

**UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**



**INFORME FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

LINEA DE INVESTIGACIÓN: Pediatría

**Factores de riesgo clínico asociado a dengue severo en pacientes
pediátricos de 0 a 13 años atendidos en el Hospital Servicios Médicos
Especializados (SERMESA), Masaya, 2019-2022**

AUTORES

Castillo-Fonseca, Hellman de Jesús
Fernandez-Quintero, Melania Margarita
Rojas-Latino, Estefani del Carmen

TUTOR CIENTÍFICO

Dr. Alejandro Perez Rojas
Pediatra-Mastér en Salud Publica

TUTOR METODOLÓGICO

René Alfonso Gutiérrez, MD, MSc
Epidemiólogo, Salubrista Publico
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9806-7419>

REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN

Carlos Manuel Téllez, MSc.

Revisor y corrector de estilo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-0031>

Dr. Francisco Hiram Otero Pravia

Decano de Facultad de Ciencias Médicas UNICA
<https://orcid.org/0009-0000-5520-536X>

Managua, Nicaragua, 26 de junio de 2023

DEDICATORIA

Dedico este logro primeramente a Dios por ser nuestra fuente de Vida, nuestro sustento, por bendecirme y darme sabiduría y fuerza para culminar esta etapa de mi vida.

A mis padres Oneyda Quintero y Carlos Fernández, quienes son el apoyo incondicional de toda mi vida y gracias a ellos estoy cumpliendo un logro más.

A mis Abuelos Melania Zavala y José Luis Fernández (q.e.p.d) que nunca dudaron ni preguntaron cómo iba a cumplir mis metas por muy locas que sonaban, siempre tomaba por sentado que las iba a lograr.

A Kelym Martínez, quien me ha acompañado en todo el transcurso de mi carrera y me ha motivado a cumplir todas mis metas.

Al personal de salud porque día a día se enfrentan a distintos desafíos en pro de garantizar la salud de los pobladores.

Melania Fernández.

El desarrollo de este trabajo se lo dedicamos a estas personas que hicieron un antes y un después en nuestras vidas que estuvieron dando ánimos, apoyo y comprensión. lamentablemente no pudieron estar hasta el final de esta travesía para vernos cumplir este sueño, triste por su ausencia de este mundo, pero sé que se encuentran muy orgullosos de la que nos hemos convertido el día de hoy, gracias Walter Latino, Guillermo Jiménez, Sofía Fonseca, Wilfredo Fonseca por ofrecernos su apoyo incondicional.

Que no te encuentres aquí en estos momentos,
no significa que no estés en mi corazón.

Estefani Rojas-Hellman Castillo

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia quienes me han impulsado en cada paso que he dado, especialmente a mis padres y hermano (Carlos Iván Fernández Quintero), los cuales me han formado hacer constante en mis propósitos.

A mi Tío José Luis Fernández por su comprensión y estímulo constante además su apoyo incondicional a lo largo de mis estudios.

Al personal médico de SERMESA (Masaya). Por habernos proporcionado información y ayudado en todo lo posible para que este proyecto se materializará, principalmente a nuestro tutor Dr. Alejandro Pérez Rojas por despertar en mí las preguntas y contradicciones hacia nuestro tema, por ayudarme en la idea de lo que ahora la medicina significa para mí. ¡Muchas Gracias!

Y finalmente a mis Compañeros Estefany Rojas y Hellman Castillo por ser cómplice en el último proceso de finalización de carrera, Gracias por su apoyo incondicional.

Melania Fernández

Gracias a Dios omnipotente, por permitirnos la bendición de juntar nuestros caminos para realizar este proyecto.

Gracias a nuestros padres por ser un pilar importante en nuestras vidas y brindarnos sabiduría.

Gracias a la Universidad Católica Redemptoris mater UNICA por abrirnos las puertas de su centro de estudio y a todos los maestros que estuvieron en nuestra formación de 6 años, inculcando sabiduría, valores y fortaleza para salir adelante y gracias aquellos médicos que estuvieron acompañándonos dando consejos y ánimos para culminar con éxito este proyecto, gracias Dr. Alejandro Pérez.

Gracias aquellos compañeros que estuvieron desde los primeros años y que lamentablemente no pudieron culminar esta importante etapa a nuestro lado y aquellos que estuvieron en los últimos días, que a pesar que no son de la misma alma mater. Nos enseñaron lo que es el compañerismo, trabajo en equipo, el respeto, la solidaridad y sobre todo la lealtad, ese año en el que nos dimos cuenta que entablamos un lazo irrompible con personas que jamás nos hubiéramos imaginado conocer y que le damos a gracias a dios por cruzarlos en nuestros caminos para darnos fortaleza mutua en todo el camino del internado.

Estefani Rojas-Hellman castillo

RESUMEN

Objetivo: Analizar los factores de riesgo clínico asociados a dengue severo en niños de 0 a 13 años atendidos en el Hospital Servicio Médicos Especializados (SERMESA), Masaya, 2019-2022.

Metodología: Estudio observacional, analítico, casos y controles. Para este estudio el universo de los casos correspondió a 36 casos de niños de 0 a 13 años diagnosticados clínicamente como caso sospechoso de dengue grave y el universo para los controles correspondió a 737 niños de 0 a 13 años diagnosticado como dengue no grave. Se realizó selección aleatoria sencilla usando el paquete estadístico STAT 2.0. La muestra fue de 25 casos y 32 controles.

Resultados: El grupo etáreo más frecuente fue de 5 a 9 años con una edad media de 5.9 años \pm 2.0, el sexo fue casi proporcional en los casos y controles; la mayoría eran de Masaya, predominó el estado nutricional normal. La sepsis y neumonía fueron las comorbilidades más frecuentes. El criterio más frecuente para dengue grave fue el shock. Los síntomas y signos de alarma más frecuente fueron vómitos, dolor abdominal, aumento progresivo del hematocrito y acumulación clínica de líquidos. Los monocitos predominaron en los 7 días de la enfermedad en los casos graves, siendo estadísticamente significativo.

Conclusiones: Los niños hospitalizados con dengue grave presentaron características clínicas similares a los niños con dengue no grave, sin embargo, fue relevante la diferencia entre los grupos en cuanto a la monocitosis, aumento progresivo de hematocrito, leucopenia, trombocitopenia y hepatomegalia.

Palabras claves: Factores de riesgo y dengue grave.

ABSTRAC

Objective: To analyze the clinical risk factors associated with severe dengue in children from 0 to 13 years of age treated at the Specialized Medical Service Hospital (SERMESA), Masaya, 2019-2022.

Methodology: Observational, analytical, case-control study. For this study, the universe of cases corresponded to 36 cases of children from 0 to 13 years of age clinically diagnosed as a suspected case of severe dengue and the universe for controls corresponded to 737 children from 0 to 13 years of age diagnosed as non-severe dengue. Simple random selection was performed using the statistical package STAT 2.0. The sample was 25 cases and 32 controls.

Results: The most frequent age group was from 5 to 9 years with a mean age of 5.9 ± 2.0 years, sex was almost proportional in cases and controls; the majority were from Masaya, the normal nutritional status predominated. Sepsis and pneumonia were the most frequent comorbidities. The most frequent criterion for severe dengue was shock. The most common warning signs and symptoms were vomiting, abdominal pain, progressive increase in hematocrit, and clinical fluid accumulation. Monocytes predominated in the 7 days of the disease in severe cases, being statistically significant.

Conclusions: Children hospitalized with severe dengue presented clinical characteristics similar to children with non-severe dengue; however, the difference between the groups was relevant in terms of monocytosis, progressive increase in hematocrit, leukopenia, and thrombocytopenia.

Keywords: Risk factors and severe dengue.

OPINION DEL TUTOR

El estudio investigativo realizado sobre los factores de riesgo asociados a dengue grave en niños en el hospital Sermesa Masaya, durante el período de 2019 a 2020, resultó ser interesante, puesto que en ese período aconteció un fuerte brote epidémico que causó intensa preocupación al personal de salud y a la sociedad.

A lo largo de la historia, la enfermedad del dengue ha sido estudiada en diferentes países a nivel internacional y nacional, generando conocimientos sobre el comportamiento clínico y epidemiológico, factores de riesgo, variables predictores de severidad y manejo.

Los resultados encontrados en este estudio son imprevistos, puesto que se diferencian de otros estudios sobre dengue en niños, quizás debido a limitaciones que encontramos en el proceso mismo de la investigación, sin embargo, a la vez nos sentimos sorprendidos por obtener datos no encontrados en otros estudios sobre dengue. Algunos factores de riesgo ya conocidos en dengue no fueron concluyente en nuestra muestra, quizás explicada por la gran heterogeneidad de la población y la misma enfermedad por dengue.

Con los resultados encontrados en este estudio nos sentimos obligados a mantener una vigilancia de la enfermedad, promover la investigación sobre nuevos posibles predictores de severidad, realizar pruebas moleculares que nos aporten nuevas herramientas diagnósticas con el fin de poder detectar precozmente al niño grave.

Felicito a los bachilleres por su esfuerzo y entrega durante la realización del estudio, por mantener la paciencia necesaria para recorrer este largo proceso de la investigación científica.

Agradezco de todo corazón a las autoridades de la universidad por haberme permitido ser tutor de este estudio, ya que me llena de una enorme satisfacción al permitirme obtener una agradable experiencia en el campo de la investigación.

Dr. Alejandro Augusto Pérez Rojas.

Pediatra.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCCION..... | 1 |
| II. ANTECEDENTES..... | 2 |
| III. JUSTIFICACIÓN..... | 5 |
| IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 6 |
| V. OBJETIVOS..... | 7 |
| 5.1 OBJETIVO GENERAL | 7 |
| 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 7 |
| VI. MARCO REFERENCIAL..... | 8 |
| 6.1 DEFINICIÓN DE DENGUE | 8 |
| 6.2 FACTORES DE RIESGO PARA DENGUE GRAVE | 8 |
| 6.3 RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS DISFUNCIONALES Y DENGUE SEVERO..... | 9 |
| 6.4 PAPEL DE LOS MONOCITOS Y SUS SUPOBLACIONES EN LA INFECCIÓN POR DENGUE. | 10 |
| 6.5 COLESTEROL Y DENGUE SEVERO..... | 10 |
| 6.6 INDICADORES PRONÓSTICO ASOCIADOS CON LA EVOLUCIÓN DEL DENGUE GRAVE..... | 11 |
| 6.7 BIOMARCADORES PARA DENGUE SEVERO | 11 |
| 6.8 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL DENGUE | 12 |
| 6.9 DENGUE CON DATOS DE ALARMA..... | 13 |
| 6.10 DENGUE SEVERO | 16 |
| 6.11 PESO NORMAL E INFECCIÓN POR DENGUE GRAVE..... | 19 |
| 6.12 EVALUACIÓN DE LABORATORIO | 19 |
| VII. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN | 21 |
| VIII. DISEÑO METODOLÓGION..... | 22 |
| A) ÁREA DE ESTUDIO | 22 |
| B) TIPO DE INVESTIGACIÓN | 22 |
| C) TIEMPO DE ESTUDIO | 22 |
| D) TIEMPO EN QUE SE REALIZA LA INVESTIGACIÓN | 22 |
| E) VARIABLE INDEPENDIENTE..... | 22 |
| F) VARIABLE DEPENDIENTE | 22 |
| G) UNIDAD DE ANÁLISIS..... | 22 |
| H) POBLACIÓN DE ESTUDIO | 22 |
| I) UNIVERSO..... | 22 |
| J) MUESTRA | 22 |
| K) ESTRATEGIA MUESTRAL | 23 |
| L) DEFINICIÓN DE CASOS..... | 23 |
| M) CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA CASOS Y CONTROLES..... | 23 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CASOS Y CONTROLES..... | 23 |
| N) VARIABLES POR OBJETIVOS:..... | 24 |
| O) MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES..... | 25 |
| P) CRUCE DE VARIABLES | 30 |
| Q) TÉCNICA Y METODOLOGÍA DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN | 31 |
| R) PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN..... | 31 |

| | |
|--|-----------|
| S) ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 31 |
| T) LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN | 32 |
| U) ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN | 32 |
| W) DECLARACIÓN DE INTERESES | 32 |
| X) CONSIDERACIONES ÉTICAS | 32 |
| IX. RESULTADOS | 33 |
| X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS..... | 36 |
| XI. CONCLUSIONES..... | 40 |
| XII. RECOMENDACIONES..... | 41 |
| XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 42 |
| ANEXOS..... | 45 |

I. INTRODUCCION

El dengue es una enfermedad endémica en los países tropicales, siendo una de las principales causas de enfermedad febril entre los viajeros que regresan de América Latina, el Caribe y el Sudeste Asiático. El dengue ocurre en más de 100 países en todo el mundo, incluyendo Puerto Rico, Islas Vírgenes de Estados Unidos. Se han producido brotes esporádicos con transmisión local en Florida, Hawái y Texas a lo largo de la frontera con México (Tyler M. Sharp, 2019).

Casi la mitad de la población mundial, alrededor de 4 billones de personas, viven en áreas con riesgo de dengue. Cada año 400 millones de personas se infectan con dengue y 40, 000 personas mueren por dengue grave. El dengue es causado por 4 serotipos, por lo cual, una persona puede infectarse 4 veces en su vida. Aproximadamente 1 de cada 20 pacientes con enfermedad por el virus del dengue evoluciona hacia una enfermedad grave, posiblemente mortal, llamada dengue grave (Centro de Control y Prevención de enfermedades, 2021).

En Masaya, durante el año 2019, se registran 704 casos confirmados de dengue y dos fallecidos, lo cual hace evidente que esta enfermedad afecta continuamente a la población, en especial a personas más vulnerables, como son los niños y adolescentes (Mapa Nacional de la Salud en Nicaragua, MINSA).

La mayoría de los casos de dengue grave que acontecieron durante la epidemia, se hospitalizaron en el Hospital Sermesa, por lo cual se hace muy relevante el poder analizar los factores de riesgo que más se asociaron a los casos graves utilizando un diseño de investigación tipo caso-control.

Con el presente estudio se pretende generar un conocimiento científico que pueda ser usado por el personal de salud para la detección precoz de las formas graves de esta enfermedad, y por consiguiente permita alertar a todo el sistema de atención en salud con el propósito de reducir morbilidad.

II. ANTECEDENTES

Viviana (2014), realizó un estudio sobre indicadores tempranos de dengue grave en niños hospitalizados, usando un diseño de investigación de casos y controles anidados a una cohorte en el hospital general pediátrico en San Lorenzo, Paraguay. Su muestra fue de 217 niños con serología positiva. La media de edad fue de 11 años. La media de GOT registrada fue de 158 ± 127 UI/l para el grupo dengue grave versus $91,34 \pm 73$ UI/l en el grupo control ($p: 0,0001$). Para TGP fue de $79,69 \pm 75$ UI/l en el grupo dengue grave versus $51,14 \pm 44$ UI/l en el grupo control ($p: 0,002$). En el caso de TGO fue de $158,7 \pm 127$ en el dengue grave versus $91,3 \pm 73$ en el grupo de control ($p=0,0001$). El nivel de albúmina fue $2,7 \pm 0,4$ en dengue grave versus $3,2 \pm 0,3$ en el grupo control $p: 0,044$). Hubo diferencias en la media de recuento plaquetario en el 3º, 4º, 5º y 6º día de la enfermedad ($p=0,0001$). La hemoconcentración y descenso de plaquetas fue la variable con mayor relevancia estadística, (57.8%) en los casos versus (10%) en los controles ($p=0,0001$) y la media del día de la enfermedad en que se produjo este cambio fue el día 5 ± 1.2 DE.

Moura (2016), realizó un estudio sobre signos clínicos y laboratorio asociado a dengue severo en niños hospitalizados, en un hospital de referencia de la ciudad de Río de Janeiro, Brasil. El estudio incluyó a todos los niños y adolescente de 2 meses a 18 años durante la epidemia de noviembre 2007 a mayo 2008. Del total ($n=145$), él (53.1%) eran mujeres, él (69%) de 2 a 11 años, mayores a 12 años (21.4%) y menores a 2 años fue (9.2%). Los pacientes que evolucionaron a dengue grave representaron él (15.9%) de la muestra. Ambos grupos fueron representados mayoritariamente por niños de 2 a 11 años (grave=78.3% y no grave=67.2%), sin diferencia estadística en relación con los menores de 2 años y 12-18 años ($p=0,167$ para la prueba exacta de Fisher). La duración de la fiebre en días fue ligeramente menor en este subgrupo de pacientes (grave: DM=3.0, IQI=2.0-4.5; no grave: DM=4.0, IQI=3.0-5.0; $p=0.062$). Los antecedentes de asma ($p=0.051$), letargia ($p=0.001$), sangrado ($p=0.009$), distensión abdominal ($p<0.001$); edema y derrame pleural ($p=0.001$) fueron más frecuente al momento del ingreso en los pacientes con dengue grave. Los casos de dengue grave, la mediana para los siguientes parámetros de laboratorio fueron los siguientes: hematocrito 36% ($p=0.008$), plaquetas $34,000 \times \text{mm}^3$ ($p=0.049$), albúmina 2.7gr/dl ($p<0.001$); del mismo modo, el recuento de leucocitos fue de $6.79 \times 1000 \text{mm}^3$ ($p=0.028$).

Zanh Hao (2017), realizó un estudio sobre un nuevo predictor de dengue severo conocido como apri (Aspartato aminotransferasas/Conteo de plaquetas), con el objetivo de evaluar los factores de riesgo para desarrollar dengue severo en Guangdong, China; fue un estudio retrospectivo de datos clínicos de 212 pacientes entre junio y octubre del 2014. Entre los principales resultados fueron debilitamiento (84,0%), mialgia (70,3%) y dolor de cabeza (55,7%). Trombocitopenia, el más frecuente hallazgo de laboratorio, estuvo presente en 182 (85,8 %) pacientes. Muchos tenían trombocitopenia severa, 82 (38,7%) tenían recuentos de plaquetas $<50 \times 10^9/L$, 55 (25,9%) tenían recuentos de plaquetas $<40 \times 10^9/L$ y 44 (20,8%) tenían menos de 30 mil plaquetas. Los hallazgos asociados a enfermedad severa fueron significativos: afectación orgánica (39.5%) siendo afectados corazón, hígado, riñón y sistema nervioso central. El índice APRI mostró una asociación con dengue grave ($p < 0.01$).

Rojas (2020), realizó una investigación sobre factores de riesgo asociados al ingreso de cuidados intensivos en pacientes pediátricos hospitalizados por dengue, en Cali, Colombia, realizando un estudio de casos y controles, donde sus principales resultados fueron la mediana de la edad en meses fue de 142 vs. 106 (RIC59-142). Él (83%) procedía del área urbana de Cali y el (53%) era del sexo masculino. El presentar derrame pleural OR 3.4 (IC95% 1.2-9.8), dolor abdominal OR 2.8 (IC 95% 0.9-9.2) y alteraciones cardiovasculares OR 4.7 (IC 95% 1.7-13.1) incrementaron la probabilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Tres pacientes fallecieron y pertenecían al grupo de los casos. Concluyeron que el dengue en población pediátrica tiene un comportamiento clínico inespecífico, sin embargo, identificar derrame pleural, dolor abdominal y alteraciones cardiovasculares pueden explicar un ingreso a uci y alertar sobre un posible desenlace fatal.

García (2021), realizó un estudio sobre comportamiento clínico del dengue y los factores de riesgo predictivos para dengue grave, en el Hospital Alemán Nicaragüense en el período 2018-2019. Realizó una investigación analítica, de casos y controles. Su muestra fue de 106 niños. Encontró dengue sin alarma (18%), con alarma (64%) y dengue grave (24%). El rango de edad con mayor frecuencia fue de 6-10 años OR 2.72 (IC95% 1.22-6.09 $p = 0.01$), lo que a su vez se asoció significativamente al grupo de dengue grave. Los casos graves ingresaron después del quinto día de la enfermedad OR 1.39 (IC95% 1.01-1.90 $p = 0.05$), con dolor retroocular OR 3.93 (IC95% 2.28-6.80 $p < 0.01$), fuga plasmática OR 3.17 (IC95% 1.56-3.33 $p < 0.02$), plaquetas menores de 50 mil OR 3.54 (IC95% 2.15-5.85 p

<0.01), incremento progresivo del hematocrito OR 4.86 (IC95% 2.24-10.54 $p= 0.01$) y transaminasas mayor de 1000 OR 4 (IC95% 4.38-24.8 $p=0.02$).

III. JUSTIFICACIÓN

El departamento de Masaya se ha caracterizado por presentar brotes epidémicos de dengue y el año 2019 fue impactado por formas graves que afectó a la población pediátrica, atendida en el hospital Sermesa de este departamento. Es necesario estar preparado para futuros brotes epidémicos, es por tal motivo que el presente estudio pretende identificar los factores de riesgo asociados a dengue grave en la población pediátrica, de manera que el personal médico y personal de enfermería obtenga el conocimiento científico de los factores y en consecuencia se puedan reconocer precozmente los casos graves de esta enfermedad. En suma, lo anterior permitirá realizar un monitoreo y tratamiento de calidad con el propósito de prevenir resultados fatales.

Dentro de este marco, las familias y los pacientes obtendrán el conocimiento de los factores de riesgo más asociados a dengue severo, en donde también ellos podrán reconocerlos precozmente ante futuros brotes epidémicos que ocurran en la comunidad y en todo caso acudir de forma anticipada a las unidades de salud.

Por otra parte, no encontramos estudios analíticos sobre dengue grave en niños en el hospital Sermesa de Masaya, lo cual genera la base para futuros estudios analíticos concernientes a esta temible enfermedad.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue constituye un problema de salud mundialmente importante. Se estima que 3.000 millones de personas viven en zonas donde hay riesgo de contraer dengue y que, aproximadamente, se dan unos 390 millones de infecciones (96 millones de ellas sintomáticas) y 20,000 muertes por dengue al año. En la Región de las Américas, el dengue representa uno de los principales motivos de consulta médica en las unidades de salud y, ante el hecho de que no hay un tratamiento específico para la enfermedad, es necesario contar con guías clínicas que permitan atender correctamente a los casos y en pacientes con morbilidades asociadas aumenta la mortalidad por eso la importancia del diagnóstico oportuno para un manejo adecuado.

En Nicaragua en el año 2016 se registraron 6,624 casos confirmados y 15 fallecidos y en el año 2017 se reportan 2,508 casos confirmados y 2 fallecidos. En Masaya, durante el año 2019, se registran 704 casos confirmados de dengue y dos fallecidos, lo cual hace evidente que esta enfermedad afecta continuamente a la población, en especial a personas más vulnerables, como son los niños y adolescentes (Mapa Nacional de la Salud en Nicaragua, MINSA).

Con base a lo anterior nos realizamos el siguiente planteamiento del problema: ¿Cuáles son los factores de riesgo clínico asociado al desarrollo de dengue severo en niños de 0 a 13 años, atendidos en el Hospital Servicios Médicos Especializados (SERMESA), Masaya, 2019-2022?

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Analizar los factores de riesgo clínico asociados a dengue severo en niños de 0 a 13 años atendidos en el Hospital Servicio Médicos Especializados (SERMESA), Masaya, 2019-2022.

5.2 Objetivos Específicos

1. Identificar las características clínicas de niños de 0 a 13 años con dengue grave atendidos en el Hospital Servicio Médicos Especializados (SERMESA), Masaya, 2019-2022.

2. Determinar los factores de riesgo clínicos asociados a dengue grave en niños de 0 a 13 años con dengue grave atendidos en el Hospital Servicio Médicos Especializados (SERMESA), Masaya, 2019-2022.

VI. MARCO REFERENCIAL

6.1 Definición de dengue

El Dengue es causado por un arbovirus, del cual existen cuatro serotipos relacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) y es la virosis humana transmitida por artrópodos más importante. Es una enfermedad infecciosa, sistémica y dinámica, que habitualmente se expresa por el inicio súbito de un síndrome febril, tiene un espectro clínico amplio que incluye formas graves y no graves de manifestaciones clínicas. Tras el período de incubación (4-10 días), la enfermedad comienza abruptamente y se caracteriza por 3 fases: febril, crítica y recuperación. (MINSA, 2018) (Ver figura 1, anexos)

6.2 Factores de riesgo para dengue grave

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

Los factores individuales de riesgo determinan la gravedad de la enfermedad e incluyen infección secundaria, edad, raza y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus). Los niños pequeños, en particular, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y, por consiguiente, están en mayor riesgo de choque por dengue. Los estudios seroepidemiológicos en Cuba y Tailandia apoyan de manera firme la participación de la infección heterotípica secundaria como un factor de riesgo para dengue grave, aunque se han informado algunos casos graves asociados con la infección primaria. El intervalo de tiempo entre las infecciones y la secuencia viral específica de las infecciones también pueden ser de importancia. Por ejemplo, en Cuba se observó una elevada tasa de letalidad cuando la infección por DEN2 siguió a una infección por DEN-1 después de un intervalo de 20 años, en comparación con un intervalo de cuatro años. El dengue grave también se observa regularmente durante la infección primaria de lactantes cuyas madres son inmunes

al dengue. En el dengue, la amplificación dependiente de anticuerpos se ha considerado hipotéticamente como un mecanismo para explicar el dengue grave en el curso de una infección secundaria y en lactantes con infecciones primarias.

En este caso, los anticuerpos reactivos cruzados, no neutralizadores, que se aumentan durante una infección primaria o que se adquieren pasivamente en el nacimiento, se adhieren a los epitopos en la superficie de un virus infeccioso heterólogo y facilitan su entrada a las células portadoras del receptor Fc. Se espera que el aumento en el número de células infectadas resulte en una mayor carga viral y la inducción de una sólida respuesta inmunitaria del huésped, que incluye citocinas y mediadores inflamatorios, algunos de los cuales pueden contribuir a la extravasación de plasma. Durante una infección secundaria, las células T de memoria de reacción cruzada también se activan rápidamente, proliferan, expresan citocinas y mueren por apoptosis, en una manera que, generalmente, se correlaciona con la gravedad general de la enfermedad. Los factores determinantes genéticos del huésped podrían influir en el resultado clínico de la infección, aunque la mayoría de los estudios no han podido abordar adecuadamente este asunto. Los estudios en la región americana han demostrado que las tasas de dengue grave son más bajas en individuos de ancestros africanos que en los que provienen de otros grupos étnicos. (Organización Mundial de la Salud, 2009)

6.3 Respuestas inmunitarias innatas disfuncionales y dengue severo

Existe evidencia emergente de que una respuesta inmune aberrante en las etapas iniciales de la infección, conduce a una enfermedad severa. Muchas citoquinas inflamatorias, quimiocinas y mediadores lipídico son significativamente mayores en pacientes con dengue grave, en comparación con aquellos que desarrollan una infección leve, durante la fase febril de la enfermedad. Los monocitos, mastocitos y muchas otras células del sistema inmune, cuando se infectan con el virus, especialmente en presencia de anticuerpos poco neutralizantes, conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias y a la inhibición de las vías de señalización del interferón. Además, la producción de IL-10 conduce a una inhibición de las respuestas antivirales celulares. Todo lo anterior conduce a una eliminación reducida del virus y al dengue severo al inducir fuga vascular y una inflamación excesiva debido a los altos niveles de citoquinas. Las personas con enfermedades comórbidas podrían ser propensas a un dengue más grave debido a la endotoxemia de bajo grado, la disbiosis microbiana y un fenotipo alterado de las células

inmunes innatas. Es probable que los mediadores lipídicos, inmunosupresores e inflamatorios y el fenotipo alterado de los monocitos actúen más sobre las células T y células B, lo que lleva a una respuesta inmune adaptativa deteriorada al virus. (Malavige, 2020)

6.4 Papel de los monocitos y sus subpoblaciones en la infección por dengue.

Los fagocitos mononucleares representan un subgrupo de leucocitos de origen mieloide, son descritos como una población que circula en la sangre en forma de monocitos y que pueden poblar los tejidos como macrófagos. En el contexto de la infección por dengue, se ha observado que los monocitos son las células que permiten una mayor infección y replicación viral en la sangre periférica. El monocito, al ser uno de los principales blancos de la infección, se activan lo que lleva a la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α y IL-6) que provocan alteraciones en la permeabilidad capilar.

Los monocitos circulantes se pueden dividir en tres subpoblaciones de acuerdo a la expresión del receptor de membrana de lipopolisacárido: Monocitos clásicos, no clásicos y los intermedios. Aún se desconoce en gran medida el papel que desempeña estas subpoblaciones de monocitos dentro de la inmunopatología del dengue y en su gravedad. No obstante, teniendo en cuenta que los monocitos no clásicos son una fuente importante de TNF- α entre otros factores proinflamatorios, además que son los que interactúan preferiblemente con las células endoteliales de la microvasculatura, es posible proponer que desempeñan un gran papel en la inmunopatología del dengue. (Naranjo-Gómez, 2019). (Ver figura 2, anexos).

6.5 Colesterol y dengue severo

Dada la austeridad genética del virus, depende de factores celulares y orgánulos para completar su replicación. Uno de los componentes celulares necesarios para la infección por el virus del dengue, es el colesterol. El colesterol es un lípido abundante en las biomembranas de las células eucariotas y es necesario para mantener la homeostasis celular. Durante la infección, la modulación de los niveles de colesterol del huésped facilita la entrada viral, la formación de complejos replicativos, el ensamblaje, la salida y el control de la respuesta del interferón tipo I. Esta modulación implica cambios en la absorción del colesterol con la regulación concomitante de los receptores de colesterol, así

como cambios en las síntesis de colesterol relacionados con modificaciones importantes en las vías del metabolismo celular. En vista de la dependencia del flavivirus al colesterol, este lípido celular se ha propuesto como un objetivo terapéutico para tratar la infección utilizando medicamentos para reducir el colesterol aprobados por la FDA. (Ramos & Ruiz, 2018).

Cabe considerar, por otra parte, que hay estudios previos que han demostrado una relación entre lípidos y la infección por dengue; sin embargo, la asociación de perfiles lipídico alterados con dengue severo sigue siendo poco estudiada. Un estudio realizado a pacientes de 2-66 años, clasificados con dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave y 62 individuos sanos. Las alteraciones lipídicas fueron: aumento de lipoproteínas de baja y alta densidad, triglicéridos, principalmente en pacientes con dengue severo. El colesterol total se disminuyó en todas las formas de dengue. (Durán, 2015)

6.6 Indicadores pronóstico asociados con la evolución del dengue grave

Búi Vu Huy, realizó un estudio para evaluar los indicadores pronósticos del dengue grave, según la fase de la progresión de la enfermedad, en el hospital Nacional de enfermedades tropicales en la ciudad de Ho Chi Minh en el año 2017. Sus principales resultados fueron que durante los primeros 3 días de la enfermedad, los indicadores pronósticos fueron recuentos de plaquetas menor o igual 100 mil(OR:2.2; IC95%:1.2-3.9), albúmina sérica de <35g/L(OR:3.0; IC95%: 1.1-7.9), ALT >400 UI (OR:6.6;IC95%:1.7-24.6). (Vũ, 2022)

6.7 Biomarcadores para dengue severo

Durante brotes epidémicos, los hospitales viven situaciones tensas y el triaje se vuelve muy difícil, combinado con el hecho de que los signos de alarma son a veces tardíos en la enfermedad. Esto ha conllevado a esfuerzos por desarrollar pruebas basados en biomarcadores que pueden predecir severidad al analizar muestras de orina, saliva y suero. Por ejemplo, IL-10, quimasa, quinurenina. (Ver figura 3, anexos). Existen algunos biomarcadores generales de daño tisular o deterioro de órganos específicos que han sido estudiados para sus asociaciones con el dengue grave y tienen la ventaja de ser probado de forma rutinaria en laboratorios clínicos para varios objetivos clínicos. PCR, un marcador general de inflamación, se ha observado que es mayor en pacientes con dengue que otras infecciones virales. Recientemente, se demostró que los niveles de PCR en los primeros

días después del inicio de la fiebre puede ser un pronóstico para el dengue grave, aunque el aumento de la PCR fue moderado, con una razón de probabilidad de 1,17 por cada aumento al doble de la PCR. (Rathore, 2020)

6.8 Clasificación Clínica del dengue

El Programa de Adiestramiento e Investigación en Enfermedades Transmisibles de la Organización Mundial de la Salud (TDR/OMS) auspició un estudio internacional, llamado DENCO (Dengue Control), uno de cuyos componentes era de clínica y su objetivo principal fue obtener información de un número elevado de enfermos con dengue confirmado, y encontrar una forma adecuada de clasificarlos, así como identificar signos de alarma que fueran útiles para mejorar el protocolo de manejo de casos de dengue.

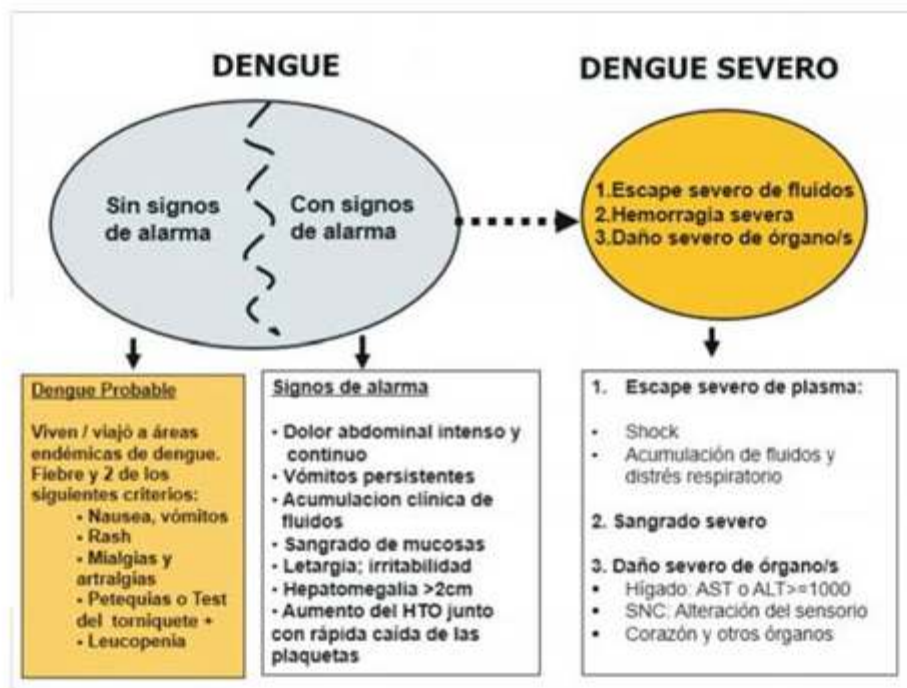
Se obtuvo información clínica de casi 2.000 enfermos con dengue confirmado, procedentes de siete países de dos continentes.

El estudio DENCO también permitió identificar algunos signos y síntomas que estaban presentes en los enfermos un día antes de agravarse. Estos signos de alarma permiten identificar tempranamente el enfermo de dengue que va a evolucionar a Dengue severo y, sobre todo, permite al médico iniciar de manera precoz el tratamiento con reposición de líquidos por vía intravenosa, mejorando así el pronóstico del enfermo.

El dolor abdominal a la palpación, o referido por el enfermo, fue identificado como un factor de riesgo significativo para adultos y niños.

El estudio DENCO fue capaz de distinguir entre dengue grave y no grave con una sensibilidad y especificidad mayor del 95%. Identificó signos que estaban presentes antes de agravarse y la importancia de la comorbilidad.

Como resultado de este estudio se arribó a una clasificación binaria de la enfermedad: dengue y dengue severo. (Pavlicich, 2016)



6.9 Dengue con datos de alarma.

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede mejorar y recuperarse de la enfermedad o presentar deterioro clínico y signos de alarma. Si en ese momento el paciente no se siente mejor o no se aprecia su mejoría, debe sospecharse que la enfermedad no ha terminado de evolucionar y que puede sobrevenir una etapa de mayor gravedad. En Puerto Rico se estudió un grupo de defunciones por dengue con diagnóstico confirmado; esos casos presentaron un conjunto de signos clínicos considerados signos de alarma, tales como dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, caída brusca de la temperatura y alteración del estado de conciencia, los cuales debieron poner sobre alerta a los médicos respecto de la gravedad de los pacientes. Según el estudio DENCO mencionado anteriormente, el dolor abdominal intenso, el sangrado de mucosas y el letargo fueron las manifestaciones clínicas de mayor significación estadística y se presentaron 24 horas antes de que la gravedad del dengue se estableciera.

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

Dolor abdominal intenso y continuo o dolor a la palpación del abdomen: El dolor abdominal intenso y continuo significa que el paciente puede evolucionar o ya está

evolucionando hacia el choque por dengue y sus temibles complicaciones. Su valor predictivo positivo (VPP) fue 90% para la extravasación de plasma clínicamente importante (ascitis, derrame pleural o ambos) y 82% para choque, según un estudio realizado entre niños salvadoreños con dengue. Algo semejante se observó con los vómitos frecuentes (tres o más en un periodo de 1 hora o cuatro en 6 horas), pero su VPP no fue alto. El dolor abdominal con esas características no se debe a la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, como se demostró en una investigación realizada durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la Región de las Américas en Cuba en 1981. La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo determinado por la presencia súbita de una gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos de la región retroperitoneal.

Los estudios de ultrasonido abdominal realizados con niños indonesios con choque por dengue mostraron que 77% de ellos presentaban “masas” líquidas perirrenales y pararenales, las cuales no aparecían en los niños sin choque. Lo anterior constituye una asociación evidente entre el acúmulo de líquidos en la región retroperitoneal y el choque por dengue, a la vez que indica la velocidad con qué grandes volúmenes de líquidos pueden acumularse en esa región. Además, ese dolor, aunque intenso, es transitorio. En casos aislados, el dolor abdominal puede coincidir con hepatitis, enteritis o pancreatitis, alteraciones que sufren algunos pacientes con dengue y que han generado propuestas para explicar el síntoma. Sin embargo, en esos casos, el dolor abdominal no está asociado a la extravasación de plasma, por lo cual no debe aceptarse como explicación de signo de alarma. Por otra parte, está demostrado que el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar se produce por extravasación súbita de plasma en volumen suficiente para producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, y constituir un signo de alarma. Algunos lo han interpretado erróneamente como colecistitis alitiásica o sin cálculos, pues cuando se ha extirpado la vesícula en esas circunstancias, no se ha encontrado infiltrado de células inflamatorias en su pared, sino puro líquido en forma de edema.

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

puede asemejarse a cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, embarazo ectópico o infarto intestinal).

Vómito persistente: Se define como tres o más episodios en 1 hora o cuatro en 6 horas. Estos impiden una hidratación oral adecuada y contribuyen a la hipovolemia. El vómito persistente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad. En un estudio realizado en Sinaloa, México, según los resultados del análisis multifactorial ajustado por edad, sexo y presencia local de casos de dengue, el vómito persistente fue una de las variables con valor predictivo positivo (OR = 3,04; IC95% = 1,05 a 8,80) de enfermedad de mayor gravedad.

Acumulación de líquidos: Suele manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta por métodos clínicos, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie necesariamente a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, pues de presentarse compromiso hemodinámico, se clasificaría el paciente como caso de dengue grave. La presencia de ascitis ha tenido valor predictivo positivo de gravedad de la enfermedad (OR = 22,12; IC95% = 5,00 a 97,87).

Sangrado activo de mucosas: Suele presentarse en las encías y la nariz, pero también puede ser transvaginal (metrorragia e hipermenorrea), del aparato digestivo (vómitos con estrías sanguinolentas) o del riñón (hematuria macroscópica). En el estudio mexicano mencionado anteriormente, la gingivorragia y la hematemesis también tuvieron valor predictivo positivo de mayor gravedad (OR = 7,35; IC95% = 2,11 a 25,61 y OR = 7,40; IC95% = 1,04 a 52,42, respectivamente). El sangrado de mucosas acompañado de alteración hemodinámica del paciente se considera signo de dengue grave.

Alteración del estado de conciencia: Puede presentarse irritabilidad (inquietud) o somnolencia (letargo), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15. Se acepta que ambas manifestaciones son expresión de la hipoxia cerebral provocada por la hipovolemia determinada por la extravasación de plasma.

Hepatomegalia: El borde hepático se palpa a más de 2 cm por debajo del reborde costal. Puede deberse al aumento del órgano propiamente como tal (por una combinación de congestión, hemorragia intrahepática y metamorfosis grasa) o por desplazamiento del hígado debido al derrame pleural y otros acúmulos de líquido de localización intraperitoneal (ascitis) o retroperitoneal. Ha sido factor de riesgo significativo de choque en niños con dengue. (Organización Mundial de la Salud, 2015)

Las enfermedades graves del dengue se desarrollan con la afectación común de los órganos como el hígado. La lesión hepatocelular se encontró en el 60% -90% de los pacientes con dengue grave, manifestada como hepatomegalia, ictericia, enzimas aminotransferasas elevadas y estado crítico como insuficiencia hepática aguda. La fisiopatología de la lesión hepática en dengue, incluyó el efecto citopático directo del dengue que causa la apoptosis de los hepatocitos, la hepatitis inducida por lesión de hepatocitos mediada por el sistema inmune y la tormenta de citoquinas. La hipoperfusión hepática es otro factor que contribuye al síndrome de shock del dengue. La elevación de AST y ALT es el hallazgo más común en dengue con afectación hepática. El AST elevado suele ser modesto y mayor que el ALT. La mayor elevación en AST que ALT se debe en parte a la liberación de AST de los músculos dañados. Las concentraciones medias de AST y ALT variaron de 2 veces a 5 veces más, lo que demostró hepatitis leve autolimitado. La elevación de 10 veces de AST y ALT se informó en 4% -15% de los pacientes asociados con shock por dengue. La hipoalbuminemia se ha reportado en amplios rangos de 35.3% -76.0% en varios estudios debido a la heterogeneidad de la población y la gravedad de la enfermedad (Leowattana, 2021)

Aumento progresivo del hematocrito: En al menos dos mediciones consecutivas durante el seguimiento del paciente. (Organización Mundial de la Salud, 2015).

6.10 Dengue Severo

Un paciente con dengue grave es aquel clasificado así por el colectivo médico que lo atiende, porque: a) Está en peligro de muerte inminente; b) Presenta signos y síntomas de una complicación que, de no tratarse adecuadamente, puede ser mortal o no responder adecuadamente a su tratamiento convencional, y c) Tiene otra afección que determina su gravedad. Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios:

1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación de plasma.
2. Sangrado considerado clínicamente importante por los médicos tratantes.
3. Compromiso grave de órganos (miocarditis, hepatitis, encefalitis).

Por lo general, si al disminuir la fiebre y aumentar la permeabilidad vascular la hipovolemia no se trata oportunamente, la condición del paciente con dengue puede

evolucionar a choque. Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (intervalo de tres a siete días) de la enfermedad y casi siempre precedido por los signos de alarma. Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene la presión arterial sistólica normal también produce taquicardia y vasoconstricción periférica, con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar. El médico puede tomar la presión sistólica y encontrarla normal y así subestimar la situación crítica del enfermo. Los pacientes en la fase inicial del estado de choque a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Si persiste la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica aumenta, lo que resulta en disminución de la presión del pulso o de la presión arterial media o ambas. En el estadio más avanzado del choque, ambas presiones descienden hasta desaparecer de modo abrupto. El choque y la hipoxia prolongada pueden generar acidosis metabólica e insuficiencia de múltiples órganos y llevar a un curso clínico muy difícil de manejar.

El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no tiene una fase caliente del choque como la sepsis bacteriana. El choque es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial. Se considera que un paciente está en choque si la presión diferencial o presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es ≤ 20 mmHg o si el pulso es rápido y débil y se presentan al menos dos de los signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento > 2 segundos, piel moteada); esto es igual para los niños y los adultos. No obstante, habrá de tenerse en cuenta que entre los adultos la presión de pulso ≤ 20 mmHg puede indicar una gravedad del choque mayor. La hipotensión debe considerarse un signo tardío de choque que suele asociarse a choque prolongado, a menudo complicado con sangrado significativo.

También es útil hacer seguimiento de la presión arterial media para determinar la presencia de hipotensión; esa presión se considera normal en el adulto cuando es de 70 a 95 mmHg. Una presión arterial media por debajo de 70 mmHg se considera hipotensión. En los niños, el signo temprano de hipovolemia es la taquicardia. La presión media más baja que la mínima esperada para la edad y sexo del niño pueden asociarse con choque o conducir a él. El choque es la forma más frecuente de dengue grave; produce una extravasación súbita y descontrolada de líquidos de la microvasculatura al afectar el endotelio, entre otras causas, por la acción de citoquinas que inducen apoptosis. Esa es la característica fisiopatológica más relevante del dengue, que lo distingue de las demás infecciones virales y coincide con

el descenso progresivo del recuento plaquetario. La trombocitopenia en esta arbovirosis resulta de un proceso que comienza por la adhesión del virus a las plaquetas y otras células de la estirpe megacariocítica y culmina con su lisis, evento de causa inmunológica, debido a la acción de anticuerpos que fueron inicialmente elaborados contra las proteínas de la pared del virus y que se convierten luego en autoanticuerpos con acción cruzada contra algunas proteínas de las plaquetas, contra el fibrinógeno y también contra algunas proteínas del endotelio vascular por un fenómeno de mimetismo molecular. En los pacientes con dengue, la trombocitopenia puede ser moderada ($<100,000 \text{ mm}^3$) o grave ($<10,000 \text{ mm}^3$), pero es transitoria; en pocos días se recuperan los niveles normales, gracias a que el sistema megacariocitopoyético se mantiene íntegro o hiperplásico durante la fase crítica de la enfermedad. Si bien la trombocitopenia no determina el choque, el descenso progresivo del número de plaquetas es un excelente marcador de la evolución negativa de la gravedad del paciente, especialmente cuando se acompaña de aumento del hematocrito.

Las hemorragias graves son multicausales, ya que a ellas contribuyen factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis y trombocitopenia, entre otros. En el dengue grave pueden presentarse alteraciones de la coagulación, aunque no suelen ser suficientes para causar hemorragia grave. Si el sangrado es mayor, casi siempre se asocia a choque grave, en combinación con hipoxia y acidosis metabólica, que pueden conducir a falla multiorgánica y coagulopatía de consumo. En algunas ocasiones puede surgir hemorragia masiva sin choque prolongado; ese es un criterio de definición de dengue grave. Ese tipo de hemorragia también puede presentarse como consecuencia de la administración de ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes. Los pacientes también pueden sufrir de insuficiencia hepática aguda, miocarditis, encefalitis o insuficiencia renal, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Ese grave compromiso de órganos es por sí solo criterio de dengue grave.

El cuadro clínico es similar al que se observa cuando esos órganos son afectados por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis fulminante por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia, signo por demás poco frecuente en el dengue, en el que se altera la función del hígado y que se expresa en un aumento de las aminotransferasas a 10 o más veces su valor normal máximo, asociado a elevación del tiempo de protrombina (TP) que facilita alteraciones de la coagulación. Según su gravedad, se observarán hipoglucemia, hipoalbuminemia y alteraciones de la conciencia. La miocarditis por dengue se expresa

principalmente con alteraciones del ritmo cardiaco (taquiarritmias y bradiarritmias), inversión de la onda T y del segmento ST con disfunción ventricular (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo); las enzimas cardiacas se pueden encontrar elevadas. El compromiso grave del sistema nervioso central se manifiesta principalmente con convulsiones y trastornos de la conciencia. En las encefalitis por dengue, el estudio del líquido cefalorraquídeo puede mostrar la presencia del virus o su antígeno NS1 o la presencia de anticuerpos IgM específicos. Todas estas alteraciones graves de los órganos pueden ser de tal intensidad que pueden llevar al paciente a la muerte. Sin embargo, la mayoría de las defunciones por dengue corresponden a pacientes con choque grave, a veces complicado con edema pulmonar y a menudo, aunque no siempre, debido a sobrecarga de líquidos. (Organización Mundial de la Salud, 2015)

6.11 Peso normal e infección por dengue grave.

Thisyakorn y col. reportaron en un grupo de niños con desnutrición proteico-calórica grado 2 y 3, un grado de protección contra vasculopatía de la enfermedad por dengue, mientras que un grupo de niños bien nutridos resultaron altamente susceptibles a la forma grave del dengue. Tanto la experiencia clínica, como la experimental, señalan que la desnutrición y la infección se entrelazan íntimamente, potenciando sus efectos en forma recíproca. (Thisyakorn, 1993)

6.12 Evaluación de laboratorio

Exámenes solicitados al inicio de la presentación de la enfermedad.

Biometría hemática completa más plaquetas: En la fiebre del dengue se puede observar un descenso de las plaquetas por debajo de $100.000/\text{mm}^3$, con una duración de 6.4 días en promedio. La supresión de la hematopoyesis inicia entre los 4 y 5 días posteriores a la inoculación del virus. Esta supresión tiene una duración de aproximadamente 10 días y termina durante la fase febril, 2 a 3 días antes del shock o la caída de la fiebre. La trombocitopenia se va a encontrar entre el día 3 y 8 del inicio de la enfermedad y se presenta en una frecuencia que varía entre el 21.1% y 63% de los casos de fiebre por dengue, según diferentes estudios. Como es de esperar, en los pacientes que presentan complicaciones hemorrágicas va a presentarse con mayor frecuencia, en el 45,5% mientras en otros estudios se detectó hasta en 93.8%. La leucopenia se define como un recuento inferior a $5.000 \text{ cel}/\text{mm}^3$, suele ser un hallazgo frecuente, alrededor de 68,4% de los pacientes. La fórmula diferencial puede evidenciar neutropenia, sobre todo en la fase

inicial de la enfermedad y puede acompañarse de células en banda y linfocitos atípicos en dos tercios de los pacientes. No obstante, un recuento leucocitario superior a 6000 cel/mm³ ha sido asociado a la progresión del síndrome de shock por dengue, al menos en adultos.

Un hematocrito que aumenta en muestras consecutivas indica fuga de plasma o deshidratación y progresión de la enfermedad a dengue grave. Para calcular el porcentaje de hemoconcentración se usa la siguiente fórmula: Hematocrito máximo-Hematocrito mínimo/ Hematocrito mínimo X100. En este sentido se conoce que la hemoconcentración calculada por el aumento del 20% o más, sugiere hipovolemia por el aumento de la permeabilidad vascular y la extravasación de plasma. (Wilson, 2018)

En relación con trombocitopenia se presenta la siguiente clasificación de riesgo para sangrar:

| Riesgo | |
|-----------|-------------|
| Normal | 150-450 mil |
| Leve | 149-101 mil |
| Moderada | 100-50 mil |
| Grave | 49-11 mil |
| Muy grave | ≤ 10 mil |

(Organización Mundial de la Salud, 2015)

Exámenes solicitados para diagnóstico etiológico del dengue: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR-TR) en casos de dengue grave hasta el quinto día de inicio de los síntomas (de preferencia en los primeros 3 días de inicio de los síntomas). Serología IgM a partir del quinto día de inicio de los síntomas.

Exámenes solicitados según la severidad del dengue: electrolitos, glicemia, colesterol, triglicéridos, albúmina, calcio sérico, PCR, procalcitonina, gasometría, lactato, troponinas, cpk-mb, electrocardiograma, ecocardiograma, ultrasonido de abdomen y tórax. Se debe de realizar si es posible de acuerdo a evolución del paciente y disponibilidad del equipo, en busca de: Hepatomegalia (imagen en cielo estrellado). Engrosamiento de pared vesicular (mayor de 4.2 mm). Ascitis, Derrame pleural y/o pericardio. Radiografía de Tórax, en las unidades de salud donde hay disponibilidad de quipo y si las condiciones hemodinámicas del paciente lo permiten, buscando derrame pleural y/o redistribución del flujo. (MINSa, 2018).

VII. HIPOTÉISIS DE INVESTIGACIÓN

Los niños de 0 a 13 años con factores de riesgo clínico como edad, estado nutricional normal, presencia de comorbilidades, asistencia tardía a la unidad de salud, y exámenes de laboratorio como colesterol menor a 60mg/dl, albumina < 2.5 gr/dl, monocitosis, plaquetopenia , índice apri ≥ 1.5 , AST o ALT mayor a 1000 UI, tiempo de coagulación prolongados, la presencia de serotipo 2 y hemoconcentración, tendrán un mayor riesgo de sufrir dengue grave.

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

- a) Área de estudio:** El Hospital Servicios Médicos Especializados (SERMESA Masaya), ubicado en el reparto chilamate, km 28 1/2 carretera Granada a Masaya. El servicio de pediatría cuenta con un área de emergencia, servicio de hospitalización y una sala de cuidados intensivos. El servicio de hospitalización cuenta con aproximadamente 21 camas, 3 camas en ucip 3 médicos pediatras, 2 pediatra intensivista, 5 médicos internos, y 10 enfermeras. El resto de médicos pediatras están ubicados en consulta externa. El hospital atiende de forma mensual unos 24 mil niños con diferentes morbilidades y actualmente se cuenta con médicos residentes en la especialidad de pediatría.
- b) Tipo de investigación:** Estudio observacional, analítico, casos y controles. (Piura, 2012)
- c) Tiempo de estudio:** enero 2019 a enero 2022
- d) Tiempo en que se realiza la investigación:** abril 2023 a julio 2023
- e) Variable independiente:** Factores de riesgo clínico
- f) Variable dependiente:** Dengue grave
- g) Unidad de análisis:** Niños de 0 hasta 13 años con dengue grave.
- h) Población de estudio:** Para este estudio, la población fue conformada por el 100% de niños de 0 a 13 años atendidos por el servicio de pediatría.
- i) Universo:** Para este estudio el universo de los casos correspondió a 36 casos de niños de 0 a 13 años diagnosticados clínicamente como caso sospechoso de dengue grave y el universo para los controles correspondió a 737 niños de 0 a 13 años diagnosticado como dengue no grave.
- j) Muestra:** Fue de 25 casos sospechosos de dengue grave, dado que 11 casos no cumplían los criterios de inclusión. Los controles fueron de 32 niños con caso sospechoso de dengue no grave.

k) Estrategia muestral: Se usó de tipo aleatorio sencillo usando paquete estadístico STAT 2.0, sobre una base de datos proporcionado por el servicio de estadística del hospital.

l) Definición de casos: Niños con sospecha de dengue grave de 0 a 13 años que cumpla criterios de inclusión.

Definición de controles: Estuvo conformada por niños con caso sospechoso de dengue, con datos de alarma y sin alarma hospitalizados durante el mismo período de los casos, que no evolucionaron a dengue grave durante su estancia intrahospitalaria y que su tipo de egreso siempre fue un caso sospechoso de dengue no grave.

Debe señalarse que según normativa No.147 MINSA, los exámenes de química sanguínea (Colesterol, albúminas, transaminasas), son indicados a los pacientes con datos de alarma al igual que los casos graves, no así a los casos de dengue sin alarma, por lo cual se deberá incluir a los casos sospechosos de dengue con alarma como controles para lograr un pareamiento entre los casos y controles.

m) Criterios de inclusión

- 1) Niños de 0-13 años hospitalizados con o sin resultado de serología
- 2) Niños con diagnóstico de caso sospechoso de dengue grave según normativa No. 147 del MINSA.
- 3) Diagnóstico de casos sospechoso de dengue grave emitido por pediatra intensivista.
- 4) Niños con diagnóstico de casos sospechosos de dengue no grave hospitalizados en el mismo período que los casos con o sin resultado de serología.

Criterios de exclusión para casos y controles

- 1) Pacientes mayores de 13 años
 - 2) Pacientes sin diagnóstico de caso sospechoso de dengue grave.
 - 3) Expediente clínico incompleto.
 - 4) Niños con sospecha de dengue con o sin alarma no hospitalizados en el período de estudio
- 3) Expediente clínico incompleto.

n) Variables por objetivos:

1. Identificar las características clínicas de niños de 0 a 13 años con dengue grave atendidos en el hospital Sermesa Masaya.

Edad, sexo, procedencia, formas clínicas de dengue, criterio de dengue grave.

2. Determinar los factores de riesgo clínicos asociados a dengue grave.

Estado nutricional, tiempo transcurrido entre inicio síntomas y hospitalización, tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y la severidad, síntomas y signos de alarma, morbilidad asociada, colesterol, albúmina, transaminasas, hemoconcentración, leucocitos, monocitos, plaquetopenia, índice apri, tipo de serotipo, tiempos de coagulación.

o) Matriz de Operacionalización de variables

Objetivo 1. Identificar las características clínicas de niños de 0 a 13 años con dengue grave atendidos en el hospital Sermesa Masaya.

| Variable | Definición operacional | Indicador | Valor | Tipo de variable | Escala |
|---------------------------|---|---|--|------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. | Número de niños según su edad | Años y/o meses cumplidos | Cuantitativa | Continua |
| Sexo | Conjunto de peculiaridades que caracterizan a un individuo | Número de niños según sexo | Masculino Femenino | Cualitativa | Nominal Dicotómica |
| Procedencia | Lugar de residencia de una persona en una área geográfica | Número de niños según municipio de procedencia | Municipios | Cualitativa | Nominal |
| Formas clínicas de dengue | Tipo de dengue diagnosticado durante la hospitalización | Número de niños según clasificación clínica de dengue | Dengue sin alarma Dengue con alarma Dengue severo | Cualitativa | Nominal Politómica |
| Criterio de dengue severo | Criterios clínicos usado para clasificar dengue severo según normativa nacional | Número de niños según condición clínica de gravedad | Choque Dificultad respiratoria Sangrado grave Compromiso de órganos | Cualitativa | Nominal Politómica |

Objetivo 2. Determinar los factores de riesgo clínicos asociados a dengue grave

| Variable | Definición operacional | Indicador | Valor | Tipo de variable | Escala |
|-----------------------------|--|---|--|------------------|-----------------------|
| Estado nutricional | El resultado entre el aporte nutricional que recibe y sus demandas nutritivas. | Número de niños según su estado nutricional | IMC(P/T ²) Obesidad ≥P95 Sobrepeso P85 a <P95 Normal P <85 a P50 Bajo peso <P50 a P3 (CDC) | Cualitativa | Ordinal Politémica |
| Síntomas y signos de alarma | Es la clasificación clínica basados en la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio según normativa 147 del MINSA. | Número de niños según los síntomas y signos de alarma | Hipotermia Dolor abdominal Vomito único o persistente Acumulación clínica de líquidos Sangrado de mucosas Lipotimia Hepatomegalia >2 cm Aumento progresivo del hematocrito. | Cualitativa | Nominal |

| Variable | Definición operacional | Indicador | Valor | Tipo de variable | Escala |
|---|---|---|--|------------------|----------|
| Tiempo transcurrido entre inicio síntomas y hospitalización | Intervalo de tiempo para hospitalizarse | Media más desviación estándar | Días | Cuantitativa | Continua |
| Tiempo transcurrido entre inicio síntomas y Dengue severo | Intervalo de tiempo para el inicio de forma severa | Media más desviación estándar | Días | Cuantitativa | Continua |
| Morbilidad asociada | Cualquier patología presente durante la infección por dengue | Número de niños según tipo de morbilidad asociada | Sepsis Neumonía IVU Cardiopatía | Cualitativa | Nominal |
| Trombocitopenia | Descenso de plaquetas durante la enfermedad con riesgo de sangrar | Media más desviación estándar | Nivel de plaquetas $\times 10^3$ | Cuantitativa | Discreta |
| Porcentaje Hemocontracción | Es el aumento progresivo del hematócrito durante la enfermedad | Frecuencia relativa | $<20\%$ $\geq 20\%$ | Cuantitativa | Discreta |

| Variable | Definición operacional | Indicador | Valor | Tipo de variable | Escala |
|---|---|-------------------------------|----------------------------------|------------------|----------|
| Monocitos | Tipo de célula inmunitaria presente en la sangre. | Media más desviación estándar | Nivel de monocitos en porcentaje | Cuantitativa | Continua |
| Colesterol | Es un lípido presente en el plasma sanguíneo. | Media más desviación estándar | Nivel de albúmina en mg/dl | Cuantitativa | Continua |
| Albúmina | Proteína producida por el hígado que mantiene la presión oncótica. | Media más desviación estándar | Nivel de albúmina en gr/dl | Cuantitativa | Continua |
| Aspartato aminotransferasa Alanina aminotransferasa | Conjunto de enzimas que se encuentran en el hígado. | Media más desviación estándar | Nivel de transaminasas UI | Cuantitativa | Continua |
| Tiempos de coagulación. Tiempo de protombina Tiempo de tromboplastina | Prueba de sangre que sirve para evaluar el tiempo que tarda la sangre en coagularse | Media más desviación estándar | Tiempo en segundos | Cuantitativa | Continua |

| Variable | Definición operacional | Indicador | Valor | Tipo de variable | Escala |
|---------------------|---|-------------------------------|---|------------------|----------|
| Serotipo del dengue | Clasificación de un virus, según los antígenos u otras moléculas que se encuentren en su superficie. | Frecuencia simple | Serotipo 1 Serotipo 2 Serotipo 3 Serotipo 4 | Cualitativa | Nominal |
| Leucocitos | Células del sistema inmunológico que combaten infecciones, muy afectadas en la enfermedad por dengue | Media más desviación estándar | Cifras de leucocitos $\times 10^3$ | Cuantitativa | Continua |
| Índice APRI | Es un modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y Aspartato aminotransferasas para alertar posible daño hepático | Frecuencia simple | <0.5 Normal 0.5-1.5 Daño probable ≥ 1.5 Daño significativo | Cualitativa | Ordinal |

p) Cruce de Variables

| Análisis univariado | Análisis bivariado |
|---------------------------|---|
| Edad | Estado nutricional vs dengue severo |
| Estado nutricional | Edad vs dengue severo |
| Sexo | Síntomas y signos de alarma vs dengue severo |
| Procedencia | Tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y hospitalización vs dengue severo |
| Formas clínicas de dengue | Tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y gravedad de la enfermedad vs dengue severo |
| Criterio de dengue severo | Morbilidad asociada vs dengue severo |
| | Hemoconcentración vs dengue severo |
| | Plaquetopenia vs dengue severo |
| | Monocitos vs dengue severo |
| | Leucocitos vs dengue severo |
| | Transaminasas vs dengue severo |
| | Colesterol vs dengue severo |
| | Tiempos de coagulación vs dengue severo |
| | Albúmina vs dengue severo |
| | Índice apri vs dengue severo |
| | Tipo de serotipo vs dengue severo |

q) Técnica y metodología de obtención de la información

Se hizo una revisión documental del expediente clínico para buscar los datos clínicos y resultados de exámenes de laboratorio. Por otra parte, se consultó el censo de pacientes registrados en el servicio de estadística para buscar los casos y controles. Con la información obtenida se plasmó la información en una ficha de recolección de la información bajo supervisión del llenado del instrumento para verificar el grado de cumplimiento de acuerdo a lo establecido. Por otra parte, se realizó una prueba piloto con la ficha para comprobar calidad del instrumento.

r) Procesamiento de la información

Para este tipo de estudio usamos el paquete estadístico SPSS versión 23.

s) Análisis estadístico

Análisis univariado: Se presentó resultados en frecuencias simples y porcentajes. Para las variables cuantitativas se ejecutó las medidas de tendencia central.

Análisis bivariado: Se realizó el análisis de supuesto de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por ser una muestra grande ($n \geq 30$), usando el paquete estadístico SPSS versión 23. Según el resultado de la prueba de Kolmogorow-Smirnov, se seleccionará la prueba paramétrica o no paramétrica ideal para analizar nuestras variables.

Se realizó tablas de contingencia, estableciendo como variable de exposición, las características estudiadas y como variable resultado, la presencia o no de dengue severo, se estimará los Odds ratios(OR), con sus respectivos intervalos de confianza (Variables dicotómicas), asumiendo un valor de $p < 0.05$, una asociación estadísticamente significativa, asumiendo las siguientes posibilidades:

OR > 1 y $p < 0,05$: Riesgo real entre el factor y el evento

OR > 1 y $p > 0,05$: La relación entre el factor y el evento es influenciado por el azar.

OR < 1 y $p > 0,05$: No existe asociación entre el factor y el evento

OR < 1 y $p < 0,05$: El factor en estudio es protector.

Las medidas de impacto potencial se realizarán solo si se demuestra que un factor de riesgo con valores mayores a 1 y que además sea estadísticamente significativo (Intervalo de confianza no incluye a la unidad)

$$\text{Fracción etiológica poblacional} = \frac{a}{a+c} \times \frac{RM-1}{RM} \times 100$$

$$\text{Fracción etiológica de los expuestos} = \frac{RM-1}{RM} \times 100$$

t) Limitaciones de la investigación: Una limitación muy importante fue tener una muestra pequeña de los casos, por que los expedientes no cumplían los criterios de inclusión y algunos estaban inactivos archivados en bodegas de difícil acceso. Del listado de pacientes con serología positiva para dengue no tenían número de expedientes por lo cual fue imposible analizar estos pacientes.

u) Estrategias de intervención: No fue posible ejecutar una medida de intervención.

w) Declaración de intereses

El presente estudio investigativo se realizó con fondos propios de los investigadores, no se recibe financiamiento económico de ninguna institución.

x) Consideraciones éticas

Se solicitó permiso a la dirección del hospital y departamento de docencia para la utilización de los expedientes clínicos. En este estudio no fue necesario realizar consentimiento informado a los pacientes, dado que no se realizó manipulación de parte de los investigadores a los pacientes dado que usamos el expediente clínico. No se contempla causar daño a ninguna persona ni a la institución dado que el estudio tiene una finalidad de tipo académica, y en todo caso deseamos conseguir beneficencia y justicia.

IX. RESULTADOS

Un total de 773 niños fueron atendidos en SERMESA Masaya durante el período de 2019 a 2022, de los cuales 536 eran casos sospechosos de dengue con datos alarma, 201 eran casos sospechosos de dengue sin alarma y 36 fueron casos sospechosos de dengue grave; de los cuales solo 25 casos se seleccionaron por cumplir los criterios de inclusión para el estudio y 32 casos sospechosos de dengue no grave fueron seleccionados como controles para una muestra total de 57 niños. Los pacientes con serología positiva para dengue fueron de 91 niños. El serotipo 2 fue aislado, según fuentes estadísticas del Silais Masaya.

Del total de niños (n=57), la edad media fue 5 años \pm 2 DS, predominando el grupo etáreo de 5 a 9 años con 39(68.4%). En relación con el sexo, un 29(50.9%) eran femenino y 28 (49.1%) eran masculino. Un 42 (73.7%) eran originarios de Masaya, seguido de Nindirí con 6 (10.5%) de los pacientes estudiados.

En lo que se refiere al estado nutricional, 31(54.4%) fue normal, seguido de sobrepeso con 12(21.1%).

Con respecto a la forma clínica de dengue diagnosticado en nuestra muestra, se encontró que 31(54.4%) fueron con sospecha de alarma, 25(43.9%) eran casos sospechosos de dengue grave y 1(1.8%) fue sospecha de dengue sin alarma.

En lo concerniente al criterio de dengue severo que presentaron los niños estudiados, 24(42.1%) desarrollo alguna forma de shock, 4(7.0%) presentó dificultad respiratoria y 3(5.3%) se le encontró compromiso grave de órganos.

En cuanto a la morbilidad asociada en nuestros niños, la sepsis y neumonía se encontró en el 6(10.5%) y 7(12.3%) respectivamente. (Ver anexo 5, tabla 1).

Los síntomas y signos de alarma de los niños estudiados que predominaron fueron, vómito único o persistente 52(91.2%), dolor abdominal 49(86%), aumento progresivo del hematocrito 40(70.2%) y acumulación clínica de líquidos con 25(43.9%). (Ver anexo 5, tabla 2).

En el análisis bivariado se evidenció que la media de edad de los niños fue de 6.7 años para dengue grave y 5.4 años para los niños con dengue no grave ($p=0.015$). La media del tiempo del inicio de los síntomas y hospitalización fue de 3.3 días ($DS\pm 1.31$) vs. 3.2 días ($DS\pm 1.53$), $p=0.716$. La media de tiempo entre el inicio de síntomas y aparición de primeros signos de gravedad fue de 3.8 días ($DS\pm 1.33$).

La muestra de casos y controles fue casi homogénea con respecto al sexo, masculino (44% vs 53%) y femenino (56.0% vs 46.9%) $OR=0.69$, IC 95% 0.24-1.98, $p=0.494$.

El estado nutricional normal se encontró en (48% vs. 59.4%) $OR=1.5$, IC95% 0.5-4.5, $p=0.392$; sobrepeso (24% vs. 18.7%) $OR=0.7$, IC95% 0.2-2.6, $p=0.629$; bajo peso (16.0% vs. 12.5%) $OR=0.7$, IC95% 0.1-3.3, $p=0.706$; por último, obesidad (12.0% vs. 9.4%) $OR=0.7$, IC95% 0.13-4.12, $p=0.749$.

Con respecto a los síntomas y signos de alarma, tanto en los casos como en los controles, se aprecia que, vómito único o persistente, dolor abdominal, aumento progresivo del hematocrito y acumulación clínica de líquidos, se presentaron con mayor predominio en ambos grupos. El aumento progresivo del hematocrito y la hepatomegalia se presentó con mayor predominio en los casos, encontrándose diferencias altamente significativas entre ambos grupos ($p=0.000$) y ($p=0.039$). (Ver anexo 5, tabla 3).

En cuanto a la morbilidad asociada, sepsis y neumonía fue casi homogénea en los casos y controles, no encontrando diferencias estadísticamente significativas. (Ver anexo 5, tabla 4).

Con respecto a las características del laboratorio se calculó la media de cada examen usado en los niños, ordenándolo por día de la enfermedad encontrando los siguientes datos:

La diferencia de la media del recuento de monocitos fue estadísticamente significativa durante los 7 días de la enfermedad entre los casos y controles. (Ver anexo 5, tabla 5).

La diferencia de la media del recuento de leucocitos fue estadísticamente significativa en los días 6 y 7 de la enfermedad: 2.6 vs. 4.7, $p=0.004$ y 1.5 vs. 4.8, $p=0,000$ respectivamente.

La diferencia de la media del recuento de plaquetas fue estadísticamente significativa en los días 6 y 7 de la enfermedad: $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ vs. $89 \times 10^3/\text{mm}^3$ $p=0.026$ y $38 \times 10^3/\text{mm}^3$ vs. $116 \times 10^3/\text{mm}^3$ $p=0,002$, respectivamente.

La diferencia de la media del recuento de hematocrito fue estadísticamente significativa durante los 7 días de la enfermedad, exceptuando el día 5. (Ver anexo 5, tabla 5).

El perfil hepático se vio afectado en los niveles de transaminasas de la siguiente manera:

La diferencia de la media del recuento de TGO en los días 3 y 4 de la enfermedad fue estadísticamente significativo: 103 UI vs. 15.4 UI, $p=0,000$ y 84 UI vs. 24 UI, $p=0,046$.

La diferencia de la media del recuento de TGP en los días 3 y 4 de la enfermedad fue estadísticamente significativo: 87 UI vs. 11 UI, $p=0,000$ y 74 UI vs. 7.4 UI, $p=0,003$.

Con relación al dosaje de colesterol y albúmina, no se encontraron diferencias significativas entre los casos y controles.

Con respecto a los tiempos de coagulación se encontraron diferencia de media en el dosaje del TP día 3 entre los casos y controles. De igual forma, el TPT, presentó una diferencia de media estadísticamente significativa en los días 3 y 4 de la enfermedad. (Ver anexo 5, tabla 6).

El índice apri fue normal (<0.5) en un 98.2% de los casos. (Ver anexo 5, tabla 7).

El grado de hemoconcentración menor a 20% fue de 12(48.0%) vs. 23 (71.9%) y el grado de hemoconcentración mayor a 20% fue de 13 (52.0) vs. 9 (28.1%) OR=0.36, $p=0.06$, el cual no fue estadísticamente significativo. (Ver anexo 5, tabla 8).

X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Históricamente, el cuadro clínico de dengue ha sido impredecible en niños, lo que plantea retos diagnósticos para el personal de salud en países con recursos limitados.

En este estudio, la media de la edad de los pacientes se encontró que no concuerda con los datos mencionados por Viviana en el 2014, donde su media de edad fue de 11 años. Igualmente, Moura en el 2016 encontró que el 69% de los niños más afectados por dengue fue de 2 a 11 años, esto difiere con nuestro estudio donde predominó de 5 a 9 años. Es evidente la gran variabilidad que tiene la edad en diferentes estudios, siendo la edad uno de los factores de riesgo reconocido a lo largo del tiempo, puesto que los niños son más propensos a desarrollar el cuadro clínico de severidad por dengue debido a la menor capacidad de compensación a la extravasación de plasma capilar sumado a la amplificación dependiente de anticuerpos en niños con infecciones primarias. Vale mencionar que las diferencias en la media de las edades encontradas en los casos y controles fue estadísticamente significativa, confirmándose la hipótesis planteada.

Un total de 91 niños fueron serológicamente positivo para dengue serotipo 2. La literatura describe al serotipo 2 ser el responsable de los casos graves, seguido del serotipo 3, serotipo 1 y serotipo 4, existiendo diferencias en el potencial virulento entre las cepas.

La media del tiempo transcurrido entre inicio de los síntomas y la hospitalización no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles, y el tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y gravedad fue corto, rechazando la hipótesis de investigación planteada. No se puede demostrar que los casos graves tenían relación con la asistencia tardía a la unidad de salud. Esto no concuerda con los datos de García en el 2021, donde encontró que los casos graves se hospitalizaban en el quinto día de la enfermedad. Por supuesto, queda claro que la asistencia tardía de un niño con dengue a la unidad condiciona un alto riesgo de desarrollar gravedad y complicaciones que pueden conducir a muerte.

Con relación al género de los niños estudiados, las muestras de casos y controles fue casi homogénea, no encontrando diferencia estadísticamente significativa; este resultado difiere de Moura en el 2016, donde encontró que el sexo femenino fue el más afectado; en cambio, Rojas en el 2020, encontró que el sexo masculino fue predominante. En este

sentido, los factores genéticos del huésped podrían influir en el resultado clínico de la infección, y el tipo de sexo no se relaciona con formas graves de la enfermedad. Con relación al estado nutricional, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los casos graves de dengue y los no graves, esto no concuerda con Thisyakorn y col. en 1993, donde reportaron que los niños bien nutridos resultaron susceptibles a la forma grave del dengue.

Los síntomas y signos de alarma como vómito único o persistente, dolor abdominal, aumento progresivo del hematocrito y acumulación clínica de líquidos predominaron en los niños estudiados, estos datos concuerdan con los presentados por García en el 2021, donde la fuga plasmática e incremento progresivo del hematocrito fueron predominante. Ciertamente, el aumento progresivo del hematocrito y la hepatomegalia resultaron ser estadísticamente significativo al comparar los casos y controles. La literatura hace énfasis que la acumulación de líquidos vómitos, dolor abdominal y hepatomegalia tiene un valor predictivo positivo de gravedad de la enfermedad.

En lo concerniente a la morbilidad asociada, la sepsis y neumonía fueron los más frecuentes, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los casos y controles, por lo tanto, se rechaza la hipótesis planteada. Esto no concuerda con los datos mencionados por Moura en el 2016, donde al menos encontró una relación entre asma y dengue grave estadísticamente significativo.

Con respecto a las características de laboratorio encontradas en el presente estudio, se destaca el recuento de los monocitos altos (monocitosis) durante los 7 días de la enfermedad, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y controles, aceptando nuestra hipótesis que los niños con monocitosis tienen una probabilidad mayor de sufrir dengue severo. Es bien reconocido el papel de los monocitos en el contexto de la infección por dengue al permitir una mayor infección y replicación viral. Se ha descrito subpoblaciones de monocitos, y entre ellos los monocitos no clásicos son una fuente importante de TNF- α y otros proinflamatorios; además, ellos interactúan con las células endoteliales de la microvasculatura.

El recuento de la media de los leucocitos y plaquetas, mostraron una diferencia estadísticamente significativa a partir del día 6 y 7 de la enfermedad entre los casos y controles, esto no concuerda con los datos mencionados por Viviana en el 2014, donde la diferencia en la media del recuento plaquetario fue el 3,4,5 y 6 días de la enfermedad. La

literatura es clara en mencionar que la supresión de la hematopoyesis inicia entre los 4 y 5 días posteriores a la inoculación del virus y tiene una duración aproximada de 10 días. La trombocitopenia se va a encontrar entre el día 3 y 8 de la enfermedad y se presenta en una frecuencia entre el 21.1% y 63% según diferentes estudios.

Por lo que se refiera a la media de hematocrito entre los casos y controles, se evidencia una diferencia estadísticamente significativa, que orienta al aumento progresivo del hematocrito, sin llegar a la hemoconcentración mayor a 20%. El aumento progresivo del hematocrito puede ser secundario a fuga plasmática y deshidratación que se observó en los casos graves. Esto no concuerda con los datos mencionados por Viviana en el 2014, donde encontró hemoconcentración.

Los valores de transaminasas TGO y TGP presentaron diferencias estadísticamente significativas en los días 3 y 4 de la enfermedad, sin embargo, se hace notar que no fueron valores de alta intensidad como para provocar daño hepático, rechazando la hipótesis planteada que valores de transaminasas mayores a 1000 UI condiciona un mayor riesgo de dengue grave en nuestra muestra analizada. Esto concuerda con otros estudios como el realizado por Viviana en el 2014, que también encontró valores de transaminasas de leve a moderada intensidad. Por el contrario, García en el 2021 encontró transaminasas mayores a 1000, siendo este dato estadísticamente significativo, de igual modo la literatura refiere que el virus del dengue puede causar una hepatitis fulminante y rápidamente insuficiencia hepática.

Las diferencias de la media de albúmina y colesterol no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles, por lo cual rechazamos la hipótesis planteada que cita que niveles de albúmina menor a 2.5 gr y colesterol menor a 60 mg son altos predictivos de gravedad en la enfermedad por dengue, al menos en nuestra muestra analizada. Estos datos no concuerdan con Viviana en el 2014, donde encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de albúmina entre los casos y controles. Por otro lado, Búi Vu Huy en el 2022, encontró niveles de albúmina menor a 3.5 g/L y ALT mayores a 400 UI.

Ciertamente la normativa No. 147 del dengue elaborada por el Ministerio de salud hace mención que el colesterol menor a 60 mg y albúmina menor a 2.5 gr/dl son predictores de severidad.

Los tiempos de coagulación presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y controles, sin embargo, las medias del TP y TPT no fueron valores muy prolongados al punto de provocar sangrados severos.

El índice APRI predominó el valor menor a 0.5 lo que traduce a la falta de daño hepático en los niños estudiados. Este dato difiere al encontrado por Zanh Hao en el 2017, dado que encontró una asociación entre el índice $APRI \geq 1.5$ y dengue grave.

XI. CONCLUSIONES

1. Las características clínicas de mayor relevancia en los niños estudiados fueron: La media de edad fue de 5.9 años, el grupo etáreo de 5 a 9 años fue el más frecuente, no hubo diferencia en el sexo de los niños. La mayoría de los niños eran de Masaya. El estado nutricional que más predominó fue el normal; La sepsis y neumonía fueron las comorbilidades más frecuentes. Los síntomas y signos de alarma más frecuente fueron vómitos, dolor abdominal, aumento progresivo del hematocrito y acumulación cínica de líquidos. El criterio de dengue grave que mas predominó fue el shock.
2. Los factores de riesgo clínicos asociados a dengue grave en los niños estudiados fueron la monocitosis, leucopenia, plaquetopenia, aumento progresivo del hematocrito, hepatomegalia y ser infectado por el serotipo 2. Se observó diferencias de medias en los hematocritos según días de la enfermedad y fue estadísticamente significativo. El estado nutricional normal, presencia de comorbilidades, asistencia tardía a la unidad de salud, colesterol menor a 60 mg/dl, albúmina < 2.5 gr/dl, índice apri ≥ 1.5 , transaminasas mayores a 1000 UI, tiempos de coagulación prolongados y hemoconcentración mayor a 20% no fueron factores de riesgo asociados a dengue grave.

XII. RECOMENDACIONES

MINSA CENTRAL

Fortalecer la aplicación de la citometría de flujo, para que facilite el estudio de las subpoblaciones de los monocitos no clásicos en los pacientes infectados con dengue grave.

SILAIS MASAYA

Fortalecer la retroalimentación que existe entre el SILAIS y Hospital SERMESA sobre el comportamiento serológico de los pacientes y serotipo aislado, creando una base de datos completa con número de expedientes.

HOSPITAL SERMESA

Promover la investigación científica con relación al dengue grave con énfasis en el comportamiento de los monocitos en muestras mayores, que permitan transformarla en una variable predictora de severidad.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CDC. (s.f.). Calculadora IMC.
2. Centro de Control y Prevención de enfermedades. (13 de Septiembre de 2021). CDC. Obtenido de www.cdc.gov/dengue
3. Durán, A. C. (5 de Mayo de 2015). Asociación de alteraciones del perfil lipídico con formas graves de dengue en humanos. *Arch Virol*, 160, 1687-1692.
4. Echeverri, D. e. (20 de abril de 2022). Dengue en la unidad de cuidados intensivos pediátrico: Factores asociados a severidad. *Revista medica de la universidad de Costa Rica*, 16(1), 5.
5. García, J. (Febrero de 2021). Comportamiento clínico del dengue y los factores de riesgo predictivos para sus formas graves en pacientes pediátricos. Managua, Nicaragua.
6. Leowattana, W. y. (2021). Dengue hemorrágico y el hígado. *Revista Mundial de hepatología*, 13(12), 1968-1976.
7. Malavige, N. J. (2020). Dysfunctional Innate Immune Responses and Severe Dengue. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10.
8. Mapa Nacional de la Salud en Nicaragua, MINSA. (s.f.).
9. MINSA. (2018). *Guía para el manejo clínico del dengue*. Managua.
10. Moura, S. M. (Septiembre de 2016). Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *Sociedade brasileira de pediatria*, 92(5), 464-471.
11. Naranjo-Gómez, J. (Julio-Septiembre de 2019). Inmunopatología del dengue: importancia y participación de los monocitos y sus subpoblaciones. *Iatreia*, 32(3), 204-216.
12. Organización Mundial de la Salud. (2009). *Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control*.

13. Organización Mundial de la Salud. (2015). DENGUE, GUIAS PARA LA ATENCION DE ENFERMOS EN LAS AMERICAS. II Edición.
14. Organización Mundial de la Salud. (7 de Febrero de 2020). *Actualización Epidemiológica Dengue*.
15. Pavlicich, V. (2016). Dengue: revisión y experiencia en pediatría. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 87(2), 143-156.
16. Piura López, J. (Enero de 2012). Metodología de la investigación científica--7ma edición--.
17. Ramos, J., & Ruiz, J. R. (2018). El papel del colesterol del huésped durante la infección por flavivirus. *Fronteras en microbiología celular e infecciosa*, 8.
18. Rathore, A. (Agosto de 2020). Factores de riesgo y biomarcadores del dengue grave. *Current Opinion in Virology*, 43, 1-8.
19. Rojas, J. e. (27 de Abril de 2020). Factores de riesgo asociados al ingreso a cuidados intensivos pediátricos hospitalizados por dengue en Cali, Colombia. *CES MEDICINA*, 34(2), 93-102.
20. Sheila Moura Pone, e. a. (Septiembre-Octubre de 2016). Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *Sociedade brasileira de pediatria*, 92(5), 464-471.
21. Thisyakorn, U. (1 de Febrero de 1993). Nutritional Status of Children with Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Infect Dis [Internet]*, 16(2), 295-7.
22. Tyler M. Sharp, J. P.-P. (1 de July de 2019). *Centers for Disease, Control and Prevention*. Obtenido de www.cdc.gov/dengue
23. Vanega, J. (18 de Enero de 2022). Resultados de laboratorio al ingreso y desarrollo de dengue grave durante la estancia hospitalaria en el servicio de pediatría en el hospital alemán nicaragüense. Managua, Nicaragua.
24. Viviana, S. (Agosto de 2014). Indicadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados. *Pediatr.(Asunción)*, 41(2).

25. Vũ, H. B. (2022). Indicadores pronósticos asociados con la evolución del dengue grave. *PLOS ONE*, 17(1).
26. Wilson, E. (Diciembre de 2018). Dengue: Hallazgos hematológicos. *Revista médica Sinergia*, 3(12), 8-12.
27. Zhang Hao, X. Z. (29 de 12 de 2017). A novel predictor of severe dengue: the aspartate aminotransferase/platelet count ratio index. *Journal of Medical Virology*, 90(5), 803-809.

ANEXOS



ANEXO 1

Factores de riesgo clínico asociado a dengue severo en pacientes pediátricos de 0 a 13 años atendidos en el Hospital Servicios Médicos Especializados (SERMESA), Masaya, 2019-2022

Instrumento de recopilación de la información.

ID: Dengue severo: 1. Si ___ 2. No ___

I. Datos personales.

Fecha nacimiento: _____

Edad: _____ meses años _____

Sexo: 1. Masculino ___ 2. Femenino _____

Municipio: 1. Masaya ___ 2. Nindiri ___ 3. Tisma ___ 4. Catarina _____

Dirección: _____

II. Características clínicas

Peso: _____ Talla: _____ IMC _____

Estado nutricional:

1. Obesidad $P \geq 95$: _____

2. Sobrepeso $P 85$ a $< P 95$: _____

3. Peso Normal $P 50$ a $P 85$: _____

4. Bajo peso $P < 50$ a $P 3$: _____

Forma cínica del dengue: 1. Dengue sin alarma _____ 2. Dengue con alarma _____

3. Dengue severo _____ **IS y Hospitalización:** _____ días

IS: Inicio de síntomas

Criterio de dengue severo(DS): **IS y aparición de DS** _____ días

Shock: 1. Si ___ 2. No ___

Dificultad Respiratoria: 1. Si ___ 2. No ___

Sangrado Grave: 1. Si ___ 2. No ___

Compromiso grave de órganos: 1. Si ___ 2. No ___

Síntomas y signos de alarma:

Hipotermia: 1. Si ___ 2. No ___

Dolor abdominal: 1. Si ___ 2. No ___

Vómito único o persistente: 1. Si ___ 2. No ___

Acumulación clínica de líquidos: 1. Si ___ 2. No ___

Sangrado de mucosas: 1. Si ___ 2. No ___

Lipotimia: 1. Si ___ 2. No ___

Hepatomegalia > 2cm: 1. Si ___ 2. No ___

Aumento progresivo del hematocrito: 1. Si ___ 2. No ___

Morbilidad asociada: Sepsis: 1. Si ___ 2. No ___ Neumonía: 1. Si ___ 2. No ___

IVU: 1. Si ___ 2. No ___ Cardiopatías: 1. Si ___ 2. No ___

Otros: _____

III. Características de laboratorio.

Trombocitopenia(Media): _____ x10³

Día 1 ___ Día 2 ___ Día 3 ___ Día 4 ___ Día 5 ___ Día 6 ___ Día 7 _____

Porcentaje de hemoconcentración: 1. < 20% ___ 2. ≥ 20% ___

Hematocrito máximo- Hematocrito mínimo

_____ X 100

Hematocrito mínimo

Hematocrito máximo: _____ Hematocrito mínimo: _____

Hematocrito: Día 1 ___ Día 2 ___ Día 3 ___ Día 4 ___ Día 5 ___ Día 6 ___ Día 7 _____

Leucocitos (Media): _____ x10³

Día 1 ____ Día 2 ____ Día 3 ____ Día 4 ____ Día 5 ____ Día 6 ____ Día 7 ____

Monocitos:(Media) _____ %

Día 1 ____ Día 2 ____ Día 3 ____ Día 4 ____ Día 5 ____ Día 6 ____ Día 7 ____

Albúmina: (Media) _____ gr/dl

Día 1 ____ Día 2 ____ Día 3 ____ Día 4 ____ Día 5 ____ Día 6 ____ Día 7 ____

Colesterol (Media): _____ mg/dl

Día 1 ____ Día 2 ____ Día 3 ____ Día 4 ____ Día 5 ____ Día 6 ____ Día 7 ____

TGO : (Media) _____ UI

Día 1 ____ Día 2 ____ Día 3 ____ Día 4 ____ Día 5 ____ Día 6 ____ Día 7 ____

TGP: (Media) _____ UI

Día 1 ____ Día 2 ____ Día 3 ____ Día 4 ____ Día 5 ____ Día 6 ____ Día 7 ____

Índice APRI: _____

AST (UI/L) / PLAQUETAS X 100.

TP:

Día 1 ____ Día 2 ____ Día 3 ____ Día 4 ____ Día 5 ____ Día 6 ____ Día 7 ____

TPT:

Día 1 ____ Día 2 ____ Día 3 ____ Día 4 ____ Día 5 ____ Día 6 ____ Día 7 ____

Tipo de serotipo: 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____

ANEXO 2

DECLARACIÓN DE AUTORIA Y CESIÓN DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Nosotros Castillo-Fonseca, Hellman de Jesús con número de carné: 20160446 Fernandez-Quintero, Melania Margarita con número de carnet: 20170202, Rojas-Latino, Estefani del Carmen con número de carnet: 20160537, egresados de la Carrera de Medicina y Cirugía declaró que:

El contenido del presente documento es un reflejo de mi trabajo personal, y toda la información que se presenta está libre de derechos de autor, por lo que, ante cualquier notificación de plagio, copia o falta a la fuente original, me hago responsable de cualquier litigio o reclamación relacionada con derechos de propiedad intelectual, exonerando de toda responsabilidad a la Universidad Católica Redemptoris Mater (UNICA).

Así mismo, autorizó a UNICA por este medio, publicar la versión aprobada de nuestro trabajo de investigación, bajo el título: Factores de riesgo clínico asociado a dengue severo en pacientes pediátricos de 0 a 13 años atendidos en el Hospital Servicios Médicos Especializados (SERMESA), Masaya, 2019-2020, en el campus virtual y en otros espacios de divulgación, bajo la licencia Atribución-No Comercial-Sin derivados, irrevocable y universal para autorizar los depósitos y difundir los contenidos de forma libre e inmediata.

Todo esto lo hago desde mi libertad y deseo de contribuir a aumentar la producción científica. Para constancia de lo expuesto anteriormente, se firma la presente declaración en la ciudad de Managua, Nicaragua a los 15 días del mes Mayo del 2023.

Atentamente,

Castillo-Fonseca, Hellman de Jesús
Correo electrónico: Hellcasfon9998@gmail.com
Firma

Fernández-Quintero, Melania Margarita
Correo electrónico: melaniaq27@gmail.com
Firma

Rojas-Latino, Estefani del Carmen
Correo electrónico:Estefanirojas493@gmail.com
Firma

ANEXO 3

Matriz de resumen de la evidencia consultada

| No | Título de la Investigación | Año | Referencia Bibliográfica | Objetivo de la investigación | Metodología | Resultados | Conclusiones |
|----|--|------|---|---|---------------------------|---|--|
| 1 | Indicadores tempranos del dengue grave en pacientes hospitalizados | 2014 | Viviana, Silvina Indicadores tempranos del dengue grave en pacientes hospitalizados. <i>Pediatr. (Asunción)</i> , Vol. 41; N° 2; Agosto 2014; pág. 113 - 120 | Identificar la presencia de predictores de Dengue Grave (DG) en niños hospitalizados por Dengue con Signos de Alarma (DSA | Estudio casos y controles | Hubo diferencias en la media de las plaquetas, transaminasas y albúminas. | El descenso de plaquetas al 5to día de enfermedad y el requerimiento de expansiones por dolor abdominal permiten identificar a pacientes graves. |

| No | Título de la Investigación | Año | Referencia Bibliográfica | Objetivo de la investigación | Metodología | Resultados | Conclusiones |
|----|---|------|---|---|-----------------------------------|---|---|
| 2 | Clínica y laboratorio asociado a dengue grave en niños hospitalizados | 2016 | Moura, Sheila Clínica y laboratorio asociado a dengue grave en niños hospitalizados. J pediatr(Rio J). 2016 dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.12.005 | Evaluar la validez de signos clínicos y laboratorio asociado a dengue grave | Estudio de cohorte, retrospectiva | Los antecedentes de asma ($p=0.051$) letargia($p=0.001$) sangrado($p=0.009$) distensión abdominal ($p<0.001$) edema derrame pleural($p=0.001$) fueron más frecuente | Letargia, distensión abdominal, derrame pleural e hipoalbuminemia fueron los más asociados a dengue grave |

| No | Título de la Investigación | Año | Referencia Bibliográfica | Objetivo de la investigación | Metodología | Resultados | Conclusiones |
|----|---|------|--|--|---|---|---|
| 3 | Factores de riesgo asociados al ingreso a unidad de cuidados intensivos en pacientes pediátricos por dengue | 2020 | Rojas, Juan Pablo Factores de riesgo asociados al ingreso a unidad de cuidados intensivos en pacientes pediátricos hospitalizados por dengue en Cali, Colombia. Rev CES Med 2020; 34(2): 93-102. | identificar las manifestaciones clínicas y características demográficas asociadas a ingreso a unidad de cuidados intensivos en una institución pediátrica de Cali, Colombia, entre enero 2015 y diciembre 2016 | Estudio de casos y controles anidado en una cohorte | Presentar derrame pleural OR 3,4 (IC 95% 1,2-9,8) y alteraciones cardiovasculares OR 4,7 (IC 95% 1,7-13,1), incremento la probabilidad de ingresar a UCIP | Identificar derrame pleural o alteraciones cardiovasculares pueden explicar un ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos y alertar sobre un posible desenlace fatal |

| No | Título de la Investigación | Año | Referencia Bibliográfica | Objetivo de la investigación | Metodología | Resultados | Conclusiones |
|----|--|------|---|---|------------------------------|---|---|
| 4 | Comportamiento clínico del dengue y los factores de riesgo predictivos para sus formas graves en pacientes pediátricos manejados en el hospital Alemán, Nicaragüense, Managua. Enero 2018 a diciembre 2019 | 2021 | García, Jaime Comportamiento clínico del dengue y los factores de riesgo predictivos para sus formas graves en pacientes pediátricos. http://repositorio.unan.edu.ni/15914/ | Analizar el comportamiento clínico del dengue y los factores de riesgo que puedan predecir sus formas graves en pacientes pediátricos | Estudio de casos y controles | Plaquetas menor a 50 mil OR=3.54 P=0,01 Transaminasas mayor a 1000 UI OR=4 P=0,02 Incremento de hematocrito OR=4.86 P=0,001 | Plaquetas menores de 50 mil x mm ³ al hematocrito mayor de 40% , el descenso rápido de plaquetas, las transaminasas mayores de 1000 UL fueron factores de riesgo en la evolución a dengue grave. |

ANEXO 5

Tabla 1 Características *clínicas* de los niños hospitalizados en *SERMESA Masaya, 2019-2022*.

| | | |
|---------------------------------|------------|------------|
| Edad media ±DS | 5.9 | 2.0 |
| Grupo etáreo | Frecuencia | Porcentaje |
| 1 a 4 años | 16 | 28.1 |
| 5 a 9 años | 39 | 68.4 |
| 10 a 14 años | 2 | 3.5 |
| Total | 57 | 100.0 |
| Sexo | Frecuencia | Porcentaje |
| Femenino | 29 | 50.9 |
| Masculino | 28 | 49.1 |
| Total | 57 | 100.0 |
| Procedencia | Frecuencia | Porcentaje |
| Masaya | 42 | 73.7 |
| Nindiri | 6 | 10.5 |
| Masatepe | 3 | 5.3 |
| Niquinohomo | 2 | 3.5 |
| Granada | 2 | 3.5 |
| Tisma | 1 | 1.8 |
| Concepción | 1 | 1.8 |
| Total | 57 | 100.0 |
| Estado Nutricional | Frecuencia | Porcentaje |
| Obesidad | 6 | 10.5 |
| Sobrepeso | 12 | 21.1 |
| Normal | 31 | 54.4 |
| Bajo Peso | 8 | 14.0 |
| Total | 57 | 100.0 |
| Tipo de diagnóstico | Frecuencia | Porcentaje |
| Dengue con alarma | 31 | 54.4 |
| Dengue severo | 25 | 43.9 |
| Dengue sin alarma | 1 | 1.8 |
| Total | 57 | 100.0 |
| Morbilidad asociadas | Frecuencia | Porcentaje |
| Sepsis | 6 | 10.5 |
| Neumonía | 7 | 12.3 |
| IVU | 2 | 3.5 |
| Criterio de dengue grave | Frecuencia | Porcentaje |
| Shock | 24 | 42.1 |
| Dificultad respiratoria | 4.0 | 7.0 |
| Compromiso grave órganos | 3.0 | 5.3 |

Nota: Datos tomados del expediente clínico, DS desviación estándar

Tabla 2. *Síntomas y signos de alarma en niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.*

| Síntomas y signos de alarma | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------------|------------|------------|
| Vómito único o persistente | 52 | 91.2 |
| Dolor abdominal | 49 | 86 |
| Aumento progresivo del Hematocrito | 40 | 70.2 |
| Acumulación clínica de líquidos | 25 | 43.9 |
| Sangrado de mucosas | 13 | 22.8 |
| Hepatomegalia mayor a 2 cm | 6 | 10.5 |

Nota: Datos tomados del expediente clínico

Tabla 3. Análisis bivariado en relación al dengue grave en niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.

| | Dengue grave | | Dengue no grave | | | | |
|--|--------------|-----------|-----------------|----------|--------------|------------|-------------|
| | n= 25 | | n= 32 | | <i>p</i> * | | |
| Edad (Media en años,+ DE) | 6.7 | 1.99 | 5.4 | 1.93 | 0.015 | | |
| Inicio síntomas y hospitalización,media +-DE | 3.3 | 1.31 | 3.2 | 1.53 | 0.716 | | |
| Inicio síntomas y gravedad, media +-DE | 3.8 | 1.33 | No aplica | | | | |
| | Dengue grave | | Dengue no grave | | OR | IC 95% | <i>p</i> x2 |
| Sexo | n=25 | | n=32 | | | | |
| Masculino | 11 | (44.0 %) | 17 | (53.1%) | 0.69 | 0.24-1.98 | 0.494 |
| Femenino | 14 | (56.0 %) | 15 | (46.9 %) | | | |
| Estado nutricional | | | | | | | |
| Obesidad | 3 | (12.0 %) | 3 | (9.4%) | 0.7 | 0.13-4.12 | 0.749 |
| Sobrepeso | 6 | (24.0 %) | 6 | (18.7%) | 0.7 | 0.2-2.6 | 0.629 |
| Normal | 12 | (48.0 %) | 19 | (59.4 %) | 1.5 | 0.5-4.5 | 0.392 |
| Bajo peso | 4 | (16.0 %) | 4 | (12.5 %) | 0.7 | 0.1-3.3 | 0.706 |
| Sintomas y signos de alarma | | | | | | | |
| Vomito unico o persistente | 23 | (92.0 %) | 29 | (90.6%) | 1.19 | 0.18- 7.72 | 0.856 |
| Dolor abdominal | 20 | (80.0 %) | 29 | (90.6%) | 0.41 | 0.08-1.93 | 0.252 |
| Aumento progresivo hematocrito | 25 | (100 %) | 15 | (46.9%) | 0.37 | 0.25- 0.55 | 0.000 |
| Acumulación clínica de líquidos | 14 | (56.0%) | 11 | (34.4%) | 2.4 | 0.82-7.12 | 0.103 |
| Sangrado de mucosas | 4 | (16.0 %) | 9 | (28.1%) | 0.48 | 0.13-1.81 | 0.279 |
| Hepatomegalia | 5 | (20.0 %) | 1 | (3.1%) | 7.75 | 0.84-71.3 | 0.039 |

Nota: Datos tomados del expediente clínico.

* Se utilizó prueba T X² Prueba chi cuadrado de pearson

Tabla 4.

Análisis bivariado en relación a la morbilidad asociada en los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.

| | Dengue grave | | Dengue no grave | | OR | IC 95% | <i>p</i> |
|---------------------|--------------|------|-----------------|-----|------|-----------|----------|
| | n=25 | | n=32 | | | | |
| | No | % | No | % | | | |
| Morbilidad asociada | | | | | | | |
| Sepsis | 3 | 12.0 | 3 | 9.4 | 1.31 | 0.24-7.16 | 0.749 |
| Neumonía | 4 | 16.0 | 3 | 9.4 | 1.84 | 0.37-9.10 | 0.450 |

Nota: Datos tomados del expediente clínico. Se uso prueba chi cuadrado de pearson

Tabla 5.

Análisis bivariado en relación a las características de laboratorio y días de la enfermedad en los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.

| | Dengue grave | | Dengue no grave | | <i>p</i> |
|---|--------------|--------|-----------------|--------|----------|
| | n=25 | | n=32 | | |
| Recuentos de monocitos según días enfermedad | Media | +/- DS | Media | +/- DS | |
| Monocitos 1 | 8.9 | 7.0 | 3.8 | 4.4 | 0.001 |
| Monocitos 2 | 15.3 | 15.4 | 2.9 | 6.5 | 0.000 |
| Monocitos 3 | 12.5 | 6.5 | 2.2 | 3.6 | 0.000 |
| Monocitos 4 | 14.7 | 7.0 | 2.6 | 3.8 | 0.000 |
| Monocitos 5 | 15.3 | 9.5 | 2.2 | 2.9 | 0.000 |
| Monocitos 6 | 14.4 | 8.6 | 0.9 | 2.6 | 0.000 |
| Monocitos 7 | 10.1 | 6.8 | 0.3 | 1.0 | 0.000 |
| Recuento de leucocitos según días de enfermedad | | | | | |
| Leucocitos 1 | 5.3 | 2.7 | 6.0 | 3.4 | 0.477 |
| Leucocitos 2 | 5.0 | 2.0 | 5.4 | 2.9 | 0.613 |
| Leucocitos 3 | 5.0 | 1.8 | 5.0 | 2.4 | 0.968 |
| Leucocitos 4 | 4.5 | 1.7 | 4.5 | 2.7 | 0.957 |
| Leucocitos 5 | 4.5 | 1.7 | 4.3 | 2.8 | 0.711 |
| Leucocitos 6 | 2.6 | 3.2 | 4.7 | 1.2 | 0.004 |
| Leucocitos 7 | 1.5 | 2.6 | 4.8 | 2.1 | 0.000 |
| Recuento de plaquetas según días enfermedad | | | | | |
| Plaquetas 1 | 152 | 96.1 | 159 | 69.1 | 0.760 |
| Plaquetas 2 | 120 | 81.9 | 127 | 66.1 | 0.696 |
| Plaquetas 3 | 108 | 70.5 | 121 | 68.9 | 0.476 |
| Plaquetas 4 | 86 | 48.7 | 107 | 59.4 | 0.171 |
| Plaquetas 5 | 84 | 50.1 | 97 | 55.3 | 0.368 |
| Plaquetas 6 | 50 | 69.2 | 89 | 59.2 | 0.026 |
| Plaquetas 7 | 38 | 89.7 | 116 | 86.0 | 0.002 |
| Recuento de hematocrito según días enfermedad | | | | | |
| HTO 1 | 36.5 | 3.6 | 34.8 | 2.3 | 0.042 |
| HTO 2 | 37.5 | 4.0 | 34.5 | 2.4 | 0.002 |
| HTO 3 | 37.4 | 3.3 | 34.9 | 2.3 | 0.002 |
| HTO 4 | 38.8 | 3.9 | 34.3 | 9.4 | 0.031 |
| HTO 5 | 35.8 | 11.4 | 34.4 | 12.2 | 0.666 |
| HTO 6 | 34.2 | 13.4 | 17.2 | 18.8 | 0.000 |
| HTO 7 | 26.5 | 17.2 | 11.1 | 16.9 | 0.001 |

Nota: Datos tomados del expediente clínico. Se utilizó pruebas T.

Plaquetas X 10³

Tabla 6.

Análisis bivariado en relación a las características de laboratorio y días de la enfermedad en los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.

| | Dengue grave | | Dengue no grave | | <i>p</i> |
|---|--------------|--------|-----------------|--------|----------|
| | n=25 | | n=32 | | |
| | Media | + - DS | Media | + - DS | |
| Recuento de transaminasas según días enfermedad | | | | | |
| TGO 3 | 103 | 83.8 | 15.4 | 32.0 | 0.000 |
| TGO 4 | 84 | 107.4 | 24 | 110.8 | 0.046 |
| TGP 3 | 87 | 56.8 | 11 | 26.0 | 0.000 |
| TGP 4 | 74 | 119.9 | 7.4 | 25.2 | 0.003 |
| Recuento de colesterol según días enfermedad | | | | | |
| Colesterol 3 | 34.2 | 41.0 | 38.1 | 33.1 | 0.698 |
| Colesterol 4 | 29.1 | 34.8 | 17.2 | 28.8 | 0.165 |
| Recuento de albúmina | | | | | |
| Albúmina 1 | 3.5 | 1.09 | 3.3 | 1.4 | 0.47 |
| Recuento de tiempos de coagulación | | | | | |
| TP 3 | 25.3 | 11.4 | 11.5 | 12.3 | 0.000 |
| TPT 3 | 35.7 | 25.3 | 21 | 25.0 | 0.03 |
| TPT 4 | 24 | 25.1 | 1.3 | 7.4 | 0.000 |

Nota: Datos tomados del expediente clínico. Se utilizó pruebas T

Tabla 7.

Índice apri calculado en los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.

| Índice apri | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------|------------|------------|
| Menor 0.5 | 56 | 98.2 |
| 0.5 a 1.5 | 1 | 1.8 |
| Total | 57 | 100.0 |

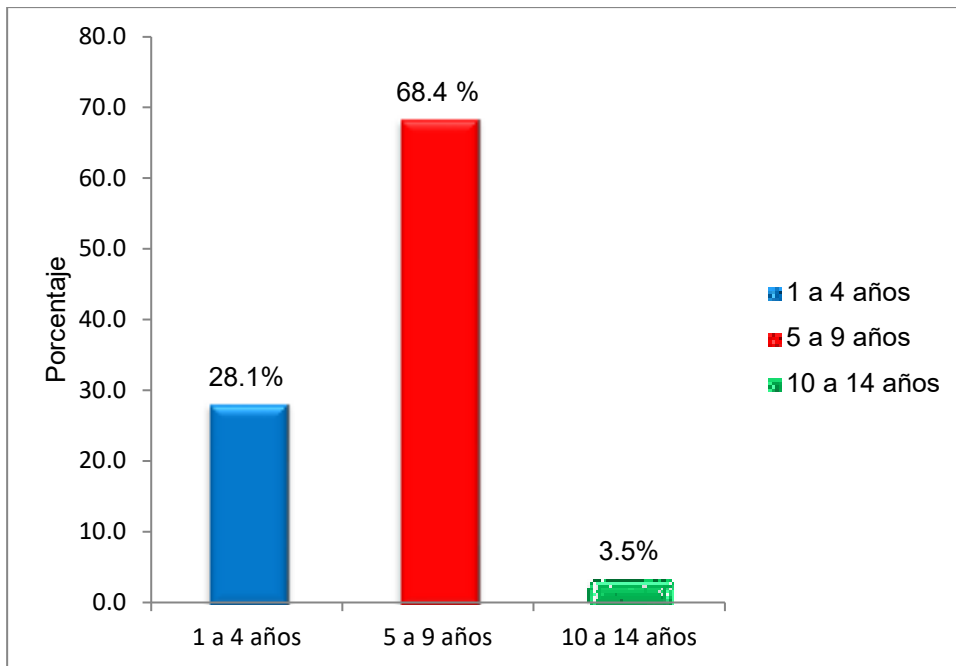
Nota: Datos tomados del expediente clínico

Tabla 8. *Grado de hemoconcentración en los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.*

| Grado hemoconcentración | Dengue grave | | Dengue no grave | | OR | IC 95% | <i>p</i> |
|-------------------------|--------------|------|-----------------|------|------|----------|----------|
| | No | % | No | % | | | |
| Menor a 20% | 12 | 48.0 | 23 | 71.9 | 0.36 | 0.12-1.0 | 0.06 |
| Mayor a 20% | 13 | 52.0 | 9 | 28.1 | | | |
| Total | 25 | 100 | 32 | 100 | | | |

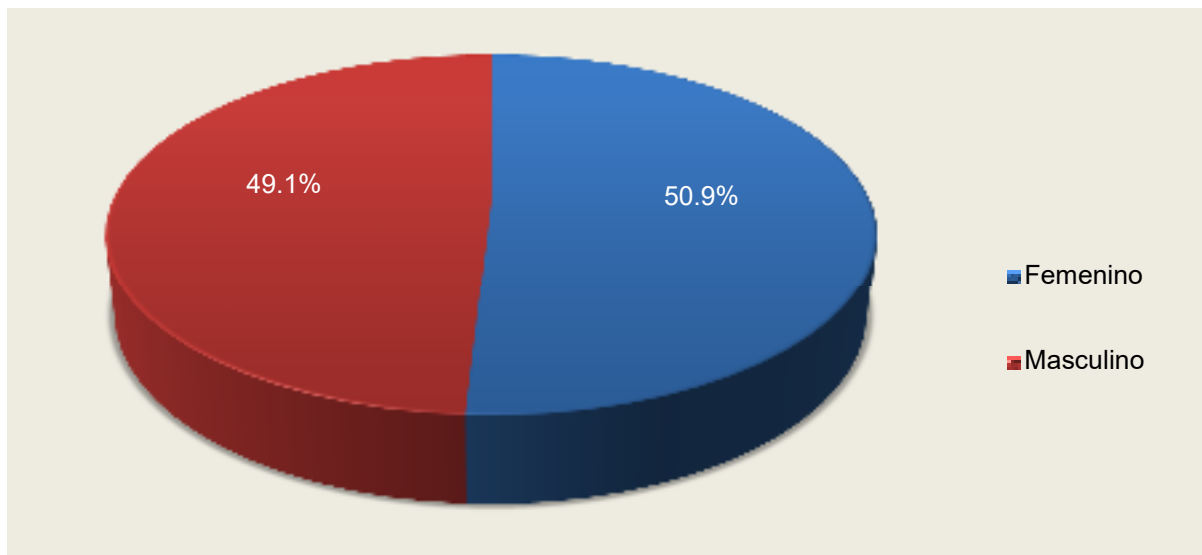
Nota: Datos tomados del expediente clínico. Se utilizó prueba Chi cuadrado pearson

Gráfico 1. *Edad de los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022*



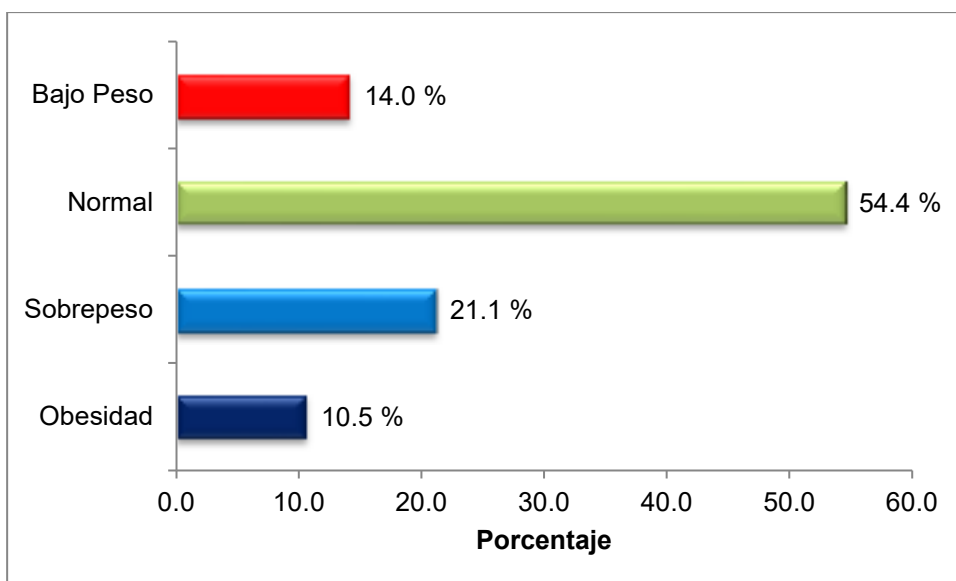
Nota: Datos tomados del expediente clínico.

Gráfico 2. *Sexo de los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022*



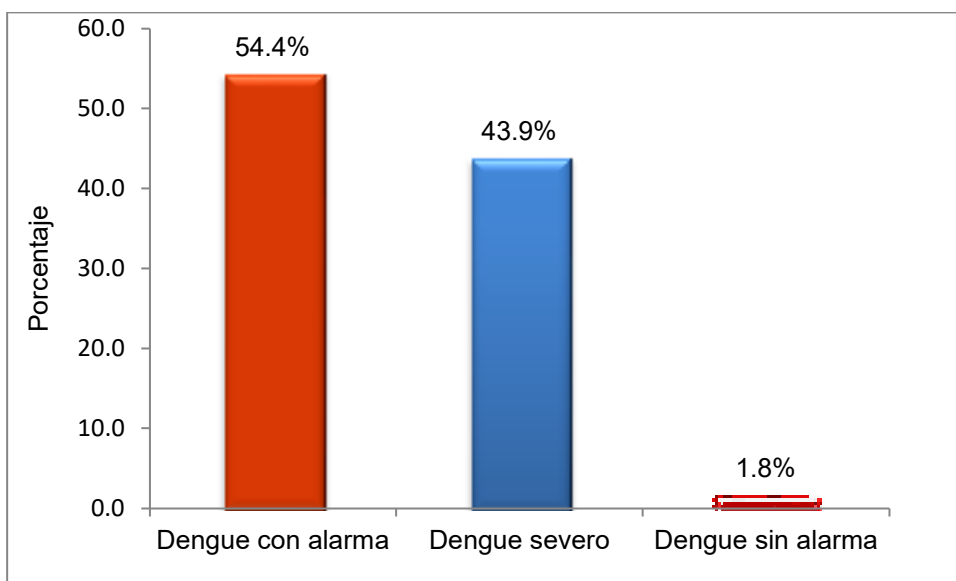
Nota: Datos tomados del expediente clínico.

Gráfico 3. Estado nutricional de los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022



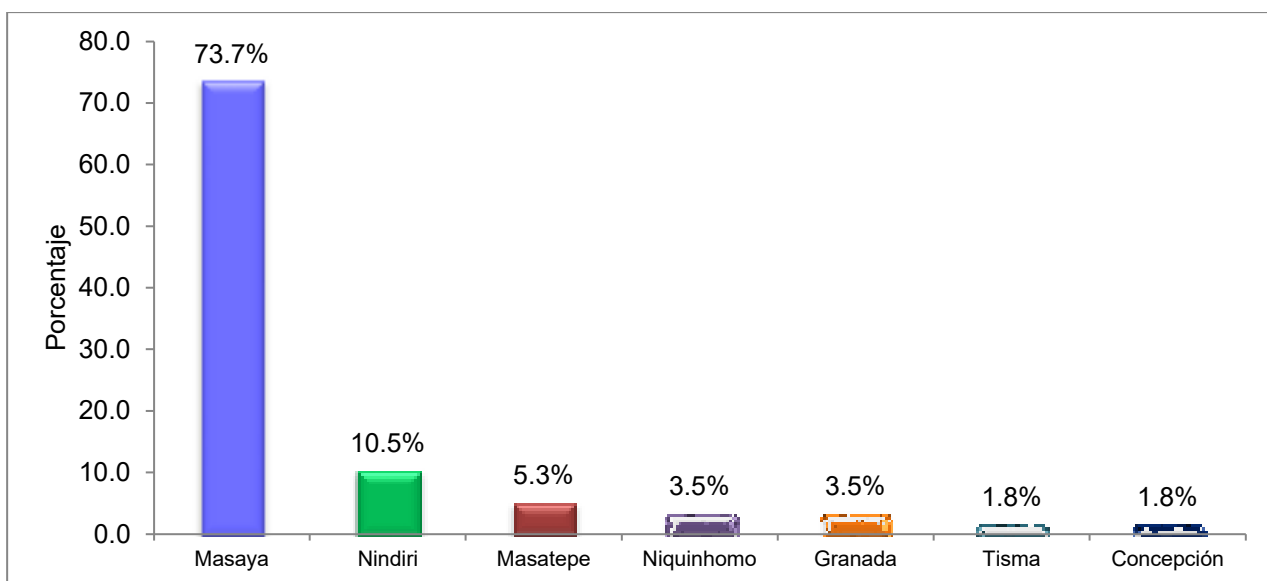
Nota: Datos tomados del expediente clínico.

Gráfico 4. Forma clínica de dengue diagnosticado a los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.



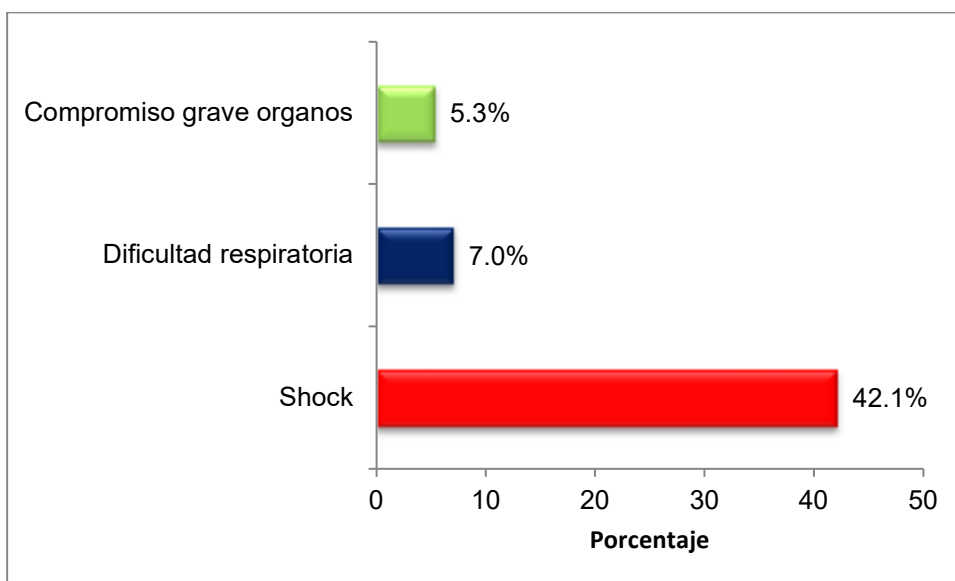
Nota: Datos tomados del expediente clínico.

Gráfico 5. *Procedencia de los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022.*



Nota: Datos tomados del expediente clínico

Gráfico 6. *Criterio de dengue severo identificado en los niños hospitalizados en Sermesa Masaya, 2019-2022*



Nota: Datos tomados del expediente clínico

APENDICE A.

Incidencia y casos de dengue, proporción de dengues grave, letalidad y serotipos en 11 países seleccionados de la región de las Américas. 2019.

| País | Incidencia por 100.000 hab. | Casos | Proporción de dengue grave % | Letalidad (%) | Serotipos reportados |
|-------------|-----------------------------|-----------|------------------------------|---------------|----------------------|
| Nicaragua | 2.962,18 | 186.173 | 0,65 | 0,016 | 2 |
| Belice | 2.173,30 | 8.302 | 1,31 | 0,000 | 1-2 |
| Honduras | 1.230,71 | 112.708 | 17,24 | 0,160 | 1-2 |
| Brasil* | 737,40 | 2.226.865 | 0,06 | 0,035 | 1-2-3-4 |
| El Salvador | 428,42 | 27.470 | 0,39 | 0,051 | 2 |
| Guatemala | 285,20 | 50.432 | 0,22 | 0,131 | 1-2-3-4 |
| Colombia | 475,40 | 127.553 | 1,10 | 0,068 | 1-2-3 |
| Jamaica | 260,61 | 7.555 | 0,04 | 0,318 | 2-3 |
| México | 205,31 | 268.458 | 1,25 | 0,071 | 1-2-3-4 |
| Costa Rica | 189,78 | 9.400 | 0,12 | 0,000 | 1-2 |
| Paraguay | 171,25 | 11.811 | SD | 0,076 | 1-2-4 |

MAPA DEL DEPARTAMENTO DE MASAYA

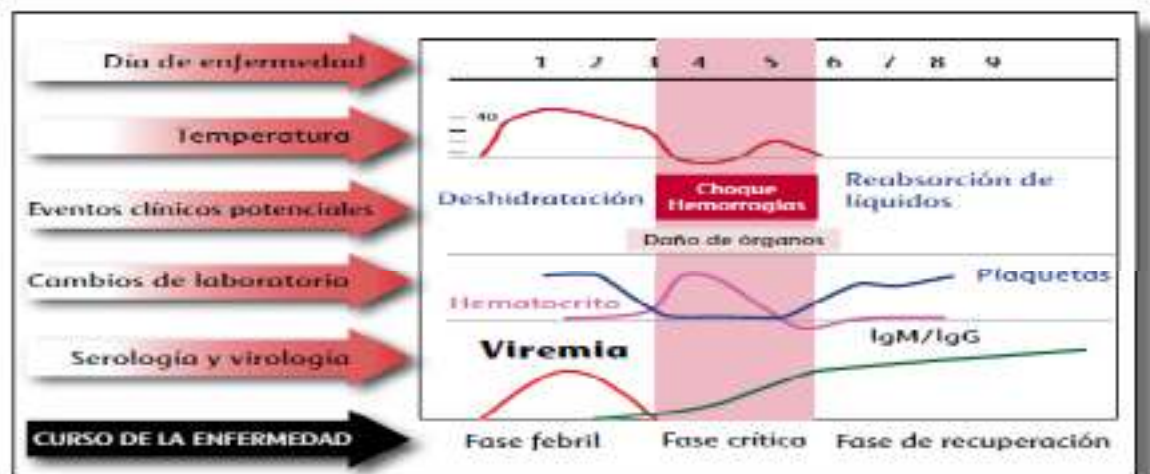


APENDICE B

Enfermedades epidémicas en el departamento de Masaya en los últimos 5 años.

| | 2022 | 2021 | 2020 | 2019 | 2018 |
|---|-------------------|------|------------|------|------|
| Año 2019 | | | | | |
| No. Enfermedad | Casos Confirmados | | Fallecidos | | |
| 1 Dengue | 704 | | 2 | | |
| 2 Lesionados por animales transmisores de rabia | 536 | | 0 | | |
| 3 Hepatitis A | 82 | | 0 | | |
| 4 Leptospirosis | 29 | | 0 | | |
| 5 Enfermedad de Chagas | 8 | | 0 | | |
| 6 Leishmaniasis | 4 | | 0 | | |
| 7 Chikungunya | 0 | | 0 | | |
| 8 Zika | 0 | | 0 | | |
| 9 Malaria Falciparum | 0 | | 0 | | |
| 10 Malaria Vivax | 0 | | 0 | | |

*Fuente: Sistema de información de Vigilancia Epidemiológica



Fuente: Guía para la atención de enfermos en la región de las Américas.
 2 Segunda edición 2015 OPS/OMS.

Figura 1.

