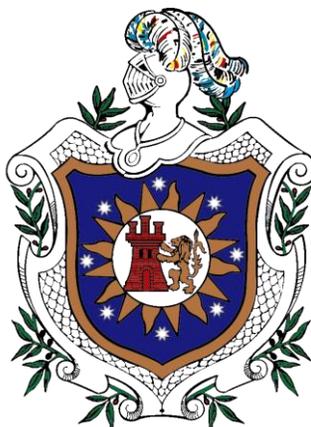


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN- LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

Centro de Investigación en Demográfica y Salud

**Tesis para optar al título de Máster en Ciencias con mención en
Epidemiología**



Engrosamiento de pared vesicular como factor predictivo de choque por dengue en pacientes pediátricos de la sala de infectología del HIMJR Managua, agosto 2005 a agosto 2012.

Autor: Ing. Douglas Javier Elizondo López
Ingeniero de Sistemas.

Tutores: Orlando Mayorga, MSc.

Vice decano de la Facultad de Medicina.
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
UNAN-León.

Ángel Balmaseda, Dr.
Director General
Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia.
Ministerio de Salud

Octubre 2013

Dedico mi trabajo de tesis principalmente a **Dios**, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional

.

A mi madre **Maribel López Barrios**, por ser el pilar más importante de mi vida y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional porque sin duda alguna ha sido mi ejemplo para lograr mis metas.

A mi tía **Elsa Videa López** quien quiero como a una madre, por compartir momentos significativos conmigo y por siempre estar dispuesta a escucharme y ayudarme en cualquier momento.

.

Douglas Javier Elizondo López

Agradecimiento

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis, para mí es un verdadero placer expresarles mis agradecimientos.

A **Dr. Eva Harris, Dr. Ángel Balmaseda y Dr. Lionel Gresh** por permitirme usar los datos del estudio hospitalario para desarrollar mi tesis.

Debo agradecer de manera especial y sincera a mis tutores **Dr. Ángel Balmaseda y Msc. Orlando Mayorga** por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección, su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador. Les agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al **Msc. Gamaliel Gutiérrez** su importante aporte y participación activa en el desarrollo de esta tesis. Debo destacar, por encima de todo, su disponibilidad y paciencia, su gran nivel de conocimiento redundaran benéficamente tanto a nivel científico como personal. No cabe duda que su participación ha enriquecido el trabajo realizado.

También quiero agradecer de manera especial a **Lic. Alicia Solís**, por su ayuda oportuna en la revisión de la redacción de mi tesis.

Engrosamiento de pared vesicular como factor predictivo de choque por dengue en pacientes pediátricos de la sala de infectología del HIMJR Managua, agosto 2005 a agosto 2012.

Resumen

Uno de los principales eventos fisiopatológicos que se desencadena durante una infección por Denv es la fuga plasmática, la cual normalmente sucede entre el 4to y 7mo día de la enfermedad. Predecir y evitar las complicaciones en esta enfermedad depende en gran medida de reconocer este momento (fuga plasmática). En esta investigación se analiza la asociación del engrosamiento de la pared vesicular mayor de 3mm con la aparición de choque en pacientes con dengue en el hospital "LA MASCOTA, y tiene como objetivo determinar el engrosamiento de la pared vesicular mayor de 3mm como factor predictivo temprano de choque por dengue en pacientes pediátricos.

El Tipo de estudio es Cohorte, la población estuvo conformada por un total de 483 pacientes con diagnóstico de dengue, ingresados desde Agosto del 2005 a Agosto del año 2012.

Se creó un modelo predictivo para choque en pacientes con dengue, basado en el puntaje de Brier (0.0676) este modelo mostró ser casi perfecto. El valor del área bajo la curva del análisis (ROC) fue 0.701 (IC 95% 0.616 – 0.786), lo que indica que este modelo puede ser útil para predicción.

El modelo propuesto sólo es para pacientes confirmados para dengue y no se ha probado en pacientes en quienes no se tenga la confirmación diagnóstica. Esta circunstancia orienta a la necesidad del uso de pruebas rápidas de dengue para la utilización óptima del modelo, incluso después de su validación.

El engrosamiento de la pared vesicular en los pacientes positivos para dengue puede ser un factor pronóstico para choque, pero la validación de este modelo es necesaria.

Acrónimos

- Denv:** Virus del Dengue.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- OPS:** Organización Panamericana de la Salud.
- DF:** Fiebre del Dengue.
- DHF:** Dengue Hemorrágico.
- DSS:** Síndrome de Shock por Dengue.
- GBWT (Gallbladder Wall Thickening):**
Engrosamiento de la pared vesicular.
- SE:** Semana Epidemiológica.
- CID:** Coagulación Intravascular Diseminada.
- CIRE:** Comité Institucional de Revisión Ética.
- TDR:** Tropical Diseases Research.
- ROC (Receiver Operating Characteristic):**
Característica de funcionamiento del receptor.

Contenido

| | |
|--|----|
| 1. Introducción | 7 |
| 2. Antecedentes..... | 9 |
| 3. Justificación..... | 13 |
| 4. Planteamiento de la hipótesis..... | 15 |
| 5. Objetivos..... | 16 |
| 5.1 General | 16 |
| 5.2 Específicos..... | 16 |
| 6. Marco teórico | 17 |
| 6.1 Epidemiología del dengue..... | 17 |
| 6.2 Generalidades de dengue..... | 18 |
| 6.3 Patogenia del Dengue..... | 19 |
| 6.4 Clasificación de severidad | 21 |
| 7. Metodología | 32 |
| 8. Análisis..... | 37 |
| 9. Consideraciones éticas | 41 |
| 10. Resultados | 42 |
| 10.1 Comportamiento del engrosamiento de la pared vesicular..... | 42 |
| 10.2 Características generales de la población..... | 43 |
| 10.3 Evento a estudio | 46 |
| 10.4 Análisis de riesgo..... | 47 |
| 10.5 Modelos predictivo | 48 |
| 11. Discusión..... | 49 |
| 12. Conclusiones..... | 53 |
| 13. Recomendaciones..... | 54 |
| 14. Bibliografías | 55 |
| 15. Anexos | 58 |

1. Introducción

El dengue, es una enfermedad viral aguda, causada por el virus (Denv), perteneciente a la familia Flaviviridae y es transmitido a través de un vector, el mosquito *Aedes aegypti*. Hasta el momento, se han identificado cuatro serotipos del virus; DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 (1). Según datos de OMS, se estima que anualmente ocurren 50 millones de infecciones por dengue y aproximadamente 2.5 millones de personas viven en países con dengue endémico (2).

En Nicaragua, el dengue continúa siendo un problema de salud pública, durante el año 2009, se produjo la más grande epidemia desde 1998. Solamente, en el hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, se ingresaron un total de 2,108 pacientes sospechosos de dengue.

La infección por Denv, puede ir desde los casos asintomáticos hasta las manifestaciones severas y es debido a esta dinámica que muchas veces se dificulta su manejo y desenlace. Uno de los principales eventos fisiopatológicos que se desencadena durante una infección por Denv, es la fuga plasmática, la cual normalmente sucede entre el 4to y 7mo día de la enfermedad (3). Predecir y evitar las complicaciones en esta enfermedad depende en gran medida de reconocer este momento (fuga plasmática). Estudios previos han mostrado que el engrosamiento o edema de la pared vesicular es uno de las primeras manifestaciones de fuga que se producen durante el dengue y que está asociado a la aparición o desarrollo del dengue hemorrágico o el síndrome de choque por dengue. En el año 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), publicaron las normas revisadas con una nueva clasificación de severidad en los pacientes con dengue (dengue sin o con signos de alarma y dengue severo) (4).

Aún no existen estudios que demuestren si el edema o engrosamiento de la pared vesicular está asociado a los casos de dengue severo. En esta investigación, se analizó la asociación del engrosamiento de la pared vesicular mayor de 3mm con la aparición de choque en pacientes con dengue en un hospital pediátrico de referencia nacional en la capital de Nicaragua. Se determinó, que el engrosamiento

de la pared vesicular puede ser una herramienta predictiva para severidad en los pacientes que sufren de esta enfermedad, proporcionando a los médicos tratantes una herramienta más para el oportuno manejo de los pacientes con dengue.

.

2. Antecedentes

En un estudio prospectivo realizado por Melani W. Setiawan et al., se describe la relación entre la gravedad clínica de dengue hemorrágico (DH) y los hallazgos ecográficos. El estudio comprendió 73 casos clasificados como leve (grados I - II) y 75 como grave (grados III - IV). La ecografía en el grupo leve reveló derrame pleural 30%, ascitis 34%, engrosamiento de la pared vesicular 32%, hepatomegalia 49%, esplenomegalia 16%, y ampliación de páncreas 14%. En el grupo grave, derrame pleural, ascitis y engrosamiento de la pared vesicular se encontraron en 95%, pararenal y las colecciones perirrenales fluidos en 77%, hepática y subcapsular esplénico acumulaciones de líquido en 9%, pericárdico derrame en 8%, hepatomegalia en 56%, esplenomegalia en 16% y ampliación de la glándula pancreática en 44%. El ultrasonido puede ser útil para predicción temprana de la gravedad de Dengue hemorrágico en niños. En este estudio se especifica que el Engrosamiento de la pared vesicular (gbwt) superior a 3 mm se encontró en 2/3 de todos los pacientes, pero sólo en un 32% del grupo leve en comparación con el 95% del grupo grave. El valor medio de gbwt en los casos leves ($2,38 \text{ mm} \pm 1,54 \text{ mm}$) difería significativamente del valor medio de gbwt en los casos severo ($5,12 \text{ mm} \pm 1,52 \text{ mm}$) ($P < 0,01$). Una significativa asociación entre gbwt, gravedad y peor pronóstico de dengue hemorrágico fue evidente en este estudio ($P < 0,01$) (5).

Setiawan MW. et al., realizaron un estudio en el que se menciona que el diagnóstico precoz y el tratamiento del dengue hemorrágico, sin duda pueden mejorar las diversas complicaciones de la enfermedad, tales como la hemorragia, hipovolemia y shock. Examen de diagnóstico que puede detectar rápidamente el daño endotelial y facilitar el tratamiento inmediato no está disponible y la prueba serológica necesita sueros pareados con un intervalo de al menos 7 días. El Ultrasonido como una modalidad de diagnóstico debe realizarse sin demora, no sólo para diferenciar los casos graves de DHF de los leves, sino para el reconocimiento de los casos atípicos (6).

Wu KL et al., realizaron un estudio para evaluar los hallazgos ecográficos precoces en la fiebre hemorrágica del dengue con 86 pacientes y encontraron que el presunto diagnóstico de DF puede ser confirmado por serología la detección del virus o anticuerpos antivirales, pero los resultados se obtienen a menudo demasiado tarde

para ser de beneficio clínico. Por lo tanto, herramientas de diagnóstico adicional para su uso en la evaluación de pacientes con sospecha de DF se están buscando. Aunque no es específico, los hallazgos ecográficos en DF se obtienen más rápidamente que los resultados de los pruebas serológicas. Los hallazgos ecográficos precoces de DF rara vez se han reportado en la literatura (7).

Wu, Keng-Lian. et al., encontraron que los hallazgos ecográficos del DF fueron pared vesicular engrosada, ascitis, esplenomegalia, y derrame pleural, estos hallazgos se confirman en el estudio de Tai DI, et al. (7-8).

Setiawan MW et al., realizaron un estudio donde se trata de investigar si el engrosamiento de la pared vesicular (gbwt) medido por ecografía se puede utilizar en niños, como un criterio fiable para predecir la aparición de la fiebre del dengue hemorrágico grave y encontraron que existen diferentes hallazgos ecográficos entre colecistitis gangrenosa y el engrosamiento de la pared de la vesícula en el DF; este último, parece más uniforme que el de colecistitis gangrenosa. También, hay una significativa asociación entre el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y la gravedad de DF (9).

Halstead S.B., describe en su artículo “Dengue: Aspectos hemorrágicos”, que el engrosamiento de la pared vesicular, ascitis y derrame pleural, puede estar relacionado con la inflamación del hígado y el bazo inducido por el dengue virus. La formación de ascitis y efusión pleural, podría ser debido a un aumento de la permeabilidad vascular que se produce después de un aumento de los factores quimiotácticas liberadas por las células inflamatorias y daño endotelial causado por el virus del dengue (10).

En un área que experimenta una epidemia DF, cuando la ecografía muestra una pared vesicular engrosada, ascitis, esplenomegalia, y derrame pleural, en un paciente febril con trombocitopenia, DF debe ser considerado en el diagnóstico diferencial, hasta que se es refutado (7).

En el estudio de Anon Srikiatkhachorn, MD et al., se empleó el examen de ultrasonido de serie para delinear los lugares, los tiempos de pérdida de plasma y evaluar la utilidad de la ecografía en la detección de fugas de plasma en el dengue hemorrágico. Los exámenes diarios de ultrasonido del abdomen y rayos X de tórax

derecho, se realizaron en 158 casos sospechosos de dengue para detectar ascitis, engrosamiento de pared vesicular biliar y derrames pleurales, como conclusiones determinaron que los exámenes de ultrasonido detectaron extravasación de plasma en múltiples compartimentos corporales, el tiempo de desaparición de la fiebre. Signos ecográficos de pérdida de plasma fueron detectables ante los cambios en el hematocrito. La ecografía, es una herramienta útil para detectar plasma fuga en la infección por dengue (11).

En el estudio de VENKATA SAI et al., se determinó que la ecografía, es un complemento importante de la clínica y el laboratorio, para determinar el diagnóstico de dengue o fiebre hemorrágica del dengue. Además, demostraron que el ultrasonido, es útil para predecir la gravedad de la enfermedad.

El ultrasonido, se realizó en 128 pacientes (2-9 años) con sospecha clínica de fiebre del dengue. Las pruebas serológicas, se realizaron para confirmar el diagnóstico; 40 pacientes fueron serológicamente negativos para la fiebre del dengue y más tarde excluidos del estudio. De los 88 casos restantes serológicamente positivos, 32 pacientes fueron sometidos a ultrasonido en el segundo o tercer día y se repitió en el quinto y séptimo día de fiebre y en 56 pacientes la ecografía, se realizó sólo en el quinto y el séptimo día de la fiebre. De los 32 los pacientes que se sometieron al estudio en el segundo o tercer día de fiebre, todos mostraron la vesícula biliar y el engrosamiento de la pared pericolecística líquido, un 21% tuvo hepatomegalia, 6.25% esplenomegalia y derrame pleural derecho mínimo.

Seguimiento de ultrasonido en quinto y el séptimo día reveló ascitis en un 53%, derrame pleural izquierdo en el 22% y derrame pericardio en 28%. De los 56 pacientes que se sometieron al estudio entre el quinto y séptimo día de fiebre hubo engrosamiento en la pared de la vesícula biliar, el 21% tenía hepatomegalia, 7% esplenomegalia, el 96% tenían ascitis, el 87,5% tenía derrame pleural derecho, el 66% tienen derrame pleural izquierdo y el 28,5% tenía líquido pericárdico. Para concluir, en un epidemia de dengue, el ultrasonido con características de engrosamiento de la pared vesicular, derrame pleural y ascitis, deben favorecer el diagnóstico de la fiebre del dengue (12).

En los estudios de Setiawan et al., Lee MS et al., y Motla M et al., se describe que el engrosamiento de la pared vesicular por ecografía fue asociada significativamente con dengue grave; así como características de trombocitopenia y hematocrito / hemoconcentración elevada.

En niños con sospecha de dengue en Nicaragua, se demostró que el engrosamiento de la pared vesicular sirve clínicamente, como prueba de diagnóstico correspondiente e indicador pronóstico de dengue grave en poblaciones pediátricas. Engrosamiento de pared vesicular positiva, se define a menudo como más de 3 mm (5, 13-14) ; sin embargo, en lo que respecta al dengue pediátrico en el estudio de James A. Colbert, B.A., Aubree Gordon et al., encontraron más sensibilidad favorable y especificidad, usando los valores de 4 y 5 mm para diferenciar DHF / DSS. Aunque la mejor sensibilidad / especificidad, se obtuvieron en el día 5 y 6 después de la fecha inicio de síntomas de la enfermedad, el engrosamiento de la pared vesicular, también era prometedor como una prueba pronóstico para dengue grave en el día 3 o 4, o antes de la aparición de la fase crítica. Además, las diferencias significativas fueron encontradas en el engrosamiento de la pared vesicular, entre los pacientes de dengue y casos negativos DF, valores de corte de 4 y 5 mm se consideraron óptimos como indicadores diagnósticos y pronósticos DHF / DSS (3).

Por lo general, sólo una minoría de los pacientes con dengue hospitalizados en Nicaragua (25%) desarrollan manifestaciones de DHF / DSS. Sin embargo, es de vital importancia identificar los casos antes de desarrollar DHF / DSS, por ser una condición potencialmente fatal. En conclusión, la ecografía, puede ser útil como una herramienta de diagnóstico e indicador pronostico en pacientes pediátricos que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar con DHF / DSS (3).

3. Justificación.

A pesar que la infección del virus del dengue ha sido y sigue siendo estudiada por más de cuatro décadas, aún no se comprende por completo la fisiopatología del dengue. En la década de los setenta, la OMS/OPS, publicaron las primeras normas de tratamiento, clasificación y diagnóstico del dengue; las cuales, siguen vigentes en algunos países, principalmente en Asia; lo que conlleva a la publicación de estudios basados en esta clasificación tradicional (fiebre del dengue, dengue hemorrágico, síndrome de choque por dengue).

En el año 2009, la OMS/OPS, publicó sus nuevas normas sobre clasificación, tratamiento y diagnóstico de dengue; la cual, es implementada en varios países, principalmente del continente americano. En estas nuevas normas, el dengue se clasifica según su severidad en: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue severo. Esta última entidad (dengue severo), es todo aquel paciente que presenta una fuga de plasma que lo conlleve a dificultad respiratoria o choque, paciente con sangrado significativo o aquel paciente con daño severo a órganos, siendo el choque el evento de severidad más frecuente en los pacientes con dengue severo.

Predecir un evento severo en el dengue, se ha descrito previamente, pero usando la clasificación tradicional. Entre los factores que se han descrito, está el engrosamiento de la pared vesicular, la cual ha mostrado estar asociado a la presencia de dengue hemorrágico o síndrome de choque por dengue, debido a que el edema de la pared vesicular es una de las primeras manifestaciones de fuga que se observan en los pacientes con dengue. Dado, la reciente publicación de estas normas, las investigaciones de estas, son escasas. No existe un estudio aún que describa o demuestre la asociación del edema o engrosamiento de la pared vesicular con el dengue severo.

Es de gran importancia estudiar la asociación de estas manifestaciones con la finalidad de conocer si es posible predecir una condición de severidad, siendo el choque, el evento de severidad más común en los pacientes y de esta manera aportar una herramienta más al conocimiento y entendimiento de esta difícil

patología, que sea práctica y no invasiva para el médico tratante al momento de atender un caso de dengue.

4. Planteamiento de la hipótesis.

En la presente tesis, se plantea la siguiente pregunta: ¿Puede el engrosamiento de la pared vesicular, predecir la aparición de choque por dengue en pacientes pediátricos?

Para responder a esta pregunta se ha planteado la siguiente hipótesis:

Los pacientes pediátricos que presentan engrosamiento de la pared vesicular mayor de tres milímetros tienen más riesgo de desarrollar choque por dengue en comparación a los pacientes que presentan un grosor de la pared vesicular menor o igual de tres milímetros.

5. Objetivos

5.1 General

Determinar el engrosamiento de la pared vesicular mayor de 3mm, como factor predictivo temprano de choque por dengue en pacientes pediátricos.

5.2 Específicos

1. Describir a la población según su edad, sexo, estado nutricional, serotipo de dengue, respuesta inmune y severidad según engrosamiento de pared vesicular.
2. Describir el comportamiento de pacientes con engrosamiento de la pared vesicular según los días de enfermedad y presencia de choque por dengue.
3. Determinar el riesgo de presentar choque por dengue basado en la presencia de engrosamiento de la pared vesicular mayor de tres milímetros.
4. Establecer un modelo predictivo de choque en base a la presencia de engrosamiento de la pared vesicular mayor de tres milímetros.

6. Marco teórico

6.1 Epidemiología del dengue

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

Dengue en las Américas. La interrupción en la transmisión del dengue en muchas de las regiones de la Organización Mundial de la Salud, fue el resultado de campañas de erradicación del *Aedes Aegypti*, principalmente durante los años de 1960 y a inicios de los 1970. Sin embargo, las medidas de control y vigilancia no fueron sostenidas y hubo reinfecciones subsecuentes del mosquito, seguida por epidemias en el Caribe, Centro y Sur América (15). Desde entonces la fiebre del dengue, se ha expandido con epidemias cíclicas que ocurren cada 3 a 5 años. La mayor epidemia ocurrió en el año 2002 con más de 1 millón de casos reportados (16).

Desde el año 2001 al 2007, más de 30 países de América han notificados un total de 4,332,721 casos de dengue. El número de casos de dengue hemorrágico, en el mismo período fue de 106,037. El total de muertes por dengue fue de 1,299 con una tasa de fatalidad del 1.2% (16).

Dengue en Centroamérica y México. En el período del 2001 al 2007, un total de 545,049 casos de dengue fueron reportados, representando el 12.5% de casos en el continente americano. Se notificaron 35,746 casos de dengue hemorrágico y un total de 209 muertes durante el mismo período. Nicaragua tuvo 64 muertes (31%), seguido de Honduras con 52 (25%) y México con 29 (14%). Los serotipos DENV-1, -2 y -3 fueron los más reportados (16).

Dengue en Nicaragua año 2009. Hasta la semana epidemiológica (SE) 42, se registró un acumulado de 10,078 casos sospechosos de dengue, de los cuales 2,106 fueron confirmados por laboratorio; 57 casos de dengue hemorrágico y 8

defunciones por dengue. Actualmente, los virus circulantes, son el DEN-V 1, 2 y 3 con predominio del DEN-V 3. En la SE 42, cinco de los 17 departamentos se encuentran con tasas superiores a la nacional (18.84 x 100,000 habitantes), siendo éstos: RAAS, Boaco, Chontales, Managua, Masaya, y Río San Juan (17).

Dengue en Nicaragua año 2010. Hasta la SE 3, el Ministerio de Salud de Nicaragua, informó la ocurrencia de 1,388 casos sospechosos de dengue, lo que representa un aumento del 70% con relación al mismo período del año 2009. Se notificaron 21 casos sospechosos de dengue hemorrágico y se confirmaron 2 muertes por dengue, ambas correspondientes al SILAIS León. La tasa de letalidad fue del 9.5%. Los lugares afectados fueron: León, Managua y Carazo. Siendo el Departamento de León el lugar con mayor tasa de incidencia en el país (7.12 por 100,000 habitantes). Hasta la SE 3, se presentó la siguiente situación: se notificaron 281 casos sospechosos, de los cuales 41 casos se confirmaron por laboratorio (16).

6.2 Generalidades de dengue

Tradicionalmente, se definía al dengue cómo 2 entidades distintas; fiebre del dengue y fiebre hemorrágica del dengue, que cuando presentaba alteración hemodinámica se le llamaba Síndrome de choque por dengue. La **Fiebre del Dengue (FD)**, cómo un síndrome agudo febril benigno que se produce por varios virus transmitidos por artrópodos y caracterizado por fiebre bifásica, mialgias y/o artralgias, erupción cutánea, leucopenia y linfadenopatía (24-25). La **fiebre hemorrágica del Dengue (FHD)** es una enfermedad febril que se caracteriza por hemoconcentración, anomalías de la hemostasia, y en casos más graves, **por un síndrome de choque (SCD)** con pérdidas de proteínas (18).

Actualmente, la OMS, define al dengue como una sola entidad, quitando la diferencia entre fiebre del dengue y dengue hemorrágico. El dengue, es una enfermedad sistémica y dinámica, que presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves.

Existen al menos cuatro tipos antigénicos distintos del virus del dengue, todos ellos miembros de la familia *Flaviviridae* (19). Los serotipos conocidos son el 1, 2, 3 y 4. (20-21)

6.3 Patogenia del Dengue

En la aparición y particularidades de una epidemia de dengue clásico o dengue hemorrágico participan, en compleja interrelación, factores relacionados con el virus, con el hospedero y con el ambiente; la magnitud y eficiencia del vector no solo depende de los factores climáticos, sino de los socioeconómicos y culturales. Entre los factores del hospedero, se incluyen la expresión de la enfermedad, tanto en términos poblacionales e individuales, la inmunidad es lo más importante. La exposición previa a un serotipo de dengue heterólogo, predispone al hospedero de la forma grave de la enfermedad. Se considera que el riesgo relativo de presentar fiebre hemorrágica por dengue (FHD) es 100 veces mayor durante una infección secundaria que durante una primaria. Es por ello que la introducción de un nuevo serotipo del virus del dengue en poblaciones, que han sido expuestas a otros serotipos, determina epidemias de FHD, como sucedió en Cuba en 1981 con el virus 2 del dengue y en Nicaragua, en 1994 con el virus 3.

En la aparición FHD influye otros factores del hospedero, como: edad (mayor predisposición en el niño), etnia (es más frecuente en el blanco o europeos, que en descendientes africanos), predisposición genética, enfermedades crónicas, así como la presencia de otros anticuerpo, contra proteínas del virus, tanto de su envoltura (proteína E) como algunas no estructurales (NS 3, NS 5).

Además, pueden influir factores relacionados con el virus; podría ser la capacidad de una determinada cepa viral de replicarse en los fagocitos mono nucleares o de tener atributos antigénicos para optimizar inmunoamplificación, como antígeno de superficies o sitios para su fijación y entradas al leucocito. La evolución de los virus del dengue incluye la acumulación de mutaciones a través del tiempo, por lo que es posible que surjan nuevos serotipos con uno o más epítomos de neutralización crítica. Por otra parte, no son raras las infecciones doble en el ser humano y vectores con diferentes serotipos, por lo cual la recombinación molecular (además

del cambio mutacional), pudieran ser el mecanismo para el surgimiento del nuevo serotipo o variantes.

La célula blanca de los virus del dengue, es el monocito o fagocitos mono nucleares, en cuyo interior se produce la replicación viral. No obstante, a diferencias de otras fiebres hemorrágicas virales, en la fiebre hemorrágica por dengue (FHD), se produce un fenómeno inmuno patológico característico, que consiste en una mayor infección, medida o favorecida por anticuerpos, lo cual recibe el nombre de *inmunoamplificación*. Los anticuerpos no neutralizantes preexistentes facilitarán la penetración del nuevos virus en el fagocito mono nuclear, a través del receptor FC, con alta replicación viral, alta viremia y agresión del virus a muchas células del organismo.

La inmunopatología del FDH, se relaciona en gran medida con la respuesta de las células T y la liberación de interferon gamma (IFN-I), las cuales se inician a partir de la presentación del antígeno viral por parte de las células de la piel. La activación de estos linfocitos ocurren en pacientes con dengue clásicos y hemorrágico (en estos los niveles de activación son muy superiores). Las infecciones primarias por virus del dengue inducen linfocitos T citotóxicos de memoria (CD4 y CD8) específicos de serotipos, y también de reacción cruzada entre serotipos. En las infecciones secundarias se produce una activación muchas más intensa de linfocitos citotóxicos CD4 y CD8, y un número muy alto de monocitos infectados. La rápida liberación de citocinas y mediadores químicos producidos por la activación de células T y por la activación o lisis de los monocitos infectados por el virus, podría causar la extravasación de líquidos y las hemorragias que ocurren en la FHD. También, se activa el complemento, con la correspondiente producción de una anafilatoxinas (que contribuyen al síndrome de fuga capilar) y su acción final de lisis células.

Se han encontrado altas cifras séricas de factores de necrosis tumoral α (TNF- α) en los niños que presentaron todos los grados de gravedad del dengue hemorrágico, aunque las cifras más altas correspondieron a los pacientes con los grados III y IV durante los primeros 5 días de la enfermedad. Las concentraciones de interleucinas 6 (IL-6) también alcanzaron su máxima expresión entre el 3 y 5 día de la enfermedad. Los valores más altos de ambas citocinas, coincidieron en el tiempo y siempre se presentaron en el día del choque. Los de IL-6 fueron normales

el día anterior y al día siguiente del choque. En los adultos con FHD, los niveles de TNF, e IL-6 fueron moderadamente altos en comparación de los niños, pero esta situación se prolongó durante un mayor número de días. Se ha demostrado que el TNF-a es capaz de aumentar la permeabilidad vascular, pulmonar y participar en la interacción entre células inflamatorias y endoteliales, por lo cual, por lo menos alguna de las alteraciones clínicas y biológicas de la FHD pudieran explicarse por su acción. El TNF-a e IL-6, en concentraciones altas están presentes en el choque por dengue y pudieran ser sus mediadores.

Las hemorragias en el dengue, son un fenómeno multicausal: deapédesis, trombocitopenia, alteración en los mecanismos de la coagulación y otros. La trombocitopenia en la FHD, constituye el prototipo de un fenómeno hemorrágico con mediación inmunitaria, por relación a una infección viral. Utilizando la fluorescencia, se han encontrado inmunocomplejos de antígenos del dengue-inmunoglobulinas G en las plaquetas hasta en 48 % de las pacientes con FHD. La coagulación intravascular diseminada (CID) se ha descrito en el dengue hemorrágico, sin embargo, no fue frecuente durante la epidemia Cubana de 1981; se encontró en complicación del choque por dengue. En realidad, lo caracteriza fisiopatológicamente al dengue hemorrágico o fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y distingue a esta entidad del dengue clásico, en el aumento de la permeabilidad vascular, que también es la causa del choque por dengue (22).

6.4 Clasificación de severidad

Clasificación de severidad del dengue (Clasificación tradicional).

Según la OMS el dengue se puede clasificar en: fiebre del dengue (FD) y dengue hemorrágico (FHD) con sus cuatro grados de severidad, considerando los grados III y IV como síndrome de choque por dengue (SCD) (15).

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

- ❖ Dolor de cabeza.
- ❖ Dolor retro orbital.
- ❖ Mialgia.
- ❖ Artralgia.
- ❖ Rash.
- ❖ Manifestaciones hemorrágicas
- ❖ Leucopenia; y
- ❖ Soporte serológico; u
- ❖ Ocurrencia del caso en el mismo lugar y tiempo que otros casos confirmados de dengue.

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

1. Fiebre o historia de fiebre de 2 a 7 días de evolución, ocasionalmente bifásica.
2. Manifestaciones hemorrágicas, con la evidencia de al menos una de las siguientes:
 - a. Una prueba de torniquete positiva.
 - b. Presencia de petequias, equimosis o púrpura.
 - c. Sangrado de mucosas, tracto gastrointestinal u otro sitio.
3. Trombocitopenia (menor o igual a 100 000 células por mm³).
4. Evidencia de fuga plasmática debido a un incremento de la permeabilidad vascular, manifestada por al menos una de las siguientes:
 - a. Aumento en el hematocrito igual o mayor del 20% por encima del promedio para edad, sexo y población.
 - b. Una caída en el hematocrito igual o mayor al 20% de la línea de base posterior a tratamiento de reemplazo de volumen.
 - c. Signos de fuga plasmática tales como derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia.

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

- ❖ Pulso rápido y débil, y

- ❖ Estrechamiento o pinzamiento del pulso (<20mm Hg)

O manifestado por:

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

Grados de severidad del Dengue hemorrágico.

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

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

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

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

Grado IV: choque profundo con presión de pulso indetectable.

Nueva propuesta de clasificación de severidad del Dengue (2).

Se ha propuesto una **nueva clasificación de severidad**; Dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue severo.

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

- ❖ Vivir o haber viajado a un área endémica de dengue.
- ❖ Fiebre y la presencia de 2 ó más de los siguientes criterios:
 - ✓ Náuseas ó vómitos.
 - ✓ Rash.
 - ✓ Dolor o malestares.
 - ✓ Prueba de torniquete positivo.
 - ✓ Leucopenia
- ❖ Dengue confirmado por laboratorio.

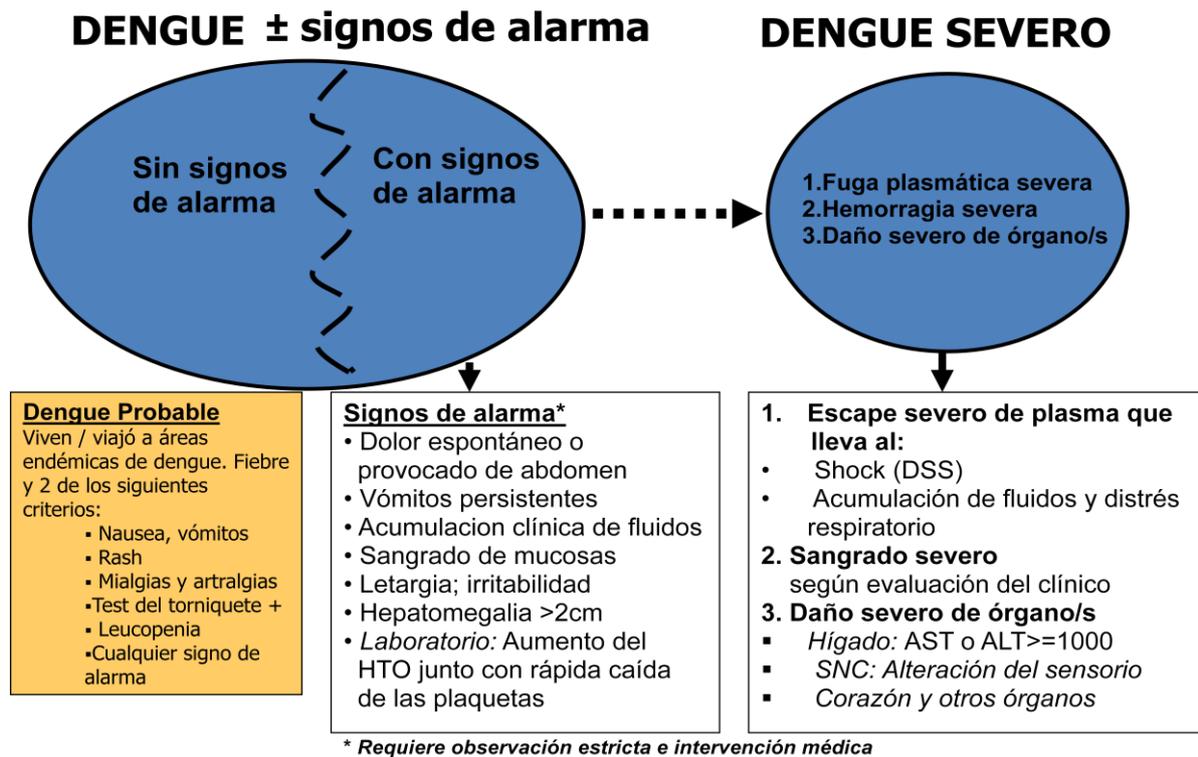
El **dengue con signos de alarma** corresponde a la definición de caso más la presencia de cualquiera de los siguientes signos de alarma:

- Dolor o sensibilidad abdominal.
- Vómitos persistentes.
- Acumulación clínica de líquido.
- Sangrado de mucosas.
- Letargia o irritabilidad.
- Hepatomegalia mayor de 2 cm.
- Laboratorio: incremento del hematocrito concurrente con el rápido descenso de las plaquetas.

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

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

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



Fases del dengue.

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

Manifestaciones hemorrágicas leves como petequias y sangrado de mucosas (nariz o encías) pueden ser vistas en esta fase. También, pueden ocurrir hemorragias masivas vaginales (en mujeres en edades fértil) y sangrado gastrointestinal, pero no son muy comunes. El hígado con frecuencia está aumentado de tamaño y sensible.

Las alteraciones iniciales en la biometría hemática completa, se presentan por un progresivo descenso de los leucocitos, lo que debe alertar al clínico a una alta probabilidad de dengue.

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

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

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

Aquellos pacientes que mejoran después de la defervescencia, se dice que tienen dengue no severo. Algunos pacientes progresan a la fase crítica de fuga plasmática

sin la defervescencia, y en estos pacientes, los cambios en la biometría hemática completa deben de ser usados para guiar el inicio de la fase crítica y la de la fuga plasmática.

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

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

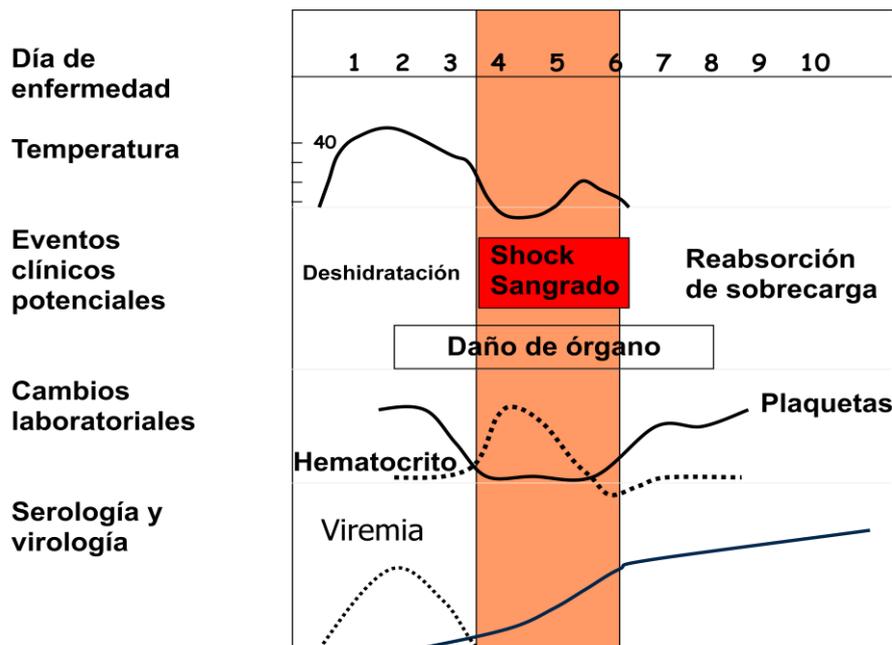
El hematocrito, se estabiliza o puede estar un poco bajo de lo normal debido al efecto de dilución por la reabsorción de flúidos. El conteo de leucocitos, usualmente comienza a incrementarse inmediatamente después de la defervescencia, pero la recuperación del conteo plaquetario ocurre posteriormente,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

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

Tabla1: Fases del dengue

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

Figura 2. Curso de la enfermedad del dengue*.



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

*Adaptado de WCL Yip, 1980 por Hung NT, Lum LCS, Tan LH.

Dengue severo. La clasificación del dengue severo está definida por la presencia de uno o más de los siguientes criterios: fuga de plasma (que conlleva a choque o que produce dificultad respiratoria), sangrado severo y/o daño/falla importante de órganos. A medida que la permeabilidad vascular progresa, la hipovolemia empeora y produce choque. Normalmente, esto se produce entre 4to y 5to día (rango de 3er

a 7mo día) de la enfermedad y es precedido por signos de alarma. Durante la etapa inicial del choque, mecanismos compensatorios que mantienen normal el valor de la presión arterial sistólica, también producen taquicardia y vasoconstricción periférica lo que reduce la perfusión a nivel de piel, resultando de esta manera la presencia de frialdad distal y retraso en el llenado capilar. Durante esta etapa solamente la presión diastólica tiende a subir (acercándose más al valor de la sistólica) y la presión del pulso se estrecha a medida que aumenta la resistencia vascular periférica. Los pacientes con choque a medida permanecen conscientes y lúcidos. La inexperiencia del clínico puede medir una presión sistólica normal y mal juzgar el estado crítico del paciente. Finalmente hay una descompensación y ambas presiones (sistólica y diastólica) desaparecen de manera abrupta. El choque hipotensivo prolongado y la hipoxia pueden conllevar a una falla multiorgánica y a un curso clínico extremadamente difícil.

Se considera que un paciente tiene choque, si la presión de pulso (ejemplo: la diferencia de presión entre la sistólica y diastólica) es menor o igual a 20mm Hg en niños o si tiene signos de mala perfusión capilar (frialdad distal, retraso del llenado capilar o pulso rápido). La hipotensión usualmente, está asociada con el choque prolongado, el cual a menudo está complicado por un mayor sangrado (hemorragia).

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

Manifestaciones poco comunes, incluyendo falla hepática aguda y encefalopatía, pueden estar presente, aún en la ausencia de fuga plasmática severa o choque. Cardiomiopatía y encefalitis también han sido reportadas en algunos casos con dengue. Sin embargo, la mayoría de las muertes en los pacientes con dengue ocurren con choque profundo, particularmente si la situación es complicada por sobrecarga de líquidos intravenosos.

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

- ❖ Evidencia de fuga plasmática:
 - ✓ Un alto o progresivo aumento del hematocrito.
 - ✓ Derrame pleural o ascitis.
 - ✓ Compromiso circulatorio o choque (taquicardia, extremidades frías y sudorosas, llenado capilar mayor de 3 segundos, pulso débil o indetectable, pinzamiento o presión arterial irrecuperable).
- ❖ Hemorragia significativa.
- ❖ Alteración de la conciencia (letargia, inquietud, coma, convulsiones).
- ❖ Manifestaciones gastrointestinales severas (vómito persistente, dolor abdominal en incremento o intenso, ictericia).
- ❖ Falla orgánica severa (falla hepática aguda, falla renal aguda, encefalopatía o encefalitis u otra inusual manifestación, cardiomiopatía).

Tabla 2: Abordaje hemodinámico. Proceso continuo de cambios hemodinámicos (18).

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

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

7. Metodología

Diseño o tipo de estudio: Cohorte Prospectiva.

Población, lugar y período de estudio: La población de estudio estuvo conformada por un total de 483 pacientes con diagnóstico de dengue ingresados al estudio desde Agosto del 2005 a Agosto del año 2012.

El estudio se llevó a cabo en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. Este hospital está ubicado en el barrio La Fuente, en la ciudad de Managua, capital de Nicaragua. Es un hospital escuela de referencia nacional, tiene con un total de 246 camas censables. Entre las diferentes especialidades que ofrece, cuenta con el servicio de Infectología, el cual tiene un área de hospitalizaciones, con un total de 30 camas y un área de consulta externa. Dicho servicio es atendido por dos médicos pediatras infectólogos y un pediatra con experiencia en el manejo clínico del dengue.

Criterios de inclusión:

- Niños entre 6 meses de vida a 14 años.
- Dengue confirmado por laboratorio ya sea a través de PCR en tiempo real, aislamiento viral y/o serología de sueros pareados.
- Pacientes ingresados con estudios ultrasonográficos previo al evento de choque

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos pacientes que no se tienen datos de ultrasonido previo al choque.

Factor de exposición / no exposición: se consideró como factor de exposición a los pacientes con grosor de la pared vesicular (mayor de 3mm) (5, 13-14) y como no exposición a los pacientes que no presentaron engrosamiento de la pared vesicular (menor o igual de 3mm).

Evento a estudio y tiempo de seguimiento del evento: para esta investigación se consideró como evento de estudio aquellos pacientes que presentaron choque por dengue. Así mismo se estudió el momento o día de la enfermedad en que apareció el choque por dengue en la población estudiada. El tiempo de seguimiento para observar la presencia del choque por dengue fue por un máximo de 10 días, debido a que el choque por dengue es un evento agudo. Aquellos casos en el cual el choque apareció después de los 10 días de la enfermedad no fue considerado como choque por dengue y por lo tanto para fines del estudio estos casos fueron considerados como pacientes con ausencia del evento.

Fuente y procesamiento de la información. La información fue de tipo secundaria, obtenida mediante los registros del Estudio Hospitalario prospectivo de clasificación, manejo y diagnóstico de casos de dengue en Nicaragua.

Estudio Hospitalario prospectivo de clasificación, manejo y diagnóstico de casos de dengue en Nicaragua: desde el año 2005 se lleva a cabo en el hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera un estudio sobre dengue. En dicho estudio se recopila información clínica, manejo y tratamiento de los pacientes con cuadro clínico de dengue. Es invitado a participar todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso de dengue entre las edades de 6 meses y los 14 años con un peso no menor de 8 kg. Una vez que al paciente y al tutor se le explica el estudio y acepta participar se le pide al tutor legal del paciente firmar un consentimiento informado y se solicita también un asentimiento verbal a los niños mayores de 5 años y un asentimiento escrito a los niños mayores de 12 años. Una vez cumplidos los requisitos de enrolamiento se inicia el proceso de recolección de información del paciente. Cada paciente ingresado al estudio es historiado y examinado exhaustivamente por un médico pediatra Infectólogo durante el tiempo que permanece hospitalizado o en su cita en la consulta externa en caso de manejo ambulatorio. Toda la información recolectada (datos generales, historia clínica, evolución diaria del paciente, datos de laboratorio y resumen de alta) es supervisada por un segundo médico pediatra y luego monitoreada por un oficial de control de calidad. Luego el expediente es llevado a digitación, donde es ingresado a una base de datos de Access, a través de doble entrada de datos y posteriormente se hace un check de las bases de datos para corregir probables errores de digitación. A todo

paciente del estudio se le toman al menos 3 muestras de sangre es su etapa aguda (primeros 6 días de la enfermedad) y una muestra en la etapa de convalecencia (14 días después del inicio de la enfermedad). A través de estas muestras, se realiza el diagnóstico del dengue ya sea por uno de los siguientes métodos: aislamiento viral, PCR en tiempo real para dengue, serología (sueros pareados). La detección de la respuesta inmune se realiza, a través de la titulación de anticuerpos de la muestra aguda y convaleciente. La clasificación de severidad de los pacientes, se hace a través de un algoritmo basado de manera estricta en los criterios de severidad de OMS. Para cada paciente el algoritmo genera la clasificación tradicional (fiebre del dengue, dengue hemorrágico, síndrome de shock por dengue) y la nueva propuesta de clasificación (dengue sin datos de alarma, dengue con datos de alarma y dengue severo).

Valoración por ultrasonido: todo paciente ingresado en el estudio clínico se le realizó estudios de ecografía abdominal al menos por tres días seguidos o según la condición de severidad del paciente. Previo a realizar la ecografía abdominal, se solicitó que el paciente se encuentre en ayuna y con la vejiga llena para poder determinar presencia de líquido intraabdominal. Se colocó al paciente en posición supina en la camilla y se procedió a interrogar acerca de los días de fiebre, dolor en región abdominal y otros síntomas relacionados con el dengue. Posterior al interrogatorio se realizó la ecografía o ultrasonido con un equipo marca Mindray, utilizando una sonda convexa de 3MHz y ocasionalmente una sonda de 7MHz para valorar el grosor de la pared vesicular y otras anomalías de la pared abdominal. Durante el procedimiento, se revisaron todos los órganos de la cavidad abdominal, cavidad pleural y pericardio. Para valorar la presencia de derrame pleural se solicitó al paciente que se sentará en la camilla.

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

- Aislamiento del virus del dengue.
- Detección de ARN del virus del dengue a través de PCR en tiempo real.

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

Para considerar a un paciente positivo para dengue, se debió obtener el resultado de cada una de las pruebas, si al menos en una de ellas era positivo entonces se consideró como caso positivo para dengue. Un caso negativo fue aquel en donde cada una de las pruebas dio resultado negativo. Un caso indeterminado fue aquel en donde el resultado por aislamiento viral y detección de ARN del virus del dengue a través del PCR en tiempo real dio como resultado negativo, pero no se pudo obtener una muestra en la fase de convalecencia de la enfermedad para realizar pruebas de serología en sueros pareados.

Diagrama 1. Diagrama de confirmación de caso Dengue.



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

Listado de variables:

1. Sexo
2. Edad
3. Enfermedad crónica
4. Respuesta inmune
5. Protocolo de manejo
6. Serotipo del virus del dengue
7. Obesidad
8. Engrosamiento de la pared vesicular
9. Clasificación tradicional de severidad de OMS
10. Clasificación revisada de severidad de OMS
11. Choque

8. Análisis

Los resultados se reportaron comparando 2 grupos; los pacientes con engrosamiento de la pared vesicular y los pacientes sin engrosamiento previo a la aparición de choque. Las variables de tipo categóricas fueron expresadas a través de frecuencias relativas y absolutas. Las variables numéricas, se describieron a través de medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico).

Asociación estadística. El primer paso fue comparar las variables entre los grupos de estudios para establecer la presencia de diferencias significativas entre los grupos. En el caso de las variables categóricas esta diferencia se determinó a través de la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher (cuando uno de los valores esperados en los sujetos era menor de 10). En el caso de las variables numéricas la diferencia significativa se estableció a través de la prueba de t de student cuando la distribución de la variable en ambos grupo de estudio fue normal, o con la prueba U de Mann-Whitney cuando la distribución de la variable numérica en al menos uno de los grupos era no normal.

Análisis de riesgo. El riesgo de presentar choque basado en el engrosamiento de la pared vesicular, se estimó a través del riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% y su valor de p. La determinación del riesgo relativo, se hizo tanto a través de un análisis bivariado y multivariado, utilizando un modelo lineal generalizado (GLM por sus siglas en inglés) para ajustar las variables confusoras. Se consideró que una variable fuera confusora, si cumplía los siguientes 4 criterios:

1. La variable confusora estaba asociada al choque por dengue (RR diferente de 1)
2. La variable confusora estaba asociada al engrosamiento de la pared vesicular (RR diferente de 1)
3. Una diferencia del 10% ó más entre el RR crudo y el RR ajustado por la variable confusora.
4. La variable confusora no era un paso intermedio entre el engrosamiento de la pared vesicular y el choque por dengue.

Modelo predictivo: las variables que resultaron asociadas de manera cruda a choque (evento en estudio) se introdujeron en un modelo de riesgo multivariado GLM con pasos hacia atrás. El modelo predictivo, se hizo a través de los valores de los **coeficientes** de las variables y se creó una calculadora predictiva en base a la siguiente fórmula:

$$\ln \frac{P_i}{1 - P_i} = \text{constante del modelo} \pm \text{coeficiente } x_{1i} \pm \text{coeficiente } x_{2i}$$

En donde i representa a cada paciente, x_1 y x_2 representan a las variables indicadoras tomando en cuenta sus valores respectivos. La evaluación del modelo predictivo se hizo a través de 2 indicadores. El puntaje de Brier (Brier's score), el cual si obtiene un valor de cero se considera perfecto y un valor de 0.25 ó más, se considera como pésimo, es decir, entre más se acerque su valor a cero el modelo es más perfecto. El segundo indicador para evaluar el modelo predictivo fue el valor del área bajo la curva (ABC) a través de un análisis de curvas ROC (características operador receptor por sus siglas en inglés), en donde un valor del ABC entre 0.5 – 0.7 indican baja exactitud, valores entre 0.7 – 0.9 indican que el modelo puede ser útiles para ciertos propósitos, y valores mayores de 0.9 indican alta exactitud.

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

Diagrama 2. Diagrama del diseño metodológico

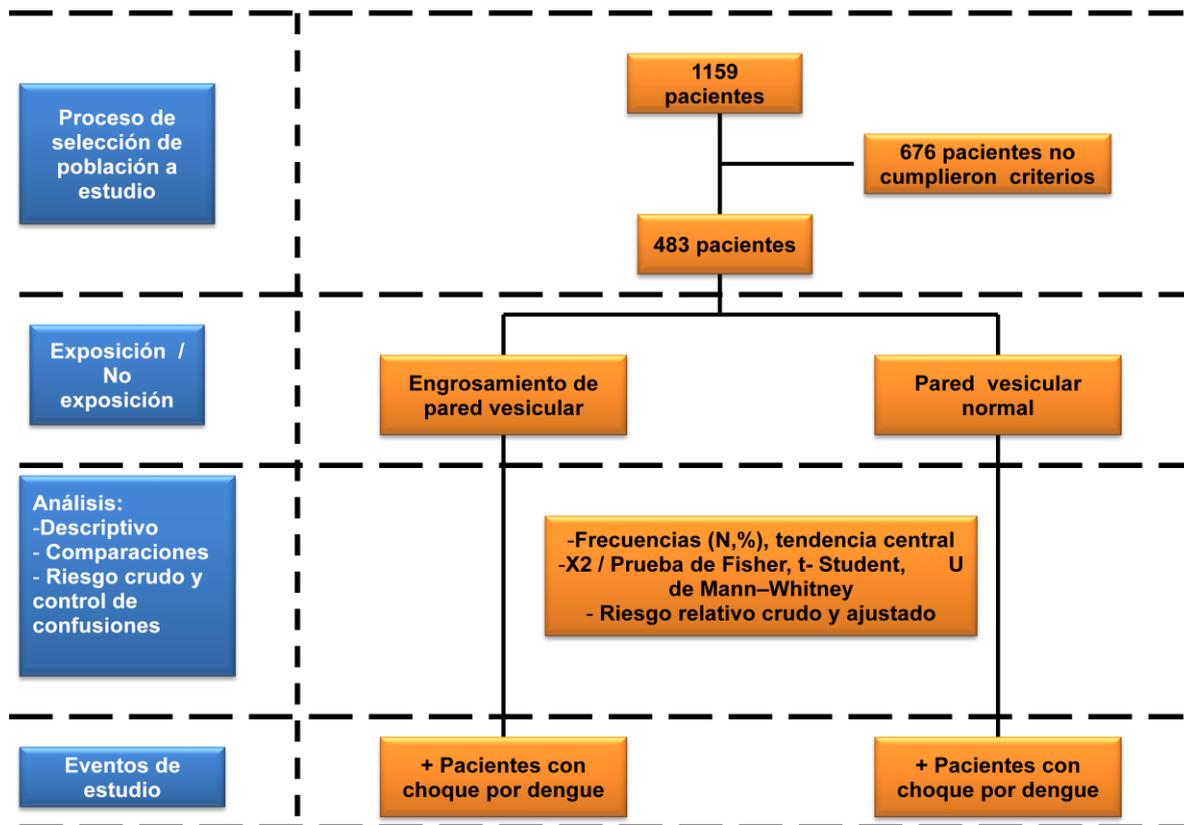


Tabla 3. Operacionalización de variables

| Variable | Concepto | Indicador | Escala/categoría |
|--|---|---------------|---------------------------------------|
| Sexo | Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer | Base de datos | Masculino Femenino |
| Edad | Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio | Base de datos | Numérica continua |
| Enfermedad crónica | Presencia de patología crónica de base en el paciente | Base de datos | Si No |
| Obesidad | Acumulación anormal o excesiva de grasa perjudicial para la salud determinado a través del índice de masa corporal (IMC) igual o mayor 25 | Base de datos | Si No |
| Protocolo de manejo | Edición de guías de dengue usadas como protocolo de atención y manejo en el paciente sospechoso de dengue | Base de datos | Guías 2005 Guías 2009 |
| Respuesta inmune | Valores de títulos de anticuerpo que indican si es la infección por dengue ocurre por primera o segunda vez. | Base de datos | Primaria Secundaria |
| Serotipo de virus del dengue | Tipo de serotipo encontrado en pruebas de laboratorio de cada paciente | Base de datos | Denv-1 Denv-2 Denv-3 Denv-4 |
| Grosor de pared vesicular | Engrosamiento de la pared vesicular mayor de 3mm antes del desarrollo de choque por dengue | Base de datos | Numérica continua > 3 mm ≤ 3 mm |
| Clasificación tradicional de severidad según OMS | Grados de severidad basado en la los criterios de OMS según el cuadro clínico y datos de laboratorio del paciente en el transcurso de la enfermedad | Base de datos | Dengue clásico Dengue hemorrágico |
| Nueva clasificación propuesta de severidad | Grado de severidad basados en criterios propuesto por OMS según las manifestaciones clínicas y de laboratorio del paciente en el transcurso de la enfermedad. | Base de datos | Sin alarma Con alarma Severo |
| Choque | Presencia de choque hipotensivo o choque inicial por dengue en los primeros 7 días de la enfermedad. | Base de datos | Si No |

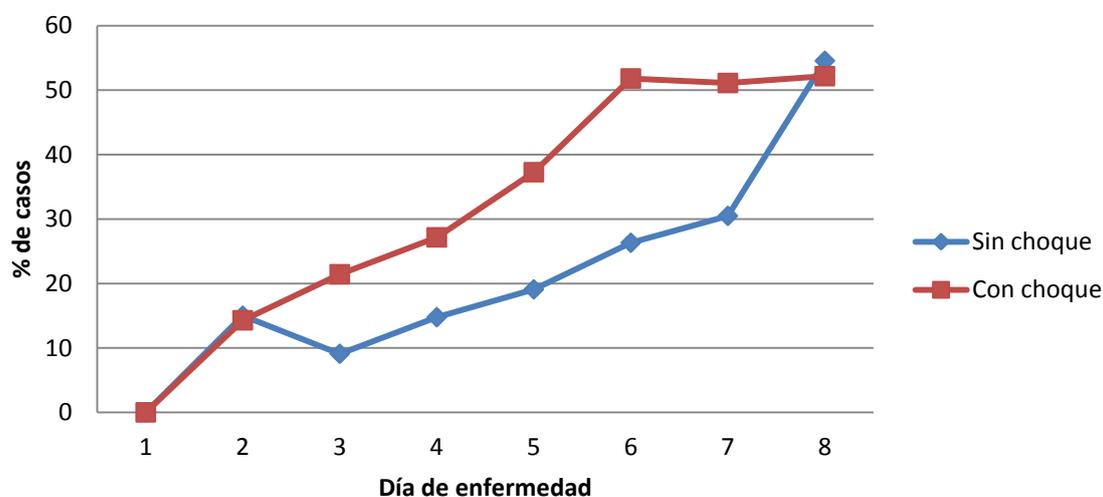
9. Consideraciones éticas

La presente tesis es parte del estudio hospitalario prospectivo de la clasificación y manejo de casos de Dengue en Nicaragua, el cual está aprobado por el Comité Institucional de Revisión Ética (CIRE) del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia del Ministerio de Salud de Nicaragua, registrado con el código # NIC-MINSA/CNDR CIRE-09/03/07-008.ver8. El investigador principal del estudio es la Dra. Eva Harris, PhD, profesora asociada de la escuela de salud pública de la universidad de Berkeley en California, Estados Unidos de América y el coordinador del estudio es el Dr. Ángel Balmaseda, PhD, quién es el director del departamento de virología del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR) del Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSA). El estudio hospitalario prospectivo ha sido financiado por Tropical Diseases Research de la Organización Mundial de la Salud (TDR/OMS). En todo momento se respetó la confidencialidad de los pacientes. La finalidad de esta tesis fue exclusivamente docente y académico y nunca con fines de lucro.

10. Resultados

10.1 Comportamiento del engrosamiento de la pared vesicular. Se estudió el comportamiento de pacientes con engrosamiento de pared vesicular durante la evolución de la enfermedad y el desarrollo de choque por dengue. Se observó la proporción de pacientes con engrosamiento de la pared vesicular durante los dos primeros días de la enfermedad fue igual tanto en los pacientes que desarrollaron choque como en aquellos que no lo hicieron. Fue a partir del tercer día de la enfermedad que se observó una mayor proporción (aproximadamente el doble de casos) de pacientes con engrosamiento de pared vesicular que desarrollaron choque en comparación con la proporción de pacientes que también presentaron engrosamiento de la pared vesicular pero que no desarrollaron choque. Esta diferencia de proporciones alcanzó su pico máximo en el 6to día de la enfermedad (Figura 1).

Figura 3. Pacientes con dengue con engrosamiento de pared vesicular por día de enfermedad según presencia de choque. HIMJR. 2005 - 2012



10.2 Características generales de la población. Un total de 483 pacientes positivos para dengue a través de pruebas de laboratorio fueron estudiados, los cuales se dividieron en 2 grupos: los que no presentaron engrosamiento de la pared vesicular (376, 77.8%) y aquellos que presentaron un grosor de la pared vesicular mayor de 3mm (107, 22.2%). En cuanto a la edad, no se observó una diferencia significativa ($p= 0.199$) entre ambos grupos, siendo el valor de la mediana de edad de 8.1 años (RI 5.1 – 10.9 años) en los pacientes que no presentaron engrosamiento de la pared vesicular y de 8.8 años (RI 5.4 – 11.7 años) en los pacientes que presentaron engrosamiento de la pared vesicular.

La distribución sexo fue igual en ambos grupos de estudio ($p= 0.050$). La obesidad fue baja para ambos grupos y tampoco se encontró diferencia significativas ($p= 0.444$). La presencia de alguna enfermedad crónica en ambos grupos fue similar ($p= 0.684$), siendo del 20.5 % (77) en el grupo de pacientes que no presentó engrosamiento de la pared vesicular en comparación del grupo que presentó engrosamiento de la pared vesicular que fue del 18.7 % (20). La proporción de pacientes que presentaron engrosamiento de pared vesicular que fueron manejados con los protocolos de atención de las guías 2009 es menor 29 % (31) en comparación a los pacientes que no presentaron engrosamiento de la pared vesicular que fueron entendidos con el mismo protocolo 59% (222).

En cuanto a la respuesta inmune secundaria se observó que fue más frecuente en el grupo de paciente que presentó engrosamiento de la pared vesicular con el 66.4% (71) en comparación del 41.8 % (157) de los paciente que no presentaron engrosamiento de la pared vesicular, siendo esto una deferencia significativa ($p= 0.000$). Se observó que el serotipo más frecuente fue el DENV-3, 54.9 % (265) siendo más frecuentes en los pacientes que no presentaron engrosamiento de la pared vesicular con un 61.4 % (231) en comparación al 31.9 % (34) que presentaron engrosamiento de la pared vesicular, pero el serotipo DENV-2, fue más frecuente en los pacientes que presentaron engrosamiento de la pared vesicular 48.6 % (52) en comparación con los pacientes que no presentaron engrosamiento de pared vesicular 13 % (49). El DENV-1 fue el serotipo infrecuentes en ambos grupos de estudios, estas diferencia entre los serotipos son significativas ($p= 0.000$). En cuanto a la severidad, según la clasificación tradicional de la OMS para pacientes con dengue, se encontró que para ambos grupos predominaron los casos con dengue

clásico (FD) (77.2%), pero se observó que en los pacientes que presentaron engrosamiento de la pared vesicular los casos de fiebre hemorrágica del dengue (FHD) y síndrome de choque por dengue (SCD) fueron más frecuente ($p= 0.000$) que en los pacientes que presentaron sin engrosamiento de la pared vesicular. La nueva clasificación revisada de dengue de la OMS mostró que la mayor parte de los pacientes fueron clasificados como dengue con datos de alarma en ambos grupos (73.3%). Según esta nueva clasificación los casos con dengue severo fueron más frecuentes en los pacientes con engrosamiento de la pared vesicular (33.6%) en comparación a los pacientes con dengue severo pero sin engrosamiento de la pared vesicular (14.1%), siendo esta diferencia significativa ($p=0.000$) (Tabla 4).

Tabla 4. Características generales de pacientes con dengue, Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2005 – 2012.

| Características Generales | Todos los positivos Total = 483 | Sin engrosamiento de pared vesicular Total = 376 | Con engrosamiento de pared vesicular Total = 107 | Valor de p ^a |
|--|------------------------------------|---|---|-------------------------|
| Sexo | | | | |
| Femenino N (%) | 235 (48.6) | 174 (46.3) | 61 (57.0) | 0.050 |
| Edad en años (mediana, RI) ^b | 8.2 (5.1 – 11.0) | 8.1 (5.1 – 10.9) | 8.8 (5.4 – 11.7) | 0.199 |
| Enfermedad crónica N (%) | 97 (20.1) | 77 (20.5) | 20 (18.7) | 0.684 |
| Obesidad N (%) | 47 (9.7) | 37(9.8) | 10(9.3) | 0.444 |
| Serotipo | | | | 0.000 ^c |
| Denv1 N (%) | 27 (5.6) | 22 (5.9) | 5 (4.7) | |
| Denv2 N (%) | 101 (20.9) | 49 (13.0) | 52 (48.6) | |
| Denv3 N (%) | 265 (54.9) | 231 (61.4) | 34 (31.9) | |
| Respuesta inmune secundaria N (%) | 228 (47.2) | 157 (41.8) | 71 (66.4) | 0.000 |
| Clasificación tradicional ^d | | | | 0.000 ^c |
| FD N (%) | 373 (77.2) | 324 (86.2) | 49 (45.8) | |
| FHD N (%) | 99 (20.5) | 50 (13.3) | 49 (45.8) | |
| SCD N (%) | 11 (2.3) | 2 (0.5) | 9 (8.4) | |
| Clasificación revisada ^d | | | | 0.000 ^c |
| Sin alarma N (%) | 40 (8.3) | 37 (9.8) | 3 (2.8) | |
| Con alarma N (%) | 354 (73.3) | 286 (76.1) | 68 (63.6) | |
| Severo N (%) | 89 (18.4) | 53 (14.1) | 36 (33.6) | |
| Protocolo de manejo | | | | 0.000 |
| Guías 2005 N (%) | 230 (47.6) | 154 (41.0) | 76 (71.0) | |
| Guías 2009 N (%) | 253 (52.4) | 222 (59.0) | 31 (29.0) | |

^a Valor de p de prueba de chi cuadrado al comparar pacientes sin engrosamiento de pared vs pacientes con engrosamiento de pared celular.

^b Edad se expresa en años. RI = Rango intercuartílico. Se expresa el valor de p de Prueba U de Mann-Whitney.

^c Valor de p de prueba exacta de Fisher.

^d Clasificación de severidad de la OMS para los pacientes con dengue al alta del paciente.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

10.3 Evento a estudio

La presencia de choque, choque hipotensivo y choque compensado en los pacientes estudiados fue baja: 7.5 % (36 casos), 4.1% (20 casos) y 3.9% (19 casos), respectivamente. Se observó que en los pacientes que presentaron engrosamiento de la pared vesicular la aparición o desarrollo de choque fue mayor 14 % (15) en comparación a los pacientes que no presentaron engrosamiento de la pared vesicular 5.6 % (21), siendo esta diferencia significativa ($p= 0.006$). Lo mismo se encontró con el desarrollo de choque hipotensivo, que se observó más frecuente en los paciente que presentaron engrosamiento de la pared vesicular (10.3 % (11) vs 2.4 % (9)), siendo estas diferencias significativas ($p= 0.001$). En la aparición de choque compensado o choque inicial no se encontró diferencia significativa ($p= 0.670$) (Tabla 5).

Tabla 5. Presencia de choque según el engrosamiento de pared vesicular en pacientes con dengue. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. 2005 – 2012.

| Eventos presentados | Todos los positivos Total = 483 | Sin engrosamiento de pared vesicular Total = 376 | Con engrosamiento de pared vesicular Total = 107 | Valor de p Prueba de Fisher |
|---------------------|------------------------------------|---|---|-----------------------------|
| Choque compensado | 19 (3.9) | 14 (3.7) | 5 (4.7) | 0.585 |
| Choque hipotensivo | 20 (4.1) | 9 (2.4) | 11 (10.3) | 0.001 |
| Choque | 36 (7.5) | 21 (5.6) | 15 (14.0) | 0.006 |

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

10.4 Análisis de riesgo

Un análisis crudo o bivariado de los factores tales como; Sexo, edad, obesidad, enfermedad crónica, serotipo y respuesta inmune, los cuales no mostraron una asociación de riesgo para el desarrollo del choque en este estudio. Únicamente el engrosamiento de pared vesicular mostró asociación de riesgo para el desarrollo del choque (RR crudo 2.51 IC95% 1.340 – 4.700). El análisis multivariado mostró que los factores asociados de riesgo para el desarrollo del choque fueron el serotipo (DENV-2, RR ajustado 2.91 IC95% 1.127 – 7.510) y el engrosamiento de la pared vesicular (RR ajustado 3.2 IC95% 1.739 – 24.090), ajustado por las variables del modelo, a los protocolos de tratamiento y manejo de pacientes con dengue y al día de realización de ultrasonido. Este mismo análisis multivariado mostro que los factores sexo, edad, obesidad, enfermedad crónica y respuesta inmune no estuvieron asociados al riesgo para desarrollar choque (Tabla 6).

Tabla 6: Análisis de riesgo crudo y ajustado a choque por dengue.

| Factores | RR crudo | IC 95% | RR ajustado ^a | IC 95% |
|---|-------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Sexo femenino | 1.33 | 0.700 – 2.512 | 1.30 | 0.608 – 2.758 |
| Edad | 1.03 | 0.943 – 1.131 | 0.96 | 0.840 – 1.093 |
| Obesidad | 0.63 | 0.152 – 2.587 | 0.82 | 0.195 – 3.420 |
| Enfermedad crónica | 0.96 | 0.433 – 2.128 | 1.14 | 0.415 – 3.11 |
| Serotipo (Denv2) | 1.88 | 0.969 – 3.641 | 2.91 | 1.127 – 7.510 |
| Respuesta inmune secundaria | 1.59 | 0.801 – 3.150 | 1.25 | 0.538 – 2.901 |
| Engrosamiento de pared vesicular | 2.51 | 1.340 – 4.700 | 3.20 | 1.739 – 24.090 |

^a Ajustado a las variables del modelo, a los protocolos de tratamiento y manejo de pacientes con dengue y al día de realización de ultrasonido.

Fuente: base de datos de estudio clínico de dengue.

10.5 Modelos predictivo

El modelo predictivo para choque en pacientes con dengue se creó usando las variables o factores que se encontraron asociados de manera cruda (engrosamiento de pared vesicular) y las variables de ajustes (protocolos de tratamientos y manejo de pacientes con dengue al día que se realizó ultrasonido). Se utilizó un modelo lineal generalizado con pasos hacia atrás para generar los coeficientes y la constante del modelo. Las variables que integraron el modelo fueron; engrosamiento de la pared vesicular y día de realización de ultrasonido, eliminando la variable protocolos de tratamientos y manejo de pacientes con dengue

$$\ln \frac{P_i}{1 - P_i} = -1.22 + 1.29x_1i - 0.55x_2i$$

Para cada paciente i , x_1 a x_2 son variables indicadores tomando sus valores respectivos, en donde x_1 representa la presencia o ausencia de engrosamiento de pared vesicular y x_2 representa el día de realización de ultrasonido. Basado en el puntaje de Brier (0.0676) este modelo mostró ser casi perfecto. El valor del área bajo la curva del análisis de curva ROC fue 0.701 (IC 95% 0.616 – 0.786), lo que indica que este modelo puede ser útil para predicción (Tabla 7).

Tabla 7. Variables de modelo predictivo. Con pasos hacia atrás. Se incluyeron en el modelo engrosamiento de pared vesicular, el día de realización de ultrasonido y serotipo.

| Factores predictivos | Coeficiente | IC 95% | Valor de p |
|-----------------------------------|-------------|-----------------|------------|
| Engrosamiento de pared vesicular | 1.29 | 0.587 a 2.001 | 0.000 |
| Día de realización de ultrasonido | -0.55 | -0.743 a -0.165 | 0.002 |
| Constante | -1.22 | -2.254 a -0.179 | 0.021 |

| Valores predictivos de modelo | | | |
|-------------------------------|----------------|----------|----------------|
| Modelo | Score de Brier | Area ROC | IC95% Area ROC |
| | 0.0676 | 0.701 | 0.616 – 0.786 |

11. Discusión

Principales hallazgos: Un total de 483 pacientes en edad pediátrica positivos para dengue confirmados por laboratorio fueron estudiados en un hospital capitalino de referencia nacional. Factores tales como: edad, sexo, enfermedad crónica coexistente, obesidad, serotipo del virus del dengue, respuesta inmune secundaria y un grosor de la pared vesicular mayor de 3mm fueron analizados, resultando el engrosamiento de la pared vesicular (RR 3.20) y el denv-2 (RR 2.91) como factores predictivos ajustados al desarrollo de choque por dengue. El modelo predictivo de choque mostró un puntaje de Brier de 0.0676 y un valor del area bajo la curva del análisis de curvas ROC de 0.701, indicando que este modelo puede ser útil para predecir choque por dengue.

El engrosamiento de la pared vesicular como un factor predictivo de choque en los pacientes con dengue es un reflejo de la evolución natural de la enfermedad. Se conoce que a partir del tercer día de la enfermedad, posterior a la aparición de la fiebre, puede ocurrir una fuga plasmática en los pacientes infectados por dengue (3). Este líquido que se fuga del espacio intravascular hacia terceros espacios se evidencia a través de diversas manifestaciones clínicas tales como: aumento en el valor del hematocrito, ascitis, derrame pleural, edema en piel (párpados, cara, hidrocele, miembros inferiores) y por supuesto el edema de la pared vesicular que se reporta como un engrosamiento de la misma, e incluso ciertos autores la han llamado colecistitis alitiásica (23). El engrosamiento de la pared vesicular es una de las primeras manifestaciones de extravasación de plasma incluso antes que los cambios en el hematocrito (11) y por esta razón su valor predictivo para choque en los pacientes que sufren de esta enfermedad. Cuanto mayor sea la cantidad de líquido que se escape del espacio intravascular, mayor será la probabilidad de choque, así mismo, mayor será la evidencia de engrosamiento de la pared vesicular. Esta investigación muestra que en aquellos pacientes que desarrollan choque, la proporción de casos con engrosamiento de la pared vesicular fue mayor en comparación a la proporción de pacientes con engrosamiento de la pared vesicular que no desarrollaron choque, y que esta diferencia se acentúa a partir del tercer día de la enfermedad.

Otros factores de riesgos o presentes en el paciente, que sufre una infección por dengue, también puede predecir el desarrollo de choque. En las primeras investigaciones sobre factores de riesgo asociados complicaciones en el dengue (dengue hemorrágico), se consideraba que la respuesta inmune secundaria era el principal factor de riesgo asociado (21) (24-25), pero hoy en día se conoce que la severidad en el dengue es un modelo multicausal, donde intervienen factores propios del virus, factores del huésped y factores epidemiológicos.

Cada uno de estos factores debe ser considerado para predecir severidad, pero ninguno de ellos debe ser considerado como elementos aislados, sino como parte de un conjunto (modelo multicausal)(26-27)

Esta investigación mostró a través de un análisis multivariado que la edad y el sexo no son factores asociados a severidad pero se debe de considerar que esta investigación involucra únicamente a una población en edad pediátrica (menores de 15 años) y no compara con una población adulta, lo que puede limitar encontrar una diferencia entre edad y severidad. La obesidad es otro factor que se ha descrito como riesgo para el desarrollo de un evento severo (28). A pesar que esta investigación mostró que no estaba asociado, es muy probable que esto se deba a la poca cantidad de pacientes obesos dentro del estudio. Dentro de las enfermedades crónicas asociadas a severidad, la presencia de asma se ha descrito como riesgo. Esta tesis muestra que la presencia de enfermedades crónicas no fue un factor asociado a choque, aunque no se estudió en detalle la presencia de asma bronquial. El dengue-2 se conoce como un factor asociado a dengue hemorrágico, y aunque aún hay pocos estudios mostrando la asociación de los serotipos del dengue a eventos específicos como choque, se conoce que no es solamente la presencia del dengue-2 per sé, sino la secuencia de infección de serotipos (respuesta inmune secundaria) la que contribuye al desarrollo de un evento severo. Este estudio muestra a través de un análisis multivariado que el dengue-2 fue un factor de riesgo, ajustado a la respuesta inmune secundaria y otras condiciones.

Otro factor o condición que puede influir en el desarrollo de choque es también el tipo de manejo o tratamiento utilizado en los pacientes en las unidades de salud. Las guías del 2009 proporcionan un protocolo de tratamiento que involucra más el uso de terapia intravenosa en comparación con las guías previas (guías del 2005),

las cuales usaban más la terapia de rehidratación oral. El uso de terapia intravenosa podría influenciar el desarrollo o no de choque en los pacientes con dengue, ya que al reponer el líquido que se escapa del espacio intravascular se disminuye la probabilidad de choque (29) y por esta razón fue considerado como una variable de ajuste en el modelo multivariado y en el modelo predictivo para choque.

El tiempo fue otra circunstancia que se tomó en consideración para realizar un modelo predictivo de choque por dengue en pacientes pediátricos. Debido a que el dengue es una enfermedad muy dinámica y la presencia de edema de la pared vesicular puede ocurrir incluso desde el primer día de la enfermedad, se tomó en cuenta el día de realización del ultrasonido abdominal en el modelo predictivo. Una condición ideal es que se realizara ultrasonido a todo paciente en el primer día de la enfermedad antes del inicio de la fase crítica del dengue, que es cuando normalmente se presenta el choque, pero investigaciones recientes han mostrado que el choque por dengue incluso puede ocurrir en los primeros días de la enfermedad. Sumado a lo anterior descrito, este estudio fue realizado en una unidad hospitalaria de referencia nacional, donde la mayoría de los pacientes acuden a partir del tercer o cuarto día de la enfermedad.

Esta dinámica que caracteriza al dengue también exige un modelo para predecir choque que también sea dinámico en cuanto al tiempo de evolución y que se ajuste a la realidad del día de ingreso o atención de los pacientes en las unidades de salud.

Limitantes de la investigación: Este es el primer estudio a nivel nacional que analiza el grosor de la pared vesicular como un factor predictivo de choque y que además propone un modelo probabilístico dinámico, tomando en cuenta el día de realización de ultrasonido y los diversos factores que pueden influenciar en la aparición del choque por dengue. El modelo predictivo propuesto en esta investigación tiene un valor ABC de 0.701 indicando que puede ser útil para predicción, en cambio el puntaje de Brier (Brier's score) indica que el modelo es casi perfecto. Una de las limitantes de la investigación es que no se contaba aún con la cantidad suficiente de pacientes para validar el modelo creado, sino que se realizará en un segundo momento. Así mismo, el modelo propuesto sólo es para pacientes confirmados para dengue y no se ha probado en pacientes en quienes no se tenga la confirmación diagnóstica. Esta circunstancia orienta a la necesidad del uso de pruebas rápidas de dengue para la utilización óptima del modelo, incluso después de su validación.

12. Conclusiones

1. Los pacientes que desarrollaron choque tuvieron una mayor proporción de casos con engrosamiento de pared vesicular en comparación a los pacientes que no desarrollaron choque por dengue, siendo esta diferencia mayor en el sexto día de la enfermedad.
2. No se observó diferencia en cuanto a la edad, el sexo, el estado nutricional y la presencia de enfermedades entre los pacientes con engrosamiento de la pared vesicular y los pacientes sin engrosamiento de la pared.
3. La infección por dengue-2 y la respuesta inmune secundaria fueron más frecuentes en los pacientes con engrosamiento de la pared vesicular que en los pacientes sin engrosamiento. Así mismo, los pacientes con engrosamiento de la pared vesicular tuvieron más casos severos según la clasificación tradicional y revisada de la OMS para pacientes con dengue.
4. Los pacientes con infección por dengue-2 y con engrosamiento de la pared vesicular mayor de 3mm tuvieron mayor probabilidad de desarrollar choque, independientemente de la edad, el sexo, el estado nutricional (obesidad), presencia de enfermedad crónica y la respuesta inmune.
5. El engrosamiento de la pared vesicular en los pacientes positivos para dengue puede ser un factor pronóstico para choque, pero la validación de este modelo es necesaria.

13. Recomendaciones

- Implementación del modelo predictivo en el Hospital Infantil de referencia nacional Manuel de Jesús Rivera con la finalidad de validarlo a través de la calculadora predictiva, ya sea de manera prospectiva o retrospectiva en pacientes sospechosos y positivos para dengue.
- A las autoridades sanitarias recomendamos considerar este hallazgo como un signo de alarma y su probable inclusión en las normas nacionales de dengue.
- Realizar ultrasonidos como examen de rutina en pacientes sospechosos de dengue, en aquellas unidades de salud que presenten las condiciones adecuadas.

14. Bibliografías

1. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007 Nov 10;370(9599):1644-52.
2. Salud OMdl. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Bolivia 2009; Nueva Edición.
3. Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, Silva S, Silva J, Rocha C, et al. Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep;26(9):850-2.
4. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health*. 2006 Aug;11(8):1238-55.
5. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol*. 1998 Jan;28(1):1-4.
6. Setiawan MW, Samsi TK, Pool TN, Sugianto D, Wulur H. Early diagnosis of atypical dengue hemorrhagic fever. *Ultrasound*. 1995(6):135-49.
7. Wu KL, Changchien CS, Kuo CH, Chiu KW, Lu SN, Kuo CM, et al. Early abdominal sonographic findings in patients with dengue fever. *J Clin Ultrasound*. 2004 Oct;32(8):386-8.
8. DI T, CH K, CK L. Abdominal ultrasonographic features in dengue fever. *Gastroenterol J Taiwan* 1990;7:182 1990.
9. Setiawan MW, Samsi TK, Pool TN, Sugianto D, Wulur H. Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: an ultrasonographic study. *J Clin Ultrasound*. 1995 Jul-Aug;23(6):357-62.
10. Halstead SB. Dengue: hematologic aspects. *Semin Hematol*. 1982 Apr;19(2):116-31.
11. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanarooj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Apr;26(4):283-90; discussion 91-2.
12. Venkata Sai PM, Dev B, Krishnan R. Role of ultrasound in dengue fever. *Br J Radiol*. 2005 May;78(929):416-8.
13. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, Chen TP. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006 Apr;39(2):121-9.

14. Motla M, Manaktala S, Gupta V, Aggarwal M, Bhoi SK, Aggarwal P, et al. Sonographic evidence of ascites, pleura-pericardial effusion and gallbladder wall edema for dengue fever. *Prehosp Disaster Med.* 2011 Oct;26(5):335-41.
15. WHO. Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention, and control. Geneva: World Health Organization 1997. 1997.
16. PHO. Actualización Regional Dengue: Programa Regional de Dengu. Consultado el 07 de junio del 2010, de <http://newpahoorg/hq>. 04/02/2010.
17. PHO. Actualización Regional Dengue: Programa Regional de Dengue. Consultado el 07 de junio del 2010, de <http://newpahoorg/hq>. 17/11/2009.
18. Feigin RD, Cherry JD. Dengue y fiebre hemorrágica del Dengue. *Tratado de Infecciones en Pediatría.* Segunda ed. Interamericana McGraw-Hill. 1992:1410-20.
19. Halstead SB. Dengue/fiebre hemorrágica dengue. In: Interamericana M-H, editor *Tratado de Pediatría de Nelson*2001 p. 2001:1102-5.
20. De Madrid AT, Porterfield JS. The flaviviruses (group B arboviruses): a cross-neutralization study. *J Gen Virol.* 1974 Apr;23(1):91-6.
21. Halstead SB, Nimmannitya S, Yamarat C, Russell PK. Hemorrhagic fever in Thailand; recent knowledge regarding etiology. *Jpn J Med Sci Biol.* 1967 Dec;20 Suppl:96-103.
22. Gonzalez S, Torales T, Gomez B. *Infectología clínica pediátrica.*Séptima edición.
23. Quiroz MR, Méndez FG, Ovando RK. Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (3): 243-248.
24. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg.* 1988 Jan;38(1):172-80.
25. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol.* 1984 Nov;120(5):653-69.
26. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis.* 2002 Jan;2(1):33-42.
27. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol.* 2003 May;27(1):1-13.
28. Pichainarong N, Mongkalagoon N, Kalayanarooj S, Chaveepojnkamjorn W. Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among

children aged 0-14 years. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2006 Mar;37(2):283-8.

29. Suchitra Ranjit MNK, MBBS; Indira Jayakumar, MBBS. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol. Pediatr Crit Care Med 2005 Vol 6, No 4.

15. Anexos

Figura4. Modelos predictivos de choque basado en engrosamiento de la pared vesicular en pacientes positivos para dengue.

The image shows a software window titled "Modelo" with a dark blue header containing the text "Modelo predictivo de Engrosamiento de Pared Vesicular para predecir choque por Dengue." The main area has an orange background and contains the following fields and values:

- Question: "El paciente presenta engrosamiento de pared vesicular?" with a dropdown menu set to "Si".
- Field: "Digite el día en que se realiza el ultrasonido" with a value of "1".
- Results: "Resultado:" with a value of "-0.4687094" and "Antialgoritmo:" with a value of "0.6258094".
- Conclusion: "El paciente tiene probabilidad de desarrollar choque del:" with a value of "38.49218%".

At the bottom, there is a navigation bar with "Registro: 1 de 1", "Sin filtro", and a "Buscar" button.