

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



TESIS PARA OPTAR A TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

Comportamiento clínico y epidemiológico del Dengue en pacientes menores de 12 años atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Escuela "Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello". Enero 1998 – Diciembre 2002

AUTOR: Dra. MARIANELA RUIZ CASTELLÓN.
RESIDENTE DEL III AÑO DE PEDIATRÍA.

TUTOR: Dr. SERGIO VALLE DÁVILA.
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA – HEODRA.

ASESOR: Lic. JULIO CESAR ROCHA CASTILLO.
RESP. EPIDEMIOLOGÍA- HEODRA.

LEÓN, MARZO 2004

DEDICATORIA

Al ser que me acompaña en todos los momentos de mi vida, que ilumina, guía y fortalece a diario mi existencia, por haberme ayudado a culminar esta empresa tan satisfactoria y llena de retos. A ti DIOS Padre Celestial quiero dedicarte este trabajo.

A mi Abuelo Francisco Castellón por su cariño, consejos y por sus 94 años.

A mis Padres Mariano Ruiz y Ángela Castellón por ser ustedes los seres que Dios ha enviado a este mundo para ser mis guías terrenales, que me han brindado todo el amor, cariño, el apoyo de forma innegable, tolerancia y educación; quiero también dedicarles a ustedes padre y madre el fruto, que no es sólo de mi esfuerzo, sino el de todos nosotros como familia.

A mis hermanos Magaly, Meyling y Mariano José por la comprensión, paciencia y disposición que siempre han tenido para conmigo durante estos años de preparación.

A mi novio Rodrigo Marcos Delgadillo Sandino y en especial a toda su Familia por todo su apoyo incondicional y por haberme recibido en su casa.

A mis Maestros y a la UNAN-LEON quienes me formaron profesionalmente. A mis compañeros Residentes e Internos por haber influido en esa formación.

A todas las personas que de una u otra forma me han dado su apoyo.

A todas ellas se las dedico.

Marianela Ruiz Castellón.

AGRADECIMIENTO

A DIOS por estar siempre a mi lado en el transcurso de mi vida, por mimarme, por haber enseñado el camino para llegar a él. Los NIÑOS.

A mis Padres por creer en mí por su amor y apoyo.

A mi Hermana Meyling por estar pendiente en mis turnos.

A mi Novio Rodrigo por su compañía.

A mis Maestros por brindarnos sus conocimientos.

Al Dr. Sergio Valle Dávila y Lic. Julio Rocha castillo por el tiempo e interés dedicado en la realización de este trabajo de investigación durante los tres años que me acompañaron.

A un amigo incondicional Adalberto Membreño por toda su disposición y tiempo brindado.

Y de manera muy especial a todos los Niños.

Marianela Ruiz Castellón

PRESENTACION

TUTOR

Es sumamente admirable el tiempo que duró este estudio, ya que nos demuestra el interés de su autora, además de lo interesante de conocer su epidemiología y también mejorar su conocimiento clínico, ya que en los últimos años su mortalidad fue mínima al tener mejor comprensión clínica.

Felicito a su autora por tan apreciable trabajo y le deseo el mejor de los éxitos en su vida profesional.

Dr. Sergio Valle Dávila

RESUMEN

En el HEODRA – León. Departamento de Pediatría se realizó estudio de serie de caso, descriptivo; casos positivos de Dengue en niños menores de 12 años en el período de enero 1998 a diciembre 2002, con el objetivo de determinar el comportamiento clínico y epidemiológico de la enfermedad, clasificación según la OMS, identificar las patologías asociadas, determinar titulación de anticuerpos y serotipos y describir la tendencia de presentación en el tiempo.

Obteniéndose los siguientes resultados 290 casos de Dengue durante los 5 años, los años 2000 y 2001 los más afectados, se hospitalizó más de dos terceras partes, el grupo de edad más afectado 7 – 9 años, seguido de 4 – 6 años, el sexo femenino y la procedencia urbana fue lo que predominó. En la clasificación según gravedad casi la mitad correspondió a DCMH, 4% a DCSAS y una cuarta parte fueron DH; y de estos, tres casos DHIV. En el cuadro clínico la fiebre en la totalidad de los casos, en su mayoría cefalea, mialgias y artralgias, y en más de la mitad signos de alarma (dolor abdominal y vómito), las manifestaciones hemorrágicas dos terceras partes corresponden a petequias y prueba de lazo positiva. Trombocitopenia en más de un cuarto y hemoconcentración en un tercio, hipotensión en una minoría de los casos. Se encontró extravasación de plasma: derrame pleural, ascitis e hipoalbuminemia en pocos casos y derrame pericárdico en la totalidad de los casos que se les realizó Ecocardiograma. Como patología asociada hay mayor frecuencia problemas respiratorios como amigdalitis y neumonía, seguido de IVU. Según titulación de anticuerpos dos terceras partes es portador de infección secundaria y el serotipo aislado en su mayoría fue el 2. Según la tendencia de presentación los meses más afectados fueron octubre, noviembre y diciembre.

Recomendamos educación a las madres de signos de alarma y búsqueda de atención temprana. Sugerimos realización de ECO Y USG Abdomen.

Palabras Claves: Dengue, comportamiento, clínica, epidemiología, hospitalización, signos de alarma, clasificación, infección, tendencia tiempo.

INDICE

CONTENIDO	No. Pág.
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	4
MARCO TEÓRICO	5
DISEÑO METODOLÓGICO	22
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE	26
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	44
RECOMENDACIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	48

INTRODUCCIÓN

En término de morbilidad y mortalidad, el Dengue es una de las más importantes enfermedades virales en humanos, transmitida por mosquitos¹. Es clínicamente reconocida desde hace más de 200 años, existiendo evidencia de circulación del virus en las Américas y reemergiendo en los últimos 50 años².

Aproximadamente 100 millones de casos de Dengue y 250 – 450 mil casos de Dengue Hemorrágico es lo estimado que ocurra anualmente en regiones tropicales a nivel mundial³. Aunque el Dengue es primariamente una enfermedad tropical, también afecta a países con climas templados y fríos, debido al incremento en el número de casos importados en los últimos años¹.

El Dengue en sus formas clásica y hemorrágica se incluye dentro de las diez primeras causas de hospitalización y muerte en niños en varios países, por ser una población susceptible. Siendo por ello considerada una prioridad para la OMS⁴.

La primera descripción de una enfermedad semejante al Dengue en el continente americano se relacionó con un brote ocurrido en Filadelfia, EE. UU, en 1780. En Brasil las epidemias ocurrieron en 1846–1853. En los años 60, dos pandemias de Dengue afectaron el Caribe y Venezuela (1963, 1968 y 1969) aislándose los serotipos 3 y 2 respectivamente. Sin embargo fue el brote de Dengue Hemorrágico –Síndrome de Shock por Dengue- en Cuba, el que marcó el inicio del Dengue Hemorrágico en las Américas para 1981².

La epidemia de Cuba se asoció al serotipo 2 y ocurrió 4 años posterior a la introducción del serotipo 1 en la isla, notificaron un total de 344,203 casos y ocurrieron 158 defunciones de las cuales 101 fueron niños². El segundo brote del Dengue Hemorrágico, Síndrome de Shock por Dengue, tuvo lugar en Venezuela con notable aumento en la incidencia anual de la enfermedad en 1989–1990, con 3,108 casos reportados y 73 defunciones por serotipo 2².

En 1985 se declara en Nicaragua la primera epidemia de Dengue con 17,483 casos y 7 defunciones, atribuidas al serotipo 1 y 2. En León se aisló el serotipo 1, con un 40% de la población sensibilizada, lo que predispuso a la presentación de casos de Dengue Hemorrágico en 1992. A finales de 1994 e inicio de 1995 se reportan más de 20,000 casos aislándose serotipo 3 en la mayoría de los casos. La región más afectada fue el pacífico siendo León el departamento con mayor incidencia⁵.

En el HEODRA se han realizado estudios los últimos 10 años, concluyendo que el grupo de edad más afectado es de 6–12 años, la prueba de lazo positiva y epistaxis las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes, el más afectado es el sexo femenino. El último estudio realizado en Pediatría reportó que el 4.8% de casos perteneció a Dengue Clásico con Signos Asociados a Shock por Dengue, la mayoría se clasificó como infección secundaria lo que indica la presencia de anticuerpos circulantes y el serotipo aislado fue el 2⁵⁻⁸⁻¹⁶.

El Dengue es una enfermedad que día a día se presenta con mayor frecuencia en nuestros servicios, ubicándose entre una de las principales causas de búsqueda de atención médica, tomando un patrón endémico–epidémico por lo que es necesario conocer el comportamiento epidemiológicas y clínicas de la enfermedad. Tomando en cuenta los resultados del estudio realizado hace dos años se consideró la importancia de ampliarlo, por ello en este estudio se abordaron aspectos relacionados con la enfermedad, presentaciones clínicas en nuestra población infantil, así como su comportamiento epidemiológico en nuestra comunidad en el período de 5 años.

Infortunadamente en estos últimos años no sólo se presentan casos en épocas lluviosas, sino durante todo el año, con una distribución variable de los mismos, confiriéndole cierta particularidad a la enfermedad como es la desestacionalización. Es por ello que el personal médico y de enfermería debe estar preparado para atender a niños con signos y síntomas que sugieren la enfermedad cualquier día del año.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál fue el comportamiento clínico y epidemiológico del Dengue en pacientes menores de 12 años atendidos en el servicio de Pediatría del HEODRA, Enero 1998 – Diciembre 2002?

OBJETIVOS

General.

Determinar el comportamiento clínico y epidemiológico del Dengue en pacientes menores de 12 años atendidos en el servicio de Pediatría del HEODRA, Enero 1998 – Diciembre 2002.

Específicos.

- 1- Describir tiempo, lugar y persona (edad y sexo) de la población de estudio.
- 2- Clasificar los casos de Dengue confirmados por laboratorio según la OMS.
- 3- Describir el cuadro clínico de la enfermedad en estos pacientes.
- 4- Identificar las patologías asociadas que concomitan con el Dengue como patología actual.
- 5- Determinar titulación de anticuerpos y serotipos circulantes aislados.
- 6- Describir la tendencia de presentación en el tiempo.

MARCO TEÓRICO

Definición.

La Fiebre del Dengue es la más importante enfermedad viral de humanos, transmitida por el mosquito a nivel mundial. Constituye un gran problema de salud pública en regiones tropicales y subtropicales¹. Clínicamente se describe como una enfermedad febril aguda caracterizada por cefalea frontal, dolor retroorbitario, dolor de músculos y articulaciones, y erupción^{9,10}, puede expresarse de diferentes formas clínicas.

La Organización Mundial de la Salud tiene criterios que son utilizados para clasificar a los pacientes infectados con el virus del Dengue. La Fiebre del Dengue fue dividida en Fiebre del Dengue Clásico (FD), Fiebre del Dengue con Manifestaciones Hemorrágicas (FDHem) y Fiebre del Dengue con Signos Asociados a Shock (FDSAS)⁵. La Fiebre del Dengue Hemorrágico (FHD) se divide en cuatro grados según su gravedad, de los cuales III y IV conforman el Síndrome del Shock por Dengue (SSD).

Se ha recomendado una definición de caso de FD, sin embargo, dada la variabilidad de la enfermedad clínica asociada a la infección por Dengue, no resulta apropiado adoptar una definición clínica detallada, pero es importante hacer hincapié en la confirmación mediante pruebas de laboratorio^{9,10,12}.

Agente.

La enfermedad es causada por el virus del Dengue que pertenece a la familia *flaviviridae*, virus RNA de cadena simple. Con métodos serológicos se distinguen cuatro serotipos del virus del Dengue: 1, 2, 3, y 4; los cuales son antigénicamente muy semejantes entre sí, pero son lo bastante diferente para provocar sólo protección cruzada parcial, por ello la infección del hombre por un serotipo produce inmunidad para toda la vida contra la reinfección contra ese serotipo, pero sólo protección temporal

y parcial contra los otros. Todos los serotipos han sido aislados de casos autóctonos de las Américas^{9,10}.

Transmisión.

El virus se encuentra en la sangre del paciente durante la fase aguda de la enfermedad, persiste en la naturaleza mediante un ciclo de transmisión Hombre- *Aedes aegypti* – Hombre. Luego de una ingestión de sangre infectante, el mosquito puede transmitir el agente después de un periodo de 8-12 días de incubación extrínseca. O puede ocurrir por transmisión mecánica de forma inmediata, al interrumpir la alimentación del mosquito y alimentarse de un huésped susceptible inmediatamente. Una vez infectado el mosquito permanece así de por vida^{9,10}.

Vector.

El *Aedes aegypti* es una especie del subgénero *stegomyia*. Es él más eficiente de los mosquitos vectores por sus hábitos domésticos. Es una especie tropical y subtropical, se encuentra en todo el mundo, por lo general limitada a países que están justo por encima y por debajo de la línea del ecuador. Al igual lo limita la altitud, generalmente no se encuentra por encima de los 1000 metros y su dispersión de vuelo se considera que más de 100 metros es raro, pero puede volar hasta 3 Km. La hembra se alimenta de sangre humana y cuando se encuentra infectada es que transmite la enfermedad, picando al hombre durante el día. Deposita sus huevos en recipientes y lugares húmedos. Los huevos pueden resistir largos períodos de sequedad, a veces durante más de un año; lo cual es un obstáculo para su erradicación^{9,10}.

Huésped.

Los huéspedes conocidos son el hombre, algunos monos y mosquitos *Aedes sp*, no obstante los seres humanos son los únicos capaces de expresar clínicamente la infección en dependencia de factores del huésped o virales. En el hombre, cada uno de los cuatro serotipos del virus del Dengue ha estado asociado a FD y FHD.

Estudios realizados han mostrado una asociación sistemáticamente elevada entre infección por el serotipo 2 del virus del Dengue y el SSD.

El SSD se presenta con alta frecuencia en dos grupos inmunológicamente definidos:

- a) Niños que han sufrido una infección previa por el virus del Dengue.
- b) Lactantes con niveles de anticuerpos maternos contra el Dengue¹⁰.

FACTORES DE RIESGO¹¹.

Los factores de riesgo que influyen en la transmisión del virus del Dengue deben de separarse de los que influyen en la gravedad de la enfermedad. Para la aparición de FHD/SSD en forma epidémica se necesita de la concurrencia de varios grupos de factores de riesgos:

Factores epidemiológicos:

1. Preexistencia de anticuerpos contra el virus del Dengue en gran parte de la población.
2. Alta densidad de un vector eficiente.
3. Dos epidemias sucesivas en un lapso entre los 6 meses y los 5 años.
4. Amplia circulación de los virus.

Factores del virus:

1. Nivel de viremia.
2. Circulación secuencial o simultánea de dos serotipos diferentes.

Factores individuales:

1. Edad infantil.
2. Raza blanca.
3. Sexo femenino.
4. Enfermedades crónicas.
5. Buen estado nutricional.

Patogenia.

La célula diana afectada por el virus del Dengue es el monocito o fagocito mononuclear, en cuyo interior se produce la replicación viral. Pero a diferencia de la FD, en la FHD se produce un fenómeno inmunopatológico que consiste en un aumento de la infección mediado por anticuerpos. O sea, la persona que tiene anticuerpos no neutralizantes contra alguno de los virus del Dengue y resulta infectada por un nuevo virus con serotipo diferente al de la infección primaria va a desarrollar inmunocomplejos (virus Dengue/inmunoglobulina G) que van a facilitar la penetración de aquel en el fagocito mononuclear a través del receptor Fc. Esto va a producir una alta replicación viral, elevada viremia y la agresión del virus a muchas células del organismo.

Esta inmunoamplificación del virus del Dengue durante una infección secundaria constituye el fundamento de la llamada teoría secuencial para explicar la FHD. Hay además factores relacionados con el virus como es la capacidad de la cepa viral de replicarse en los fagocitos mononucleares o de tener atributos antigénicos para optimizar la inmunoamplificación como antígenos de superficie o de sitios para su fijación y entrada al leucocito.

La infección primaria por virus del Dengue induce a la producción de linfocitos T citotóxicos de memoria (CD 4 y CD 8) específicos de serotipo y también de reacción cruzada entre serotipos. En la infección secundaria por otro serotipo, se producirá una activación de linfocitos citotóxicos mucho más intensa, con un número muy elevado de monocitos infectados. La rápida liberación de citoquinas y mediadores químicos producidos por la activación de células T y por la activación y/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 anafilotoxinas que contribuye al síndrome de fuga capilar y su acción final de lisis de la célula.

Un hallazgo constante en FHD/SSD es la activación del complemento con disminución importante de los niveles de C3 y C5. Durante el shock, los niveles sanguíneos de C1q, C3, C5, C8 y los proactivadores del C3 están disminuidos y el catabolismo del C3 está elevado. Los sistemas de coagulación sanguínea y fibrinolíticos están activados y los niveles del factor XII (Hageman) están disminuidas¹³.

Anatomía Patológica.

En estudios realizados a pacientes fallecidos por FHD muestran diferentes grados de hemorragia que por orden de frecuencia se encuentran en piel y tejido celular subcutáneo, la mucosa del tubo gastrointestinal, el corazón y el hígado. Rara vez se encuentra hemorragia subaracnoidea o cerebral. Al examinar los vasos sanguíneos al microscopio, ocasionalmente se encuentran a nivel de capilares y vénulas del sistema orgánico afectado hemorragias perivasculares e infiltración perivascular por linfocito y células mononucleares.

Hay a menudo derrame seroso con un elevado contenido proteínico, en su mayor parte albúmina que se localiza en las cavidades pleural, abdominal y pericárdica. En la mayoría de los casos fatales, el tejido linfoide muestra mayor actividad del sistema de linfocitos B, con proliferación activa de células plasmáticas y células linfoblastoides, y centros germinales muy activos. El antígeno del virus del Dengue se encuentra predominantemente en las células del hígado, bazo, timo, ganglios linfáticos y pulmones; éstas son células de Kupffer, células de revestimiento de sinusoides y células de revestimiento alveolar del pulmón.

Estudios efectuados en pacientes con resultados no fatales en piel, médula ósea y riñón. Se ha encontrado en biopsias de piel edema perivascular del sistema vascular terminal, infiltración de linfocitos y monocitos, así como depósito de complemento sérico, inmunoglobulinas y fibrinógeno sobre las paredes de los vasos sanguíneos. En médula ósea se observa depresión de los elementos de la misma, que mejora al ceder la fiebre. El riñón muestra un tipo de glomerulonefritis por complejos inmunes, que desaparece al cabo de unas tres semanas, no se ven alteraciones residuales^{9,10}.

Patogenia de FHD/SSD.

En la FHD/SSD se producen dos alteraciones principales:

1. Incremento de la permeabilidad vascular, que produce pérdida del plasma del compartimiento vascular originando hemoconcentración, presión de pulso baja y otros signos de shock, si la pérdida de plasma es importante.
2. Trastornos de la hemostasia que produce alteraciones vasculares, trombocitopenia y coagulopatía.

Las hemorragias en el Dengue tienen un origen multicausal, de forma sinérgica puede producir diferentes grados de Coagulación Intravascular Diseminada(CID), daño hepático y la misma trombocitopenia. Al igual que un daño capilar que permite a los líquidos, electrolitos, proteínas y en algunos casos hasta eritrocitos, difundir hacia los espacios extravasculares conocido como diapédesis. Esta redistribución de líquidos a nivel interno, junto con los déficit debidos al ayuno, sed y los vómitos producen la hemoconcentración, hipovolemia, aumento del trabajo cardíaco, hipoxia tisular, acidosis metabólica e hiponatremia^{9,10,12,13}.

La trombocitopenia también tiene mecanismos multifactoriales, ocasionando defectos en las plaquetas tanto cualitativo como cuantitativo debido a:

- La penetración del virus en las plaquetas o sus precursores los megacariocitos (un medio para la replicación viral).
- Fijación o absorción del virus del Dengue a la plaqueta provocando su agregación o degranulación (conduciendo a trombosis intravascular con depleción de plaquetas).
- Mecanismo de tipo inmunológico.

Lo antes mencionado explicaría que un paciente puede tener un recuento de plaquetas mayor de $100,000/\text{mm}^3$ y tener un tiempo de sangría prolongado incluso presentar sangrado^{9,13}.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

La infección del virus del Dengue puede ser asintomática o producir una Fiebre Indiferenciada, Fiebre del Dengue o Fiebre Hemorrágica del Dengue. Las características clínicas de la FD dependen a menudo de la edad del paciente. Los lactantes y preescolares pueden sufrir una enfermedad febril indiferenciada con erupción maculopapular. Los niños mayores y los adultos pueden tener una enfermedad febril leve o bien una clásica enfermedad incapacitante de inicio abrupto.

Criterios clínicos para el diagnóstico. Se han elegido las siguientes manifestaciones clínicas y determinaciones de laboratorio como indicadores de un diagnóstico clínico. El uso de criterios clínicos evita un sobre diagnóstico injustificado de la enfermedad.

La Fiebre del Dengue por lo general se manifiesta por signos y síntomas clínicos como: fiebre alta, náuseas o vómitos, cefalea retroorbitaria, erupción cutánea, mialgia, artralgia y astenia, los cuales son independientes de la evolución, fatal o no, del paciente. No son infrecuentes las hemorragias cutáneas (con una prueba de torniquete positiva y/o petequias). Suele encontrarse leucopenia y ocasionalmente se observa trombocitopenia. La tasa de letalidad es sumamente baja.

La FD puede acompañarse en muchas epidemias de complicaciones hemorrágicas como: epistaxis, gingivorragia, hemorragia gastrointestinal, hematuria e hipermenorrea. Es importante diferenciar casos de FDHem (Dengue con Hemorragia Insólita) de FHD.

La Fiebre Hemorrágica del Dengue se caracteriza por cuatro manifestaciones clínicas fundamentales: fiebre alta, fenómenos hemorrágicos, hepatomegalia y a menudo, insuficiencia circulatoria. La trombocitopenia de moderada a intensa con hemoconcentración simultánea es un hallazgo característico. El cambio fisiopatológico principal que determina la gravedad de la enfermedad en la FHD y lo distingue de la FD es la extravasación del plasma.

Datos clínicos

- Fiebre de comienzo agudo, alta, continua y de 2 a 7 días de duración.
- Manifestaciones hemorrágicas, que comprendan al menos una prueba del torniquete positiva. Pueden observarse cualquiera de los siguientes síntomas: petequias, púrpuras, equimosis, epistaxis y hemorragia gingival, hematemesis o melena, o ambas.
- Puede o no haber un aumento en el tamaño del hígado en algunas etapas de la enfermedad. Su frecuencia es variable.
- Shock que se manifiesta por pulso rápido y débil con estrechamiento de la presión de pulso (20 mmHg o menos) o hipotensión con piel fría y húmeda, y agitación.

Datos de laboratorio

- Trombocitopenia ($100,000/\text{mm}^3$ o menos).
- Hemoconcentración; es la elevación del hematócrito en un 20 % o más del valor de recuperación o normal.

Los dos primeros criterios clínicos más la trombocitopenia y hemoconcentración o un índice de hematócrito creciente bastan para establecer un diagnóstico clínico de FHD. Cuando hay anemia o hemorragia grave, el derrame pleural, la hipoalbuminemia o ambas constituyen indicios confirmadores de la extravasación de plasma. El shock con índice hematócrito elevado y marcada trombocitopenia apoyan el diagnóstico de FHD/SSD.

Fiebre Hemorrágica del Dengue sin Shock suele comenzar con aumento súbito de la temperatura, que viene acompañada por rubor facial y otros síntomas constitucionales no específicos que se asemejan a la FD. Es frecuente el malestar epigástrico, la sensibilidad en el reborde costal derecho y el dolor abdominal generalizado. La temperatura puede subir hasta 40-41°C, incluso presentar convulsiones febriles.

La manifestación hemorrágica más común es la prueba de torniquete positiva; en la mayoría de los casos se encuentran equimosis y hemorragias en los sitios de venopuntura. A veces se aprecia una erupción maculopapular al principio o al final de la enfermedad. En ocasiones se produce una hemorragia gastrointestinal leve. Por lo general, el hígado puede palparse al principio de la fase febril. Su tamaño es variable, no muestra correlación con la gravedad de la enfermedad, pero se ha observado con más frecuencia en casos de shock. En casos de leves a moderados, todos los signos y los síntomas desaparecen cuando cede la fiebre. Puede presentar sudoración profusa y cambios leves en la frecuencia del pulso y en la presión arterial, junto con frialdad en las extremidades y congestión de la piel. Estos cambios son trastornos circulatorios leves y transitorios resultantes de ciertos grados de extravasación de plasma, la cual puede recuperarse espontáneamente o después de reponer líquidos y electrolitos.

Síndrome del Shock del Dengue, hay un deterioro súbito del estado del paciente luego de una fiebre de pocos días de duración. Entre el 3 y 7 día del inicio, al ceder la fiebre aparecen signos de insuficiencia circulatoria como: piel fría, húmeda y congestionada, se puede observar cianosis perioral y el pulso se debilita y acelera con reducción de la presión de pulso (20 mmHg o menos) o hipotensión. Algunos se tornan inquietos y agitados y luego entran en una etapa crítica de shock. El dolor abdominal agudo es una molestia frecuente poco antes de sobrevenir el shock.

Los pacientes están en peligro de muerte y si no se les administra de forma oportuna el tratamiento indicado, pueden pasar a una etapa de shock profundo (presión arterial y pulso imperceptibles). En la mayoría de los pacientes el estado de conciencia se altera hasta en la etapa terminal. La duración del shock es corta; el paciente puede morir en 12–24 horas o recuperarse con rapidez después de un apropiado reemplazo de líquidos.

La convalecencia en la FHD con o sin shock es corta y sin incidentes. Aún en casos de shock profundo, una vez que éste desaparece el paciente se recobra en 2-3 días; aunque el derrame pleural y ascitis pueden aún estar presentes, pero ya en resolución.

El retorno del apetito y una diuresis adecuada son signos de buen pronóstico. Un hallazgo común en la convalecencia es la bradicardia y las arritmias sinusales y una erupción petequial.

La Fiebre del Dengue con Signos Asociados a Shock es cuando el paciente presenta hipotensión para su edad o reducción de la presión de pulso (20 mmHg o menos), además de otros signos clínicos de shock en ausencia de trombocitopenia o hemoconcentración.

Hallazgos de laboratorio en la FHD.

La trombocitopenia y la hemoconcentración son hallazgos constantes. Por lo general de 3 a 8 días de iniciada la enfermedad, el recuento de plaquetas es $<100,000/\text{mm}^3$. La hemoconcentración, que indica extravasación de plasma, se encuentra siempre, incluso en casos sin shock.

El recuento leucocitario es variable, oscilando entre leucopenia hasta la leucocitosis leve. La linfocitosis con linfocitos atípicos es común al final del período febril. A veces se observa ligera albuminuria transitoria. Los estudios de coagulación en su mayoría muestran descenso del fibrinógeno, protrombina, factor VIII, factor XII y antitrombina III; cuando hay disfunción hepática importante hay reducción en la familia de la protrombina, dependientes de la vitamina K (factor V, VII, IX y X). El tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de protrombina se encuentran prolongados en la mitad y la tercera parte de los pacientes. Es común la hipoproteinemia y los niveles altos de aspartato aminotransferasa sérica.

Las radiografías de tórax muestran derrames pleurales, por lo general al lado derecho. La magnitud de estos derrames guarda relación con la gravedad de la enfermedad.

Complicaciones:

- Afección del Sistema Nervioso Central como convulsiones, espasticidad, alteración del nivel de conciencia y paresias transitorias.
- Intoxicación hídrica por excesiva administración de líquidos hipotónicos durante el tratamiento, lleva al paciente a Hiponatremia y Encefalopatía.
- Encefalopatía por oclusiones o hemorragias focales debidas a CID.
- Rara vez se encuentra Insuficiencia Renal Aguda y el Síndrome Hemolítico Urémico.
- Infecciones endémicas concurrentes: Leptospirosis, Hepatitis Viral B.

Definición de casos de Fiebre del Dengue.

Probable: enfermedad febril aguda que se observan dos o más de las siguientes manifestaciones: dolor de cabeza, dolor retroorbital, mialgias, artralgias, erupción, manifestaciones hemorrágicas y confirmación serológica o la ocurrencia de otros casos confirmados en la misma localidad, en el mismo período.

Confirmado: caso corroborado por pruebas de laboratorio como:

- Aislamiento viral de muestras serológicas o autópsicas.
- Demostración de que se han cuadruplicado o más los niveles de títulos de anticuerpos recíprocos de IgG o IgM en pares de muestras de suero.
- Demostración del antígeno del virus del Dengue en tejido autópsico, LCR o en muestras de suero por inmunohitoquímica, inmunofluorescencia o ELISA.
- Detección del ácido nucleico vírico en tejidos autópsicos, suero o LCR por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Definición de caso de Fiebre Hemorrágica del Dengue.

Deben encontrarse los dos primeros datos clínicos complementados con los datos de laboratorio, además de la confirmación por laboratorio. Haciendo énfasis en la extravasación de plasma por aumento de permeabilidad vascular manifestado por: hemoconcentración; o signos asociados a extravasación del plasma (derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia).

Definición del caso del Síndrome del Shock del Dengue.

Los cuatro criterios anteriores, más la evidencia de colapso circulatorio, que se manifiesta por los siguientes síntomas:

- Pulso rápido y débil.
- Tensión diferencial disminuida (20 mmHg o menos) o hipotensión en relación con la edad (<80 mmHg en < 5 años; < 90 mmHg en ≥ 5 años de presión sistólica).
- Piel fría y húmeda y alteración del estado mental.

Clasificación de la gravedad de la Fiebre Hemorrágica del Dengue.

La gravedad de FHD se clasifica en cuatro grados:

GRADO I: Fiebre acompañada de síntomas generales no específicos; la única manifestación hemorrágica es una prueba del torniquete positiva.

GRADO II: Hemorragia espontánea, además de las manifestaciones de los pacientes Grado I, generalmente en forma de hemorragia cutánea, de otra localización o ambas.

GRADO III: Insuficiencia circulatoria, que se manifiesta por pulso rápido y débil, tensión diferencial disminuida (20 mmHg o menos) o hipotensión, con piel fría y húmeda y agitación.

GRADO IV: Shock profundo con presión arterial y pulso imperceptible.

Signos de alarma: son signos que anuncian la inminencia del shock.

- Dolor abdominal intenso y mantenido.
- Vómitos frecuentes y abundantes.
- Irritabilidad y/o somnolencia.
- Descenso brusco de la temperatura (de fiebre a hipotermia) con sudoración profusa, adinamia y lipotimias^{9,10}.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Existen dos métodos básicos para establecer un diagnóstico sistemático del Dengue en el laboratorio:

1. Aislamiento del virus; es el procedimiento más definitivo, pero requiere de técnicas de alto nivel de capacidad y equipo técnico.
2. Demostración de títulos crecientes de anticuerpos contra el Dengue en el suero; estas pruebas son más sencillas y rápidas, pero puede dar un diagnóstico positivo falso por reacción cruzada contra otros flavivirus¹⁰.

Cinética de la replicación del virus del Dengue y la respuesta del huésped.

La persona que es infectada por el virus del Dengue por primera vez desarrolla la enfermedad. El virus se encuentra en el suero o el plasma, circulando en las células sanguíneas y en tejidos selectivos, especialmente los del sistema inmune, por 2-7 días aproximadamente, lo que corresponde al período febril. El virus del Dengue usualmente infecta a células mononucleares de sangre periférica. Los niveles de anticuerpo anti-dengue se detectan después de varios días de fiebre.

Se distinguen dos patrones de respuesta inmune: respuesta primaria y secundaria. La persona que no tiene infección previa por flavivirus, no está inmunizado con la vacuna del flavivirus, tendrá una respuesta de anticuerpos primaria cuando se infecte por primera vez con el virus del Dengue. El tipo de inmunoglobulina predominante es IgM, en la mitad de los casos aparecen en el período febril y la otra mitad aparecen 2-3 días de defervescencia. Aproximadamente los niveles de anticuerpos IgM son detectables en el 80% en los primeros 5 días de la enfermedad y en un 90% a los 10 días y una vez detectados alcanzan su pico máximo a las dos semanas de iniciados los síntomas, declinando a los 2-3 meses. También aparecen anticuerpos del tipo IgG pero en bajos niveles. La infección primaria se caracteriza por alta fracción molar de anticuerpos IgM y baja fracción molar de anticuerpos IgG.

Personas con inmunidad por infección previa por flavivirus o inmunidad secundaria tienen anticuerpos que responderán ante una nueva infección por virus del Dengue. Es lo que acontece en la mayoría de los casos de la FHD, el tipo de inmunoglobulina predominante es IgG. Los anticuerpos de IgM aparecen en la mayoría de los casos, pero la producción de anticuerpos es similar a la observada en la infección primaria, los niveles de anticuerpos son dramáticamente bajos. En contraste con la infección primaria, en la infección secundaria resulta la aparición de niveles más altos de IgG antes o simultáneamente con la respuesta de IgM.

Una vez detectados los niveles de IgG alcanza su pico máximo rápidamente a las dos semanas al igual que IgM con la diferencia de que la primera declina lentamente en 3-6 meses y la segunda en segundo mes después de iniciados los síntomas. Por ello la infección secundaria se caracteriza por una baja fracción molar de anticuerpos IgM y una alta fracción molar de anticuerpos de IgG¹²

Por lo antes mencionado, el personal de salud debe conocer los procedimientos apropiados para la recogida de muestras:

- La muestra de sangre debe extraerse en casos sospechosos de FD: **a)** lo más pronto posible después del ingreso al Hospital o a la consulta (muestra de suero S1); **b)** poco antes del alta del hospital (muestra de suero S2); y **c)** si es posible, 14-21 días después de iniciada la enfermedad. El no dejar un intervalo de 10-14 días entre S1 y S2 puede impedir el diagnóstico serológico de infección primaria.
- Una historia clínica abreviada, con los datos básicos del paciente debe acompañar a la muestra, incluyendo fecha de comienzo de la enfermedad, hospitalización y recogida de muestra (ver anexo)^{10,12}.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DENGUE

Existen diferentes métodos diagnósticos como:

1. Métodos Serológicos.
2. Aislamiento e Identificación Viral.
3. Métodos Moleculares.
4. Detección Directa del Antígeno.

Métodos Serológicos: en la infección aguda hay dos tipos de modalidad de respuesta sérica. En una infección primaria por Dengue, los títulos de anticuerpos se elevan lentamente a un nivel moderado y es relativamente monoespecífico. En las infecciones secundarias los títulos de anticuerpos se elevan rápidamente hasta niveles muy altos y hay reacciones cruzadas.

Entre las pruebas serológicas que se pueden utilizar están:

- Inhibición de la Hemaglutinación (IH).
- Fijación del Complemento (FC).
- Neutralización.
- Captura de Anticuerpos por ELISA (Ensayo Inmuno-Absorbente Ligado a Enzimas).

El test de **Inhibición de la Hemaglutinación** se basa en la habilidad de anticuerpos virales para inhibir la aglutinación, es altamente sensible. La respuesta en infección primaria se caracteriza por lenta evolución de anticuerpos que inhiban la hemaglutinación y la respuesta secundaria por la rápida evolución de anticuerpos que inhiben la hemaglutinación. Es necesario tomar dos muestras con 7-14 días de diferencia entre tomas, ya que el diagnóstico es por sueros pares; en el test positivo hay un incremento cuatro veces mayor en los títulos entre muestra de fase aguda y convaleciente con títulos que exceden 1:1280 en respuesta secundaria y menor que éstos en respuesta primaria. Su desventaja es que no permite identificar el serotipo viral.

El test de **Fijación del Complemento** está basado en el principio que el complemento es consumido durante la reacción antígeno-anticuerpo; se utiliza en el diagnóstico serológico, pero es menos sensible, más difícil de realizar y requiere de personal entrenado, por lo que ha sido reemplazado por otros métodos.

Test de **Neutralización por reducción del número de placas** es la detección de anticuerpos de neutralización los cuales aumentan al mismo tiempo o antes que los títulos de IH y ELISA y persisten por más tiempo. Es un método específico y sensible, pero consume tiempo, es costoso y de difícil interpretación.

La Captura de Anticuerpos por ELISA: las inmunoglobulinas implicadas son IgM e IgG, los anticuerpos IgM son producidas transitoriamente durante las infecciones tanto primarias como secundarias. La detección de la misma en cualquier muestra aislada de suero indica infección activa o reciente. Los anticuerpos IgG también se producen durante las infecciones primarias y secundarias, pero la cantidad de IgG producidas en las infecciones secundarias es mucho mayor que en las infecciones primarias.

La Captura de Anticuerpos IgM ELISA (MAC-ELISA): esta técnica se ha convertido en instrumento muy valioso para la vigilancia de FD/FHD, es la prueba serológica favorita de la mayoría de los laboratorios, es el primer método que debe utilizarse. Sólo requiere una muestra sérica, que debe tomarse a partir del quinto día. El procedimiento es rápido, sencillo y necesita un equipo muy poco sofisticado.

El diagnóstico por MAC-ELISA es mediante la detección de anticuerpos de IgM específicos del Dengue, en el suero del paciente, captando de la solución anticuerpos de IgM antihumana que se había unido en fase sólida. Sí el suero del paciente contiene anticuerpos IgM contra el virus del Dengue, éstos se unirán al antígeno y se detectaran añadiendo un anticuerpo anti-dengue marcado con enzimas. El inconveniente de esta prueba es que no permite detectar infecciones por Dengue si la muestra sérica se extrae muy pronto (<5 días)^{9,10}.

Aislamiento Viral: en muchos casos se logra aislar el virus del Dengue en muestras clínicas, tomando en cuenta que la obtención de la muestra es en la etapa inicial de la enfermedad (1ro al 5to día) y que debe ser entregada rápidamente al laboratorio.^{9,10}.

Se puede realizar por inoculación de suero o plasma a mosquitos directamente en los cultivos celulares durante 5-10 días, y la infección viral se detecta mediante una prueba directa o indirecta de anticuerpos fluorescentes; es el método más rápido, económico y sensible, principalmente en pacientes que se encuentran en el inicio de la enfermedad (3 días de fiebre o menos) y/o con bajo título de anticuerpos. En cambio el cocultivo de leucocitos en células de mamíferos es más sensible en pacientes observados tardíamente (después de 5 días o más) y/o un elevado título de anticuerpos en fase aguda.

Con el inconveniente que es consumidor de tiempo, es imprescindible evitar la contaminación bacteriológica de la muestra y el virus tiene que estar viable⁹.

El Método Molecular es RT/PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa. Transcriptasa en Reversa): se detecta y tipifica el virus del Dengue permitiendo la identificación del virus circulante, es un método rápido, altamente sensible y específico que requiere sólo de una muestra en fase aguda, la muestra puede ser de suero, plasma y tejido de necropsia y debe tomarse entre el primero y quinto días. El RT/PCR no sustituye al Aislamiento Viral pero a diferencia de éste no se afecta por contaminación microbiológica y no necesita virus viable^{10,14}.

Detección Directa del Antígeno: se realiza por técnicas inmunohistoquímicas de tejido de necropsia, útil para establecer diagnósticos retrospectivos y esclarecer etiologías de casos fatales¹⁰.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Serie de caso. Descriptivo.

Área de estudio: Los diferentes servicios de Pediatría incluyendo Emergencia del “Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”, siendo éste un hospital de referencia, sujeto a vigilancia epidemiológica para el Dengue, ya que es considerado centro centinela a nivel nacional para el estudio y manejo de los casos de Dengue.

El servicio de Pediatría del HEODRA cuenta con 150 camas para las diferentes salas, en las cuales se ingresan a niños menores de 12 años cuando lo ameritan, los niños mayores de 12 años se ingresan a la sala de Medicina Interna. Los casos de Dengue se hospitalizan de rutina en Sala de Infectología que cuenta con 9 camas, pero en el caso de epidemia se acondiciona una sala anexa; dicha sala cuenta con un médico de base, dos médicos residentes, un médico interno para el manejo de los casos.

Hay algunos casos que no ameritaron ingreso, se les realizó las pruebas y se manejaron ambulatoriamente por el servicio de Emergencia de Pediatría que cuentan con dos médicos de bases, dos médicos residentes, un médico interno, que atienden las 24 horas.

Período de estudio: fue el comprendido entre Enero de 1998–Diciembre 2002.

Población de estudio: fueron pacientes menores de 12 años atendidos en los diferentes servicios de Pediatría con diagnóstico de Dengue con resultados de laboratorio confirmado positivo para el Dengue según reporte Centro Diagnóstico del MINSA Central.

Criterios de Inclusión:

- ☛ Pacientes menores de 12 años.
- ☛ Atendidos en servicio de Pediatría.
- ☛ Diagnosticados por un médico.
- ☛ Que se haya tomado la muestra de laboratorio con resultado positivo.

Criterios para clasificación de pacientes positivos según los criterios de la OMS.

Casos confirmados por criterios de laboratorio.

- Aislamiento viral positivo para cualquiera de los serotipos.
- Detección del RNA viral demostrado por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa – transcriptasa en reversa.)
- IgM ELISA positiva.
- Incremento 4 veces mayor en los títulos de anticuerpos IgG o IgM de muestra sérica tomada en fase aguda y convaleciente.

Infección primaria: Titulación de anticuerpos por prueba de ELISA – inhibición \leq 20 en los primeros 3 días de toma, 40–80 en muestra cuarto a sexto días y \leq 2560 en muestra del séptimo día o más.

Infección secundaria: Titulación de anticuerpos por prueba de ELISA inhibición $>$ 20 en los primeros 3 días de la toma, $>$ 80 en muestra del cuarto a sexto días y $>$ 2560 en muestras del séptimo día o más.

Confirmación de Laboratorio.

- Determinación de anticuerpos
 - Infección primaria
 - Infección secundaria
- Aislamiento viral
- Prueba de reacción en cadena de la polimerasa

Tendencia de presentación en el Tiempo

- Frecuencia.

Análisis de la información: Se procesó la información por métodos computarizados utilizando el programa Epi-Info 6.04, para el análisis de los datos se utilizó la distribución de frecuencia y medidas de tendencia central.

Se analizó durante el año 2002 los datos de los años 1998 al 2000 y en este año 2003 se analizaron los datos de los años 2001 y 2002, se realizó un informe final de los 5 años de estudio.

Aspectos éticos: La información fue manejada sólo por el grupo de investigación, y los resultados fueron utilizados para fines de manejo de los pacientes con dicho diagnóstico, se eliminaron los identificadores personales.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo en años desde el nacimiento al momento del estudio	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 0 –3 años ➤ 4–6 años ➤ 7–9 años ➤ 10-11 años
Sexo	Características fenotípicas que diferencia al hombre de la mujer	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Masculino ➤ Femenino.
Procedencia	Lugar de residencia habitual del paciente	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Urbano ➤ Rural
Clasificación del Dengue	Clasificación clínica realizada en base a los criterios de la OMS y OPS sobre Dengue Clásico y Dengue Hemorrágico.	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dengue Clásico ➤ Dengue Clásico con Manifestaciones Hemorrágicas ➤ Dengue Clásico con Signos Asociados a Shock ➤ Dengue Hemorrágico: <p>Grado I Grado II Grado III Grado IV</p>
Trombocitopenia	Conteo de plaquetas menor o igual a $100.000/\text{mm}^3$	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sí ➤ No
Hemoconcentración	Incremento en el hematócrito > 20% arriba de lo normal para edad y sexo o descenso > 20% de hematócrito después del tratamiento	Expediente clínico.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sí ➤ No

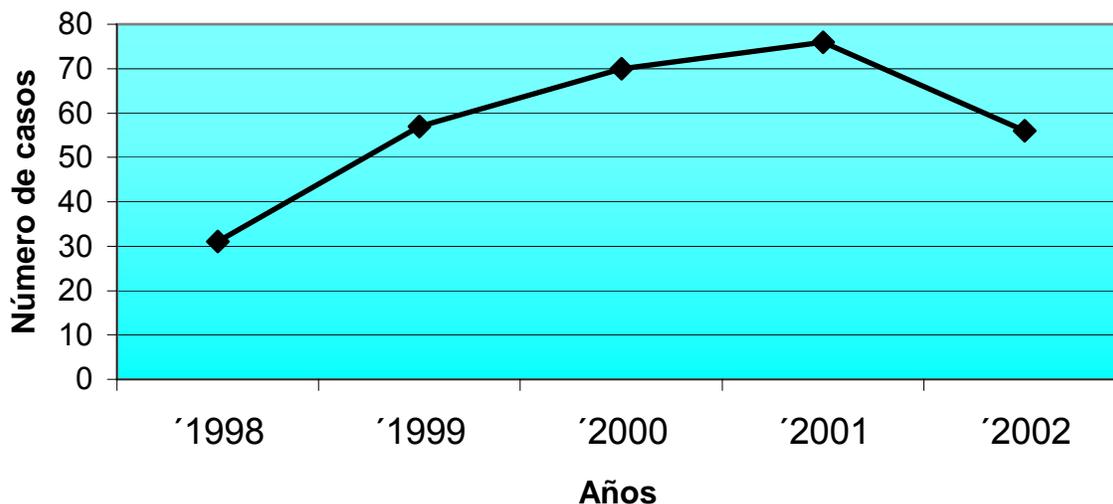
Hipotensión	Niños < 5 años: 80 mmHg Niñas ≥ 5años: < 90 mmHg de presión sistólica	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sí ➤ No
Hallazgos clínicos	Presencia de los signos y síntomas considerados desde el inicio de la enfermedad	Expediente clínico	<p>Signos y síntomas presentes desde inicio de la enfermedad.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Manifestaciones Hemorrágicas. ➤ Manifestaciones No Hemorrágicas
Patologías Asociadas	Enfermedades concurrentes a la patología actual	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Neumonía ➤ Malaria ➤ IVU ➤ Faringoamigdalitis
Infección primaria por Dengue	Titulación anticuerpos por prueba de ELISA – inhibición ≤ 20 en los 1 ^{ros} 3 días de toma, 40 – 80 en muestra 4 ^{to} – 6 ^{to} día y ≤ 2560 en muestra del 7 ^{mo} día o más.	Reporte del laboratorio clínico del MINSa central	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ≤ 20 ➤ 40 – 80 ➤ ≤ 2560
Infección secundaria por Dengue	Titulación anticuerpos por prueba de ELISA inhibición > 20 en los 1 ^{ros} 3 días de la toma > 80 en muestra del 4 ^{to} – 6 ^{to} día y > 2560 en muestras del 7 ^{mo} día o más	Reporte del laboratorio del MINSa central	<ul style="list-style-type: none"> ➤ >20 ➤ >80 ➤ >2560

Aislamiento viral	Detección del virus en cultivo	Reporte del laboratorio del MINS central	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Serotipo 1 ➤ Serotipo 2 ➤ Serotipo 3 ➤ Serotipo 4
Prueba de reacción en cadena de la polimerasa PCR	Detección del ARN vírico	Reporte del laboratorio del MINS central	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Positivo ➤ Negativo
Tendencia de presentación en el tiempo	Frecuencia con que se presenta los casos de determinada enfermedad en determinado período de estudio	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ N° de casos que se presentó durante los meses de Enero 1998– Diciembre 2002

RESULTADOS

De Enero de 1998 a Diciembre del 2002 se encontraron un total de 290 casos de Dengue en niños menores de 12 años; de los cuales en 1998 se presentaron 31 casos (11%); en 1999, 57 casos (20%); en el 2000, 70 casos (24%); en el 2001, 76 casos (26%) y en el año 2002, 56 casos (19%). (Gráfico 1)

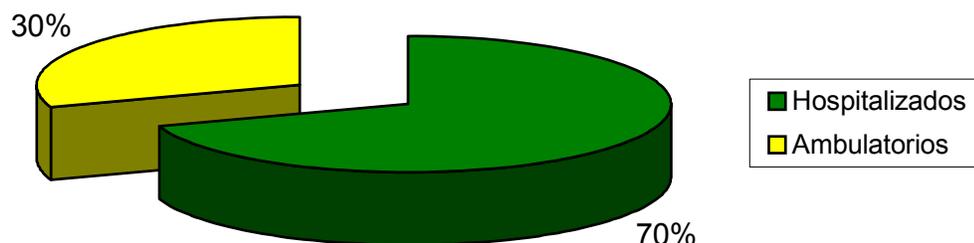
**Gráfico 1. Distribución de casos de Dengue según año.
Departamento de Pediatría. HEODRA . Enero 1998 -
Diciembre 2002.**



Fuente: Expedientes clínicos

De estos 290 casos se hospitalizó el 70% (202 casos) y se manejó ambulatoriamente el 30% (88 casos). (Gráfico 2)

Gráfico 2. Distribución de casos de Dengue según el nivel de atención. Departamento de Pediatría. HEODRA. Enero 1998 - Diciembre 2002.



Fuente: Expedientes clínicos

La edad promedio fue de 7.4 y 7.6 años; con una mediana de 7 y 8; y la moda de 11 y 7 para Dengue Clásico (DC) y Dengue Hemorrágico (DH) respectivamente. La menor edad encontrada fue de un mes clasificado como DH. El rango de edad para el DC fue de dos meses a 11 años; para Dengue Clásico con Manifestaciones Hemorrágicas (DCMH), de dos a 11 años; Dengue Clásico con Signos Asociados a Shock (DCSAS), de tres a 10 años. Los casos de DH en sus diferentes grados se presentaron de un mes a 11 años. El grupo de edad más afectado en DC fue de 7 a 9 años con un 36% (78 casos) y en segundo lugar los grupos de edad de cuatro a 6 años y de 10 a 11 años, ambos con 28% (61 casos) respectivamente, de 219 casos de DC en total. En el DH de 71 casos, el grupo de edad más afectado fue de 7 a 9 años con 39% (28 casos); seguido del grupo de 4 a 6 años con 27% (19 casos). (Cuadro 1- 2)

Con relación al sexo, hubo un ligero predominio del sexo femenino con 53% (154 casos) de la población de estudio, con una relación 1.13:1 del sexo femenino con respecto al masculino. (Cuadro 1)

La mayoría de los casos eran de procedencia urbana con 80% (234 casos). Los de procedencia urbana presentaron DC en un 81% y DH 73%; sin embargo un 27% del área rural presentó DH. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Distribución de casos de Dengue según año, edad, sexo y procedencia. Departamento de Pediatría. HEODRA. Enero 1998-Diciembre 2002.

Características	1998	1999	2000	2001	2002	Total	
Edad (años)						N°	%
0-3	2	6	10	4	4	26	9
4-6	6	19	21	19	15	80	28
7-9	18	21	22	27	18	106	36
10-11	5	11	17	26	19	78	27
Sexo							
Masculino	18	27	32	31	29	137	47
Femenino	13	30	38	45	27	153	53
Procedencia							
Urbano	27	46	61	62	38	234	80
Rural	4	11	9	14	18	56	20
Total	31	57	70	76	56	290	

Fuente: Expedientes clínicos

La clasificación según la gravedad de los casos fue para DC 71 casos (25%), DCMH 135 casos (47%), DCSAS 13 casos (4%); y en DH se presentaron un total de 71 casos (24%), incluyendo DH grado IV en tres casos (1%). (Cuadro 2)

Cuadro 2. Distribución de casos de Dengue según edad y clasificación. Departamento de Pediatría. HEODRA. Enero 1998 - Diciembre 2002.

Clasificación	Edad en años				Total	
	0-3	4-6	7-9	10-11	N°	%
Dengue						
Clásico	10	21	18	22	71	25
Clásico con manifestaciones Hemorrágicas.	8	35	57	35	135	47
Clásico con signos asociados a Shock	1	5	3	4	13	4
Hemorrágico I.	4	4	8	4	20	7
Hemorrágico II.	1	3	8	4	16	5
Hemorrágico III	2	10	11	9	32	11
Hemorrágico IV.	0	2	1	0	3	1
Total	26	80	106	78	290	

Fuente: Expedientes clínicos.

Del total de casos de DC el 27% se presentó en el año 2002, seguido por el año 2000 con un 24%; sin embargo el DCMH presento mayor número de casos en el 2001 con un 38%, seguido por un 23% en el 2000; los casos de DCSAS predominaron con 54% en el año 2000; en general el DH se presentó en un 25% en el año 1999 y un 24% en el año 2002, pero las formas graves como el Grado III predominaron en el año 2002, seguido del 1999 y el Grado IV en el 2000 con el 67% de todos los casos del mismo grado. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Distribución de casos de Dengue según año y clasificación. Departamento de Pediatría. HEODRA. Enero 1998-Diciembre 2002.

Clasificación	1998	1999	2000	2001	2002	Total	
Dengue						N°	%
Clásico	10	14	17	11	19	71	25
Clásico con manifestaciones Hemorrágicas.	11	23	31	51	19	135	47
Clásico con signos asociados a Shock	0	2	7	3	1	13	4
Hemorrágico I.	6	5	5	2	2	20	7
Hemorrágico II.	1	4	2	4	5	16	5
Hemorrágico III	3	9	6	4	10	32	11
Hemorrágico IV.	0	0	2	1	0	3	1
Total	31	57	70	76	56	290	

Fuente: Expedientes clínicos

Con relación a los hallazgos clínicos entre las manifestaciones no hemorrágicas 100% presentó fiebre, 85% cefalea, 64% dolor abdominal, 55% vómitos, siendo estos últimos signos de peligro. También se presentaron signos de extravasación de plasma como derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico en 9%, 5 % y 2% de los casos, respectivamente; a su vez un dato de laboratorio que reveló extravasación de plasma es la hipoalbuminemia con 8%. Entre las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes están las petequias con 66% y la prueba de torniquete con 64%. Se presentaron hematemesis y melena como una de las manifestaciones hemorrágicas más graves en un 7% y 3% respectivamente. (Cuadro 4)

Cuadro 4. Cuadro clínicos en pacientes con Dengue. Departamento de Pediatría. HEODRA. Enero 1998 – Diciembre 2002.

Manifestaciones	Frecuencia	Porcentaje
No Hemorrágicas		
Fiebre	290	100
Cefalea	248	85
Artralgias y mialgias	202	70
Dolor abdominal	185	64
Escalofríos	172	59
Dolor retroorbitario	169	58
Vómitos	161	55
Anorexia	155	53
Tos	90	31
Hipotensión	48	16
Hepatomegalia	44	15
Diarrea	34	12
Derrame pleural	27	9
Piel fría	29	9
Ascitis	15	5
Derrame pericárdico	5	2
Hemorrágicas		
Petequias	192	66
Prueba del torniquete	185	64
Epistaxis	64	22
Hematemesis	20	7
Gingivorragia	15	5
Melena	8	3
Hematuria	8	3

Fuente: Expedientes clínicos

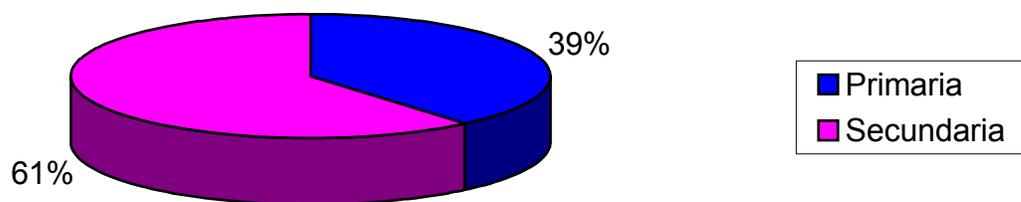
En relación con los resultados de laboratorio se encontró trombocitopenia en el 27% (79 casos), de los cuales el 90% corresponde a todos los casos de DH (71 casos) y 10% (8 casos) corresponde a DCMH; la hemoconcentración se presentó en un total de 34% (100 casos) de los cuales 71 fueron DH en sus diferentes grados, DCMH, DC, DCSAS, para un porcentaje de 71%, 17%, 7% y 5% respectivamente; con relación a hipotensión se presentó en 16% (48 casos) de los cuales 32 correspondieron DHIII, 13 DCSAS y 3 DHIV.

El TP se realizó en 99 pacientes, de los cuales el 44% (44 casos) estaba alterado y de éstos 52% (23 casos) eran DC en sus diferentes clasificaciones. Con el TPT eran 79 pacientes, de los cuales el 56% (44 casos) resultaron alterados y de éstos el 52% (23 casos) eran DC. Se cuantificó la albúmina en 47 pacientes, encontrándose hipoalbuminemia en 19 de ellos para un porcentaje de 40%, de éstos 8 casos correspondieron a DC (42%). Al igual se cuantificaron las transaminasas glutámico oxalacética (TGO) y la glutámico pirúvica (TGP) en 43 pacientes resultando alterada la TGO en 57% (24 casos) y TGP en 44% (19 casos); de éstos, 58% y 53% respectivamente, se clasificaron como DC.

Con respecto a las patologías asociadas se presentaron en 103 casos (35%), de éstos fueron amigdalitis en 38%, neumonías 26%, infección de vías urinarias 22%, otitis media aguda 6%, malaria 6% y meningitis 2%.

Con relación a la titulación de anticuerpo por inhibición de ELISA con IgG se logró determinar en el 81% (234 casos), encontrándose que el 61% eran secundarios y el 39% restante eran primarios; en los 56 casos que se presentaron en el 2002 no se logró determinar dicha titulación con IgG, pero se confirmó por determinación de IgM positiva. En relación con la clasificación secundaria el 49% correspondió a DCMH, 17% DC, 13% DHIII, 8% DCSAS, 6% DHI y DHII respectivamente y 1% DHIV. Con respecto a la primaria el 51% DCMH, 30% DC, 11% DHI, 3% DHII y DHIII, 1% DHIV y DCSAS respectivamente. (Gráfico 3 y Cuadro 5)

Gráfico 3. Distribución de casos de Dengue según la clasificación de infección. Departamento de Pediatría. HEODRA. Enero 1998 - Diciembre 2002



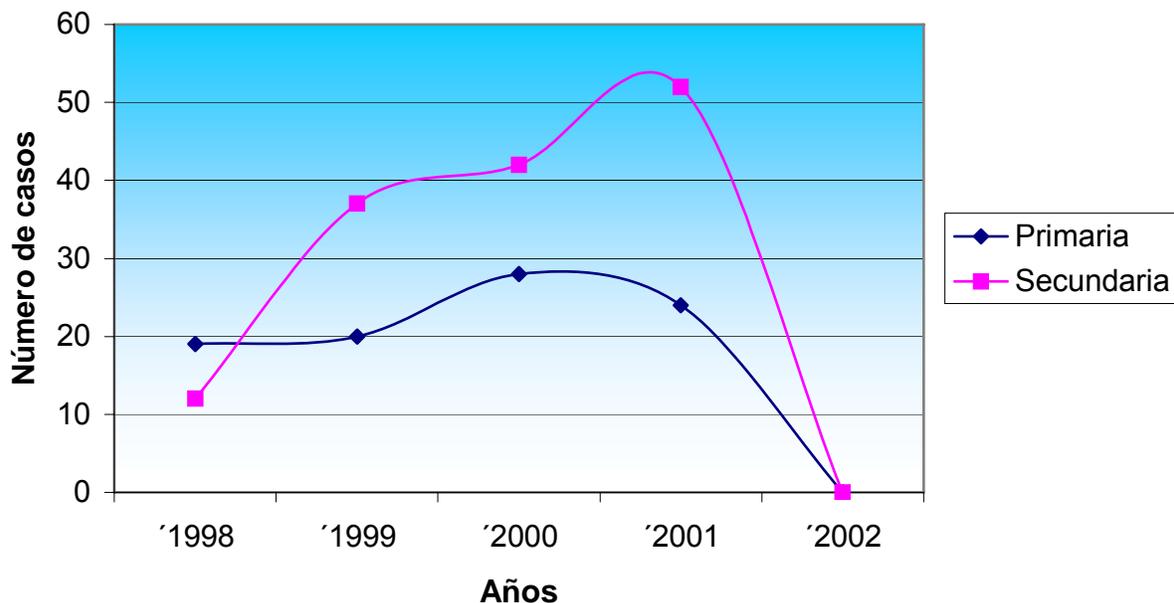
Fuente: Laboratorio del MINSA Central

Cuadro 5. Distribución de casos de dengue según edad y clasificación. Departamento de Pediatría. HEODRA. Enero 1998 – Diciembre 2002.

Clasificación	Infección						Total
	Primaria		Secundaria		Indeterminado		
Dengue	N°	%	N°	%	N°	%	N°
Clásico	27	38	25	35	19	27	71
Clásico con manifestaciones Hemorrágicas	46	34	70	52	19	14	135
Clásico con signos asociados a Shock	1	8	11	84	1	8	13
Hemorrágico I.	10	50	8	40	2	10	20
Hemorrágico II.	3	19	8	50	5	31	16
Hemorrágico III	3	9	19	60	10	31	32
Hemorrágico IV.	1	33	2	67	0	0	3
Total	91	31	143	50	56	19	290

Fuente: Laboratorio del MINSA Central.

Gráfico 4. Distribución de casos de Dengue según año e infección. Departamento de pediatría. HEODRA. Enero 1998 - Diciembre 2002



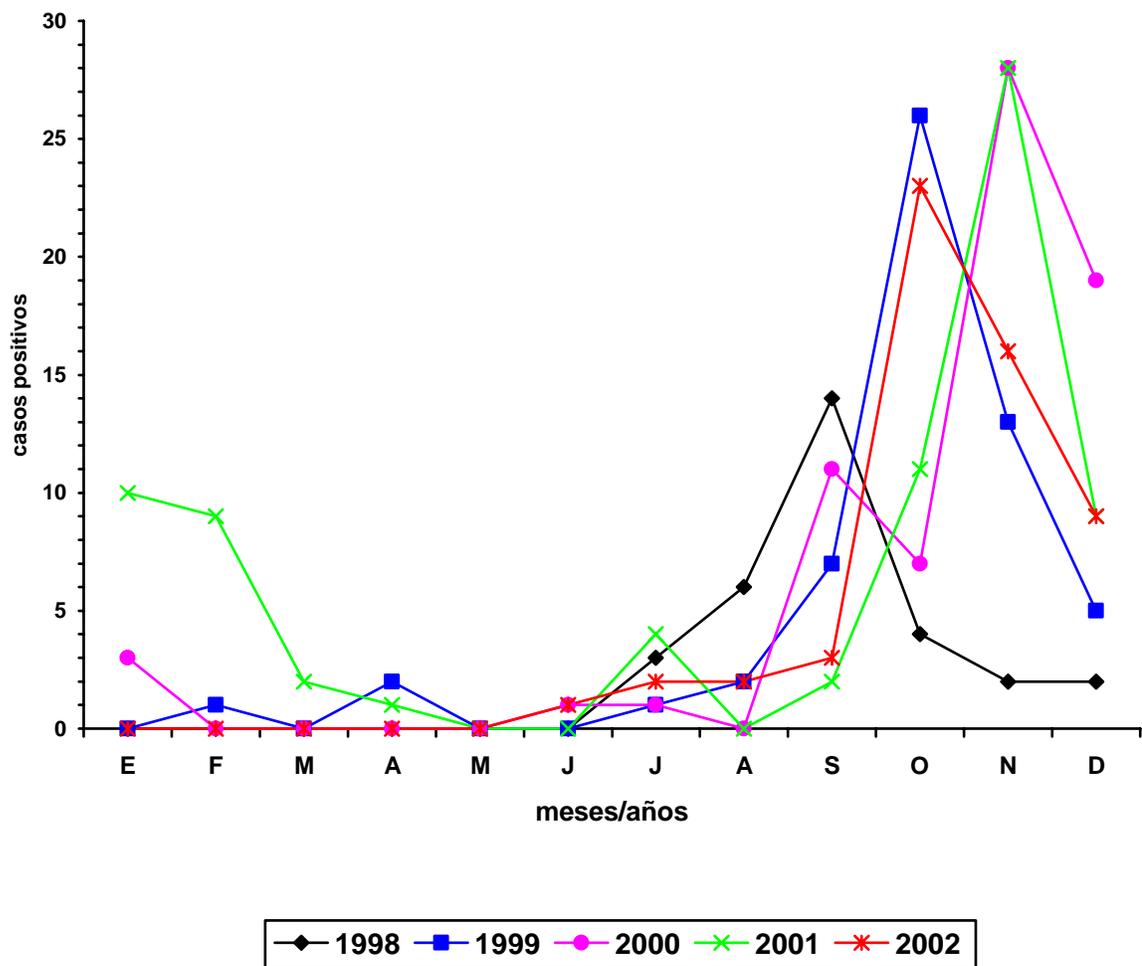
Fuente: Laboratorio del MINSA Central

En cuanto a la distribución del tipo de infección en los 5 años de estudio el primer año predominó la infección primaria con un 61%, invirtiéndose dicho patrón en los siguientes cuatro años del estudio predominando la infección secundaria y con tendencia al aumento de los niveles de anticuerpo (65% en 1999; 60% en 2000; 68% en 2001), nótese que el año 2002 no se cuantificó. (Gráfico 4)

En cuanto a las otras pruebas, se realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa al 100% de los casos, pero sólo en el 17% de los casos resultó positiva, a los cuales se les realizó aislamiento viral, lográndose aislar en el 87% de los casos el serotipo 2, en 10% de los casos el serotipo 3 y en 2% (un caso) se aisló el serotipo 4 del dengue. También se hizo la determinación de Inmunoglobulina M encontrándose positiva en el 89%.

Con relación a la tendencia de presentación en el tiempo la distribución fue predominante durante los meses de noviembre 30% (87 casos), octubre 24% (71 casos) y diciembre 15% (44 casos) siendo éstos los más afectados durante el período de estudio. (Gráfico 5)

Gráfico 5. Distribución de casos de Dengue según presentación en el tiempo en 5 años. Departamento de Pediatría. HEODRA. Enero 1998 - Diciembre 2002.



Fuente: Laboratorio del MINSA Central

DISCUSIÓN

Según los resultados de los 290 casos de dengue confirmado, la mitad de los casos se presentaron entre el 2000 y 2001, cada uno aportando prácticamente un cuarto de los casos y el resto se complementa con los otros tres años.

Un poco más de dos tercios se manejaron intrahospitalariamente, a pesar de que una minoría fue catalogada como casos graves (16%). Esto se debe a la presencia de signos de alarma (64%) por lo que más de dos tercios de los casos de DCMH y un tercio de los casos de DC fueron manejados de esta manera, persistiendo dicho patrón durante los 5 años de estudio.

Entre los datos demográficos tenemos que en general el grupo de edad más afectado fue el de 7 a 9 años con un poco más de la tercera parte de los casos, seguido del grupo de 4 a 6 años con un poco menos de la otra tercera parte, tanto en los casos de DC como en los casos de DH; teniendo el mismo patrón de presentación durante los 5 años de estudio; en lo que sí se presentó una pequeña variante fue en el segundo grupo de edad afectado siendo en los primeros años del estudio el grupo de 4 a 6 años el que prevaleció en dicho lugar, pero en los dos últimos años del estudio, el grupo 10 a 11 años prevaleció como segundo grupo y prácticamente igualó al primer grupo de 7 a 9 años de edad en afectación.

Con una media de 7.4 y 7.6 años; una moda 11 años y 7 años para los casos de DC y DH respectivamente, coincide en parte con estudios realizados en los países asiáticos donde las edades medias de presentación son de los 4 a 6 años y por otra parte con los resultados de estudios realizados en años atrás en esta unidad donde la edad más afectada fue de 6 a 12 años^{10,15}. La menor edad incluida es de un mes clasificado como un DH. Los casos más graves (DCSAS, DHIII y DHIV) tuvieron un rango de edad de 3 y 4 años como mínimo, estudios realizados en Tailandia reportan que la edad modal en niños hospitalizados con DH es de 4 a 6 años, aunque se ha elevado a edades de 6 a 7 años, lo que coincide con los resultados obtenidos para DH¹⁰.

Más de la mitad fueron del sexo femenino, con una relación 1.13:1 o sea que se presentó casi en igual proporción en niñas y en niños en general, pero durante el primero y último año predominó ligeramente el sexo masculino. En países endémicos se ha encontrado que los casos más graves de DH, SSD y DCSAS se reportan en el sexo femenino, esta relación concuerda con los resultados obtenidos. En diversos estudios incluso es tomado como un factor de riesgo¹¹. Halsted y col. encontraron estos mismos hallazgos en países endémicos de DH para lo cual proponen dos explicaciones: 1) Que la respuesta inmune en el sexo femenino es más competente que en el sexo opuesto, resultando mayor producción de citoquinas. 2) La pared capilar de las mujeres es más propensa a incrementar su permeabilidad que en los hombres¹⁷.

Durante los 5 años el área urbana constituyó la mayoría de los casos, pero aún así una cuarta parte de los casos graves se presentaron en el área rural. Lo escrito inicialmente se explicaría por la accesibilidad a los servicios de salud que tiene el que vive en el área urbana y esto a su vez explicaría el hecho de que la cuarta parte de los casos graves se presentaron en niños del área rural, esto concuerda con estudios anteriores¹⁵.

Tres cuartas partes se clasificaron como DC distribuyéndose esta misma en más de la mitad como DCMH, en segundo lugar por DC y se presentaron un mínimo de casos de DCSAS con un 4% de los casos totales, durante todo el período de estudio presentó igual patrón, lo antes expresado concuerda con los resultados de estudios anteriores⁵. En relación con los casos de DH se presentó en un cuarto de los casos, siendo un poco más de la mitad clasificada como Grado I y II, y el resto lo constituyeron los casos clasificados como SSD (Grados III Y IV), aunque en este último año de estudio los casos de Grado III constituyó más de la mitad de los DH. En total se clasificaron como Grado IV tres casos.

Entre los hallazgos clínicos la fiebre estuvo presente en la totalidad de los casos, seguido por la cefalea, mialgias y artralgias en la mayoría de ellos y el dolor abdominal en dos terceras partes de los casos (siendo este último un signo de alarma), seguido de síntomas inespecíficos como: escalofríos, dolor retroorbitario y anorexia, en más de la mitad, así como el vómito, otro que estuvo presente en un poco más de la mitad y que también es considerado signo de alarma, ambos signos de alarma estuvieron presentes en tres cuartas partes de los casos de DH y en la mitad de los casos de DC con sus diferentes clasificaciones.

En cuanto a la hepatomegalia estuvo presente en una minoría de los casos totales, no así en los casos graves (SSD y DCSAS). Revisión realizada por OPS refiere que la presencia y el tamaño de la hepatomegalia es variable, que no guarda relación con la gravedad de la enfermedad, pero que se ha observado con mayor frecuencia en casos de shock⁹. Tanto el derrame pleural y pericárdico como la ascitis son signos de extravasación de plasma y estuvieron presentes en los casos graves, el primero en más de la tercera parte, el segundo se evidenció en la totalidad de los casos en los que se logró realizar Ecocardiograma y el último en un quinto de los mismos, pero lo que más llama la atención es la presencia de ascitis en un caso de DC y dos de DCMH que se supone son formas leves de presentación en los cuales estos datos de extravasación no se hacen evidentes. Se sugiere la realización de Ultrasonido de abdomen y Ecocardiograma para que en próximos estudios, así como exámenes complementarios faltantes.

Entre las manifestaciones hemorrágicas las más frecuentes fueron las petequias y la prueba de torniquete en dos terceras partes, seguido por epistaxis que se hizo presente en más de un quinto de la población a estudio, lo que concuerda con los estudios anteriores^{9,10}. La hematemesis se hizo presente en la quinta parte de los casos de DH en sus diferentes grados, pero esto es de esperarse, lo que no es de esperar es que se presente en casos de formas leves como en el DCMH aunque sea un mínimo porcentaje. Diversos estudios lo enuncian entre los signos y síntomas, o entre las manifestaciones hemorrágicas pero de casos de DH no en casos de DC^{9,10}. Cabe mencionar que se encontró un caso de hematuria en un DCSAS y dos casos en DCMH

que no cursaron con trombocitopenia durante toda su evolución. Se presentó melena en un poco menos de la décima parte de los casos de DH y en un caso de DCSAS.

La trombocitopenia al igual que la hemoconcentración estuvo presente en la totalidad de los casos de DH en sus diferentes grados como está reportado en la literatura. La presencia de hipotensión estuvo presente en la totalidad de las formas graves. Lo que no es objeto de estudio pero que es importante es el hecho de las alteraciones en los datos de laboratorio como es el TP, TPT, TGO y TGP lo cual está reportado en estudios de casos de DH, pero no hay estudios de DC que reporten la alteración de los mismos que fue un dato encontrado en el presente estudio.

Entre las patologías asociadas encontramos que la más frecuente es la faringoamigdalitis presente en más de la décima parte de la población, seguido por la neumonía e infección de vías urinarias en menos de la décima parte, así como la otitis media y malaria en menor proporción y meningitis con dos casos, presentando dicha tendencia durante el período de estudio. Lo que coincide con estudios realizados¹⁵.

Con respecto a la cuantificación de los anticuerpos para determinar si la infección era primaria o secundaria se logró realizar los cuatro primeros años del estudio, no así el último año en el cual finalizó el financiamiento para la realización de dichas pruebas. Casi las dos terceras partes de los casos en que se logró determinar fueron clasificados como infección secundaria, lo que confirmó la presencia de anticuerpos en nuestra población de estudio, la cual fue variando durante el período de estudio siendo en el primer año de un poco más de un tercio y en los años restantes de dos terceras partes de la población; esto probablemente confirma la presencia de los factores de riesgo epidemiológicos, del virus y del huésped, mencionados anteriormente¹¹.

Por lo antes mencionado hasta cierto punto podría explicarse la forma agresiva (dolor abdominal, vómitos, hepatomegalia, hematemesis, ascitis e incluso alteración de las pruebas de laboratorio que no es objeto de estudio pero llama la atención) en que está comportándose la enfermedad en nuestros pacientes hospitalizados aún en las formas leves DC en sus diferentes presentaciones. La literatura refiere que en la

infección secundaria la respuesta del huésped a esa nueva infección se magnificará y es cuando pueden presentarse en sus formas graves⁹.

En un poco más de una décima parte de la población se encontró un PCR positivo de los cuales se aisló en la mayoría el serotipo 2 el cual se ha relacionado más con la presentación de DH en sus formas graves⁹. En una escasa minoría se aisló el serotipo 3 y 4. Cabe mencionar que el serotipo 3 se aisló en los dos primeros años y el serotipo 4 solamente en el segundo año, pero el serotipo 2 el más frecuente aislado se ha presentado en los tres últimos años, excepto en el 2002 que no se realizó la prueba, lo que no sólo orienta a la gravedad de los casos por lo antes mencionado, si no a la disminución en el número de casos que se presentaron, por la adquisición de inmunidad.

El hecho que la cantidad de muestras en las que se logró aislar haya sido poca tiene que ver con la búsqueda tardía de atención la cual fue entre el tercero y cuarto día para un poco menos de la mitad de la población de estudio, pero más de la tercera parte buscó atención después del quinto día. En estas personas ya no se puede aislar ya que éste circula en sangre tres días antes de la fiebre y desaparece al tercer día de fiebre aproximadamente⁹.

En el año 1998 casi la mitad de los casos se presentaron en el mes de septiembre, para 1999 el comportamiento de la enfermedad fue similar con la diferencia de que el mes afectado fue octubre, en el año 2000 y 2001 el afectado fue el mes de noviembre con el mismo comportamiento, pero para el año 2002 el comportamiento que presentó fue similar al del año 1999 en relación al mes afectado y el número de los casos. Observando inicialmente que la tendencia del dengue es hacia la desestacionalización, comportándose como una enfermedad endémica, pero podría también considerarse la posibilidad de que se comporte cíclicamente.

CONCLUSIONES

1. La edad promedio fue de 7.4 y 7.6 años para Dengue Clásico y el Dengue Hemorrágico respectivamente. El grupo de edad más afectado tanto en el Dengue Clásico como en el Dengue Hemorrágico fue de 7 a 9 años, seguido del grupo de 4 a 6 años. Tanto en el Dengue Clásico como en el Dengue Hemorrágico tuvo un ligero predominio el sexo femenino con una relación de 1.13:1. Y la mayoría eran de procedencia urbana.
2. El 47% de los casos se clasificó como Dengue Clásico con Manifestaciones Hemorrágicas. La cuarta parte de los casos se clasificó como Dengue Hemorrágico, se presentaron tres casos Grado IV.
3. Entre las manifestaciones no hemorrágicas lo más llamativo fue la presencia de signos de alarma en tres cuartas partes de los casos y signos de extravasación sanguínea en las formas leves. Las petequias y la prueba del torniquete fueron las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes. Presencia de hematemesis y melena en el Dengue Clásico con Manifestaciones Hemorrágicas.
4. La patología mas frecuentemente encontrada fue la faringoamigdalitis, seguido de neumonía e infección de vías urinarias.
5. En el 61% casos se encontraron títulos de anticuerpos compatibles con infección secundaria; se determino la inmunoglobulina M en el 89% de los casos; se realizo PCR en el 100% y se encontró positivo en el 17%, en los que se aisló serotipo 2 en el 87% de los casos.
6. La tendencia de presentación varió durante el periodo de estudio, siendo los meses de octubre, noviembre y diciembre los más afectados.

RECOMENDACIONES

1. Realizar campañas educativas continuas a la población en general sobre las medidas de prevención y control del Dengue utilizando los medios de comunicación audiovisuales.
2. Educación sobre signos de alarma a las madres mediante charlas educativas en las unidades de salud.
3. La realización de un Ecocardiograma y Ultrasonido a todo paciente que con signos clínicos de alarma y más aun si por clínica cursa con Dengue Hemorrágico de cualquier grado.
4. Promover la asistencia temprana ante la presencia de los signos de alarma a las unidades de salud con el fin de evitar las formas graves de la enfermedad, así como aislar el serotipo circulante.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Kuno G. Review of the Factors Modulating Dengue Transmission. *Epidemiologic Reviews*. 1995; Vol. 17, No. 2. Pág. 321-335.
- 2- Organización Panamericana de la Salud. Resurgimiento del Dengue en las Américas. *Boletín Epidemiológico*. OPS Vol. 1997; 18, No. 2. Pág. 1-5.
- 3- Harris E y Col. Rapid Subtyping of Dengue Viruses by Restriction Site- Specific (RSS) – PCR. *Virology*. 1999; Vol. 253. Pág. 86 – 95.
- 4- Rigán Pérez y Col. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. *The lancet*. 1998; Vol. 253. Pág. 971- 975.
- 5- Harris E y Col. Clinical, Epidemiologic and Virologic Features of Dengue in the 1998. Epidemic in Nicaragua. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2000. Pág. 5–11.
- 6- García D. Rocha J. Sevilla R. Vigilancia Epidemiológica: Brote de Dengue con Manifestaciones Hemorrágicas, León 1992. MINSA. SILAIS-León.
- 7- Fonseca T. Características Clínicas y Epidemiológicas del Dengue Hemorrágico. HEODRA. León 1992. León: UNAN-León.1992 (Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía).
- 8- Guido L. Relación Clínica y de Laboratorio de Pacientes con Dengue, sala de Infectología HEODRA, Julio – Diciembre 1998. León: UNAN-León.1998 (Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía).
- 9- Organización Panamericana de la Salud. Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guías para su Prevención y Control. *Publicación Científica No 548*. Washington. OPS, 1995. 110 p.

- 10- Organización Mundial de la Salud. Dengue Hemorrágico: Diagnóstico, Tratamiento y Lucha. Ginebra. OMS, 1987. 64 p.
- 11-Kouri G. y Col. Epidemia de Dengue en Nicaragua, 1985. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 33 (5) Setembro-Outubro, 1991. Pág. 365-371.
- 12-World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva. WHO, 1997. 84 p.
- 13-Martínez E. Dengue y Dengue Hemorrágico: Aspecto Clínicos. Habana. 1995. Pág 4-6.
- 14-Harris E. Typing of Dengue Viruses in Clinical Specimens and Mosquitoes by Single-Tube Multiplex Reverse Transcriptase PCR. Journal of Clinical Microbiology. Sept. 1998. Pág. 2634-2639.
- 15-González V. Características Epidemiológicas y Severidad Clínica del Niño Seropositivo de Dengue en el Servicio de Pediatría HEODRA 1998–1999. León: UNAN-León.1999 (Tesis para optar al título de Especialista en Pediatría).
- 16-Ruiz M. Comportamiento Clínico y Epidemiológico en Pacientes Menores de 12 Años con Dengue Atendidos en el Servicio de Pediatría del HEODRA. Octubre 2000- Febrero 2001. León: UNAN-León.2002 (Tesis para promover de I a II año de residencia en Pediatría).
- 17-Halsted S. Nimmannitya S. and Cohen S. Observations Related to Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever I. V. Relation of Disease Severity to Antibody Response and Virus Reconnered. Yate Journal of Biology and Medicine. 1988. Vol. 42. Pág. 311 -312.

Anexos