que dicho porcentaje es adecuado. De la totalidad de casos muestreados se confirmaron un total de 167 casos, con un índice de positividad de 5.47%, casi similar a la nacional (5.17%) según los datos confirmados por MINSA.

De los doce municipios, Ocotal presentó el mayor número de casos positivos, con 43 casos seguido del municipio de Quilalì con 35 casos, estos dos municipios se concentran un poco menos de la mitad de los casos (46.70%), sin embargo la mayor tasa de incidencia la presento el municipio de Macuelizo (17.89), seguido del municipio de Mozonte (15.96), el municipio de Quilalì (11.89) y el municipio de Santa María (10.84) casos por cada 10,000 habitantes, cabe destacar que todos estos municipios como se puede ver el mapa geográfico

de Nueva Segovia, constituyen límite fronterizo al norte con el país de honduras, mismo que en el 2014 presentaron 28,836 casos reportados según fuentes de la OMS/OPS. Además es de mencionar las condiciones socioculturales que dado a la falta permanente de agua potable, permite la creación de potenciales criaderos del vector, además de la permanencia de animales domésticos que a como se explicó sirven de atracción para el vector al igual.

Jalapa a pesar que es el municipio que concentra un poco más de la cuarta parte de la población del departamento, es el municipio con la menor tasa con 1.66 casos por 10,000 habitantes, esto a pesar que también es zona fronteriza con honduras y uno de los más alejados de la cabecera departamental, mismo por presenta un hospital primario. Se puede describir la menor tasa de incidencia por la situación geográfica departamento el cual se encuentra dentro altitudes que van de los 600 metros hasta los 1500 metros, que según las referencia revisadas no es un ambiente propicio para el crecimiento del vector.

En relación a la edades más afectadas se encontró al grupo etario comprendido de 0 a 9 años y de 10 a 19 años de edad con un 34.74 % y 26.35% respectivamente. Esto corresponde a dos terceras partes de los casos. Este resultado concuerda con estudios previos, en donde la población en edad pediátrica y adolescentes fueron los mayores afectados, esto se puede explicar con la teoría de memoria inmunológica luego de la exposición al virus por parte del sistema inmunológico de los pacientes. Nuestro estudio consigna esta hipótesis dado que los grupos etarios con tasa de incidencia el más afectado son los menores de 9 años y la menor tasa se presenta en el grupo de 50 a 59 años (1.80%), los adultos mayores (60 a más años) presentaron una tasa de 5.99.

Se encontró que el género más afectado es el femenino en un 54.49% de los casos, concordando con el estudio realizado por Ramírez-Zepeda en la ciudad de Sinaloa México

donde el sexo predominante fue masculino, pero que no corresponde a la literatura nacional e internacional revisada que contempla el predominio del sexo masculino. Dentro de nuestro estudio no se encontró tendencia estadísticamente significativa de sexo, con ligero predominio del sexo femenino. Mismo corresponde al tipo de actividad laboral (Ama de casa y la cercanía a los criaderos de los vectores). Al comparar las tasas de incidencia, la diferencia entre ambos sexos es de 1.23 casos por cada 10.000 habitantes lo que nos dice que no es muy significativa, por lo que podemos decir que la patología afecta por igual ambos sexos.

Por otra parte en cuanto a la procedencia se encontró que un que en un 58.08 % es urbano, concordando con estudios realizados sobre dengue en la región de Rio San Juan, Nicaragua, así como el estudio realizado en el HALF realizado por Alemán L. 2014, así como datos recopilados a nivel nacional e internacional que demuestran que zonas endémicas la procedencia de los pacientes por dengue en su mayoría es urbano. Podríamos suponer que probablemente las áreas rurales en realidad son poblaciones semiurbanizadas que presentan condiciones para que el vector se multiplica. También cabe la posibilidad de la migración de la población a las áreas urbanas.

Se identificó en el estudio que en su mayoría se encontró la presencia de animales domésticos en un 77.8% de los casos, que se predice con los datos obtenidos de la OMS para este tipo de patología como factores asociados, ya que los animales domésticos se pueden comportar como fuente atrayente del vector. Dado que es una zoonosis donde el único huésped es el ser humano únicamente, podemos comentar que el interés del mismo es por el riesgo potencial sobre las condiciones de salubridad por la presencia de animales domésticos.

También cabe destacar que la presencia de roedores predispone para Leptospirosis, patología con la que debe de hacerse el diagnóstico diferencial, donde de manera incidental se encontraron 3 casos positivos concomitantes con dengue, sin constituir interés para la realización del estudio.

Se demostró que los meses donde hubo más afectación del dengue fueron los meses de Julio (20.36%), Agosto (10.78%) y Septiembre (15.57%), los que coincide con la época lluviosa, descrito extensamente en la literatura y constatado en múltiples estudios a nivel internacional y local por aumentar el número de potenciales criaderos de vectores y posteriormente la reproducción del mismo.

Con respecto a al abastecimiento de agua es un factor muy importante para que el vector se reproduzca, por lo que labores deben ser encaminadas a la correcta manipulación de recipientes como potenciales criaderos del vector, consignado en las normas internacionales y nacionales para la erradicación de la patología. Reyes et col demostraron en su estudio en Rio San Juan, Nicaragua, donde existe mayor prevalencia de casos de dengue en las residencias de habitación que presentaban agua potable permanente con un 57.03% de los casos registrados, que se asemeja a los encontrado en nuestro estudio con un 62.28%. Si bien concordamos con estudios nacionales que sea significativo como factor de riesgo predominante por sí solo, si el abastecimiento continuo, el tipo de almacenamiento y si se trata o no con larvicida factores de riesgo importantes, por el contexto sociodemográfico de la región.

Con respecto a la literatura, identifican como factor de riesgo lo constituye las mujeres embarazadas. De las 34 mujeres en edad fértil el 44.12% tenían como factor de riesgo agregado el embarazada, lo que consideramos alto, pues el dengue representa un riesgo potencial tanto para la madre como para el feto al igual como lo reporta Rosales en el estudio descrito en el Hospital Bertha Calderón Gutiérrez, siendo las edades más predominantes entre los 15-19 años que se asemeja a las edades registradas en las pacientes embarazadas en nuestro estudio.

En un 98.8% de los casos en signo encontró predominantemente fue la fiebre, y en un 77.2% la cefalea, siendo esto descritos como los signos más comunes dentro del protocolo nacional realizado en Nicaragua normativa 072 y 073, además de estudios tanto internacionales con nacionales revisados. Consideramos si de importancia destacar que el llenado de las fichas epidemiológicas fueron efectuadas alrededor de 4 - 7 día de la enfermedad, mismo por lo cual presentan en fase crítica de la enfermedad y correspondiente a defervescencia de la fiebre plasmando en las fichas epidemiológicas como normotérmicos (menor a 37.5°) a los pacientes encontrando el 46.07% no se encontraban febriles.

Pudimos describir la valoración de los parámetros hemodinámicos es importante para determinar la gravedad y evolución del dengue. Siendo los signos más representativos taquicardia, el llenado capilar menor de dos segundos, frialdad distal y taquipnea un. Dentro de los protocolos empleados por el MINSA en nuestro país están el seguimiento de los 8 parámetros de hemodinámica avalados por la OMS/OPS y demostrado en múltiples estudios nacionales y extrajeron, como cabe describir el presentado en el Hospital Antonio Lenin

Fonseca por López Alemán, coincidiendo en la taquicardia y la frialdad distal. López describe el pinzamiento de la presión arterial, mismo que en nuestro estudio no se encontró significativamente dado que se encontró únicamente en un 1.8% de los casos alguna alteración en la presión arterial. Podemos explicar el mismo por ser un estudio evaluado en la emergencia de un hospital de referencia nacional (56% de los casos fueron remitidos de otro nivel de atención), mientras que nuestro estudio se basa mayormente en atención primaria y secundaria. Demás alteraciones en los parámetros hemodinámicos se encontraron en menos de 2% en nuestro estudio.

Para la clasificación de dengue según protocolo de acuerdo a los parámetros clínicos descritos en las fichas epidemiológicas se encontró que en un 77.25% corresponde a dengue sin signos de alarma y de un 1.8% para dengue grave, esto indica que la pronta identificación de signo y síntomas es un factor concluyente como valor predictivo para la progresión clínica de la enfermedad y reducción de mortalidad de la misma, como es indicado en los datos recopilados de la OMS. Al igual se logra identificar la utilización de la clasificación según normativa 072 y 073 para manejo de dengue en pediatría y adultos respectivamente, en los casos revisados cumpliendo con lo establecido por la misma.

En relación comorbilidades agudas las más frecuente fue faringoamigdalitis en un 53.3% de los casos esto debido a la población más afectado, ya antes descrita, en conjunta relación con la época lluviosa estos casos aumentan, por otra parte IVU se encontró en 50% de los casos en estudio revisados en el área centroamericana como la revisión realizada por la OPS 2013 encontrando una relación directa para estas patologías y el dengue. Cabe

destacar que Vielma et col demostró que más del 50% de los pacientes presentaron tos y rinorrea hialina como signo clínico presentado concomitante con la enfermedad, misma que pueda explicarse como afectación secundaria a la deshidratación como al igual por inmunocompromiso propio de la enfermedad que predispone a ciertas patologías agudas. Es importante señalar que la comorbilidad aguda más grave la constituyó la neumonía con un 20% de los casos, lo que consideramos que es alto.

Por otra parte se encontró que un 6.59% de los casos tenía una comorbilidad crónica de base, que podría agravar los casos de dengue, un poco mayor de los casos que se presentaron en los pacientes de la tercera edad (5.99%), predominantemente asma bronquial e hipertensión arterial en un 27.2% para cada una, y como dato relevante alergias dermatológicas en un 9%. No se demostró una significancia estadística entre grupos etarios y patología crónica. La razón consideramos puede ser por la exposición anterior a la enfermedad de los pacientes con edad avanzada en los cuales se encuentran más de 79% de patologías crónicas concomitantes, con inmunidad relativa ante la virosis tras una exposición anterior, documentado en la literatura internacional consultada en este estudio.

También cabe destacar que uno de los aspectos de interés en el estudio fue, la probable relación de la evolución clínica de una reinfección en pacientes que presentaron exposición anterior por el mismo serotipo del virus del dengue, en base teoría de la inmunidad adquirida, misma que no constituyó parte de este estudio.

Conclusiones

1. El SILAIS Nueva Segovia presenta factores condicionantes tanto ambientales como higiénicos sanitarios para la alta prevalencia de dengue, condiciones que se ven más acentuadas en municipios con problemas de abastecimiento de agua.
2. Si bien es cierto el dengue afecta todas las edades, podemos decir que esta afecta en su mayoría en menores de 19 años, probablemente se deba a que en los otros grupos etarios en años anteriores hayan contraído la enfermedad que les confiere inmunidad en años posteriores. Este grupo no es económicamente activo, por lo que en su mayoría son estudiantes.
3. Con respecto al sexo se encontró que el sexo femenino presento el 54.5%, siendo el género de mayor incidencia.
4. Si bien el dengue es una patología de predominio urbano, por las características propias de las áreas urbanas, no hay una marcada diferencia entre las rural probablemente esta se debe a que muchas de las comunidades rurales se han semiurbanizadas creando condiciones adecuadas a que el vector se reproduzca.
5. La presencia de animales domésticos fue de un 77.8% de los casos, y ausencia de los mismos en un 22.2%. Propicia esto a que existan condiciones higiénicas sanitarias adecuadas para que el vector se reproduzca lo que constituyen un factor de riesgo en la población. Condiciones que se incrementan en la época de invierno.

6. La frecuencia de viviendas con agua potable permanente fue de un 73.6% y la ausencia de la mismas 26.7%.
7. La frecuencia de mujeres embarazadas de casos confirmado con dengue fue de 44.12% de los casos en mujeres en edad fértil.
8. El mayor número de caso confirmado de dengue corresponde a los meses de julio en un 20.4% y septiembre 15.6%, meses dentro de la temporada de invierno en la región estudio.
9. Signos y síntomas más frecuentes encontrado en los pacientes de estudio fueron fiebre en un 98.8% y cefalea 77.2%, dolor abdominal 19.2%. Los signos y signos característicos del dengue están clínicamente evidentes, lo que hace que el diagnóstico y la identificación de los casos sea fácil, lo que permite clasificar y tratar adecuadamente los casos de acuerdo a la normativa actual.
10. La clasificación clínica de casos de dengue confirmados, dengue sin signos de alarma 77.25%, con signos de alarma 20.96% y dengue grave 1.8%.
11. El porcentaje de paciente ingresados a la unidad de salud fue 27.54%, mientras que 72.46% fue catalogado como paciente ambulatorio. La gravedad de los casos no es de mayor relevancia, este factor contribuye a disminuir la mortalidad por esta causa.
12. Porcentaje de casos confirmados según clasificación epidemiológicas autóctonos 83.8%, e importados 16.2%.

13. La frecuencia de comorbilidades agudas en los casos positivos de dengue fue 17.8%, negados 82.2% de los casos. La patología más frecuente encontrada fue faringoamigdalitis en 53.4%, IVU 50% y IVRS 30% de los casos.

14. La frecuencia de comorbilidad crónicas encontrada en los pacientes positivos para dengue en el estudio fue 6.6% de los casos las patologías más frecuente fueron asma bronquial, hipertensión arterial y alergia respiratorias con 27.3% cada una, mientras que epilepsia y alergia dermatológicas 9.1% respectivamente.

Recomendaciones

1. Aumentar la vigilancia epidemiológica en la región ya que presenta mayor incidencia de habitantes urbanos, con ocupaciones tales como estudiantes y ama de casa. Esto debe incluir mayor impulso de campañas educativas orientadas a la eliminación de lo hábitat del vector.
2. Los esfuerzos deben de estar destinados en la instrucción del personal de salud, para clasificar e identificar con mayor rapidez los signos y síntomas de peligro de la enfermedad, lo que reduce significativamente la evolución a la gravedad así como la mortalidad en esta patología.
3. Estandarizar en todos los centros asistenciales del SILAIS Nueva Segovia la ficha epidemiológica para síndrome febril actualizado en las normas publicadas por el MINSA. Mejorar el llenado adecuado de la misma, ya que existe dificultad en algunos datos tanto clínicos como epidemiológicos de importancia que no se registran, lo mismo que establecer como ficha única de vigilancia la que establece el ministerio de salud.
4. En las edades pediátricas la desnutrición e inmunosupresión tiene significancia estadísticas por lo que se le debe de prestar cuidadosa atención a las edad comprendidas de 0 a 9 años, ya que evolucionan con mayor frecuencia complicaciones de esta patología.

5. Se debe mejorar la práctica de manejo de paciente con comorbilidad y con factores de riesgo ya que estos presenta con mayor frecuencia por su condición complicaciones agudas y repercusiones por la condición que presenta.

6. En los síndromes febriles se debe de hacer énfasis en la detección de signos y síntomas de peligro en los grupos vulnerables a fin de evitar la morbilidad grave y la mortalidad. En los síndromes febriles se debe de hacer énfasis en la detección de signos y síntomas de peligro en los grupos vulnerables a fin de evitar la morbilidad grave y la mortalidad.

Referencias

- A. Srikiatkachorn. (2009). Plasma leakage in dengue hemorrhagic fever.
- Aleman, Lopez. (2014). Comportamiento clínico y epidemiológico en pacientes con dengue, atendidos en sala de emergencia del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo comprendido de enero a diciembre 2013. Managua.
- Chiou C, A. C. (2003). Association of Japanese encephalitis virus NS3 protein with microtubules and tumor susceptibility gene 101 (TSG101) protein.
- Vielma et col, (2007). Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con Dengue. Revisión de criterios diagnósticos.
- Diamond MS, E. D. (2000). Infection of human cells by dengue virus is modulated by different cell types and viral strains.
- Hoyos-Rivera I, P. R. (2010). Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del Dengue.
- Kiermayr S, K. R. (2004). Isolation of capsid protein dimers from the tick-borne encephalitis flavivirus and in vitro assembly of capsid-like particles.
- Lindenbach B, T. H. (2007). Flavivirus: The virus and their replication.
- Guzmán, M. (2005). Deciphering dengue: The Cuban experience.
- Martina B, K. P. (2009). Dengue virus pathogenesis: An integrated view.
- Ministerio de Salud - República de Nicaragua. (2013). Reporte Epidemiológico Sobre Situación del dengue.
- Ministerio de Salud. (2011). Normativa 072 - Guía para el manejo clínico del Dengue en Pediatría. Managua.
- Ministerio de Salud. (2011). Normativa 073 - Guía para el manejo clínico de Dengue en Adultos. Managua.
- Ministerio de Salud de la República de Nicaragua. (1996). Lucha contra el Dengue. Managua: MINSa.
- Oishi K, S. M. (2007). Dengue illness: Clinical features and pathogenesis.
- Organización Mundial de la Salud. (2009). Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. La Paz, Bolivia: WHO.

- Pang T, C. M. (2007). Of cascades and perfect storms: The immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome (DHF/DSS).
- Patkar C, K. R. (2008). Yellow Fever Virus NS3 plays an essential role in virus assembly independent of its enzymatic functions.
- Ramirez-Ronda. (1994). Dengue in the western hemisphere. Diseases of Latin America. Infectious Disease Clinics of North America.
- Ramirez-Zepeda, V.-M. e. (2009). Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue: experiencia del Hospital de Culiacan, Sinaloa, Mexico. 25(1).
- Reyes A., P. J. (2008). Tasa de incidencia del virus del dengue en el municipio de Morrito, Rio San Juan en el periodo 2005-2006. San Carlos, Rio San Juan.
- Rosales R., V. F. (2013). Comportamiento clínico en pacientes embarazadas con dengue, atendidas en el Hospital Bertha Calderon Roque durante el periodo comprendido de enero a diciembre 2012. Managua.
- Rothman A, E. F. (2000). Toga/Flaviviruses: Immunopathology.
- Salgado, R. G. (2007). Caracterización Clínica y Epidemiológica de Dengue Hemorrágico en Neiva, Colombia. 09(01).
- Organización Panamericana de la Salud. (2004). Estrategia de Gestión Integrada de Prevención y control del Dengue en Centroamérica y República Dominicana. San Pedro.
- Organización Panamericana de la Salud (2013). Situación de Dengue en Centro América y República Dominicana. OMS/OPS.
- Selisko B, P. F. (2010). Biochemical characterization of the methyltransferase activity of dengue virus protein NS5 using purified capped RNA oligonucleotides (7Me) GpppAC(n) and GpppAC(n).
- Tio P, J. W. (2005). Two dimensional VOPBA reveals laminin receptor (LAMR1) interaction with dengue virus serotypes 1, 2 and 3.
- WHO. (2005). Revision of the International Health Regulations WHA58.3.

Anexos

Tabla N° 1: Número de casos sospechosos, muestras y confirmados de dengue SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Municipio	Casos Sospechoso	Muestras	Positivas
1	Santa María	114	85	5
2	Macuelizo	233	215	12
3	Dipilto	185	137	6
4	Ocotal	747	392	43
5	Mozonte	278	181	13
6	Ciudad Antigua	101	86	5
7	San Fernando	151	144	10
8	Jalapa	366	237	11
9	El Júcaro	262	219	14
10	Murra	140	116	5
11	Quilali	283	247	35
12	Wiwilí	188	143	8
13	Nueva Segovia	3048	2202	167

Fuente: Vigilancia Epidemiológica NS

Tabla N° 2: Tasa de incidencia de casos de dengue confirmados por municipio SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Municipio	Población	Frecuencia	Tasa Incidencia*
1	Macuelizo	6706	12	17.89
2	Mozonte	8146	13	15.96
3	Quilali	31285	35	11.19
4	Santa María	4834	5	10.34
5	Ocotal	43446	43	9.90
6	Dipilto	6218	6	9.65
7	San Fernando	10677	10	9.37
8	Ciudad Antigua	6059	5	8.25
9	El Júcaro	30966	14	4.52
10	Wiwilí	17735	8	4.51
11	Murra	17623	5	2.84
12	Jalapa	66268	11	1.66
13	Nueva Segovia	249963	167	6.68

Fuente: Vigilancia Epidemiológica NS

*Tasa por 10,000 Habitantes

Tabla N° 3: Número de casos de dengue confirmados por municipio SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Municipio	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Ocotal	43	25.75	25.75
2	Quilafí	35	20.96	46.71
3	El Júcaro	14	8.38	55.09
4	Mozonte	13	7.78	62.87
5	Macuelizo	12	7.19	70.06
6	Jalapa	11	6.59	76.65
7	San Fernando	10	5.99	82.63
8	Wiwilí	8	4.79	87.43
9	Dipilto	6	3.59	91.02
10	Ciudad Antigua	5	2.99	94.01
11	Murra	5	2.99	97.01
12	Santa María	5	2.99	100.00
13	Total	167	100.00	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 4: Número de casos de dengue confirmados por grupo etario SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Grupo Etario	Población	Frecuencia	Tasa Incidencia*	Porcentaje	Acumulada
1	De 1 a 9 Años	59713	58	9.71	34.73	34.73
2	De 10 a 19 Años	57458	44	7.66	26.35	61.08
3	De 20 a 29 Años	45752	28	6.12	16.77	77.84
4	De 30 a 39 Años	34299	14	4.08	8.38	86.23
5	De 40 a 49 Años	22281	10	4.49	5.99	92.22
6	De 50 a 59 Años	14702	3	2.04	1.80	94.01
7	De 60 a Mas Años	15758	10	6.35	5.99	100.00
8	Total	249963	167	6.68	100.00	

Fuente: Ficha Epidemiológica

*Tasa: Por 10,000 habitantes

Tabla N° 5: Tasa y número de casos de dengue confirmados por género SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Sexo	Población	Frecuencia	Tasa Incidencia*	Porcentaje	Acumulada
1	Femenino	124700	91	7.30	54.49	54.49
2	Masculino	125263	76	6.07	45.51	100.00
3	Total	249963	167	6.68	100	

Fuente: Ficha Epidemiológica

*Tasa: Por 10,000 habitantes

Tabla N° 6: Número de casos de dengue confirmados por Ocupación SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Ocupación	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Estudiante	77	46.11	46.11
2	Ama de Casa	33	19.76	65.87
3	Agricultor	21	12.57	78.44
4	N/A (Niño/a)	21	12.57	91.02
5	Profesional	6	3.59	94.61
6	Obrero	5	2.99	97.60
7	Comerciante	4	2.40	100.00
8	Total	167	100.00	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 7: Número de casos de dengue confirmados por procedencia SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Procedencia	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Urbano	97	58.08	58.08
2	Rural	70	41.92	100.00
3	Total	167	100.00	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 8: Frecuencia de casos con presencia de animales en la vivienda SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Presencia de Animales	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Si	130	77.84	77.84
2	No	37	22.16	100.00
3	Total	167	100.00	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 9: Tipo de animales presentes en la vivienda SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Tipo	Frecuencia (n=130)	Porcentaje
1	Perros	121	93.08
3	Gatos	61	46.92
4	Ratones	48	36.92
2	Ganados	16	12.31
5	Cerdos	9	6.92
6	Otro Animal	7	5.38

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 10: Frecuencia de viviendas con agua potable SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Agua Potable	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Si	123	73.65	73.65
2	No	44	26.35	100.00
3	Total	167	100.00	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 11: Tipo de fuente de agua de la vivienda SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Fuente de Agua	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Agua Potable	104	62.28	62.28
2	Pozo	33	19.76	82.04
3	Puesto Público	25	14.97	97.01
4	Río	5	2.99	100.00
5	Total	167	100.00	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 12: Frecuencia de embarazadas con dengue confirmado (Mujeres 15 a 49 Años) SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Embarazadas	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Si	15	44.12	44.12
2	No	19	55.88	100.00
3	Total	34	100.00	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 13: Número de casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
1	Enero	4	2.40
2	Febrero	8	4.79
3	Marzo	6	3.59
4	Abril	14	8.38
5	Mayo	8	4.79
6	Junio	15	8.98
7	Julio	34	20.36
8	Agosto	18	10.78
9	Septiembre	26	15.57
10	Octubre	13	7.78
11	Noviembre	14	8.38
12	Diciembre	7	4.19
13	Total	167	100.00

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 14: Alteraciones hemodinámicas más frecuentes de casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Parámetros Hemodinámicos	Frecuencia (n=167)	Porcentaje
1	Taquicardia	24	14.37
2	Llenado capilar mayor de 2 segundos	12	7.19
3	Frialdad distal	10	5.99
4	Taquipnea	6	3.59
5	Alteración del estado de conciencia	3	1.80
6	Pulsos periféricos débiles o ausentes	3	1.80
7	Alteración de la presión arterial	3	1.80
8	Disminución del Gasto urinario	2	1.20

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 15: Signos y Síntomas más frecuentes de los casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

0	Signos y Síntomas	Frecuencia (n=167)	Porcentaje
1	Fiebre	165	98.80
2	Cefalea	129	77.25
3	Mialgias	99	59.28
4	Artralgia	88	52.69
5	Dolor Retroorbital	78	46.71
6	Anorexia	51	30.54
7	Escalofríos	45	26.95
8	Tos	43	25.75
9	Dolor Abdominal	32	19.16
10	Vómitos persistentes	17	10.18
11	Náuseas	11	6.59
12	Epistaxis	11	6.59
13	Rash	9	5.39
14	Prueba del Lazo Positiva	5	2.99
15	Hemorragias de Mucosas	2	1.20
16	Petequias	2	1.20
17	Mucosas Secas	1	0.60

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 16: Clasificación clínica de los casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Clasificación Clínica	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Dengue Sin Signos de Alarma	129	77.25	77.25
2	Dengue con Signos de Alarma	35	20.96	98.20
3	Dengue Grave	3	1.80	100.00
4	Total	167	100	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 17: Número de casos ingresados por dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Ingresados	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Si	46	27.54	27.54
2	No	121	72.46	100.00
3	Total	167	100	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 18: Clasificación Epidemiológica de los casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Clasificación Clínica	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1	Casos Autóctonos	140	83.83	83.83
2	Casos Importados	27	16.17	100.00
4	Total	167	100	

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 19: Frecuencia de comorbilidades agudas de casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Presencia de Comorbilidades Agudas	Frecuencia	Porcentaje
1	Si	30	17.96
2	No	137	82.04
8	Total	167	100.00

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 20: Comorbilidades agudas más frecuentemente de casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

0	Comorbilidades Agudas	Frecuencia (n=30)	Porcentaje
1	Faringo Amigdalitis Aguda	16	53.33
2	Infeción de Vias Urinarias	15	50.00
3	Infecion de Vias Respiratorias Altas	9	30.00
4	Neumonia	6	20.00
5	Síndrome Diarreico Agudo	3	10.00
6	Otras (Moniliasis)	2	6.67

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 21: Frecuencia de comorbilidades crónicas de casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Presencia de Comorbilidades Crónicas	Frecuencia	Porcentaje
1	Si	11	6.59
2	No	156	93.41
8	Total	167	100.00

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N° 22: Comorbilidades crónicas más frecuentemente de casos de dengue confirmados SILAIS Nueva Segovia - Año 2,014

N/O	Comorbilidades Crónicas	Frecuencia (n=11)	Porcentaje
1	Asma Bronquial	3	27.27
2	Alergia Respiratoria	3	27.27
6	Hipertension Arterial	3	27.27
3	Alergia Dermatologica	1	9.09
5	Epilepsia	1	9.09

Fuente: Ficha Epidemiológica

Tabla N°23. Casos confirmados de Dengue en Centroamérica y República dominicana. Una comparativa entre los años 2012 y 2013.

País	2 012		2 013	
	Casos	Incidencia	Casos	Incidencia
Belice	2.759	856,8	SD	SD
Costa Rica	3.789	83,0	13.474	295,3
El Salvador	11.691	182,8	10.367	162,1
Guatemala	1.603	13,7	3.361	21 , 8
Honduras	2.714	32,4	9.344	109,2
Nicaragua	3.685	70,8	8.967	172,2
Panamá	165	4,6	331	9 , 3
R. Dominicana	1.106	13,0	5.250	61,8
Total	27.512	56,4	51.094	104,7

Fuente: Base de datos regional de dengue de la OMS/OPS.

Tabla N° 24: Número y tasa de casos sospechosos de dengue por SILAIS – Nicaragua año 2014.

N/O	Departamento	Población	Frecuencia	Tasa Incidencia*	Porcentaje	Acumulada
1	Boaco	177284	2595	146.38	6.95	6.95
2	Chontales	360610	4516	125.23	12.09	19.04
3	Nueva Segovia	249963	3048	121.94	8.16	27.20
4	Madriz	162086	1801	111.11	4.82	32.02
5	R. A. Atlantico Sur	168261	1595	94.79	4.27	36.29
6	Leon	408752	2774	67.87	7.43	43.72
7	Esteli	223066	1484	66.53	3.97	47.69
8	Managua	1472296	8851	60.12	23.70	71.39
9	Rivas	176649	919	52.02	2.46	73.85
10	Chinandega	427414	2147	50.23	5.75	79.60
11	Matagalpa	620828	2940	47.36	7.87	87.47
12	Masaya	358803	1580	44.04	4.23	91.70
13	Jinotega	431294	1474	34.18	3.95	95.65
14	Granada	204337	568	27.80	1.52	97.17
15	Carazo	189482	518	27.34	1.39	98.56
16	R. A. Atlantico Norte	441354	426	9.65	1.14	99.70
17	Río San Juan	125675	113	8.99	0.30	100.00
18	Nicaragua	6198154	37349	60.26	100.00	

Fuente: Boletín Epidemiológico 2,014

*Tasa: Por 10,000 habitantes

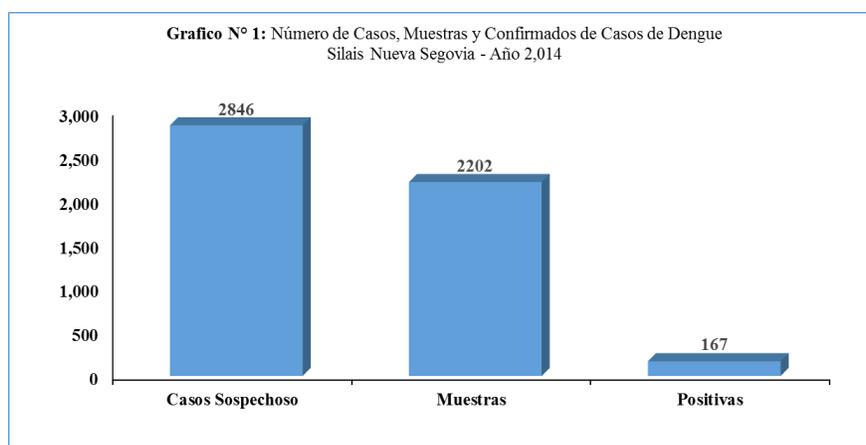
Comportamiento clínico y epidemiológico de casos positivos de dengue reportados en el territorio del SILAIS de Nueva Segovia, en el periodo comprendido de enero a diciembre 2014.

Tabla N° 25: Número y tasa de casos confirmados de dengue por Silais, Nicaragua - Año 2,014

N/O	Departamento	Población	Frecuencia	Tasa Incidencia*	Porcentaje	Acumulada
1	R. A. Atlantico Sur	168261	377	22.41	19.50	19.50
2	Nueva Segovia	249963	167	6.68	8.64	28.14
3	Boaco	177284	116	6.54	6.00	34.14
4	Managua	1472296	527	3.58	27.26	61.41
5	Leon	408752	122	2.98	6.31	67.72
6	Chontales	360610	93	2.58	4.81	72.53
7	Chinandega	427414	107	2.50	5.54	78.07
8	Esteli	223066	53	2.38	2.74	80.81
9	Madriz	162086	37	2.28	1.91	82.72
10	Rivas	176649	34	1.92	1.76	84.48
11	Masaya	358803	66	1.84	3.41	87.89
12	Jinotega	431294	71	1.65	3.67	91.57
13	Carazo	189482	27	1.42	1.40	92.96
14	Matagalpa	620828	80	1.29	4.14	97.10
15	Granada	204337	19	0.93	0.98	98.09
16	R. A. Atlantico Norte	441354	33	0.75	1.71	99.79
17	Río San Juan	125675	4	0.32	0.21	100.00
18	Nicaragua	6198154	1933	3.12	100.00	

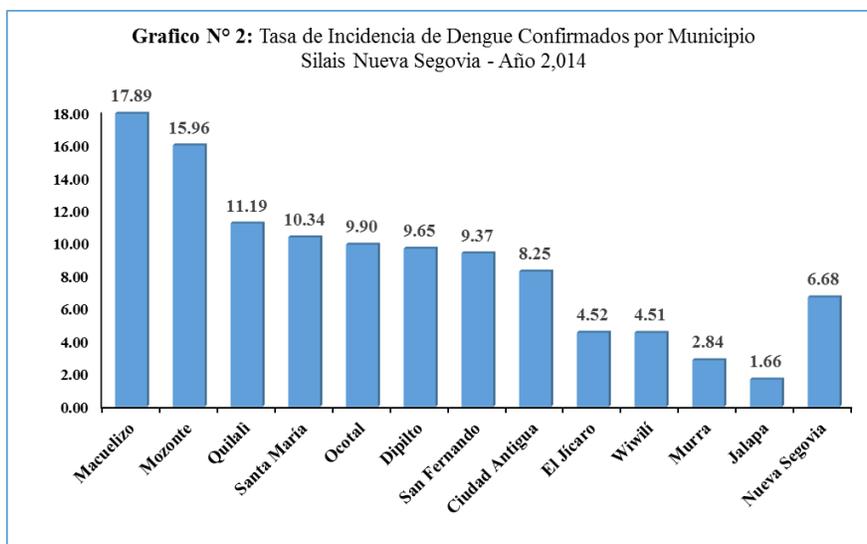
Fuente: Boletín Epidemiológico 2,014

*Tasa: Por 10,000 habitantes

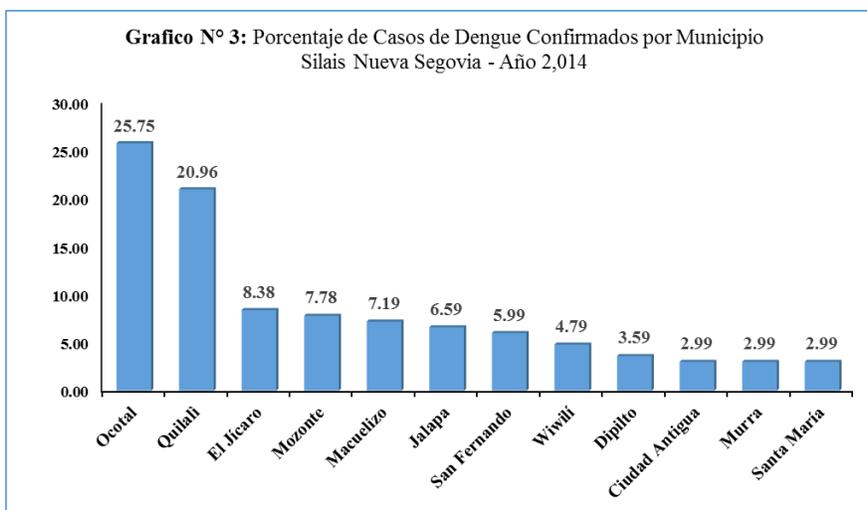


Fuente: Tabla No. 1

Comportamiento clínico y epidemiológico de casos positivos de dengue reportados en el territorio del SILAIS de Nueva Segovia, en el periodo comprendido de enero a diciembre 2014.

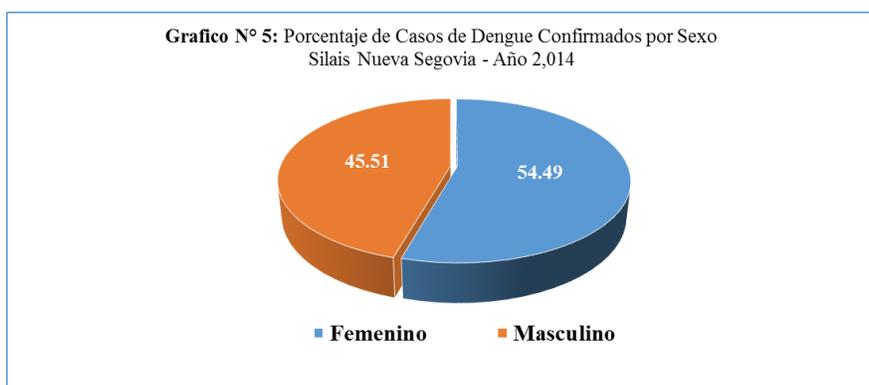
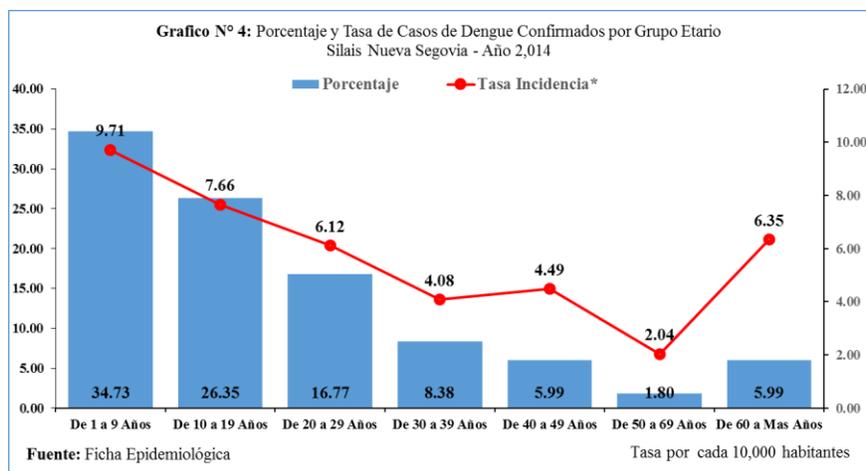


Fuente: Tabla N°2

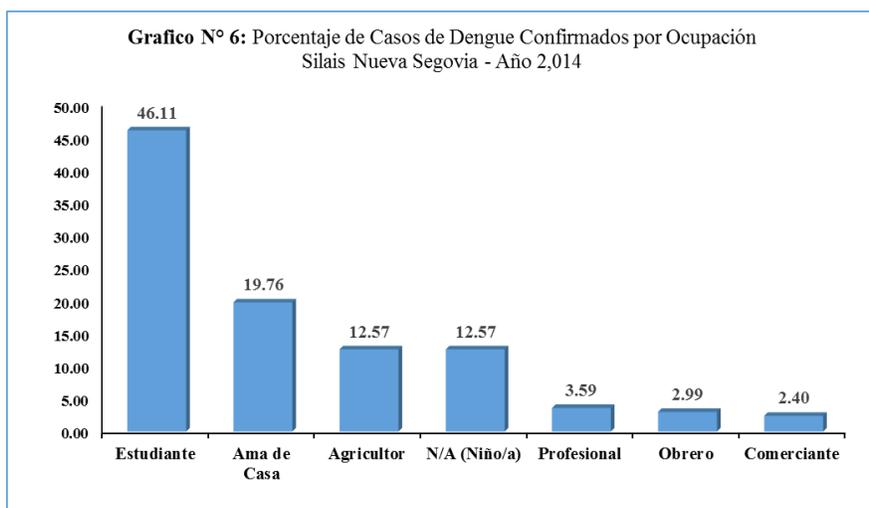


Fuente: Tabla N°3

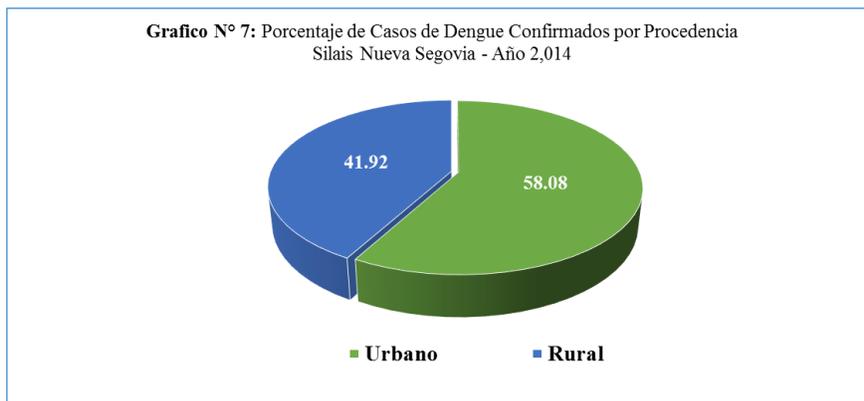
Comportamiento clínico y epidemiológico de casos positivos de dengue reportados en el territorio del SILAIS de Nueva Segovia, en el periodo comprendido de enero a diciembre 2014.



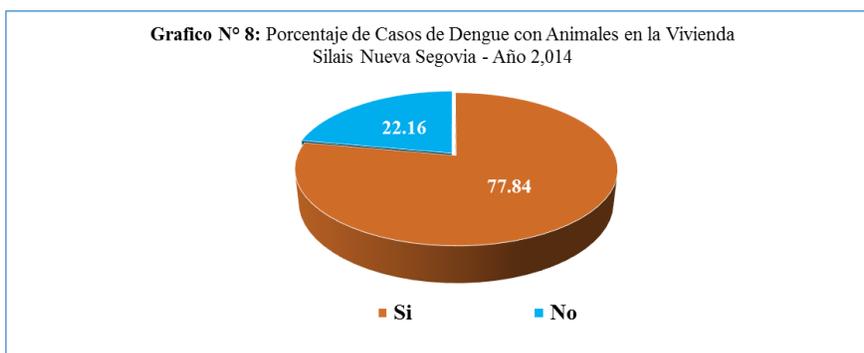
Fuente: Tabla N°5



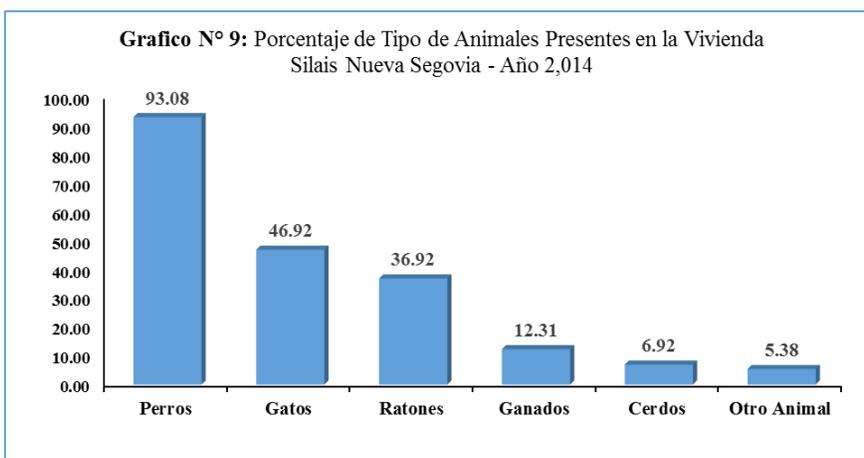
Fuente: Tabla N°6



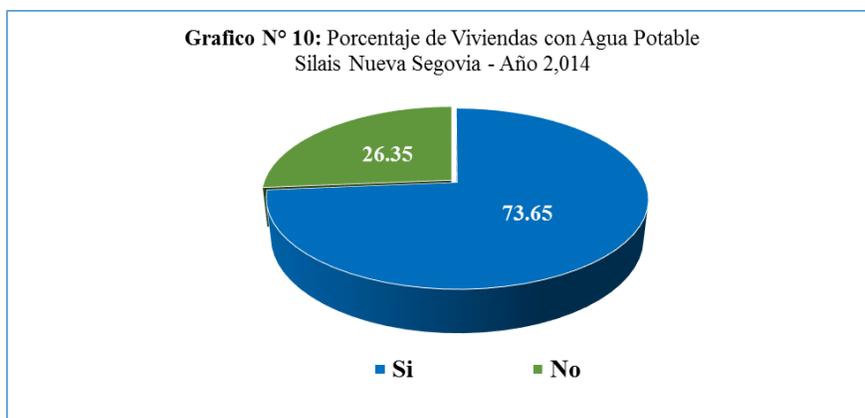
Fuente: Tabla N°7



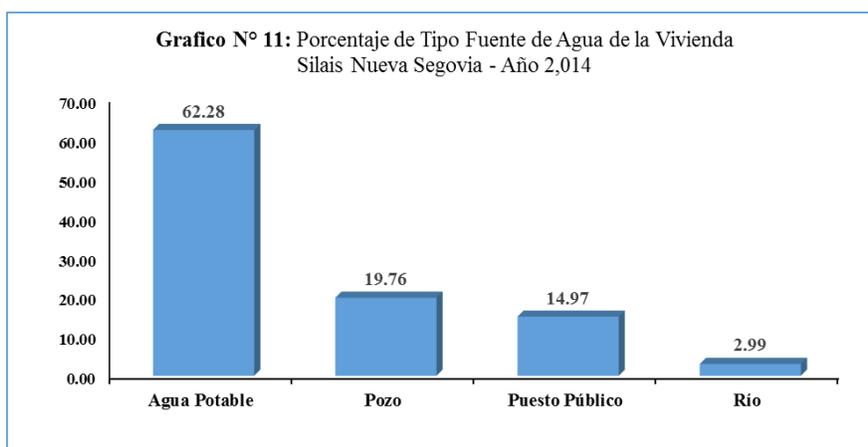
Fuente: Tabla N°8



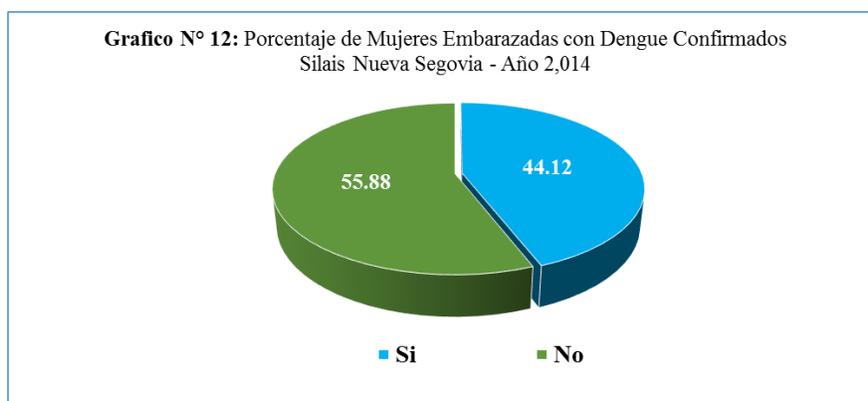
Fuente: Tabla N°9



Fuente: Tabla N°10

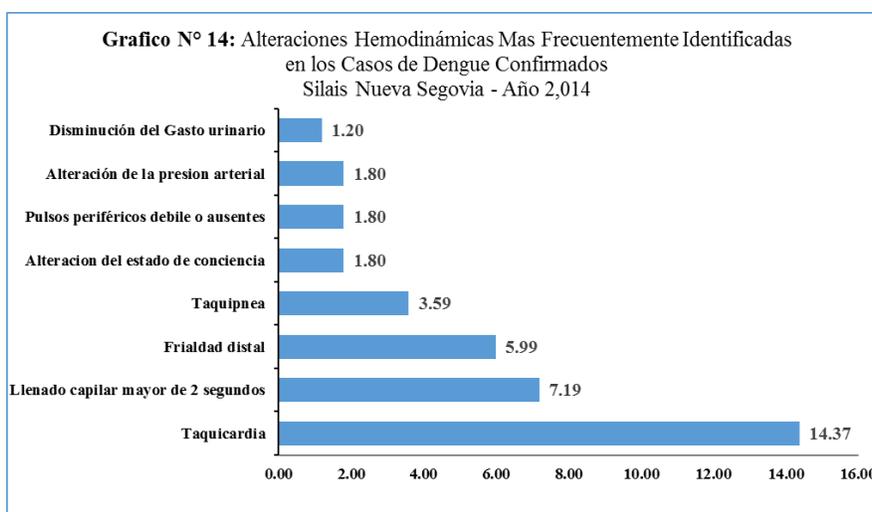
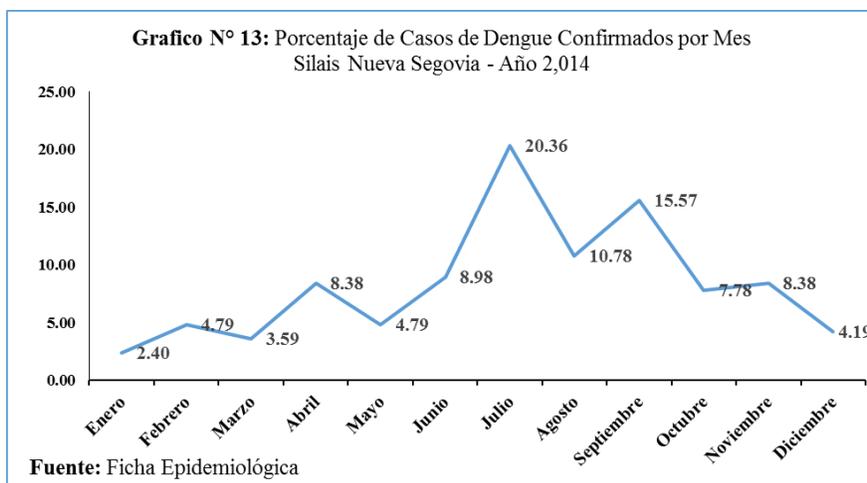


Fuente: Tabla N°11

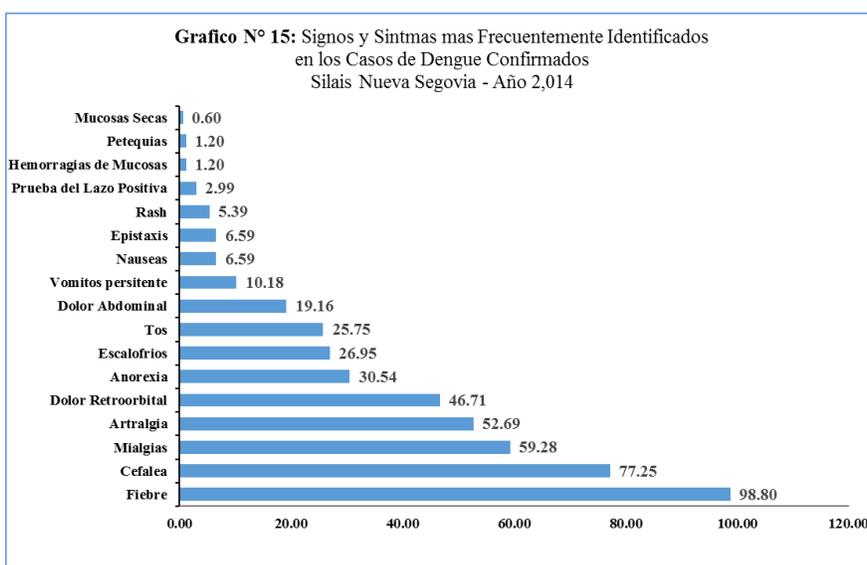


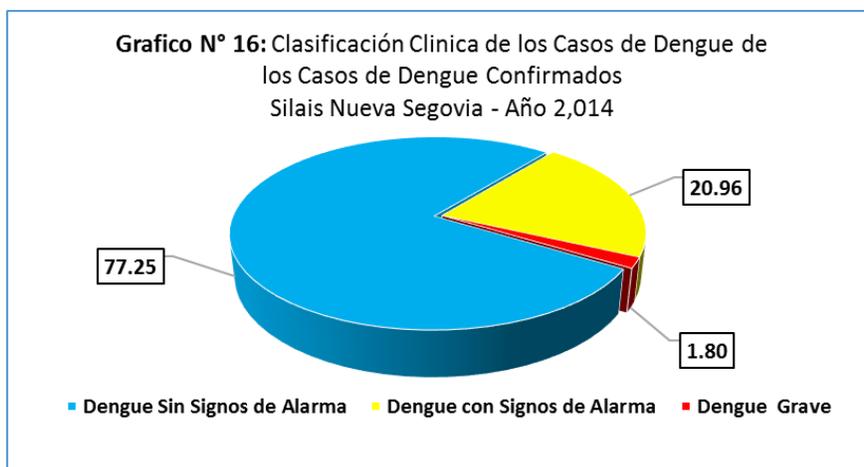
Fuente: Tabla N°12

Comportamiento clínico y epidemiológico de casos positivos de dengue reportados en el territorio del SILAIS de Nueva Segovia, en el periodo comprendido de enero a diciembre 2014.

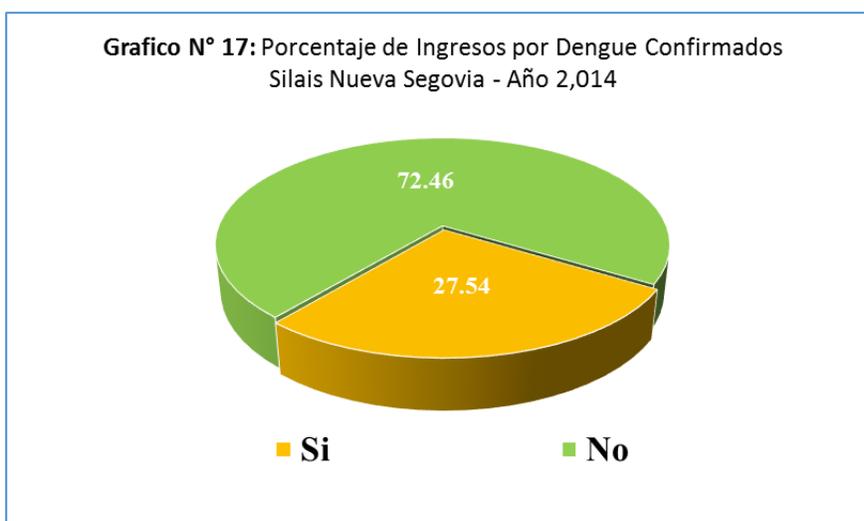


Fuente: Tabla N°14

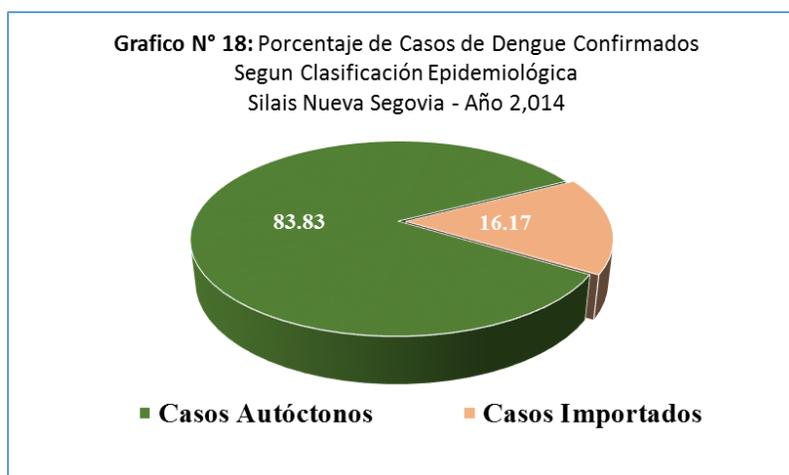




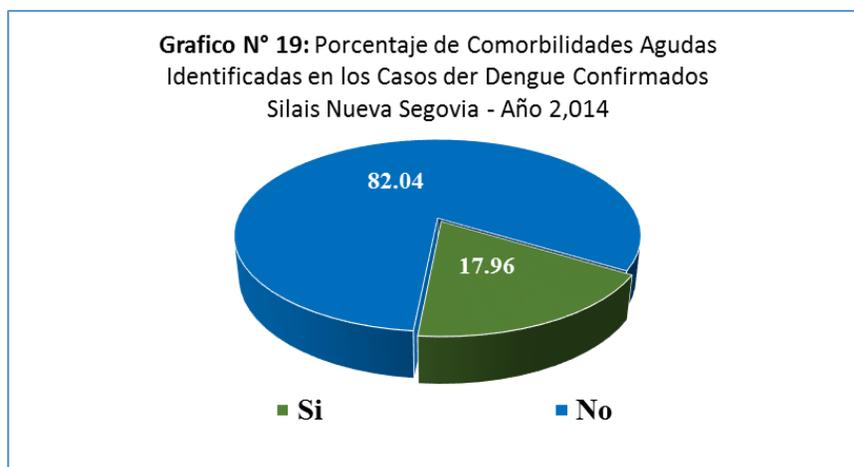
Fuente: Tabla N°16



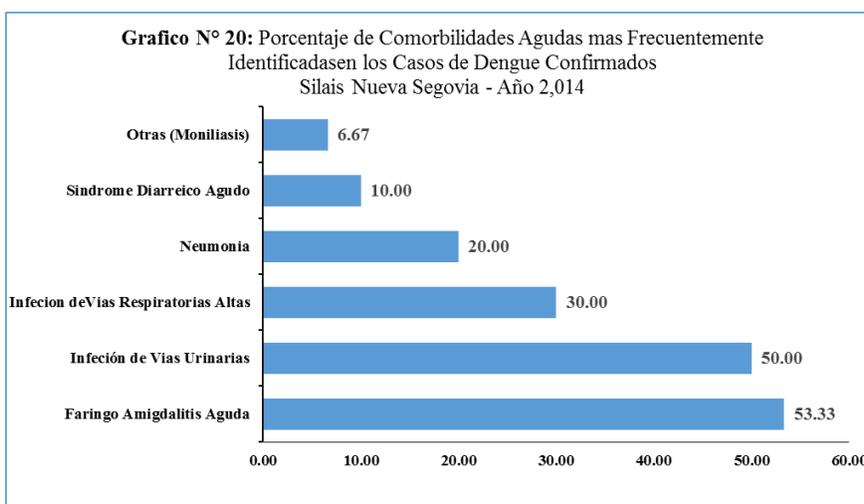
Fuente: Tabla N°17



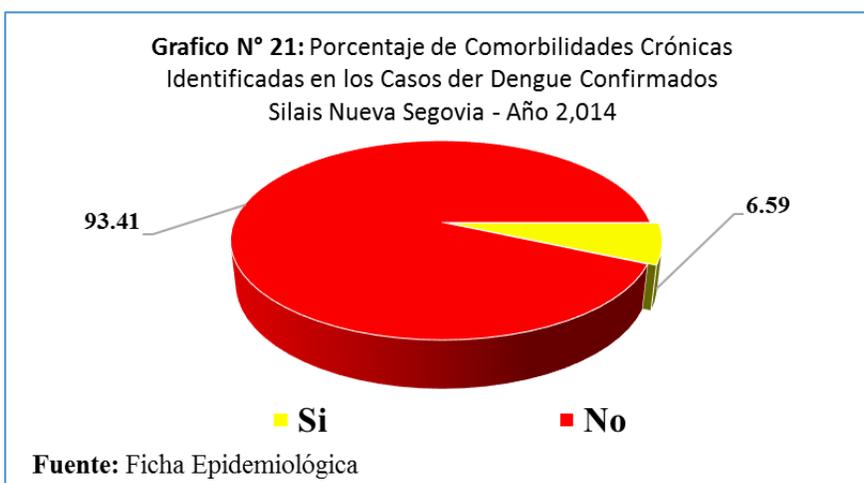
Fuente: Tabla N°18



Fuente: Tabla N°19

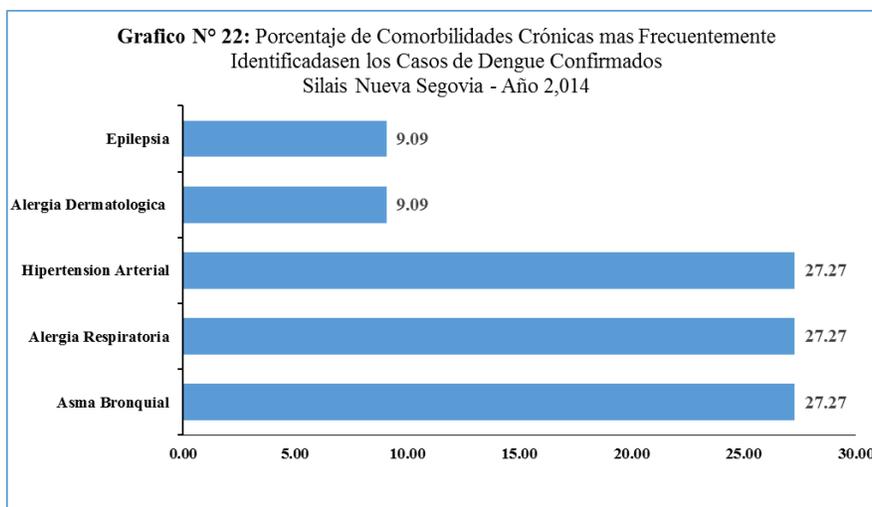


Fuente: Tabla N°20

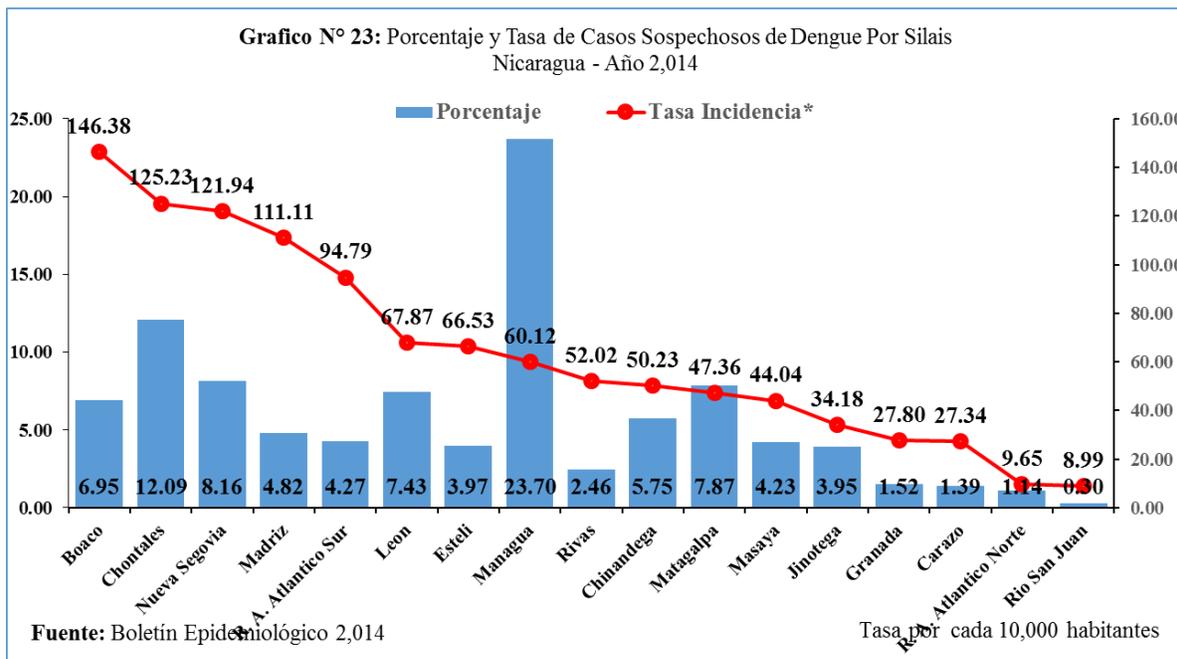


Fuente: Tabla N°21

Comportamiento clínico y epidemiológico de casos positivos de dengue reportados en el territorio del SILAIS de Nueva Segovia, en el periodo comprendido de enero a diciembre 2014.

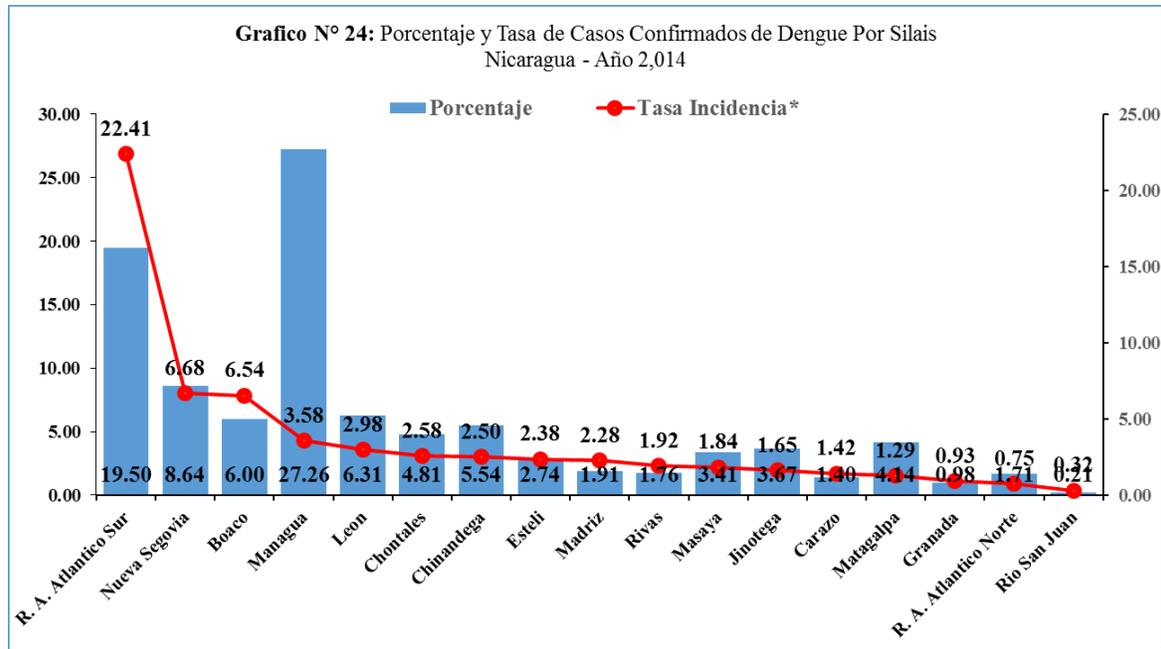


Fuente: Tabla N°22



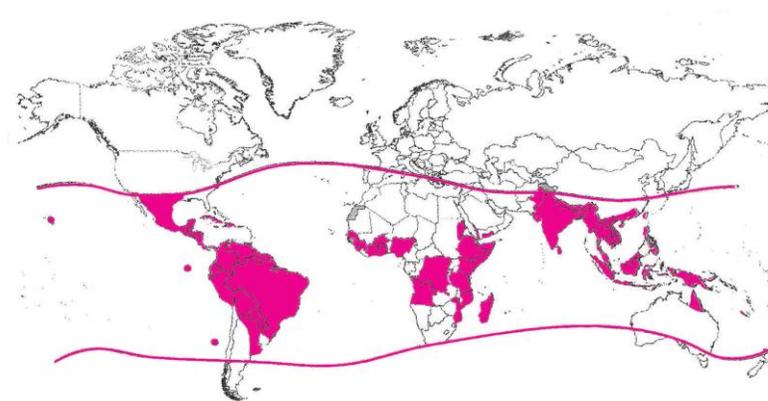
Fuente: Tabla N°23

Comportamiento clínico y epidemiológico de casos positivos de dengue reportados en el territorio del SILAIS de Nueva Segovia, en el periodo comprendido de enero a diciembre 2014.



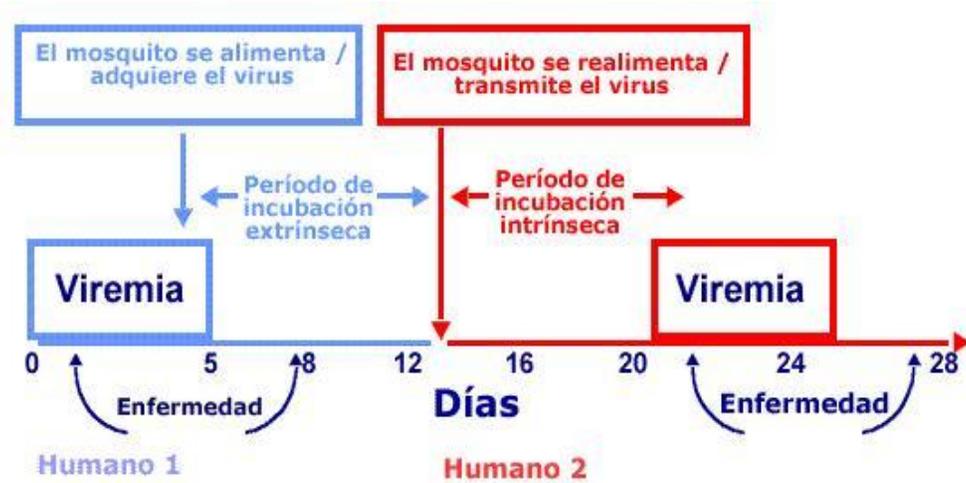
Fuente: Tabla N°24

Anexo I. Países/áreas en riesgo de transmisión del dengue, 2008.



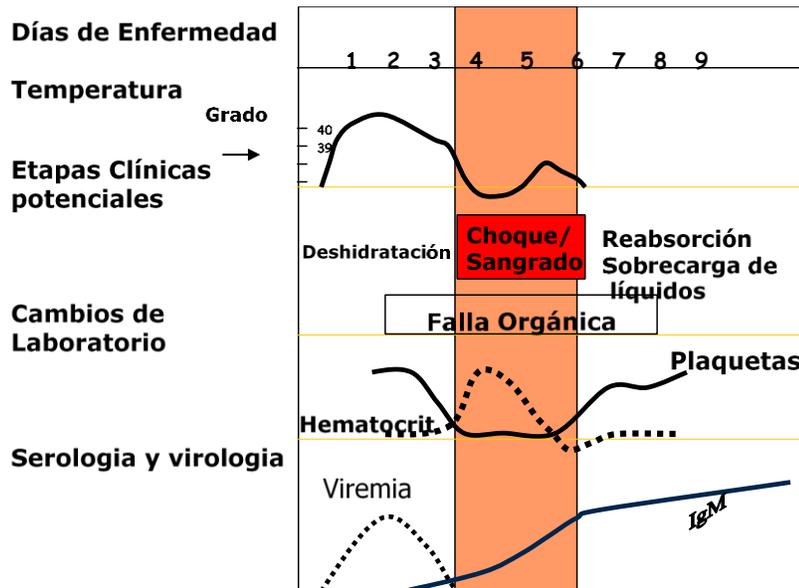
Fuente: OMS/OPS

Anexo N°2. Ciclo de vida del virus del dengue.



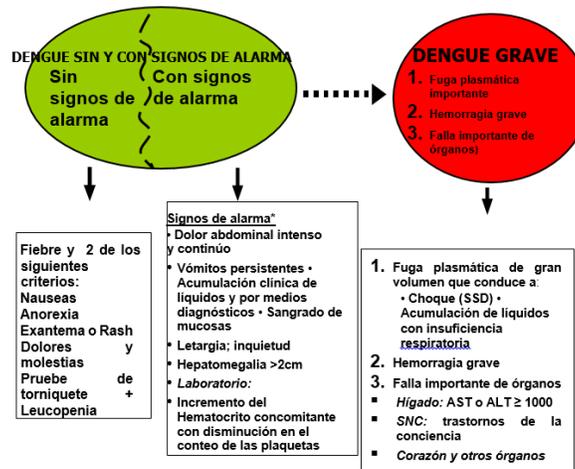
Fuente: Normativa N°72 Manejo clínico del dengue en adulto, MINSA, Nicaragua. 2011

Anexo N°3. Fases de la evolución clínica de la enfermedad del dengue.



Fuente: Normativa N°72 Manejo clínico del dengue en adulto, MINSA, Nicaragua. 2011.

Anexo N° 4. Clasificación clínica del dengue según el DENCO.



Fuente: Normativa N°72 Manejo clínico del dengue en adulto, MINSA, Nicaragua. 2011.

Anexo N°5. Mapa división política y geográfica del departamento de Nueva Segovia.



Fuente: Instituto Nicaragüense de Estudios Territoriales.

Anexo N°6. Ficha empleada por el Ministerio de Salud de Nicaragua para reportar de manera obligatoria los casos de síndromes febriles.



**Gobierno de Reconciliación
y Unidad Nacional**
¡¡ Pueblo, Presidente! ¡¡

REPUBLICA DE NICARAGUA
DIRECCION GENERAL VIGILANCIA PARA LA SALUD
FICHA EPIDEMIOLOGICA PARA SINDROMES FEBRILES

N° de Ficha _____

1. DATOS GENERALES

1.1 SILAIS: _____ 1.2 Municipio: _____ 1.3 Unidad de Salud: _____
 1.4 No. de Expediente: _____ 1.5 ID Laboratorio: _____ 1.6 Fecha: ____/____/____

2. DATOS PERSONALES:

2.1 Nombres y apellidos: _____
 2.2 Edad: ____/____/____ 2.3 Fecha de Nacimiento ____/____/____ 2.4 Sexo: F [] M [] 2.5 Ocupación: _____
 2.6 Nombre del padre y/o madre: _____
 2.7 Dirección _____
 2.8 Procedencia: Urbano _____ Rural _____ 2.9 Viajo en el último mes?: _____ Donde: _____
 2.10 Embarazada: _____ SG. Tiempo de embarazo: _____ meses 2.11 Enfermedad crónica: _____ a Asma _____ b. Alergia
 Respiratoria: _____ c. Alergia Dermatológica: _____ d. Diabetes: _____ e. Otra: _____ 2.12 Enfermedad aguda adicional: a. Neumonía _____
 b. Malaria _____ c. Infecc. Vías urinarias _____ d. Otra _____

3. DATOS DE LA VIVIENDA

3.1 Fuente de agua: a. Agua Potable permanente: SI [] NO: [] b. Puesto público: _____ c. Pozo: _____ d. Río: _____
 3.2 Presencia de animales en la casa: a. Perros: _____ b. Gatos: _____ c. Cerdos: _____ d. Ganado: _____ e. Ratonés: _____ f. Ratas: _____ f. Otros: _____

4. DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO.

4.1 Fecha de inicio de los síntomas ____/____/____ 4.2 Fecha de toma de muestra: ____/____/____
 Tanto Fecha de Inicio de síntomas y Fecha de toma muestra son **REQUERIDAS** para el envío de la muestra.
 Temperatura: _____ Presión Arterial: ____/____
 Marque: si = (S) no = (N) o desconocido: = (D)

4.3 Clasificación de Dengue:

Dengue sin signo de alarma	Dengue con signo de alarma	Dengue grave
Fiebre _____	Dolor abdominal _____	Pinzamiento de la presión _____
Cefalea _____	Vómitos persistente mas de 3 en 1 hora _____	Hipotensión _____
Mialgias _____	Hemorragias en mucosas _____	Shock _____
Artralgias _____	Letargia, irritabilidad _____	Distrés respiratorio _____
Dolor retro-orbital _____	Hepatomegalia _____	Falla de órganos _____
Náuseas, _____	Acumulación clínica líquidos (edemas) _____	
Rash _____		
Prueba torniquete + _____		

4.4 Si el enfermo no entra en la clasificación de dengue pensar en otras fiebres hemorrágicas como:

Leptospirosis	Hantavirus	Chikungunya
Fiebre _____	Fiebre _____	Fiebre _____
Cefalea intensa _____	Dificultad respiratoria _____	Artritis _____
Tos seca y distrés respiratorio _____	Hipotensión _____	Artralgias _____
Ictericia _____	Dolor abdominal intenso _____	Edema Peri articular _____
Oliguria _____	Dolor lumbar intenso _____	Manifestaciones cutáneas _____
Escalofrío _____	Oliguria _____	Mialgia _____
Dolor en pantorillas _____		Dolor de Espalda _____
Hematuria _____		Cefalea _____
Congestión de conjuntivas _____		Meningoencefalitis _____

4.5 Hospitalizado _____ Fecha de Ingreso ____/____/____ Fallecido: _____ Fecha de fallecido: ____/____/____
 4.6 Diagnostico presuntivo: _____

5. DATOS DE LABORATORIO

5.1 B. HEMATICA: Hematocrito: _____ Hemogl: _____ Plaquetas: _____ G/Blancos _____ LINF: _____ SEG: _____ Mono: _____
 5.2 Resultados Serológicos y Viroológicos de Dengue: ELISA: IgM _____ RT- PCR: _____ Serotipo Den. _____ AV _____ Resultado Final _____
 5.3 Resultados de Leptospira: _____ Técnica de Diagnóstico de Leptospira: _____
 5.4 Resultados de Hantavirus: _____ Técnica de Diagnóstico Hantavirus: _____
 5.5 Resultados Serológicos y Viroológicos de Chikungunya: ELISA: IgM _____ IgG _____ RT- PCR: _____ AV _____ Resultado Final _____
 5.6 Resultado de cinta urinaria para medir hematuria _____
 5.7 Diagnostico Final _____

Nombre y apellido de la persona que lleno la Ficha: _____
 Firma: _____

Fuente: Departamento de Vigilancia Epidemiológica del MINSA.