



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA  
HOSPITAL MIGUEL PEREZ CARREÑO

**DENGUE: HIPOALBUMINEMIA Y ELEVACION DE ENZIMA LACTATO  
DESHIDROGENASA COMO FACTORES ASOCIADOS A SEVERIDAD**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Pediatría y  
Puericultura

Hermilly Violeta Rivas García

Dessireth de Jesús Rojas Paredes

Tutor: Lissys Anabel Castillo Lezama

Caracas, diciembre 2016.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**VEREDICTO**

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **HERMILLY VIOLETA RIVAS GARCÍA 18.994.568**, bajo el título **"DENGUE: HIPOALBUMINEMIA Y ELEVACION DE ENZIMA LACTATO DESHIDROGENASA COMO FACTORES ASOCIADOS A SEVERIDAD"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA-HMPC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día **06 de DICIEMBRE de 2016** a las **8 AM**, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño", mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió satisfactoriamente** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que **se ajustan** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumple con todos los requisitos exigidos por la Coordinación de estudios de postgrado de la Facultad de Medicina para los trabajos científicos siendo de gran aporte para investigaciones posteriores.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los **06** días del mes de **DICIEMBRE** del año **2016**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **coordinadora** del jurado **Lissys Anabel Castillo Lezama**.

Nery Fernández / C.I 6.865.801.

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

Tatiana Drummond / C.I 10.868.737

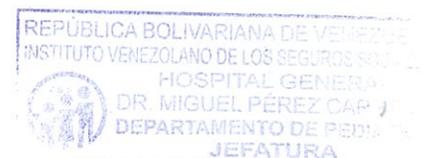
Hospital Universitario de Caracas

Lissys Castillo / C.I 6.108.778.

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

Tutora

NF/TD/LC/06/12/16





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**VEREDICTO**

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **DESSIRETH DE JESUS ROJAS PAREDES 18.274.182**, bajo el título **"DENGUE: HIPOALBUMINEMIA Y ELEVACION DE ENZIMA LACTATO DESHIDROGENASA COMO FACTORES ASOCIADOS A SEVERIDAD"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA-HMPC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día **06 de DICIEMBRE de 2016** a las **8 AM**, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño", mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió satisfactoriamente** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la **autora**, que **se ajustan** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumple con todos los requisitos exigidos por la Coordinación de estudios de postgrado de la Facultad de Medicina para los trabajos científicos siendo de gran aporte para investigaciones posteriores.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los **06** días del mes de **DICIEMBRE** del año **2016**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **coordinadora** del jurado **Lissys Anabel Castillo Lezama**.

  
Nery Fernández / C.I 6.865.801.

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

  
Tatiana Drummond / C.I 10.868.737

Hospital Universitario de Caracas

  
Lissys Castillo / C.I 6.108.778.  
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

Tutora

NF/TD/LC/06/12/16



CERTIFICACION DEL TUTOR  
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADEMICO  
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Lissys Anabel Castillo Lezama, portadora de la Cédula de Identidad n° 6.108.778., tutor del trabajo: DENGUE: HIPOALBUMINEMIA Y ELEVACION DE ENZIMA LACTATO DESHIDROGENASA COMO FACTORES ASOCIADOS A SEVERIDAD, realizados por los estudiantes HERMILLY VIOLETA RIVAS GARCIA y DESSIRETH DE JESUS ROJAS PAREDES.

Certifico que este trabajo es su versión definitiva. Se incluyeron las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



-----  
Lissys Castillo Lezama

Tutora

En Caracas a los 06 días del mes de diciembre de 2016.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
VICERRECTORADO ACADÉMICO  
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA  
(SICHT)

FECHA: 06 Diciembre 2016

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) Rivas García Hermilly Violeta y Dessireth De Jesús Rojas Paredes, autor(es) del trabajo o tesis, Dengue: hipoalbuminemia y elevación de enzima lactato deshidrogenasa como factores asociados a severidad, Presentado para optar: al título en especialista en Pediatría y Puericultura, Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

Si autorizo

Autorizo después de 1 año

No autorizo

Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo

Indique:

Firma(s) autor (es)

Dessireth Rojas  
C.I. N° 18224182  
e-mail: dessirpla@hotmail.com

Hermilly Rivas G  
C.I. N° 18999663  
e-mail: Miky\_RIVAS6882@HOTMAIL.COM

En Caracas, a los 06 días del mes de diciembre del 2016.

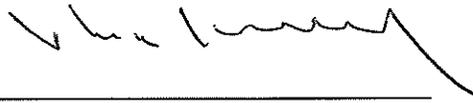
Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo. La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



---

Dra. Lissys Castillo Lezama

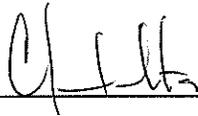
Tutor



---

Dr. Víctor Hugo Jaimes

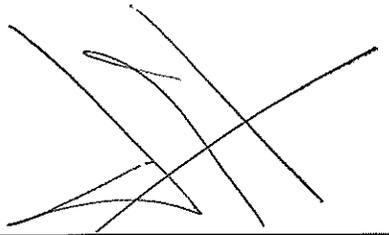
Director del Curso



---

Dra. Clarisel Oropeza

Coordinador del Curso



---

Lic. Douglas Angulo

Asesor Estadístico

## INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN-----	1
INTRODUCCION-----	3
METODOS-----	36
RESULTADOS-----	40
DISCUSION-----	42
REFERENCIAS-----	48
ANEXOS-----	52

*Dengue: hipoalbuminemia y elevación de enzima lactato deshidrogenasa como factores asociados a severidad.*

**Hermilly Violeta Rivas Garcia**, C.I. 18.994.568. Sexo: Femenino, E-mail: [milly\\_rivasg8882@hotmail.com](mailto:milly_rivasg8882@hotmail.com). Telf: 0414-0269032. Dirección: Hospital Central Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Pediatría y Puericultura.

**Dessireth de Jesus Rojas Paredes**, C.I. 18.274.182. Sexo: Femenino, E-mail: [dessirp@hotmail.com](mailto:dessirp@hotmail.com). Telf: 0426-3334346. Dirección: Hospital Central Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Pediatría y Puericultura

Tutor: **Lissys Anabel Castillo Lezama**, C.I. 6.108.778. Sexo: Femenino, E-mail: [lissyntina\\_2008@hotmail.com](mailto:lissyntina_2008@hotmail.com). Telf: 0416-6087929. Dirección: Hospital Central Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialista en Pediatría y Puericultura, Nefrólogo pediatra.

## RESUMEN

El dengue es una zoonosis urbana de amplio espectro clínico. La incidencia del año 2015 y aumento de casos graves en población pediátrica del HMPC estimuló buscar elementos para la identificación temprana de casos evolucionando hacia formas graves. **Objetivos:** Relacionar la elevación de LDH e hipoalbuminemia como marcadores tempranos de severidad del dengue en población pediátrica del HMPC. **Método:** Estudio de casos y controles tipo cohorte, descriptivo, observacional y corte transversal, muestreo intencional no probabilístico, casos (dengue con signos de alarma: Grupo B y dengue grave: Grupo C) y controles (dengue sin signos de alarma: Grupo A), edades RN hasta los 11 años determinándose albumina y LDH entre las 24-48 de fase crítica, durante 6 meses. **Resultados:** Se analizaron 54 pacientes, 50% (n: 27) fueron femeninos, los grupos etarios predominantes preescolares 24% (n: 13) y escolares 27,7% (n: 15). Se halló hipoalbuminemia en pacientes del grupo B (3,40 mg/dL SD 0,44) y C (2,71 mg/dL SD 0,37) con respecto al grupo A (3,93 mg/dL SD 0,43) siendo estadísticamente diferentes entre sí (p: 0.0001). La LDH en los grupos B (324 UI/dL SD 65,52) y C (443,78 UI/dL SD 90,37) se halla elevada, en comparación con grupo control (231 UI/dL SD 62,38) diferentes (p: 0.0001). No existiendo variación del comportamiento de marcadores entre géneros (p: 0,62) y edad (p: 0,161). **Conclusiones:** Cuantificación de albúmina y LDH en primeras horas de fase crítica en pacientes con dengue cualquiera sea su clínica constituye un valor pronóstico útil para tamizaje de pacientes con susceptibilidad de presentar formas graves de enfermedad.

**Palabras claves:** Dengue, predictores de severidad, hipoalbuminemia, LDH.

## **ABSTRACT**

Dengue is an urban zoonosis with a broad clinical spectrum. The incidence of the year 2015 and increase of severe cases in the pediatric HMPC population stimulated search for elements for the early identification of cases evolving into severe forms. **Objectives:** To relate the elevation of LDH and hypoalbuminemia as early markers of dengue severity in the pediatric HMPC population. **Method:** Case-control study, cohort, descriptive, observational and cross-sectional, intentional non-probabilistic sampling, cases (dengue with signs of alarm and severe dengue) and controls (dengue without signs of alarm), ages RN up to 11 years Albumin and LDH between 24-48 critical phase for 6 months

**Results:** 54 patients were analyzed, 50% (n: 27) were female, the predominant pre-school age groups 24% (n: 13) and school 27,7% (n: 15). Hypoalbuminemia was found in group B (3.40 mg / dL SD 0.44) and C (2.71 mg / dL SD 0.37) compared to group A (3.93 mg / dL SD 0.43) Being statistically different from each other (p: 0.0001). LDH in the B groups (324 IU / dL SD 65,52) and C (443,78 IU / dL SD 90,37) is elevated, as compared to different control groups (231 IU / dL SD 62,38) (P: 0.0001). There was no variation in the behavior of markers between genders (p: 0.62) and age (p: 0.161). **Conclusions:** Quantification of albumin and LDH in the first hours of critical phase in patients with dengue, regardless of their clinical status, is a useful prognostic value for screening patients susceptible to severe forms of disease.

**Keywords:** Dengue, predictors of severity, hypoalbuminemia , LDH.

## **INTRODUCCION**

El dengue es una zoonosis de amplia distribución mundial y con carácter urbano, en la región de las Américas esta enfermedad sigue siendo un problema de salud pública muy a pesar de los esfuerzos para contenerla y mitigar el impacto de las epidemias. Es una enfermedad sistémica y dinámica, después del periodo de incubación, ésta comienza abruptamente, pasando por tres fases: febril, crítica y de recuperación.

La población más susceptible de presentar complicaciones corresponde a las ubicadas en las edades extremas de la vida, siendo especialmente vulnerable la población pediátrica predominantemente los lactantes.

Muchas herramientas se han desarrollado a escala mundial buscando disminuir la magnitud de esta enfermedad, sin embargo su impacto se hace sentir social y económicamente; el desarrollo de una vacuna polivalente específica persigue no impedir la infección por el virus pero si disminuir el número de casos que presentan complicaciones o fallecen a consecuencia de esta.

La administración adecuada de los recursos es una estrategia que permite sosegar buena parte del impacto que el dengue conlleva, el desarrollo de herramientas adecuadas para su diagnóstico y anticipación a las formas susceptibles de complicaciones representa un avance teórico que aplicado a la atención primaria en salud representaría un avance útil para la buena administración de recursos durante los repuntes de enfermedad. Muchas de estas herramientas están representadas por parámetros bioquímicos cada vez más sensibles aunque inespecíficos que cumplen función como marcadores en formas severas.

### **Planteamiento y delimitación del problema.**

Es bastante conocido que el dengue es una enfermedad infecciosa de origen viral, cuyo vector principal es el *Aedes Aegypti*, también encontrándose el *Aedes Albopictus* frecuente en Asia y el Pacífico. Esta entidad es propia de las zonas tropicales y subtropicales.

El dengue requiere abordarse como una única enfermedad con presentaciones clínicas diferentes que van de estados benignos hasta evolución clínica severa y desenlaces que causan la muerte. (1)

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. Alrededor de la mitad de la población del mundo corre el riesgo de contraer esta enfermedad, en algunos países asiáticos y latinoamericanos el dengue grave es causa de enfermedad y muerte en los niños. No hay tratamiento específico del dengue, la detección oportuna y el acceso a la asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%. La prevención y el control del dengue dependen exclusivamente de las medidas eficaces de lucha anti-vectorial. (2,3)

Se conocen cuatro serotipos distintos, pero estrechamente emparentados, del virus: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Las infecciones posteriores causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer el dengue grave, siendo ésta la complicación potencialmente mortal porque fisiopatológicamente cursa con mayor fuga capilar originando múltiples manifestaciones clínicas que pueden derivar en fallo orgánico. Las 24 a 48 horas de la etapa crítica pueden ser letales; hay que brindar atención médica para evitar otras complicaciones y disminuir el riesgo de muerte. (3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en las últimas décadas se ha presentado un aumento en la incidencia de dengue en el mundo. El número real de casos de dengue presenta un sub-registro importante, esto principalmente porque muchos casos están mal clasificados. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año, de los cuales 96 millones se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad). Resalta la población pediátrica en gran proporción, necesitando estos hospitalización y de los cuales aproximadamente un 2,5% fallecen. (2)

En Venezuela, el boletín epidemiológico del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) correspondiente a la semana 53 (del 28-12-2014 al 03-01-2015) reflejó la cifra de pacientes con dengue en todo el país que para el 2014, fue de 87.529 casos, observándose un aumento alarmante en las cifras si se compara con el año 2013 que se ubicó en 36.607 casos. (4)

La tasa promedio nacional se ubicó en 286,16 por cada 100.000 habitantes. El acumulado del año 2014 es de 87.529 casos en todo el territorio nacional, de los cuales 85,53% se reportaron como dengue sin signos de alarma (74.863 casos), 14,22% como dengue con signos de alarma (12.445 casos) y 0,25% como dengue grave (221 casos), con una razón dengue/dengue grave de 395:1. Se mantiene la circulación de los cuatro serotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), a predominio del serotipo 2. <sup>(5)</sup>

Es difícil predecir la evolución de los cuadros sospechosos de dengue, principalmente en los primeros días de enfermedad y son bien conocidas las repercusiones que representa como carga emocional, familiar, económica y social los múltiples días que puedan permanecer los niños reclusos en los centros de salud, el uso de soluciones y las horas trabajo/hombre que representa una epidemia con tales dimensiones; es por ello que cobra importancia cualquier método o parámetro que permita aproximarse a lo que pudiera ser la evolución clínica del paciente.

Varios estudios en los últimos años han tratado de emplear parámetros de laboratorios asociados a los cuadros de dengue grave como factores pronósticos o relacionados a la evolución tórpida de la enfermedad, entre ellos pueden mencionarse los valores de trombocitopenia, transaminasas hepáticas, niveles de proteínas y más recientemente la elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) como marcador de afectación sistémica.

Tomando en cuenta la alta incidencia de casos confirmados y el aumento de casos graves en la población pediátrica en el país y en especial en el Hospital Miguel Pérez Carreño como centro de referencia nacional, es imperante desarrollar herramientas clínicas y diagnósticas que permitan de forma eficaz detectar aquellos casos de alto riesgo para presentar complicaciones, procurando así se administren de forma efectiva los recursos sanitarios disminuyendo el impacto social y económico que esta epidemia conlleva sobre los pacientes, el hospital y la población en general; en este contexto se hace necesario investigar: ¿Habrán relación entre la elevación de parámetros bioquímicos como la LDH y la presencia de hipoalbuminemia con la severidad asociada a los cuadros complicados de dengue? Tomándose para esta determinación la población catalogada como pediátrica desde recién nacidos hasta los 11 años y 11 meses de edad hospitalizados por dengue en el periodo de febrero a julio 2016 en el Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño.

## **Justificación e importancia.**

A pesar de que el dengue se conoce como entidad clínica desde hace más de dos siglos y del conocimiento acumulado en el transcurso de los últimos años, esta Arbovirosis continúa siendo hoy uno de los principales problemas de salud mundial y constituye uno de los mayores retos de salud pública en el milenio actual.

Teniendo en cuenta la emergencia y repunte de casos de esta enfermedad y la grave situación epidemiológica imperante en la región de las Américas, que además de afectar a toda la población por su carácter urbano constituye una nefasta herencia a dejar en las generaciones futuras si no se actúa rápida, inteligente e integradamente para prevenir y reducir las repercusiones en todas las esferas que este cuadro desencadena.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó varios lineamientos y artículos diversos que tienen por finalidad la concientización, incremento de los esfuerzos de control y formación del personal de salud en torno a su capacitación para el reconocimiento temprano de las formas graves así como la administración de la terapéutica idónea a cada caso en particular.

La Revista Panamericana de Salud Pública (RPSP) publicó durante los últimos años una serie de artículos sobre el dengue con el objetivo de llamar la atención de los lectores sobre este tema y de apoyar los esfuerzos que se realizan para combatir esta enfermedad.

La OMS refleja que más de 100 países (en los que viven 2 500 millones de personas) informan de casos de dengue, de estos casos más de 500 000 son de dengue grave y alrededor de 25 000 personas fallecen por esa enfermedad anualmente. <sup>(1)</sup>

Han de destacarse los elementos básicos para controlar el dengue: la coordinación intersectorial, la participación activa de la comunidad y el fortalecimiento de las leyes sanitarias.

La calidad de la atención médica, el acceso oportuno de la población a los servicios de salud, la prevención, la promoción y educación sanitaria de la comunidad son los aspectos fundamentales para reducir la mortalidad por dengue. En cuanto a la formación del personal de salud, el adiestramiento de los médicos y paramédicos en la aplicación de una clasificación clínica

sencilla y dinámica y el establecimiento de normas terapéuticas adecuadas y acordes a cada etapa de la enfermedad constituyen pilares fundamentales para la reducción de la mortalidad.

Ante la poca factibilidad de predecir la forma evolutiva de los cuadros de dengue que ingresan en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, se hace imperante la búsqueda de elementos que sirvan de herramienta para dilucidar o de alguna manera anticipar cuales pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones; varios estudios regionales han sugerido la relación entre cuadros severos de dengue y alteraciones en la química sanguínea, específicamente factores como la hipoalbuminemia y la elevación de transaminasas hepáticas y otras enzimas como la lactato deshidrogenasa.

He aquí donde esta investigación cobra relevancia. Se describe una epidemia local lo bastante significativa como para repercutir de forma importante en varios aspectos nacionales. El desarrollo de herramientas y el aporte de conocimientos sobre de qué manera anticiparse como personal de salud ante las complicaciones que puedan presentarse en los casos de dengue, representa un aporte de gran valor para la optimización de los recursos hospitalarios en cuanto a insumos y personal capacitado, disminución de las estancias hospitalarias de los pacientes pediátricos, menor pérdida de horas/trabajo a sus padres, reducción de la morbi-mortalidad y agilización de los servicios de emergencia de forma local, regional y nacional; y bien valga la ambición, como contribución a la profundización de los conocimientos actuales sobre la fisiopatología y evolución clínica del dengue, favoreciendo un control efectivo para la resolución satisfactoria y así enfocar la mayor parte de los esfuerzos hacia la mejor estrategia de control que ha demostrado ser la prevención.

Se aportaría un valor teórico, basado en parámetros de laboratorio fácilmente accesibles en un servicio de emergencia y que representarían una mejor relación costo valor, en cuanto a prevención más que curación de casos con evolución a formas complicadas.

### **Antecedentes**

En el año 2013 en Bucaramanga – Colombia se realizó un estudio que llevó por nombre: Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por

epidemiología clínica, tenían como objetivo evaluar las alteraciones bioquímicas como posibles marcadores predictores de gravedad en casos de dengue.

Puesto que la evolución del dengue en los primeros días de la enfermedad no es predecible, existen herramientas que pueden orientar tempranamente al médico en la identificación de los enfermos de mayor riesgo de evolucionar hacia formas graves, y de esta manera priorizar su atención y brindar un cuidado específico y oportuno. Tomaron en cuenta algunos marcadores biológicos ya disponibles, de alto rendimiento, complejidad, técnica alcanzable y costos razonables, basándose en la existencia de datos que sugieren una asociación temprana de los niveles elevados de la lactatodeshidrogenasa (LDH), la creatina-cinasa (CK) y la proteína C reactiva (PCR) con las complicaciones por dengue. Otro valor relacionado fue la hipoalbuminemia. En este estudio se examina la potencial asociación entre las alteraciones tempranas de LDH, CK, PCR y albúmina con la gravedad de la enfermedad. Siendo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. En el estudio se incluyeron pacientes de un año o más de edad con síndrome febril agudo sin foco aparente durante las primeras horas de la enfermedad después del examen físico, de 11 centros de captación, excluyendo aquellos con antecedentes de diabetes, alteraciones hematológicas, cáncer, VIH/sida, enfermedad cardíaca o consumo de corticoides en los últimos ocho días. Tampoco ingresaron al estudio quienes al momento inicial presentaron manifestaciones clínicas de complicaciones de dengue grave, como sangrado mayor o hipotensión (signos de gravedad). La infección por dengue se confirmó mediante seroconversión (viraje de negativo a positivo o cuadruplicación de los títulos de anticuerpos IgM específicos para dengue en muestras de fase aguda y de fase de convalecencia), aislamiento viral, detección de proteína no estructural NS1 por ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), inmunocromatografía, o reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RT-PCR) cualitativa. Se seleccionaron al azar 125 casos con dengue grave y 120 controles con dengue no grave para evaluar los niveles séricos de las proteínas antes mencionadas, captados durante el periodo 2003-2010. El rango de edad para los sujetos incluidos fue de 1 a 73 años. La población infantil entre 5 y 14 años, predominó en el estudio (64 %). En los grupos evaluados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según edad, sexo ni tiempo de evolución de la enfermedad, teniendo como resultado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de los marcadores bioquímicos LDH, PCR y albúmina ( $p < 0,05$ ), pero no en los de la CK. Los niveles de LDH y PCR fueron más altos

( $p=0,004$  y  $p=0,000$ , respectivamente) y de albúmina más bajos ( $p=0,000$ ), en los casos que en los controles. En conclusión, los hallazgos de este estudio sugieren una asociación de los niveles de PCR, LDH y albúmina con la gravedad del dengue. Estas pruebas bioquímicas son de fácil acceso y podrían utilizarse como predictor del curso clínico de la infección, con el objetivo de ofrecer una atención oportuna y específica a los pacientes con dengue que consultan tempranamente. <sup>(6)</sup>

En Paraguay en el año 2014, el servicio de urgencias del Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu, las Dras.: Silvina Lugo y Viviana Pavlicich realizaron un trabajo titulado “Indicadores tempranos de dengue severo en pacientes hospitalizados”, un estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Llevado a cabo en el servicio de urgencias durante la epidemia de Fiebre dengue ocurrida de febrero a junio de 2012, haciendo un seguimiento diario clínico y paraclínico. Se procedió al análisis univariado a través de comparación de medias. De las variables con significancia estadística se efectuó el análisis multivariado. Dentro de los resultados se encontraron 217 niños con serología confirmada para dengue. La media de edad fue de 11 años. En este estudio se demostró que no hubo diferencias durante el seguimiento en las cifras de hematocrito, glóbulos blancos y cantidad de líquidos administrados entre los grupos dengue grave y dengue con signos de alarma. La media de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) registrada fue de  $158 \pm 127$  UI/l para el grupo Dengue Grave versus  $91,34 \pm 73$  UI/l en el grupo Sin Alarma ( $p: 0,0001$ ) y para transaminasa glutámica pirúvica (GPT) fue de  $79,69 \pm 75$  UI/l en el grupo dengue grave versus  $51,14 \pm 44$  UI/l en dengue sin signos de alarma ( $p: 0,002$ ). Y con este estudio se determinó que el nivel de albúmina fue significativo ( $3,2 \pm 0,3$  en controles versus  $2,7 \pm 0,4$  en Dengue Grave,  $p: 0,044$ ). Y en general se demostró que los pacientes hospitalizados por Dengue con Signos de Alarma, el descenso de plaquetas al 5to día de enfermedad y el requerimiento de expansiones por dolor abdominal y/o signos tempranos de shock permiten identificar a pacientes que evolucionaran a Grave en las próximas horas. <sup>(6)</sup>

Silvina Lugo y Viviana Pavlicich y Col. en el 2015 publicaron un estudio titulado “Incidencia de dengue severo en niños en Paraguay” con la finalidad de identificar el grupo etario con riesgo de presentar dengue grave dentro del grupo de lactantes y de esta manera evitar hospitalizaciones innecesarias. Estudio retrospectivo incluyendo todos los niños menores de un año con Dengue confirmado por serología. Con este estudio se concluyó que el grupo etario en riesgo de sufrir

complicaciones fueron los lactantes  $\leq 6$  meses. De un total de 60 lactantes, 82% fueron menores de 6 meses de edad, 15 (25%) de éstos evolucionaron a dengue grave, 3 presentaron shock sin fuga capilar, uno fue diagnosticado con miocarditis y otro con hepatitis. Durante el seguimiento 34 (56,6%) desarrollaron signos de alarma, 15 clasificaron como dengue grave, 19 (31,6%) fueron de alta como dengue sin signos de alarma. La fuga capilar se produjo entre el día 4-5 de la enfermedad (media 4.6 DS  $\pm 0.7$ ). Así como en los casos de dengue grave tuvieron más signos de shock temprano y algún signo de alarma, más trombocitopenia en el día 5°, niveles más elevados de transaminasas e hipoalbuminemia ( $2.6 \pm 0.48$  versus  $3.6 \pm 0.49$  p  $< 0.001$ ). Requirieron más bolos de cristaloides, hidratación parenteral, soporte vasoactivo y transfusiones con hemoderivados. <sup>(7)</sup>

En nuestro país existen pocos trabajos publicados sobre factores de riesgo que se asocian a severidad. En Maracaibo año 2005, la Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina en Universidad del Zulia publicó “Alteraciones Hepáticas en Pacientes con Dengue”, Los objetivos de la investigación fueron determinar alteraciones en las pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con Dengue, correlacionando la clínica y la serología. Siendo 62 casos confirmados, se les realizó historia clínica, hematología completa, Tiempo de Protrombina (PT) y Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT), cuantificación de transaminasas alanino transferasa y aspartato transferasa (ALT y AST) y bilirrubina en suero. Se encontraron en los resultados de laboratorio leucopenia (72,5%) en las formas graves y en el dengue grave, trombocitopenia severa ( $< 50.000 \times \text{mm}^3$ ) y PT y PTT alargados en 70,9%, 23,0% y 42,3%, respectivamente. El valor de transaminasas resultó hasta cinco veces más elevado que el valor normal (p $< 0,005$ ) en 36,8% de los pacientes con dengue sin signos de alarma y en el dengue grave en 74,4% con predominio de AST en ambos grupos. Los resultados sugieren daño hepático durante el curso del Dengue. Esto permite afirmar que la infección por virus Dengue puede causar disfunción hepática aguda y debe ser considerada en el diagnóstico y factor predictor de severidad. <sup>(8)</sup>

## Marco teórico

El dengue es la Arbovirosis más importante presente en el ser humano tanto en términos de morbilidad como de mortalidad. El dengue, fiebre dengue, fiebre rompe huesos o fiebre quebrantahuesos, es una enfermedad viral transmitida por artrópodos mosquitos del familia *Aedes* en nuestro continente, caracterizada por fiebre, cefalea, dolor retro-ocular, mialgias y artralgiás acompañadas muy a menudo de exantema.

El dengue se ha propagado rápidamente en todas las regiones de la OMS en los últimos años. El virus del dengue se transmite por mosquitos hembra principalmente de la especie *Aedes aegypti* y, en menor grado, de *Aedes. albopictus*. La enfermedad está muy extendida en los trópicos, con variaciones locales en el riesgo que dependen en gran medida de las precipitaciones, la temperatura y la urbanización rápida sin planificar.

A través de métodos serológicos se conocen cuatro serotipos distintos, pero estrechamente emparentados, del virus: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Cuando una persona se recupera de la infección adquiere inmunidad de por vida contra el serotipo en particular. Sin embargo, la inmunidad cruzada a los otros serotipos es parcial y temporal. Las infecciones posteriores causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer el dengue grave. <sup>(9)</sup>

Todos los serotipos han sido aislados de casos autóctonos de las Américas. Si bien el dengue 2 estuvo asociado con el brote principal del dengue con *shock* en Cuba en 1981, el dengue 1 y el dengue 4 fueron los serotipos circulantes que predominaron en la década de 1980. Además de los brotes históricos descritos en varios países de América del Sur, el dengue 1 causó brotes importantes en Aruba, México y Nicaragua. La introducción del DENV-4 en las Américas en 1981 fue seguida por las epidemias de dengue del Caribe, Centroamérica, México y Sudamérica septentrional durante 1981-1983 y posteriormente por las grandes epidemias con casos de dengue hemorrágico en México (1984), Puerto Rico (1986) y el Salvador (1987). El virus DENV-4 es ahora endémico en la Región. En varios países se ha observado la circulación simultánea de los serotipos 1, 2 y 4 durante varios años, creando una situación que pone a estos países en grave riesgo de DH epidémico. En Venezuela circulan activamente los 4 serotipos de dengue. <sup>(11, 12)</sup>

Los estudios moleculares sobre las secuencias de nucleótidos de los genomas virales del dengue permiten clasificar el agente en genotipos. Se sabe que en las Américas están circulando un grupo genotípico del virus dengue 1 y dos del virus dengue 2. En 1980 se aisló otro genotipo de dengue 1, pero solamente en México. La importancia clínica de la infección humana debida a estos genotipos no se conoce en la actualidad, pero resulta útil para comprender la epidemiología de los virus de dengue.

Por otra parte, también se ha propuesto que el serotipo del virus puede influir en la aparición de complicaciones, incluyendo las hemorragias internas. En Nicaragua, la frecuencia de esta complicación fue significativamente mayor en niños que fueron hospitalizados entre los años 1999 a 2001, durante una epidemia del serotipo 2, que en aquellos hospitalizados posteriormente en el año 2003 cuando se reportó una epidemia del serotipo 1. <sup>(13)</sup>

### **Carga mundial de dengue**

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. El número real de casos de dengue está insuficientemente notificado y muchos casos están mal clasificados. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año (intervalo de confianza 95%: 284 a 528 millones), de los cuales 96 millones (67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente. En otro estudio sobre la prevalencia del dengue se estima que 3900 millones de personas, de 128 países, están en riesgo de infección por los virus del dengue.

Los estados miembros de tres regiones de la OMS notifican sistemáticamente el número anual de casos. En 2010, se notificaron casi 2,4 millones de casos. Aunque la carga total de la enfermedad a nivel mundial es incierta, el comienzo de las actividades para registrar todos los casos de dengue explica en parte el pronunciado aumento del número de casos notificados en los últimos años. Otra característica de la enfermedad son sus modalidades epidemiológicas, en particular la gran endemicidad de los múltiples serotipos del virus del dengue en muchos países y la alarmante repercusión en la salud humana y en las economías nacional y mundial. <sup>(13, 14)</sup>

Además de que el número de casos aumenta a medida que la enfermedad se propaga a nuevas zonas, se están produciendo brotes epidémicos de carácter explosivo.

Entre 2009 y 2012, se notificaron anualmente más de un millón de casos, con más de 33.900 casos relacionados con muertes. El año 2013 fue el año con la mayor incidencia, reflejando más de 2,3 millones de casos en las Américas. <sup>(19)</sup>

El virus se transmite a los seres humanos por la picadura de mosquitos hembra infectadas. Tras un periodo de incubación del virus que dura entre 4 y 10 días, un mosquito infectado puede transmitir el agente patógeno durante toda la vida.

Las personas infectadas son los portadores y multiplicadores principales del virus, y los mosquitos se infectan al picarlas. Tras la aparición de los primeros síntomas, las personas infectadas con el virus pueden transmitir la infección (durante 4 o 5 días; 12 días como máximo) a los mosquitos *Aedes*.

El mosquito *Aedes aegypti* vive en hábitats urbanos y se reproduce principalmente en criaderos artificiales. A diferencia de otros mosquitos, este se alimenta durante el día; los periodos en que se intensifican las picaduras son el principio de la mañana y el atardecer, antes de que oscurezca. En cada periodo de alimentación, el mosquito hembra pica a muchas personas.

*Aedes albopictus*, vector secundario del dengue se ha distribuido ampliamente tiene una gran capacidad de adaptación y gracias a ello puede sobrevivir en las temperaturas más frías de Europa. Su tolerancia a las temperaturas bajo cero, su capacidad de hibernación y su habilidad para permanecer en microhábitats son factores que propician su propagación.

El vector se distribuye en forma permanente entre los 35° de latitud norte y 35° de latitud sur pero puede extenderse hasta los 45° norte y hasta los 40° sur, donde coinciden con una Sotermia de 10 °C en verano, la altitud promedio en donde se encuentra es por debajo de los 1,200 metros sobre el nivel del mar (msnm), aunque se ha registrado en alturas alrededor de los 2,400 (msnm).

Es de conocimiento universal que el *Aedes aegypti* tiene una distribución muy amplia y estable entre los trópicos y zonas subtropicales; tiene, además, una preferencia doméstica en su ciclo de vida, por lo que su adaptabilidad es muy grande hacia los diferentes escenarios que el hombre hace en sus viviendas; muy difundido en áreas con características urbanas, aunque también se encuentra en áreas rurales. <sup>(12, 14)</sup>

## **Fisiopatología**

La transmisión es indirecta, a través de los vectores biológicos mencionados. Se realiza por la picadura del mosquito hembra infectado. Las hembras se infectan cuando se alimentan de sangre contaminada, cuyas proteínas requieren para el desarrollo de los huevos. El insecto está muy adaptado al ambiente urbano y pica durante el día. No hay transmisión por contacto directo con una persona enferma, sus secreciones, ni por contacto con fuentes de agua o alimentos.

El tiempo intrínseco de transmisibilidad corresponde al de la viremia de la persona infectada. Comienza un día antes del inicio de la fiebre y se extiende hasta el 6° u 8° día de la enfermedad.

El virus se multiplica en el epitelio intestinal del mosquito hembra infectado, ganglios nerviosos, cuerpo graso y glándulas salivales, el que permanece infectado y asintomático toda su vida, que puede ser de semanas o meses en condiciones de hibernación. Luego de 7 a 14 días ("tiempo de incubación extrínseco") puede infectar al hombre por nueva picadura.

La susceptibilidad es universal. Aunque todos los serotipos pueden estimular la formación de anticuerpos grupo y tipo específicos, la inmunidad inducida por un serotipo es poco protectora contra otro serotipo, mientras que es permanente para el serotipo que causó la infección.

La respuesta inmunológica frente a la infección aguda por dengue puede ser primaria o secundaria. En individuos no expuestos previamente al virus del Dengue los títulos de anticuerpos aumentan lentamente no siendo muy elevados. En personas con infección aguda pero que tuvieron una infección anterior con un Flavivirus (Dengue, Zika u otro) los títulos de anticuerpos se elevan rápidamente a niveles altos.

Una hipótesis muy aceptada se refiere a la susceptibilidad para desarrollar cuadros severos originados por varios factores:

- a. Factores individuales: menor de 15 años, lactantes, adultos de sexo femenino, raza blanca, buen estado nutricional, coexistencia de enfermedades crónicas (diabetes, asma, etc.), preexistencia de anticuerpos e intensidad de la respuesta previa.
- b. Factores de riesgo identificados para Dengue Hemorrágico: Virulencia de la cepa circulante, segunda infección por Den-2.

- c. Factores epidemiológicos: existencia de una población susceptible, presencia de un vector eficiente, alta densidad del vector, intervalo de tiempo "apropiado" entre dos infecciones por serotipos diferentes: 3 meses a 5 años, amplia circulación del virus. <sup>(12)</sup>

Esta enfermedad tiene un periodo de incubación de 2 - 7 días, se caracteriza por tener un inicio súbito que presenta síntomas prodrómicos como malestar general, escalofríos, cefalea y mialgias. Luego aparece dolor a predominio de dorso, región retro-ocular y artralgias generalizadas. La viremia se presenta al inicio de la fiebre y podría persistir durante 3 a 5 días más.

La temperatura retorna a lo normal al cabo de unos 5 a 6 días más, en algunos casos puede ceder a los 3 días y nuevamente reaparecer a los 5 a 8 días después. Son muy característicos la aparición de mialgias y dolor óseo intenso, es por ello muy frecuente la expresión en el vulgo de denominarla fiebre quebrantahuesos. Puede aparecer un exantema maculo papular o escarlatiniforme al tercer o cuarto día y persistir durante 1 a 5 días más atenuada con la descamación.

Con frecuencia podemos encontrar a los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, también podemos notar la presencia de leucopenia con linfocitosis relativa.

El mecanismo de infección del virus del dengue se va a dividir en dos vías

Infección primaria: Caracterizada por el primer contacto con el virus a través de la picadura del mosquito, este ingresa al organismo desencadenando la respuesta inmune local y sistémica al ser reconocido como un antígeno, es aquí, donde cobran relevancia los macrófagos, neutrófilos, linfocitos Natural Killer y linfocitos B que persiguen desencadenar la producción de la respuesta celular y humoral específica con consecuente formación de anticuerpos homólogos contra las proteínas estructurales del virus, en este caso se puede lograr la eliminación rápida del virus y/o el desarrollo de una sintomatología dentro del espectro benigno del cuadro.

Infección secundaria: Luego de la infección por uno de los cuatro serotipos del virus del dengue, se desarrolla una respuesta humoral específica y permanente que protege al individuo contra infecciones subsiguientes por el mismo agente. Pero, los anticuerpos producidos no son capaces

de neutralizar los otros serotipos y, por el contrario, se fijan a ellos y facilitan el ingreso de las partículas virales a los monocitos a través de receptores específicos (Fc), logrando infectar a mayor cantidad de células y aumentando su tasa de reproducción e infección de nuevas células, favorece la formación exponencial de anticuerpos antiviricos desprovistos de un papel protector. Está descrito daño celular directo por el virus afectando principalmente al hepatocito, endotelio y neuronas de alcanzar el sistema nervioso central. Esta exacerbación exponencial de la respuesta humoral conlleva a la acción de estos anticuerpos contra proteínas no estructurales del dengue, por aquello que presentan reacción cruzada contra otras proteínas de la coagulación como el fibrinógeno y proteínas de las células endoteliales.

Algo muy importante que destacar, es que el virus al destruir la primera línea celular de defensa constituida por macrófagos, neutrófilos y linfocitos NK, propicia la liberación explosiva de una gran cantidad de mediadores inflamatorios y otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleucina I que desencadenan un incremento de la permeabilidad vascular conduciendo a la extravasación masiva del plasma, generando hipovolemia, estado de shock y la poliserositis característica de la fase crítica, como uno de los mecanismos de acción implicados. Altos niveles de estos mediadores es directamente proporcional a la severidad del cuadro clínico. La lesión endotelial directa, la mediación de citoquinas que provocan incremento de la permeabilidad vascular y el continuo descenso del contaje plaquetario por la acción directa de los anticuerpos virales que generan reacción cruzada contra las proteínas de la superficie plaquetaria y su consecuente destrucción conlleva consigo las manifestaciones hemorrágicas. La expansión policlonal de las células B conduce a la formación de IgM específica.

**Papel de la Albúmina:** Contribuye al 75 a 80% de la presión oncótica intravascular y corresponde al 30% de la síntesis hepática proteica a una razón de 9 a 12 g/día. Constituye el 50% de las proteínas plasmáticas. Circula entre el espacio intravascular e intersticial en un período de alrededor de 16 horas, con una vida media de degradación de aproximadamente 21 días, jugando un rol primordial en la distribución de fluidos entre los distintos compartimentos. Se ha descrito en aquellos pacientes críticos, el aumento de proteínas de fase aguda y de Inmunoglobulinas, entre otras, parece más determinante de la presión oncótica que la albúmina.

La hipoalbuminemia se desarrolla por 4 causas generales: disminución de la síntesis; aumento del catabolismo; aumento en la pérdida; alteración en la distribución. Una hipoalbuminemia

secundaria a los dos primeros mecanismos requiere de un periodo de tiempo prolongado, considerando la vida media de la albúmina y que un 30% de los hepatocitos se encarga de producirla. El aumento de pérdidas, responde a varias causas entre ellas, hemorragias, síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas y pérdidas exudativas (ejemplo., quemaduras o drenajes quirúrgicos). En estos casos el descenso de la albúmina plasmática puede ser significativo en poco tiempo y mayor si se asocia a una administración rápida y vigorosa de fluidos. La alteración en la distribución de albúmina intra y extravascular, es probablemente la causa más frecuente de edema en los pacientes críticos, considerando el común desarrollo de permeabilidad vascular aumentada o síndrome de escape capilar que provoca un rápido aumento del flujo de albúmina hacia el extravascular.

Teniendo en cuenta que el paciente con dengue grave son pacientes que evolucionan a estados críticos, fisiopatológicamente en la mayoría de estos pacientes críticos subyace una respuesta inflamatoria que provoca daño endotelial y aumento de la permeabilidad capilar, con la consiguiente extravasación de fluidos y albúmina. La hipoalbuminemia secundaria a este fenómeno representaría, entonces, un marcador de permeabilidad vascular aumentada más que un marcador de albúmina propiamente tal, si bien es cierto que existen otros factores interviniendo en el desarrollo de hipoalbuminemia en este contexto (ejemplo, hemodilución por fluidos de resucitación, cambios en la síntesis y catabolismo de albúmina), pero que no desempeñarían un rol significativo en la etapa aguda de la enfermedad. Por lo tanto, lo anterior implicaría que la corrección de la permeabilidad capilar más que de los niveles de albúmina plasmática, es lo que se correlacionaría a mejores o peores resultados.

Se ha descrito también que en pacientes críticamente enfermos la síntesis hepática de albúmina disminuiría, consecuencia de una re-priorización hacia la síntesis de reactantes de fase aguda. Tanto el factor de necrosis tumoral (FNT) como las interleukinas (importantes mediadores inflamatorios), son capaces de deprimir el gen de transcripción de albúmina y, por ende, su producción. Sin embargo, en escenarios in vivo esto no resulta tan evidente, describiéndose una gran variabilidad en las tasas de síntesis, desde muy bajas hasta el doble de lo normal. Por otro lado, existiría un catabolismo de albúmina elevado asociado al aumento de corticoesteroides generados durante la respuesta al estrés, pese a esto la tasa total de degradación disminuiría en la medida que lo hace la concentración plasmática de albúmina. Por tanto, la hipoalbuminemia

es un indicador de extravasación plasmática. Este fenómeno se genera durante la infección del virus del dengue, puesto que los monocitos infectados liberan mediadores vaso-activos que aumentan la permeabilidad vascular, lo que disminuye los niveles de proteínas en sangre. <sup>(15)</sup>

**Papel de la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH):** Esta enzima tiene una estructura cuaternaria tetramérica que se encuentra ampliamente distribuida en el citoplasma celular de casi todos los tejidos, aunque es especialmente relevante su presencia en las células hepáticas. Cataliza la oxidación reversible de ácido láctico a ácido pirúvico. Sus concentraciones en los tejidos son unas 500 veces superiores a las existentes en suero, por lo que incluso lesiones celulares pequeñas pueden provocar la liberación de la enzima y aumentar su concentración plasmática de forma significativa. Los niveles séricos elevados se observan en muchas circunstancias. Los valores altos (elevaciones de 2 a 40 veces el valor normal) se ven en caso de anemia megaloblástica, en carcinomatosis extensas, en el shock grave y en la anoxia. Se conoce de la activación de la respuesta inflamatoria sistémica en varias enfermedades infecciosas, incluidas fiebres hemorrágicas virales y su relación con la severidad de las mismas. Asimismo, se ha logrado establecer la existencia de alteraciones bioquímicas que acompañan esta actividad inflamatoria, incluyendo la elevación de niveles séricos de proteínas y enzimas de origen intracelular comúnmente detectadas en los laboratorios clínicos de rutina; entre ellas se destacan la proteína C reactiva (PCR), albúmina, transaminasas (AST/ALT), láctico-deshidrogenasa (LDH), creatinfosfoquinasa (CPK), y amilasas. Los niveles séricos de estas moléculas han sido evaluados y encontrados como predictores de severidad en varias enfermedades infecciosas de diferente etiología.

En el dengue, la evaluación inmunológica de pacientes con distintas formas clínicas del dengue ha mostrado recientemente hallazgos similares a los descritos para otros trastornos infecciosos, indicando un papel importante de la inflamación en la patogénesis de la enfermedad y su correlación con severidad. <sup>(16)</sup>

Se ha demostrado el valor predictivo de los niveles séricos de enzimas liberadas por la célula durante el proceso inflamatorio como la lactato-deshidrogenasa (LDH); Existen datos que sugiere una asociación temprana de los niveles elevados de la LDH con las complicaciones por dengue. La LDH también podría ser útil en la predicción del dengue grave. En la literatura científica hay

reportes de niveles elevados de este marcador asociados con síntomas característicos de gravedad. Durante la infección por el virus del dengue, se genera una afección del miocito de los músculos estriados, lo que podría desencadenar la liberación de LDH. Otra manifestación frecuente en el dengue es el compromiso hepático, el cual también podría estar asociado con el incremento en los niveles de LDH en vista del trofismo del virus por el hepatocito. Ejemplo de lo anterior es lo descrito por Agrawal, et al., en un modelo animal, donde observaron que, al inocular el virus del dengue, los niveles de LDH en el músculo esquelético se incrementaban con el paso de los días. Además, en una cohorte de 199 pacientes con dengue se encontró que tener, al inicio de la enfermedad, LDH mayor de 570 U/L incrementaba el riesgo de evolucionar a la forma complicada de la enfermedad. <sup>(17)</sup>

La búsqueda de métodos para la predicción de severidad del dengue es una necesidad. Estos deben ser reproducibles y estar disponibles para los equipos de salud.

### **Fases evolutivas del Dengue**

El dengue es una enfermedad con síntomas inespecíficos que afecta principalmente pacientes pediátricos en todos los grupos etarios y adultos, pero raras veces resulta mortal.

En los casos leves a moderados, todos los signos y síntomas frecuentemente desaparecen cuando cede la fiebre. La desaparición de la fiebre puede ir acompañada de sudoración profusa y de cambios leves en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial, junto con frialdad en las extremidades y edema intersticial. Estos cambios reflejan los trastornos circulatorios leves y transitorios resultantes de cierto grado de extravasación de plasma. Los pacientes suelen recuperarse espontáneamente o después medidas básicas de soporte hidroelectrolítico.

Una de las manifestaciones hemorrágicas más comunes es la prueba del torniquete positiva, en la mayoría de los casos se encuentran equimosis de aparición espontánea o en los sitios de venopunción, todo íntimamente relacionado al conteo plaquetario del paciente en el momento en el cual es examinado. Durante la fase febril inicial pueden observarse petequias finas generalizadas a predominio de las extremidades, axilas, rostro y mucosas. A veces se aprecia una erupción petequial concurrente con características áreas redondas y pequeñas de piel normal durante la convalecencia, cuando la temperatura ya es normal. Puede verse una erupción

maculo-papular o rubeoliforme al principio o al final de la enfermedad. La epistaxis y la hemorragia gingival son menos comunes. En ocasiones se produce una hemorragia gastrointestinal leve. <sup>(12)</sup>

Para un mejor manejo clínico se distinguen 3 fases en la evolución de la enfermedad <sup>(14)</sup>

- **FASE FEBRIL:** Es típico que los pacientes desarrollen fiebre alta de forma abrupta. La temperatura es típicamente alta durante 2 a 7 días y luego baja a un nivel normal; ocasionalmente, puede subir hasta 40-41°C. La fase febril aguda a menudo está acompañada de rubor facial, eritema de la piel, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias y cefalea. Algunos pacientes pueden tener odinofagia, faringe eritematosa e inyección conjuntival. También son comunes la anorexia, las náuseas y el vómito. En la primera fase febril temprana, puede ser difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles que no tiene relación alguna con el dengue. Además, estas características clínicas son indistinguibles en los casos de dengue grave y no grave. Por lo tanto el seguimiento de los casos para detectar los signos de alerta y otros parámetros clínicos es crucial para reconocer la evolución hacia la fase crítica.

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

Por lo general, el hígado puede palpase a principios de la fase febril. La esplenomegalia es poco común en los lactantes pequeños, pero a veces se encuentra un marcado aumento de tamaño del bazo en el examen ecográfico. A nivel de paraclínicos resalta la disminución progresiva del recuento de glóbulos blancos con aparición de leucopenia.

- **FASE CRITICA:** Alrededor del momento de la disminución de la fiebre, cuando la temperatura cae a 37,5° o 38° o menos y permanece por debajo de este valor, usualmente en los días 3 a 7 de la enfermedad, se puede presentar un aumento de la permeabilidad

capilar junto a mayores valores del hematocrito. Esto marca el inicio de la fase crítica. El periodo de extravasación de plasma dura generalmente entre 24 y 48 horas.

La leucopenia progresiva seguida de una rápida disminución del número de plaquetas precede usualmente a la extravasación del plasma. En este momento, los pacientes que no presentan aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que los que tienen un aumento de la permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático. El grado de extravasación varía. El derrame pleural y la ascitis se pueden detectar clínicamente dependiendo del grado de extravasación del plasma y del volumen de reemplazo de líquidos. Por tanto, la placa de tórax y el ultrasonido abdominal pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico. Un aumento superior al valor de referencia del hematocrito a menudo refleja la gravedad de extravasación del plasma.

El shock se presenta cuando hay una pérdida crítica del volumen plasmático debido a la extravasación. A menudo esta precedido por signos de alerta. La temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal cuando se presenta el shock y esto constituye un signo de alarma.

Una vez establecido el shock, si este se prolonga, la hipoperfusión que se presenta resulta en deterioro orgánico progresivo, acidosis metabólica y una posible coagulación intravascular diseminada con consumo de factores. Esto, a su vez, lleva a una hemorragia severa que provoca disminución crítica del hematocrito en el shock grave. En lugar de la leucopenia que se observa generalmente durante esta fase del dengue, el conteo de glóbulos blancos puede aumentar en los pacientes con sangrado grave. En este estado el toque multiorgánico es evidente y se manifiesta con hepatitis, encefalitis o miocarditis. Se dice que los pacientes que mejoran después de la caída de la temperatura tienen un dengue no grave. Algunos pacientes progresan a la fase crítica de extravasación de plasma sin que haya disminución de la temperatura y, en estos pacientes, se deben usar los cambios del cuadro hemático completo para determinar la aparición de la fase crítica y la extravasación del plasma.

- **FASE DE RECUPERACION:** Si el paciente sobrevive a la fase crítica que suele durar entre 24 a 48 horas, en las siguientes 48 a 72 horas posteriores y hasta los 10 días siguientes a esta tiene lugar una reabsorción gradual de los líquidos del espacio

extravasular. Mejora el estado general, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se presenta diuresis aumentada. El rash fino micropapular eritematoso ha logrado cubrir toda la extensión de piel y algunas literaturas hacen referencia a él como que el paciente presenta “islas blancas en un mar rojo”. Algunos pueden presentar prurito generalizado. Son comunes en esta etapa la bradicardia y los cambios en el electrocardiograma.

El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto dilucional de los líquidos absorbidos. El conteo de leucocitos generalmente comienza a subir inmediatamente después de la disminución de la fiebre, aunque la recuperación de las plaquetas es generalmente posterior al de los leucocitos.

La insuficiencia respiratoria producida por el derrame pleural masivo y la ascitis puede ocurrir si se han administrado líquidos intravenosos en exceso. Durante la fase crítica y de recuperación, el reemplazo excesivo de líquidos se relaciona con edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva.

Se hace descripción grafica en el anexo #1.

### **Formas clínicas del Dengue**

El Dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas, a menudo con evolución y resultados impredecibles. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan después de un curso benigno y de resolución espontánea, una pequeña proporción progresa a una enfermedad grave, caracterizada principalmente por aumento de la permeabilidad vascular, con hemorragia o sin ella.

La consulta de primera línea permite establecer el tratamiento apropiado y el lugar donde se debe administrar (en un centro de atención médica o en casa) según la clasificación de los casos de dengue. Esto es así especialmente durante los frecuentes brotes de dengue a escala mundial, cuando los servicios de salud necesitan acomodarse para enfrentar el repentino incremento de la demanda.

Desde el año 2009, la OMS propuso y así se mantiene una nueva clasificación según la gravedad para los cuadros clínicos de dengue a modo de que fuera útil para decidir dónde y cuán intensivamente se debe observar y tratar el paciente, para una notificación de casos más acorde

con el sistema de vigilancia epidemiológica nacional o internacional, y como una medida final en los ensayos de vacunas y medicamentos contra el dengue. <sup>(13)</sup>

- DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA (Grupo A): Paciente con enfermedad febril aguda con duración máxima de 7 días, origen inespecífico y con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retro-orbitario, mialgias, artralgias, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas leves y leucopenia, y que resida o haya estado en los últimos 15 días en zonas con circulación del virus dengue. <sup>(14)</sup>
- DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA (Grupo B): Paciente que cumple con la definición anterior y además presente: dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, diarrea, poliserositis y edemas, somnolencia y/o irritabilidad, hemoconcentración, hipotensión postural, hepatomegalia dolorosa, disminución de la diuresis, caída de la temperatura, hemorragia moderada en mucosas, leucopenia (menos de 4000), trombocitopenia (menos de 100.000 x MM3) <sup>(14)</sup>
- DENGUE GRAVE (Grupo C): Paciente que cumple las anteriores definiciones y además presenta uno o más de los siguientes hallazgos: 1) Extravasación plasmática masiva, expresada como: shock hipovolémico, distrés respiratorio por acumulación de líquidos; 2) Sangrado grave: trombocitopenia, alteración factores vasculares y desequilibrio coagulación/fibrinólisis, y 3) Afectación de órganos (insuficiencia hepática, insuficiencia renal, encefalopatía, encefalitis y otras más inusuales como miocarditis. <sup>(13,14)</sup>

Es importante mencionar dada la gravedad, un cuadro clínico con especial repercusión sobre la mortalidad, el shock secundario al dengue grave se produce principalmente por falla de los mecanismos compensatorios. A medida que progresa la permeabilidad vascular, la hipovolemia empeora y termina en shock. Generalmente tiene lugar cuando baja la fiebre, usualmente el día 4 o 5 de enfermedad con un rango entre los 3 y 7 días, precedido por signos de alarma.

En la etapa inicial del shock, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con disminución de la perfusión de la piel, lo que termina con extremidades frías y llenado capilar lento. De forma única, el valor de la presión diastólica se aproxima al de la presión sistólica y la presión de pulso

disminuye a medida que aumenta la resistencia vascular periférica. Los pacientes con choque por dengue a menudo permanecen conscientes y lucidos. Finalmente, hay una descompensación y las dos presiones desaparecen abruptamente, el shock hipotenso prolongado y la hipoxia pueden conducir a falla multiorgánica y a un curso clínico extremadamente difícil <sup>(13)</sup>

Se hace descripción grafica de la clasificación revisada de dengue en anexo #2.

## **Diagnostico**

El diagnóstico principalmente es clínico y epidemiológico ante las sospecha de posibles casos, endemia local y manifestaciones clínicas del paciente, vale mencionar que el diagnóstico definitivo de infección por dengue, es hecho solamente en el laboratorio y depende del aislamiento viral, de la detección del antígeno viral o el RNA viral en el suero o tejido, o detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente.

Una muestra sanguínea en la fase aguda debe tomarse, tan pronto sea posible luego del inicio de la enfermedad febril. Una muestra sanguínea en la fase de convalecencia, idealmente debe ser tomada de 2-3 semanas después. <sup>(18)</sup>

Puede realizarse por métodos directos o indirectos

## **Métodos indirectos (Diagnóstico serológico)**

Cinco pruebas serológicas han sido usadas en el diagnóstico de infección por dengue: inhibición-hemaglutinación (IH), fijación de complemento (FC), neutralización (NT), prueba de inmunocaptura enzimática de la inmunoglobulina M (MAC-ELISA) e inmunoglobulina indirecta G (ELISA). De acuerdo con la prueba usada, el diagnóstico serológico inequívoco lo da el aumento significativo de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos específicos entre las muestras séricas de la fase aguda y la fase de convalecencia. La batería antigénica de la mayoría de estas pruebas, incluye los cuatro serotipos del dengue, otros flavivirus como el virus de la fiebre amarilla, de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis de San Luis, virus Zika o Alfavirus como el virus Chikungunya y el virus de la encefalitis equina. Idealmente estas pruebas deben contener un antígeno no infectado de control.

La prueba de IH, es la más frecuentemente usada, es sensible, fácil de realizar, requiere un equipo mínimo, pero los anticuerpos IH pueden persistir por tiempos prolongados, de hasta 48 años o más, por lo que esta prueba es ideal para estudios sero-epidemiológicos. Los títulos de anticuerpos IH, empiezan aparecer a niveles detectables para el día 5-6 de la enfermedad, los títulos de anticuerpos en la fase de convalecencia son generalmente superiores a 640 en infecciones primarias. El contraste, en la respuesta inmediata en infecciones secundarias o terciarias por dengue, los títulos de anticuerpos durante los primeros pocos días de la enfermedad se llegan a cuadruplicar con respecto a sus niveles basales. Por lo que títulos elevados en la fase aguda o convaleciente temprana son considerados evidencia presuntiva de infección reciente por dengue.

La prueba FC, no es usada rutinariamente en el diagnóstico serológico de dengue. Es más difícil de realizar, requiere personal altamente capacitado, se basa en el principio de que el complemento es consumido durante las reacciones antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos FC aparecen posteriores a los anticuerpos IH, son específicos de infección primaria, y persisten por períodos cortos.

En NT es la más específica y sensible prueba serológica para los virus dengue. La mayoría de los protocolos usados en los laboratorios incluyen las placas séricas de dilución y reducción. En general los títulos de anticuerpos neutralizantes aumentan al mismo tiempo o más lentamente que los anticuerpos IH y ELISA, pero más rápido que los anticuerpos FC.

MAC-ELISA, es una prueba rápida y sencilla que requiere equipo poco sofisticado. El desarrollo de anticuerpos IgM anti dengue, puede presentarse para el día quinto de la enfermedad. Cerca del 93% de los pacientes desarrollan anticuerpos IgM detectables entre los 6-10 días del inicio de la enfermedad, en el 99% de los pacientes entre los días 10-20 tienen anticuerpos IgM detectables. Los títulos de anticuerpos IgM en infección primaria, son significativamente mayores que en infecciones secundarias, aunque no es infrecuente obtener títulos de IgM de 320 en casos secundarios. En muchas infecciones primarias, la IgM detectable puede persistir por más de 90 días, aunque lo normal es que ya no se detecten niveles a los 60 días de la infección.

MAC-ELISA, es una invaluable herramienta para la vigilancia del dengue. El áreas donde el dengue no es endémico, se usa en la vigilancia clínica de las enfermedades virales, con la certeza de que cualquier positivo indica infección reciente en los últimos 2-3 meses. Una apropiada sero-vigilancia, por MAC-ELISA durante una epidemia determina rápidamente su diseminación. Es de especial ayuda en pacientes hospitalizados, quienes son generalmente admitidos en fase tardía de la enfermedad. Se debe enfatizar que esta prueba no se debe usar en la forma de toma de decisiones en relación con el manejo del paciente.

Indirecta IgG-ELISA, es comparable con la prueba IH, y es usada para diferenciar una infección primaria o secundaria por dengue. Esta prueba es simple y fácil de realizar. No es específica y tiene reacciones cruzadas con otros flavivirus.

La utilidad del papel filtro en el diagnóstico serológico del dengue, tanto para la detección de inmunoglobulinas totales con la técnica de IH, ELISA y de anticuerpos IgM, ha sido demostrada. Y aunque no sustituye a la toma de muestras séricas para aislar, identificar y caracterizar el serotipo y genoma del virus circulante, ha demostrado gran utilidad sobre todo porque tiene una alta sensibilidad y especificidad y las muestras permiten ser conservadas a 4°C hasta por 5 meses.

### **Métodos directos (Aislamiento e identificación viral)**

Cuatro sistemas de aislamiento viral han sido usados para el virus dengue, inoculación intracerebral en ratones de 1-3 días de edad, cultivos de células de mamíferos (LLC-MK2), inoculación intra-torácica de mosquitos adultos y el uso de cultivos de células de mosquitos.

El método seleccionado de aislamiento viral depende de las facilidades disponibles en el laboratorio. Las técnicas de inoculación en el mosquito son las más sensibles y el método de elección en los casos fatales o pacientes con enfermedad hemorrágica severa. La línea celular del mosquito es el método de elección para la vigilancia virológica rutinaria.

El método de elección para la identificación del virus del dengue es inmunofluorescencia (IFA); anticuerpos monoclonales específicos, producidos en cultivos tisulares o líquido ascítico de ratones e IgG conjugada fluoresceína-isothiocyanate. Esta prueba es fácilmente realizada en

cultivos celulares infectados, cerebro de mosquito o tejido macerado, cerebro macerado de ratones o bien en tejidos fijados en formalina. Este es el método más simple y más rápido, permite además detectar virus múltiples en pacientes con infecciones concurrentes. El aislamiento viral sirve para caracterizar la cepa viral y esta información es crítica para la vigilancia del virus y los estudios patogénicos. El aislamiento del virus del dengue procedente de suero humano, depende de varios factores: de la forma en que el suero fue manipulado y almacenado y del nivel de viremia que varía considerablemente dependiendo de los días de evolución de la enfermedad. La viremia usualmente tiene un pico corto antes del inicio de la enfermedad y puede ser detectable en promedio entre los días 4-5. Conforme aumenten los títulos de IgM, el virus tiende a desaparecer. <sup>(19)</sup>

### **Nueva tecnología diagnóstica**

En años recientes varios métodos de diagnóstico han sido desarrollados y han probado ser de utilidad en el diagnóstico del dengue.

Detección de ácido nucleico El ARN es lábil al calor y, por lo tanto, las muestras para la detección del ácido nucleico tienen que manipularse y almacenarse de acuerdo con los procedimientos descritos para el aislamiento del virus.

RT-PCR: Estas ofrecen mayor sensibilidad en comparación con el aislamiento viral, en un tiempo mucho más rápido. La RT-PCR in situ ofrece la capacidad de detectar el ARN del dengue en tejidos embebidos en parafina. Todas las pruebas para la detección de ácido nucleico comprenden tres pasos básicos: extracción y purificación del ácido nucleico, amplificación del ácido nucleico, y detección y caracterización del producto amplificado. La extracción y purificación del ARN viral de la muestra se pueden realizar mediante métodos tradicionales de separación de fases líquidas (por ejemplo, fenol, cloroformo), pero se han ido reemplazado gradualmente con los kits comerciales basados en sílice (abalorios o columnas), que son más reproducibles y rápidos, especialmente porque se pueden automatizar usando sistemas robóticos. Muchos laboratorios utilizan una prueba de RT-PCR anidada, usando cebadores universales para el dengue dirigidos a la región C/prM del genoma como un paso inicial de la transcripción inversa y amplificación, seguido de una amplificación de PCR anidada que es específico para el serotipo. La combinación de los cuatro cebadores específicos para los

oligonucleótidos del serotipo en un solo tubo de reacción (RT-PCR multiplex de un solo paso) es una interesante alternativa para RT-PCR anidada. Los productos de estas reacciones se separan mediante electroforesis en un gel de agarosa, y los productos de la amplificación se visualizan como bandas de diferentes pesos moleculares en el gel de agarosa usando colorante de bromuro de etidio, y haciendo comparaciones con los marcadores de peso molecular estándar. En este diseño, los serotipos del dengue se identifican por el tamaño de sus bandas. En comparación con el aislamiento del virus, la sensibilidad de los métodos RT-PCR varía de 80% a 100% y depende de la región del genoma seleccionado por los cebadores, el método usado para amplificar o detectar los productos PCR (por ejemplo RT-PCR de un paso comparado con RT-PCR de dos pasos) y el método empleado para los subtipos (por ejemplo, PCR anidado, hibridación de mancha con sondas de ADN específicas al sitio de restricción, análisis de secuencia, etc.). Para evitar resultados falsos positivos debido a una amplificación inespecífica, es importante identificar las regiones del genoma que son específicas para dengue y no las que se conservan en los flavivirus y otros virus relacionados.

RT-PCR en tiempo real: La prueba de RT-PCR en tiempo real es un sistema de ensayo de un solo paso que se utiliza para cuantificar el ARN viral y que emplea pares de cebadores y sondas que son específicos para cada uno de los serotipos del dengue. El uso de una sonda fluorescente permite la detección de los productos de la reacción en tiempo real, en una máquina de PCR especializada, sin necesidad de electroforesis. Muchos ensayos RT-PCR en tiempo real se han desarrollado empleando tecnologías TaqMan o SYBR Green. La PCR en tiempo real de TaqMan es muy específica debido a la hibridación de secuencia específica de la sonda. No obstante, es posible que los cebadores y sondas reportados en las publicaciones no sean capaces de detectar todas las cepas del virus del dengue: la sensibilidad de los cebadores y de las sondas depende de su homología con la secuencia del gen seleccionado del virus específico analizado. La RT-PCR en tiempo real de SYBR Green tiene la ventaja de la simplicidad en el diseño del cebador y utiliza protocolos RT-PCR universales, pero es teóricamente menos específica. La RT-PCR en tiempo real puede ser "singleplex", es decir, solo detectan un serotipo a la vez, o "multiplex", es decir, son capaces de identificar los cuatro serotipos en una sola muestra. Los ensayos multiplex tienen la ventaja de que una sola reacción puede determinar los cuatro serotipos sin la posibilidad de introducir contaminación durante la manipulación de la muestra. Sin embargo, aunque los ensayos multiplex de RT-PCR en tiempo real son más rápidos,

actualmente son menos sensibles que los ensayos de RT-PCR anidado. Una ventaja de este método es la capacidad de determinar el título viral en una muestra clínica, la cual se puede usar para estudiar la patogenia de la enfermedad del dengue.

**Métodos de amplificación isotérmica:** La prueba de NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) (amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico) es un ensayo de amplificación isotérmica específica del ARN que no requiere instrumentación de ciclos térmicos. La etapa inicial es una transcripción inversa en la cual el objetivo de ARN de una sola cadena es copiado a una molécula de ADN doble cadena que sirve como una plantilla para la transcripción del ARN. La detección del ARN amplificado se logra mediante electroquimioluminiscencia o, en tiempo real, con sondas moleculares fluorescentes. La NASBA se ha adaptado a la detección del virus del dengue con una sensibilidad cercana a la del aislamiento del virus en cultivos celulares y puede ser un método útil para estudiar las infecciones del dengue en estudios de campo. También se han descrito métodos de amplificación mediados por asas, pero no se conoce su rendimiento en comparación con otros métodos de amplificación de ácido nucleico.

**Detección de antígenos:** La detección de antígenos del dengue en el suero de la fase aguda era hasta hace poco inusual en casos de infecciones secundarias, debido a que dichos pacientes tenían complejos inmunitarios preexistentes de anticuerpos IgG del virus. Nuevos avances en ELISA y técnicas de hibridación en punto mancha dirigidos al antígeno de la envoltura y membrana y la proteína 1 no estructural (NS1), demostraron que se pueden detectar altas concentraciones de estos antígenos en forma de complejos inmunitarios tanto en casos de infección primaria como en secundaria, hasta nueve días después de la aparición de la enfermedad. La glucoproteína NS1 es producida por todos los flavivirus y secretada por las células de mamíferos. La NS1 produce una respuesta humoral muy fuerte. Muchos estudios han estado dirigidos a detectar la NS1 para hacer un diagnóstico temprano de infección por el virus del dengue. Los kits comerciales para la detección del antígeno NS1 ya se encuentran disponibles, aunque no distinguen entre los serotipos del dengue. Su rendimiento y utilidad están siendo actualmente evaluados por diferentes laboratorios a escala mundial, incluyendo la red de laboratorios de WHO/TDR/PDVI. Los ensayos de anticuerpos fluorescentes, inmounoperoxidasa y de la enzima avidinabiotina, permiten la detección del antígeno del virus

del dengue en leucocitos fijados en acetona y en tejidos de autopsia sometidos a congelación rápida o fijados en formalina. <sup>(20)</sup>

## **Tratamiento**

La reducción de la mortalidad por dengue requiere el reconocimiento temprano de la enfermedad y los signos de alarma, el componente clave del proceso es la prestación de buenos servicios clínicos en todos los niveles de atención sanitaria desde el nivel primario hasta el terciario.

La mayoría de los pacientes con dengue se recuperan sin necesidad de hospitalización, mientras que algunos pueden progresar a la forma grave.

No hay terapia viral específica para el dengue, el tratamiento clásicamente se basa solo en proporcionar fluidoterapia de soporte. En todos los casos, la asistencia prestada por médicos y enfermeras que tienen experiencia con los efectos y la evolución de la enfermedad puede salvar vidas y reducir las tasas de mortalidad. Es decisivo mantener el volumen de los líquidos corporales.

La OMS recomienda diferentes pautas de tratamiento según la forma clínica de la cual se trate:

- Grupo A: pacientes que pueden ser enviados a casa, deberían ser capaces de tolerar adecuados volúmenes de líquidos por vía oral y orinar, por lo menos, una vez cada 6 horas y que no tienen ningún signo de alarma especialmente cuando la fiebre cede. Se les debe recomendar la ingestión de sales de rehidratación oral (SRO), jugos de frutas y otros líquidos que contengan electrolitos y azúcar para reemplazar las pérdidas; administración de paracetamol o acetaminofén para la fiebre o malestar general, no deben administrar ácido acetil-salicílico u otros agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y adicionalmente instruir a los cuidadores para que acudan al centro de salud más cercano de evidenciar la presencia de algún signo o síntoma de alarma. Control diario de los pacientes.
- Grupo B: pacientes que deben remitirse para el manejo hospitalario para la observación estricta, especialmente a medida que se acercan a la fase crítica. Incluye a los pacientes

con signos de alarma o aquellos con comorbilidades que puedan complicar el dengue o su manejo (embarazo, edades extremas, obesidad, diabetes mellitus, falla renal o enfermedades hemolíticas crónicas), deben realizársele: hematocrito de referencia antes de iniciar la terapia con líquidos, controles seriados de laboratorios, iniciar la terapia con soluciones cristaloides isotónicas, vigilar la diuresis y llevar un balance detallado de los líquidos, control de constantes vitales y llenado capilar cada 1-4 horas por lo menos hasta que termine la fase crítica, vigilar la diuresis horaria y estimular la ingestión de líquidos orales.

- Grupo C: pacientes que requieren tratamiento de emergencia y remisión urgente cuando tienen dengue grave, deben ser hospitalizados con acceso a las unidades de cuidados intensivos y transfusiones de sangre. La reanimación justificada con líquidos intravenosos es esencial y, generalmente, la única intervención que se requiere. La solución de cristaloides debe ser isotónica y el volumen solo el suficiente para mantener una circulación efectiva durante el periodo de extravasación del plasma. Las pérdidas de plasma de deben reemplazar inmediata y rápidamente con cristaloides y en casos de shock con hipotensión con soluciones coloides. La transfusión de sangre solo se debe realizar en casos con sangrado sospechoso o masivo. <sup>(14)</sup>

## **Inmunización**

Un tema de especial interés por sus implicaciones en la comprensión de la epidemiología es el relacionado con el estudio de los mecanismos patogénicos del virus del dengue y el desarrollo de vacunas y medicamentos para su prevención y tratamiento. Se conoce que la infección secundaria por un serotipo diferente al que produce la infección primaria es uno de los principales factores de riesgo de las formas clínicas graves y constituye uno de los principales retos en el desarrollo de una vacuna contra el dengue. Una vacuna eficaz debe brindar inmunidad contra los cuatro serotipos virales y evitar el fenómeno de inmuno-amplificación dependiente de anticuerpos. En la actualidad se cuenta con varias vacunas candidatas (recombinantes, vivas atenuadas y quiméricas de clones infecciosos) en diferentes fases de ensayos clínicos y preclínicos. En estos momentos se analiza cuáles pueden ser los mejores sitios para estos estudios y se evalúan las estrategias adecuadas de vacunación.

A pesar del conocimiento acumulado sobre la enfermedad y su patogenia y de los avances en el desarrollo de vacunas, el control del mosquito vector continúa siendo aún hoy la única herramienta eficaz para controlar la transmisión. El control vectorial sostenible representa todavía un gran reto para los países afectados. La identificación de los factores ecológicos que favorecen la infestación por *A. aegypti* y de los principales sitios de cría puede ayudar a implementar acciones de control más adecuadas y menos costosas

Sin embargo, se han registrado grandes progresos. Se están elaborando tres vacunas vivas atenuadas tetravalentes que se encuentran en fase II y fase III de los ensayos clínicos, y hay otras tres vacunas candidatas (basadas en plataformas de subunidades, ADN y virus inactivado purificado) en etapas más tempranas de la investigación clínica. La OMS brinda asistencia técnica y orientación a los países y asociados privados para apoyar las investigaciones y evaluaciones en torno a una vacuna. Varias vacunas candidatas se encuentran en ensayos de diversas fases.

México, fue el primer país del mundo en aplicarla a millones de niños y personas en riesgo de contraer el virus. <sup>(21)</sup>

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) apoya la vacunación contra el dengue. Las sociedades médicas nacionales de Indonesia, Brasil y México también han recomendado recientemente la vacunación. Estas recomendaciones están alineadas con el documento de posición de la Organización Mundial de la Salud publicado el 29 de julio de 2016, en el cual se recomienda que los países que presentan una elevada carga de la enfermedad evalúen la introducción de esta nueva vacuna Dengvaxia® como parte de un programa integrado de manejo del dengue. <sup>(22)</sup>

Se trata de la primera inmunización que, tras ser testeada en más de 30 mil voluntarios de Asia y América Latina, demostró ser eficaz para prevenir el dengue. Otras vacunas están siendo estudiadas en todo el mundo; entre ellas, una candidata del Instituto Butantan de Brasil y otra de la compañía farmacéutica japonesa Takeda, pero aún se encuentran en fase II de desarrollo.

Se planteó como meta la producción de 100 millones de dosis que podrían ser adquiridas por los países interesados a través del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud.

Según los resultados, publicados en la revista científica *The New England Journal of Medicine*, la vacuna ofrece una protección del 60,8% contra los cuatro serotipos del dengue. Pero, lo más importante, disminuye en 95% la enfermedad grave y en 80% las hospitalizaciones. <sup>(23)</sup>

Se trata de una vacuna tetravalente contra los 4 serotipos existentes del virus, es una vacuna obtenida por tecnología recombinante, su nombre comercial es Dengvaxia, aprobada para su administración en niños a partir de los 9 años de edad bajo el esquema de 3 dosis administradas vía intramuscular y espaciadas cada 6 meses por dosis. Como ocurre con todas las vacunas nuevas, no se sabe cuánto durará la protección contra el dengue, para lo cual serán necesarios más estudios a largo plazo. <sup>(24)</sup>

La vacuna no protege contra todos los serotipos de igual forma: en DENV-1 y DENV-2 la eficacia sólo alcanza el 50% y 42% respectivamente. La eficacia global es buena, baja contra el serotipo DENV-1 y 2, y sube contra el DENV-3 y 4. Pero lo más importante es que con la vacuna disminuyen las hospitalizaciones y la enfermedad grave.

Además, en los estudios se observó que la protección era mayor en aquellas personas que ya presentaban signos serológicos de exposición previa al dengue; esto es, que habían cursado anteriormente la enfermedad. Esto nos lleva a pensar que podría ser una vacuna que se aplique en lugares que han tenido un brote o una epidemia de dengue, donde hay mayor población susceptible al dengue grave. <sup>(23)</sup>

Para Octubre del año en curso, la unidad de negocios global de vacunas de Sanofi, anunció Dengvaxia<sup>®</sup> ha recibido la aprobación de comercialización n° 11. Cuatro de las aprobaciones fueron otorgadas por autoridades regulatorias reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). A la fecha, la vacuna está aprobada en México, Filipinas, Brasil, El Salvador, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Perú, Indonesia, Tailandia y Singapur. Con esta nueva herramienta, las comunidades de salud pública de los países con dengue endémico ahora cuentan con otro medio para alcanzar los objetivos de la OMS que apuntan a una reducción del 50% de la mortalidad y de un 25% de la morbilidad del dengue para 2020. <sup>(25)</sup>

Actualmente no se ha aprobado la vacuna en Venezuela.

### **Objetivos generales**

1. Identificar la presencia de hipoalbuminemia y elevación de la enzima lactato deshidrogenasa como marcadores precoces de severidad asociados a cuadros de dengue con signos de alarma y dengue grave en la población pediátrica que ingresa al hospital Miguel Pérez Carreño en el periodo de febrero a julio 2016.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar el grupo etario y el género dentro de la población pediátrica más susceptible a presentar dengue en sus formas grave y con signos de alarma entre los meses de febrero a julio del 2016.
2. Identificar los signos clínicos y paraclínicos de alarma que se presentan con mayor frecuencia en los casos confirmados por dengue con signos de alarma y dengue grave en la población pediátrica que ingresa al Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre febrero y julio del 2016.
3. Determinar la utilidad de la hipoalbuminemia y la elevación de la enzima lactato deshidrogenasa como marcadores de severidad en dengue en los diferentes grupos etarios hospitalizados en la emergencia pediátrica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño en los meses de febrero a julio 2016.
4. Analizar la relación entre el género y la presencia de marcadores tempranos de severidad como hipoalbuminemia y elevación de enzima lactato deshidrogenasa en pacientes pediátricos con dengue ingresados en el hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre los meses de febrero a julio del 2016.

### **Aspectos éticos**

Para la recolección de la muestra requerida en la realización del estudio y tratándose de sujetos en edad pediátrica y siguiendo las normativas de bioética establecidas para los trabajos de investigación en el área de la salud, se informará a los pacientes y sus representantes sobre el trabajo que se está realizando, los beneficios e inconvenientes que puedan tener inherencias

sobre ellos mismos facilitándoseles una carta de consentimiento informado (anexo 3) para ser firmada por el representante legal en caso de estar de acuerdo. Los datos personales de los pacientes se mantendrán en anonimato y no serán expresados en los resultados de la investigación.

Justificado en el hecho de que la cantidad de muestra sanguínea necesaria a ser extraída del paciente para la determinación de albumina y enzima LDH no representa un volumen significativo superior al que habitualmente sería extraído en los controles diarios de química sanguínea que se ejecutan en pacientes hospitalizados bajo el diagnóstico que nos compete no se tomaran medidas adicionales para limitar complicaciones por ello.

## **METODOS**

### **Tipo de estudio**

Descriptivo, transversal, multivariado y cohorte.

### **Población y muestra**

La población corresponde a pacientes con edades comprendidas entre recién nacido y los 11 años 11 meses, de uno u otro género, clasificada como población pediátrica para acceder al servicio de Pediatría del Hospital Miguel Pérez Carreño, diagnosticados con dengue sospechado en cualquiera de sus presentaciones clínicas y días de evolución de enfermedad ingresados al área de observación y hospitalización durante los meses de febrero a julio del año 2016.

En el hospital Dr. Miguel Pérez Carreño se confirmaron 434 casos en la población pediátrica durante el 2015. Del total de casos fueron hospitalizados reportándose como dengue con signos de alarma un total de 92 casos (21,1%) durante el año lectivo en mención. Especialmente un volumen de pacientes de 61 casos se notificó en el primer semestre y 373 en el segundo semestre. Haciendo una proyección según el crecimiento exponencial de esta epidemia en áreas urbanas, se hizo una proyección del número total de casos a recibir en el tiempo que duro la investigación de aproximadamente 70-80 pacientes, sin embargo dicha estimación quedo muy por encima de la reportada por el servicio de epidemiología.

La muestra se seleccionó por muestreo intencional no probabilístico, según lo acordado con el asesor estadístico en contexto de la poca afluencia de pacientes que se registró en el periodo determinado para recolección de muestras.

Dicha muestra se clasificó en los tres grupos clínicos descritos en el marco teórico como Grupo A: dengue sin signos de alarma, Grupo B: dengue con signos de alarma y Grupo C: dengue grave. Los grupos B y C fueron de especial interés para la investigación dado que son los relacionados a los distintos grados de severidad y el grupo A en vista de no estar relacionados a complicaciones se consideró como grupo control.

### Criterios de inclusión:

- Se consideraron como población para determinación de Albumina y LDH todos los pacientes con edades comprendidas entre recién nacido y 11 años 11 meses, de ambos géneros que ingresaron a la emergencia pediátrica del Hospital Miguel Pérez Carreño bajo la impresión diagnóstica de Dengue sospechado o Síndrome febril trombocitopénico tomándoseles muestra para química sanguínea entre las 24 y 48hr de fase crítica, en el periodo comprendido de febrero a julio 2016.
- Entraron como objetos de estudio aquellos pacientes considerados casos confirmados para dengue, siendo estos todo aquel con seroconversión de negativo a positivo en suero tomado en cualquier momento de la enfermedad actual, especialmente durante fase crítica y la fase de convalecencia con reportes de IgM positiva mediante la técnica de Dengue Blott; correspondiendo este al estudio serológico practicado por el servicio de epidemiología, a través del distrito sanitario #3 perteneciente al Ministerio Del Poder Popular para la Salud (MPPS).

### Criterios de exclusión:

- Se excluyeron de la población de estudio todos aquellos pacientes en los cuales se hayan identificado cualquier otra noxa como causa o exacerbante del cuadro del trombocitopenia febril, entre ellos se pueden mencionar:
  - a) Sepsis bacteriana.
  - b) Fungemia.
  - c) Coagulopatías.
  - d) Enfermedades de base hematológicas.
  - e) Enfermedades mielo proliferativas.
  - f) Cuadros febriles de 24 o menos horas de evolución.
  - g) Cuadros febriles que no cursen con trombocitopenia.
  - h) Patologías autoinmunes de base.
  - i) Intoxicaciones medicamentosas.
  - j) Ingesta reciente de agentes anti-agregantes o trombolíticos.
  - k) Seropositividad para VIH/SIDA.
  - l) Antecedentes de enfermedad cardiaca aguda o crónica.

- m) Consumo de corticoides en los últimos 8 días previos al ingreso.
- n) Pacientes nefróticos o con patologías que cursen con proteinuria.

## **Procedimientos**

Para la obtención de la data los sujetos seleccionados por criterios de inclusión se les realizó extracción sanguínea con toma de muestra para química como parte de los controles diarios entre las 24 y 48 horas de evolución que pudiera extenderse la fase crítica, solicitándoseles cuantificación de albumina y LDH. La extracción sanguínea para el diagnóstico serológico se tomó a partir del día 6 de enfermedad actual y llevadas por el servicio de epidemiología de nuestra institución al distrito sanitario # 3 ubicado en la Av. San Martín para su procesamiento.

Las muestras sanguíneas fueron tomadas por los bioanalistas del servicio de laboratorio y el personal médico (residentes del postgrado) que estuvieron relacionados al manejo del paciente como parte de los controles diarios, dichas muestras se procesaron en el laboratorio del hospital y en los casos en los que por factores ajenos al servicio existió falla en los reactivos dichas muestras se procesaron en el laboratorio de la Clínica Vista Alegre ubicada en las adyacencias del hospital, cuyo costo corrió a cargo de los autores de la investigación.

Para el diagnóstico confirmatorio se tomó en cuenta la seroconversión de las muestras para Dengue Blott expresadas como IgM positiva tomadas por el servicio de epidemiología del hospital Miguel Pérez Carreño, resultados que fueron entregados a dicho departamento entre 15 y 30 días posterior a su procesamiento por lo que se hizo necesaria la toma de las muestras para albumina y LDH sin la confirmación serológica y luego el análisis estadístico único de los que reportaron positivo.

Posterior a esta cuantificación la población general se filtró tomando en cuenta solo como sujetos de estudio aquellos que reportaron serología positiva tipo IgM para dengue.

Aquellos sujetos con serologías positivas se clasificaron en 2 grandes grupos: casos y controles. Se consideraron como controles aquellos con serología positiva para dengue pero que no presentan ningún signo de alarma (Grupo A) y se consideraron como casos aquellos sujetos que presenten dengue con signos de alarma (Grupo B) y dengue grave (Grupo C). Posterior a esta clasificación se relacionaron las variables con los grupos de casos y controles para establecer si

existió relación estadísticamente significativa entre la presencia de hipoalbuminemia y elevación de LDH con los casos que hayan presentado algún signo de alarma o cuadros severos por dengue.

La recolección de las muestras finalizó el 31 de Julio del 2016, recibiendo los resultados de todas las serologías tomadas por el servicio de epidemiología a finales del mes de Agosto del corriente, con lo que el procesamiento de la data y análisis estadístico se inició de forma inmediata, los mismos fueron discutidos con el asesor estadísticos y se procedió a la elaboración del informe final.

### **Tratamiento estadístico adecuado**

Se calculó la media y desviación estándar en el caso de la albúmina, a la LDH y plaquetas, se le calculó la mediana e identificó su valor mínimo y máximo. A las variables nominales, se les calculó sus frecuencias y porcentajes. Las diferencias de la LDH y plaquetas se basaron en medianas por lo que se calculó dichas diferencias usando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, en el caso de la albúmina, se aplicó la prueba ANOVA de una vía. Los contrastes de las variables nominales entre grupos se basaron en la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con JMP-SAS versión 12.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 64 muestras de pacientes, solo cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión para el análisis de la data 54 de ellos, como únicos que reportaron serología Dengue tipo IgM (+). Con respecto a los grupos clínicos se observó: Grupo A (dengue sin signos de alarma) un total de 20 pacientes que correspondió al 37% de la población general, Grupo B (dengue con signos de alarma) 25 pacientes correspondiendo al 46,2% y Grupo C (dengue grave) 9 pacientes que correspondió al 16,6%.

La tabla 1 comparó los indicadores demográficos según grupos, en la muestra analizada se determinó que el 50% (n: 27) fueron del sexo femenino; con respecto a los grupos etarios se distribuyeron de la siguiente manera: 18.5% (n: 10) fueron lactantes menores, 20.4% (n: 11) lactantes mayores, 24.1% (n: 13) pre-escolares, 27.8% (n: 15) escolares y 9.3% (n: 5) adolescentes. No se evidencia diferencia significativamente estadística entre los grupos estudiados al considerar el sexo (p: 0.1) y la distribución según grupo etario (p: 0.221) de los mismos. La edad media de la muestra fue 4,23 años con una SD 3,58, con un mínimo 0,08 y máximo 11 años.

La tabla 2 muestra las diferencias en indicadores de laboratorio según grupos. Se evidencia una diferencia significativamente estadística entre los grupos estudiados al evaluar plaquetas, albúmina y LDH (p=0,0001). Se observó que los pacientes del grupo control (Grupo A: dengue sin signos de alarma) tenían mayor concentración de plaquetas (126.350 Plt x mm<sup>3</sup> con SD 21.799 Plt) en comparación con los grupos de pacientes B (68.244 Plt x mm<sup>3</sup> con SD 39.975 Plt) y C (59.111 Plt x mm<sup>3</sup> con SD 28.603 Plt), siendo estadísticamente diferentes entre sí (p: 0.0001). En relación a la albumina, hubo diferencia estadística significativa en la concentración de este indicador; los pacientes del Grupo A tuvieron mayor concentración (3,98 ± 0,37) al ser comparados con pacientes del Grupo B (3,36 ± 0,42) y Grupo C (2,71 ± 0,37) (p = 0,0001). Por último, la LDH estuvo aumentada sustancialmente en pacientes graves (Grupo C) al ser comparados con los grupos B (324.44 UI/dL SD 65.52) y A (231.0 UI/dL SD 62.38), de hecho, se observó que la LDH se duplica en el grupo C (443.78 UI/dL SD 90,37) respecto al control, siendo estadísticamente diferente (p = 0,0001).

En cuanto a los síntomas, en la tabla 3, se denota como aumenta la frecuencia de los mismos en pacientes con dengue grave (Grupo C) en comparación con dengue con signos de alarma (Grupo B); el único hallazgo presente en pacientes del Grupo A fue eritrodermia. Los signos de alarma hallados con mayor frecuencia en la muestra recogida para los grupos clínicos B y C están caracterizados por dolor abdominal 48,1% (n: 26), náuseas/vómitos 38,9% (n: 21), Ascitis 37,0% (n: 20), derrame pleural 27,8% (n: 15) y hemorragias cutáneas 24,1% (n: 11).

Las tablas 4, 5 y 6 comparan las concentraciones de los marcadores paraclínicos tomados en consideración: albumina y LDH principalmente, y adicionalmente las plaquetas, con respecto a los grupos etarios y género, en las cuales no se evidenció diferencia significativa al evaluar el conteo plaquetario (edad p: 0.116 y género p: 0.699), albúmina (edad p: 0.161 y género p: 0.629) y LDH (edad p: 0.748 y género p: 0.377). Notándose que el comportamiento de estos marcadores es independiente de la edad y género del paciente afectado.

## DISCUSION

El dengue es una zoonosis de amplia distribución mundial y con carácter urbano, en la región de las Américas esta enfermedad sigue siendo un problema de salud pública muy a pesar de los esfuerzos para contenerla y mitigar el impacto de las epidemias.

El dengue requiere abordarse como una única enfermedad con presentaciones clínicas diferentes, en vista que no existe terapéutica específica la identificación temprana de marcadores bioquímicos que permitan orientar rápidamente la conducta medica disminuiría de forma significativa la morbimortalidad asociada al dengue.

La búsqueda de marcadores tempranos de gravedad es un objetivo que viene desarrollándose desde hace varios años, el estudio llevado a cabo por Luis Centeno y Col. en Colombia en el año 2013 titulado “Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue”, quienes con un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 125 pacientes con dengue grave y 120 controles con edades de 1 a 73 años donde predominó la población pediátrica de 5 a 14 años (64%), midieron como parámetros CK, PCR, LDH y albumina, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de los marcadores bioquímicos LDH, PCR y albúmina ( $p < 0,05$ ), pero no en los de la CK. Los niveles de LDH y PCR fueron más altos ( $p = 0,004$  y  $p = 0,000$  respectivamente) y de albúmina más bajos ( $p = 0,000$ ), en los casos que en los controles. Concluyendo similarmente como es en el caso de esta investigación en la cual se evidencia una diferencia significativamente estadística entre los grupos estudiados al evaluar plaquetas, albúmina y LDH ( $p = 0,0001$ ) que existe una asociación entre gravedad y niveles bajos de albumina así como elevación de LDH.

Caso similar sucede con la investigación realizada por las Dras.: Silvana Lugo y Viviana Pavlicich en Uruguay año 2014, titulado “Indicadores tempranos de dengue severo en pacientes hospitalizados” quienes en su estudio de casos y controles anidados en una cohorte de 217 niños con serología positiva para dengue, realizaron medición diaria utilizando como variables la GOT, GPT y albumina, concluyendo con este estudio como aspecto relevante que el nivel de albúmina fue significativo  $3,2 \pm 0,3$  en controles versus  $2,7 \pm 0,4$  en Dengue Grave ( $p: 0,044$ ). En contraste con este estudio y los resultados obtenidos en esta investigación en relación a la albumina, hubo diferencia en la concentración de este indicador; los pacientes del Grupo A tuvieron mayor concentración ( $3,98 \pm 0,37$ ) al ser comparados con pacientes del Grupo B ( $3,36$

$\pm 0,42$ ) y Grupo C ( $2,71 \pm 0,37$ ) ( $p = 0,0001$ ) determinándose diferencia significativa en los niveles de albumina en los casos de dengue sin signos de alarma con respecto a los que presentaban dengue grave.

En cuanto a la distribución porcentual de la edad y sexo de los pacientes en el estudio se evidencia un predominio aunque no estadísticamente significativo de los lactantes y adolescentes en los casos de dengue grave; con respecto al sexo la distribución se mantuvo equitativa siendo masculinos un 50% ( $n=27$ ) y femeninos 50% ( $n=27$ ) no siendo estadísticamente diferentes ( $p:1$  y  $p:0,22$ ) respectivamente, lo que coincide con lo observado en el trabajo de investigación de por Luis Centeno y Col. en Colombia en el año 2013 titulado “Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue” donde concluyeron que en los grupos evaluados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según edad, sexo ni tiempo de evolución de la enfermedad.

Se infiere con los resultados obtenidos en esta investigación que la albumina y la LDH constituyen parámetros bioquímicos útiles para clasificar paraclínicamente los distintos grupos clínicos en la práctica rutinaria, en el caso de la albumina, nótese que los pacientes con dengue sin signos de alarma registran valores de albumina por encima de 3,5 gr/dL, dengue con signos de alarma valores entre 3,5-3 gr/dL y dengue grave valores inferiores a 3gr/dL; caso similar ocurre con la Lactado Deshidrogenasa sérica, notándose que los pacientes con dengue sin signos de alarma reflejan valores medios de 231 UI/dL con una SD de 62.38, los pacientes con dengue con signos de alarma valores medios de 324.44 UI/dL con SD de 65.52 y los pacientes con dengue grave una media de 443.78 UI/dL con una SD 90.37, siendo útiles para clasificar paraclínicamente los enfermos por dengue entre las 24-48 horas de fase crítica, permitiendo esto una administración más certera y objetiva de los recursos hospitalarios según sea el caso a tratar en los periodos epidémicos o interepidémicos.

## CONCLUSIONES

En la actualidad existen numerosos consensos sobre el manejo del dengue, sin embargo muy pocos describen variables que pudieran constituirse como elementos predictores de severidad, el objeto fundamental de esta investigación fue relacionar la elevación de la enzima LDH y los valores bajos de albumina como elementos predictores tempranos de complicación ante la sospecha de un caso de dengue.

No se evidenció diferencia significativa entre los grupos con respecto a la susceptibilidad de presentar cuadros clínicos más o menos graves en relación al género y la edad de los afectados, solo se evidencia una tendencia a presentar con mayor frecuencia dengue con signos de alarma en los preescolares y escolares y dengue grave en lactantes y adolescentes.

Si se hace referencia a las manifestaciones de gravedad más frecuentes en los diferentes grupos clínicos, es notable que para los pacientes con dengue sin signos de alarma la manifestación clínica única evidenciada fue eritrodermia. Para los pacientes con dengue con signos de alarma las manifestaciones clínicas más frecuentes de severidad fueron dolor abdominal, náuseas/vómitos y ascitis.

Los pacientes con dengue grave manifestaron como signos de alarma en mayor frecuencia dolor abdominal, Ascitis, derrame pleural, náuseas/vómitos y hemorragias cutáneas, notándose en este grupo que la magnitud y número de signos de alarma presentados es mucho mayor con respecto a los demás grupos.

Para la muestra tomada se pudo evidenciar que la presencia de hipoalbuminemia es un marcador para determinar la presencia de signos de alarma. El valor normal de albumina se ubica entre 3,5 y 5.5 gr/dL notándose representativamente disminuida en los pacientes que cursan dengue con signos de alarma y dengue grave, siendo este descenso más acentuado en estos últimos con una relación inversamente proporcional a la gravedad. De igual forma otro marcador de severidad importante para esta muestra lo representa la elevación de la enzima LDH, cuyo valor normal se encuentra entre 200-250 UI/L en menores de 2 años y entre 140-271 UI/L en pacientes mayores, notándose en los resultados obtenidos que el valor de LDH en pacientes con signos de alarma y dengue grave se encuentran elevados manteniendo una relación directamente

proporcional con la gravedad, en comparación con el grupo sin signos de alarma cuyos valores obtenidos se encuentran dentro del rango de la normalidad.

La cuantificación de los valores de albumina y enzima LDH en las primeras horas de fase crítica de los pacientes con dengue en cualquiera de sus inicios clínicos constituye un valor pronóstico útil en la determinación de los pacientes con mayor susceptibilidad de presentar formas graves de enfermedad, permitiendo esto que se puedan tomar las previsiones y cuidados necesarios ajustados al riesgo de complicaciones y se administren de forma eficiente los recursos sanitarios disponibles.

El costo de los recursos empleados para la determinación de los parámetros estudiados no conlleva un gasto extraordinario al que ya representa la enfermedad, siendo estos parámetros objeto de verificación en la química básica del paciente hospitalizado y representando un valor pronóstico económico y de fácil acceso en cualquier nivel de la atención primaria en salud; en los periodos de repunte de casos no constituiría un gasto extraordinario al ya contemplado pudiéndose usar de forma rutinaria.

## RECOMENDACIONES

- Solicitar en la rutina básica de laboratorios dentro de la analítica de química sanguínea valores de albumina y enzima LDH a todos los pacientes que se encuentren hospitalizados bajo diagnóstico de dengue sospechado entre las 24 y 48 horas de evolución de fase crítica.
- Realizar trabajos de investigación relacionados a la búsqueda de factores predictores de severidad, en especial niveles de albumina y enzima LDH con diseños que permitan un muestreo aleatorio y resultados extrapolables a la población general.
- Fomentar y ampliar las políticas o campañas de estado dirigidas a la erradicación del vector con la finalidad de disminuir la tasa anual de casos, mitigando así, el impacto de las epidemias y sus complicaciones asociadas.
- Ante la endemia actual y sobretodo en los periodos inter-epidémicos, solicitar la rápida aprobación en el territorio nacional e implementación de la vacuna contra el dengue en el calendario de inmunizaciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

- A los bioanalistas de laboratorio y enfermeras del servicio de epidemiología que participaron en la recolección y procesamiento de las muestras de los pacientes hospitalizados participantes de este estudio.
- A nuestros compañeros residentes del postgrado por ayudarnos en la recolección de la muestra.
- Al tutor de nuestro proyecto Dra. Lissys A. Castillo L. por su apoyo incondicional.
- A la Dra. Tatiana Drummond, infectólogo pediatra y jurado evaluador de nuestro trabajo quien nos brindó luces en el enfoque definitivo de la investigación.

## REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud [internet]. Washington, D.C 20037 [actualizado 2014 23 de May; citado 2016 Feb]. Enlace OPS grupo dengue. Disponible a partir de: [http://www.paho.org/hq/index.php?Option=com\\_topics&view=article&id=1&itemid=40734](http://www.paho.org/hq/index.php?Option=com_topics&view=article&id=1&itemid=40734).
2. Organización Mundial de la Salud [internet]. Washington, D.C. Nota descriptiva n° 117 [actualizado 2015 May; citado 2016 Feb]. Enlace OMS, centro de prensa de dengue y dengue grave. Disponible a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>.
3. Bhatia R, Dash A, Sunyoto T. Changing epidemiology of dengue in South-East Asia. [internet] 2013 Enero – Marzo. [citado 2016 Feb]; 2(1): 23 – 27. Disponible en: [http://www.searo.who.int/publications/journals/seajph/seajphv2n1\\_p23.pdf](http://www.searo.who.int/publications/journals/seajph/seajphv2n1_p23.pdf)
4. Panorama.com.ve [internet]. Ministerio de Salud: casos de dengue en Venezuela superan los 51 mil pacientes. 2015 Febrero. Maracaibo. [citado 2016 Feb]. Disponible en: <http://www.panorama.com.ve/ciudad/Ministerio-de-Salud-casos-de-dengue-en-Venezuela-superan-los-51-mil-pacientes-20141007-0059.html>
5. Boletín epidemiológico: resumen de la situación epidemiológica nacional de 2014, semana epidemiológica n° 38 (del 14 al 20 de septiembre del 2014). Disponible en: [http://www.bvs.gob.ve/boletin\\_epidemiologico/Boletin%2038%202014.pdf](http://www.bvs.gob.ve/boletin_epidemiologico/Boletin%2038%202014.pdf).
6. Villar L, Lozano A, Salgado D, Herrán O. Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. [internet] 2013 [citado 2016 Feb]; 732 (33): 63 – 9. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/viewFile/732/2164>
7. Lugo S, Pavlicich V. Early indicators of severe dengue in hospitalized patients. [internet] 2014 Agosto [citado 2016 Feb]; 41 (2): 113 – 120. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4800309.pdf>
8. Lugo S, Arce M, Mesquita M, Pavlicich V. Incidencia de dengue grave en lactantes. [internet] 2015 Abril [citado 2016 Feb]; 42(1): 22 – 30. Disponible en: <http://www.revista.spp.org.py/index.php/ped/article/view/321/325>
9. Fulcado S. Alteraciones hepáticas en pacientes pediátricos con dengue. [Tesis]. Universidad del Zulia - Venezuela; 2010 Diciembre.

10. Organización Mundial de la Salud [internet]. Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control. [Consultado 2015 Feb]. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.
11. Gaceta médica de caracas [internet]. Dengue: causas, características clínicas y prevención, Dr. Jesús Querales. Gac méd caracas v.110 n.3 Caracas Jul. 2002 disponible en [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?Pid=s0367-47622002000300005&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?Pid=s0367-47622002000300005&script=sci_arttext) consultado el 26/01/16
12. Díaz F. Predictores de sangrado espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura. Invest. clín [Internet]. 2008 Mar [citado 2016 Feb 10]; 49 (1): 111-122. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332008000100012&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332008000100012&lng=es).
13. Dengue. Dereck Merida acuña. [internet] Publicado en: <http://www.monografias.com/trabajos82/dengue-enfermedad/dengue-enfermedad2.shtml#ixzz3ycprc9ue> consultado 28/01/16.
14. Organización mundial de la salud [internet]. Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. [citado 2016 Feb] Edición 2009. Disponible en: [http://www.who.int/topics/dengue/9789995479213\\_spa.pdf](http://www.who.int/topics/dengue/9789995479213_spa.pdf)
15. Pacheco S, Wegner A, Guevara R, Céspedes P. Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica? [internet] 2007 Agosto [citado 2016 Diciembre]; 78(4): 403 – 413. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062007000400009](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062007000400009)
16. Villar L. Dengue hemorrágico: Retos para su abordaje clínico. VI Curso Internacional de Enfermedades Infecciosas VII Seminario Integral del Sida [internet] 2001 Abril [citado 2016 Diciembre] Disponible en: [http://www.cls.org.co/uploaded\\_user/pdf2001/16.pdf](http://www.cls.org.co/uploaded_user/pdf2001/16.pdf).
17. Agrawal D, Tandon P, Chaturvedi U, Kumar A. Biochemical Study of Certain Enzymes and Metabolites of the Carbohydrate Metabolism in the Skeletal Muscle of the Dengue Virus-Infected Mice. [internet] 1978 Agosto [citado 2016 Diciembre] 40: 399 – 408. Publicado en: <http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-40-2-399>

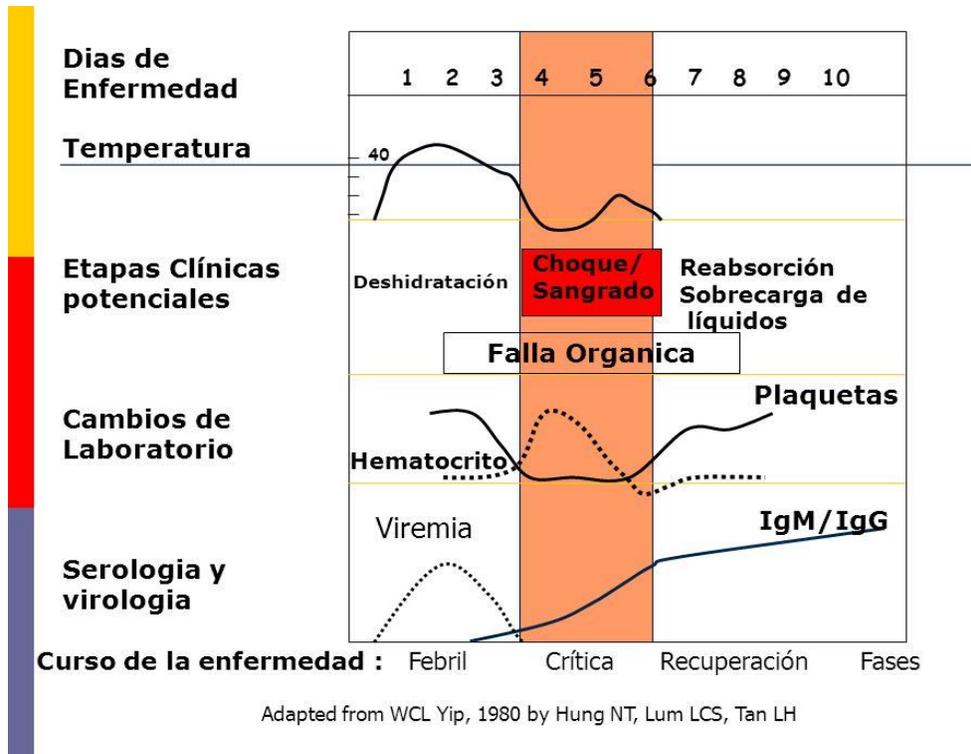
18. Ministerio del poder popular para la salud [internet] Venezuela. Guía de dengue pdf. [citado 2016 Feb]. Disponible en: [http://www.google.co.ve/url?Sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&sqi=2&ved=0ahukewiu7\\_t\\_rmvkahuf7r4khv72crkqfggumai&url=http%3a%2f%2fwww.mpps.gob.ve%2findex.php%3foption%3dcom\\_phocadownload%26view%3dcategory%26download%3d441%3aguiadedengue%26id%3d22%3amanualesguiasyprotocolosdevigilanciaepidemologica%26itemid%3d915&usq=afqjcnexpmxy3ctjm4usz0slytrxkbw1a&bv=bv.112766941,d.dmo](http://www.google.co.ve/url?Sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&sqi=2&ved=0ahukewiu7_t_rmvkahuf7r4khv72crkqfggumai&url=http%3a%2f%2fwww.mpps.gob.ve%2findex.php%3foption%3dcom_phocadownload%26view%3dcategory%26download%3d441%3aguiadedengue%26id%3d22%3amanualesguiasyprotocolosdevigilanciaepidemologica%26itemid%3d915&usq=afqjcnexpmxy3ctjm4usz0slytrxkbw1a&bv=bv.112766941,d.dmo)
19. Faingezicht I, Avila M. Diagnóstico clínico y de laboratorio del paciente con dengue [internet] 1999 [citado 2016 Feb]; 34. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1017-85461999000100004](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461999000100004)
20. Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Capítulo 4: Diagnóstico de Laboratorio y Pruebas Diagnósticas OPS [internet] [citado 2016 Diciembre] 100 – 1002. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ndengu/ndeng31570/ndengu31570cap4.pdf>
21. La primera vacuna contra el dengue en el mundo es aprobada en México.[internet] México: Sala de prensa laboratorio Sanofi-Pasteur [citado 2016 Feb] Disponible en: <http://www.sanofipasteur.com/es/articles/la-primera-vacuna-contra-el-dengue-en-el-mundo-es-aprobada-en-mexico.aspx>
22. Lanacion.com.py [internet]. Dengue: primera vacuna aprobada en más de 10 países. 2016 Octubre. [citado 2016 Diciembre]. Disponible en: <http://www.lanacion.com.py/2016/10/07/dengue-primera-vacuna-aprobada-mas-10-paises/>
23. La primera vacuna contra el dengue llegará a fines de 2015. [internet] Argentina: Diario el perfil.com por Florencia Ballarino [citado 2016 Feb] disponible en: <http://www.perfil.com/ciencia/la-primera-vacuna-contra-el-dengue-llegara-a-fines-de-2015-1123-0065.phtml>
24. Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. [internet] Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Bogotá – Colombia. Carrera 10 n° 64/28. 2016 Marzo [citado 2016 Diciembre] disponible en:

[https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala\\_Especializada\\_de\\_Medicamentos/2016/Acta\\_No\\_08\\_de\\_2016\\_SEMPB.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2016/Acta_No_08_de_2016_SEMPB.pdf)

25. Sanofipasteur.com.es [internet] Primera Vacuna Contra el Dengue Aprobada en más de 10 Países. 2016 Octubre [citado 2016 Diciembre]. Disponible en: [http://www.sanofipasteur.com/es/articles/primer\\_vacuna\\_contra\\_el\\_dengue\\_aprobada\\_en\\_mas\\_de\\_10\\_paises.aspx](http://www.sanofipasteur.com/es/articles/primer_vacuna_contra_el_dengue_aprobada_en_mas_de_10_paises.aspx)

## ANEXOS

### Anexo #1 Fases evolutivas del dengue



### Anexo #2 formas clínicas de enfermedad por dengue



## **Anexo #3 Consentimiento informado**

### **Consentimiento informado**

#### **Dengue: hipoalbuminemia y elevación de enzima lactato deshidrogenasa como factores asociados a severidad.**

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación clínica para: **Determinar la presencia de hipoalbuminemia y elevación de la enzima Lactato Deshidrogenasa como factores asociados a severidad en pacientes pediátricos con dengue hospitalizados o bajo observación en la emergencia pediátrica del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño.**

Antes de que usted acepte participar en el estudio, usted debe conocer los riesgos y beneficios a fin de tomar una decisión informada. Esto se conoce como “consentimiento informado”.

Este formato de consentimiento le informa a usted acerca de los procedimientos que usted acepta seguir. Por favor, lea la información cuidadosamente, y discúptala con cualquier persona que usted desee, lo cual puede incluir a un amigo o un familiar. Si usted tiene algunas preguntas, por favor pídale al doctor del estudio o a algún miembro del equipo que se las responda. Los teléfonos están al final de este formato.

Una vez que usted conozca los procedimientos y las pruebas que se realizarán, a usted se le pedirá que firme este formato para que lo incluyan en el estudio. Si la historia médica y los exámenes que se le realicen están dentro de límites normales, usted puede ser elegible para el estudio. Su decisión de tomar parte en este estudio es voluntaria. Eso significa que usted es libre de decidir si desea o no participar en el mismo. Usted es libre también de salirse de este estudio en cualquier momento. Si usted elige no participar en este estudio, su decisión no afectará la atención regular que usted reciba.

Es su decisión tomar parte o no en este estudio. Si usted decide no hacerlo, esto no afectará sus relaciones con su doctor o con la Universidad.

### **Propósito del estudio y conducción**

El propósito de este estudio es determinar la presencia de hipoalbuminemia y elevación de la enzima Lactato Deshidrogenasa como factores asociados a severidad en pacientes pediátricos con dengue que acuden a la emergencia pediátrica del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño.

Para la prueba se solicitarán en la analítica de la química sanguínea de su representado valores de albumina y LDH en una muestra sanguínea obtenida entre las 24 y 48 horas de evolución una vez haya desaparecido la fiebre, sin que ello represente un volumen adicional al que habitualmente le sería extraído como parte de los controles diarios que han de ser practicados para vigilancia de la evolución clínica de su representado; adicionalmente posterior al día 7 del inicio de enfermedad actual el servicio de epidemiología del hospital le extraerá una muestra de suero a su representado para la realización del diagnóstico confirmatorio por serología Dengue Blott, el cual será procesado a través del Distrito Sanitario 3 perteneciente al MPPS.

### **Riesgos e inconvenientes**

Los riesgos a los que sería sometido el paciente se corresponden únicamente a los inherentes a la venopunción y extracción sanguínea y no alguno sumado a la metodología de obtención de muestra de este estudio. Infórmele al Doctor del Estudio si usted considera que su representado ha salido perjudicado por ser un paciente de este estudio. El Doctor del Estudio le dirá a usted si es necesario que reciba atención médica para su problema, y cómo la puede recibir. Dra.

Hermilly Rivas: 0414. 0269032. Dra. Dessireth Rojas: 0426.3334346. Al firmar este formato usted no pierde ninguno de sus derechos legales.

#### Anexo # 4 Formulario de recolección de datos

#### FORMULARIO.

NOMBRE Y APELLIDO: \_\_\_\_\_

CI: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ FEMENINO: \_\_\_\_\_ MASCULINO: \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO DE INGRESO: \_\_\_\_\_

FECHA INGRESO: \_\_\_\_\_ FECHA TOMA SEROLOGIA \_\_\_\_\_

RESULTADO SEROLOGIA (Dengue Blot): IgM \_\_\_\_\_ IgG \_\_\_\_\_

Día AFEBRIL: 1ER \_\_\_\_\_ 2DO \_\_\_\_\_ 3ER \_\_\_\_\_

PLAQUETAS: \_\_\_\_\_ NIVEL DE ALBUMINA: \_\_\_\_\_

LDH (Lactato deshidrogenasa): \_\_\_\_\_

#### SIGNOS DE ALARMA

<b>SIGNO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
HEMORRAGIAS CUTÁNEAS		
NAUSEAS/ VOMITOS		
DOLOR ABDOMINAL		
DERRAME PERICARDICO		
EPISTAXIS		
GINGIVORRAGIA		
HEMATEMESIS		
METRORRAGIA		
ASCITIS		

DERRAME PLEURAL		
HEMATURIA		
LETARGIA/INQUIETUD		

YO, \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_ AUTORIZO PARA QUE LOS RESULTADOS DE LABORATORIO OBTENIDOS Y PRACTICADOS EN MI REPRESENTADO BAJO LA SOSPECHA Y/O DIAGNOSTICO DE DENGUE / SX FEBRIL TROMBOCITOPENICO PARTICIPEN EN LA INVESTIGACION TITULADA: “DENGUE: HIPOALBUMINEMIA Y ELEVACION DE NIVELES DE LACTATO DESHIDROGENASA COMO FACTORES ASOCIADOS A SEVERIDAD”, ENTENDIENDO Y CONOCIENDO QUE LA PARTICIPACION DE MI REPRESENTADO NO CONDICIONA UN RIESGO ADICIONAL A LOS CONCERNIENTES A SU PATOLOGIA Y EL MANEJO ESTABLECIDO POR LA OMS, CONOZCO IGUALMENTE QUE MI DERECHO A NO PARTICIPAR ES VOLUNTARIO Y HE LEIDO Y ACEPTO EL CONTENIDO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

## Anexo #5

### Tablas.

**Tabla 1: Características demográficas de los grupos estudiados**

	Total		Dengue sin signos de alarma		Dengue con signos de alarma		Dengue grave		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>									
Femenino	27	50,0%	10	50,0%	12	48,0%	5	55,6%	1
Masculino	27	50,0%	10	50,0%	13	52,0%	4	44,4%	
<b>Grupo Etario</b>									
Lactante menor	10	18,5%	4	20,0%	4	16,0%	2	22,2%	0,221
Lactante mayor	11	20,4%	4	20,0%	4	16,0%	3	33,3%	
Pre escolar	13	24,1%	5	25,0%	8	32,0%	0	0,0%	
Escolar	15	27,8%	6	30,0%	8	32,0%	1	11,1%	
Adolescente	5	9,3%	1	5,0%	1	4,0%	3	33,3%	
Total	54	100%	20	100%	25	100%	9	100,0%	

**Tabla 2: Evaluación de parámetros paraclínicos según grupos estudiados**

Exámenes	Total		D. sin signos de alarma		D. con signos de alarma		Dengue grave	SD	p
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media		
Plaquetas	88243	43569	126350	21799	68244	39975	59111	28603	0,0001
Albumina	3,48	0,59	3,93	0,43	3,40	0,44	2,71	0,37	0,0001
LDH	309,72	100,32	231,00	62,38	324,44	65,52	443,78	90,37	0,0001

**Tabla 3: síntomas en los distintos grupos clínicos.**

Síntomas	Dengue					
	Sin signos de alarma (n= 20)		Con signos de alarma (n = 25)		Grave (n = 9)	
	n	%	n	%	n	%
Hemorragias cutáneas	0	0,0	5	20,8	6	66,7
Nauseas/vómitos	0	0,0	13	54,2	8	88,9
Derrame pericárdico	0	0,0	0	0,0	1	11,1
Dolor abdominal	0	0,0	17	70,8	9	100,0
Epistaxis	0	0,0	3	12,5	5	55,6
Gingivorragia	0	0,0	0	0,0	1	11,1
Hematemesis	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Metrorragia	0	0,0	1	4,2	1	11,1
Ascitis	0	0,0	11	45,8	9	100,0
Derrame pleural	0	0,0	6	25,0	9	100,0
Hematuria	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Letargia/inquietud	0	0,0	5	20,8	4	44,4

**Tabla 4: Evaluación de la concentración de albúmina según sexo y grupo etario**

	n	Media	Std Dev	Min	25%	Mediana	75%	Max	Moda	p
<b>Sexo</b>										
Femenino	27	3,5037	0,6	2,2	3,1	3,5	3,8	5	3,8	0,629
Masculino	27	3,4519	0,6	2,3	3	3,4	3,8	4,8	3,3	
<b>Grupo etario</b>										
Lactante menor	10	3,44	0,7	2,7	3	3,3	3,8	5	3,3	0,161
Lactante mayor	11	3,7182	0,6	3	3,2	3,7	4,2	4,8	3,3	
Preescolar	13	3,5385	0,3	3	3,4	3,5	3,7	4,3	3,4	
Escolar	15	3,44	0,6	2,2	3,1	3,6	3,9	4,7	3,1	
Adolescente	5	2,98	0,8	2,3	2,3	2,8	3,5	4	2,3	

**Tabla 5: Evaluación de la concentración de LDH según sexo y grupo etario**

	Obs	Media	Std Dev	Min	25%	Media na	75%	Max	Moda	p
<b>Sexo</b>										
Femenino	27	297,963	98,2	134	215	299	327	537	203	0,377
Masculino	27	321,4815	102,9	133	263	309	381	567	270	
<b>Grupo etario</b>										
Lactante menor	10	325,3	94,6	215	254	297	435	475	215	0,748
Lactante mayor	11	312,6364	83,5	203	263	300	351	506	203	
Preescolar	13	285,1538	96,5	133	204	289	319	502	133	
Escolar	15	290,7333	91,1	134	257	302	317	537	309	
Adolescente	5	393	161,9	168	286	468	476	567	168	

**Tabla 6: Evaluación del conteo plaquetario según sexo y grupo etario**

	Obs	Media	Std Dev	Min	25%	Media na	75%	Max	Moda	p
<b>Sexo</b>										
Femenino	27	89441	42781,1	30000	52000	98000	119000	208000	58000	0,699
Masculino	27	87044	45124,9	11200	56000	86000	118000	201000	11200	
<b>Grupo Etario</b>										
Lactante menor	10	96720	62041,1	11200	47000	90500	147000	208000	11200	0,116
Lactante mayor	11	93000	26888,7	47000	70000	98000	115000	138000	47000	
Preescolar	13	94608	45834,1	33900	56000	98000	119000	201000	33900	
Escolar	15	85200	35248,5	24000	58000	95000	117000	137000	0	
Adolescente	5	53400	45899,9	14000	25000	40000	58000	130000	14000	

Anexo #6

Gráfico 1.

Característica de la muestra según género.

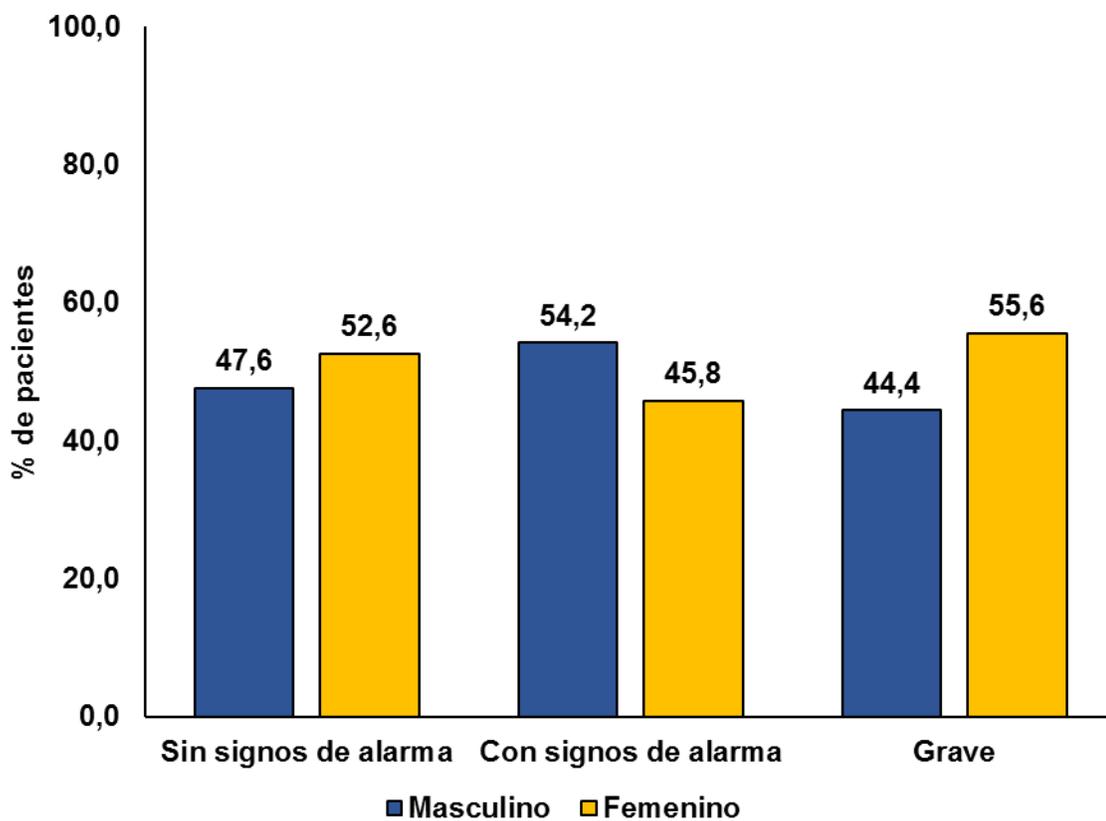
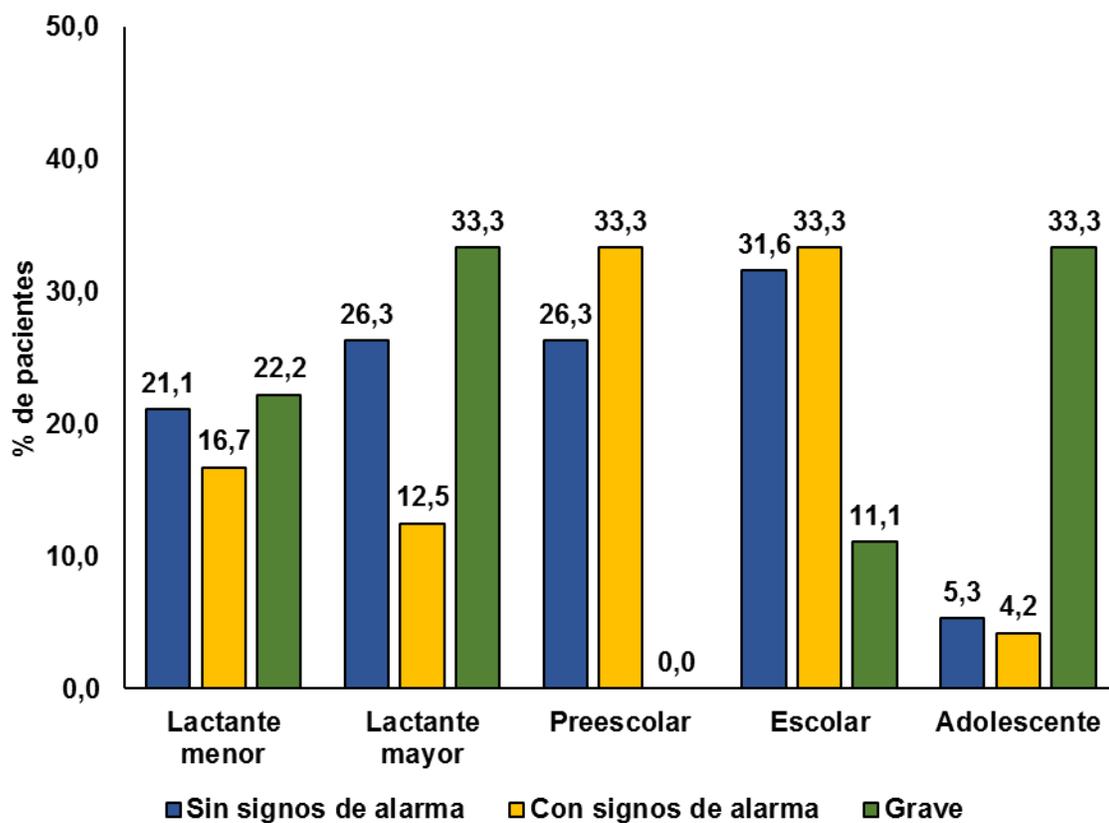


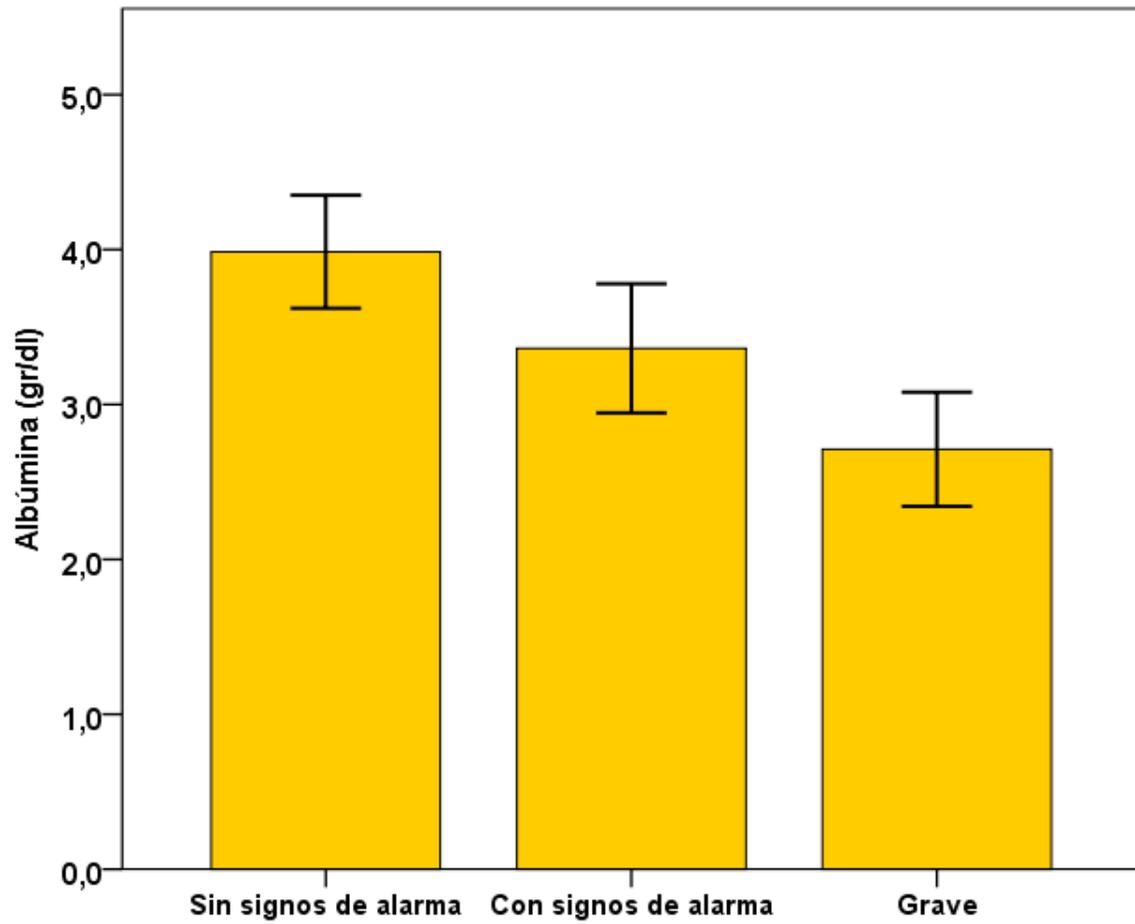
Gráfico 2.

Característica de la muestra según edad.



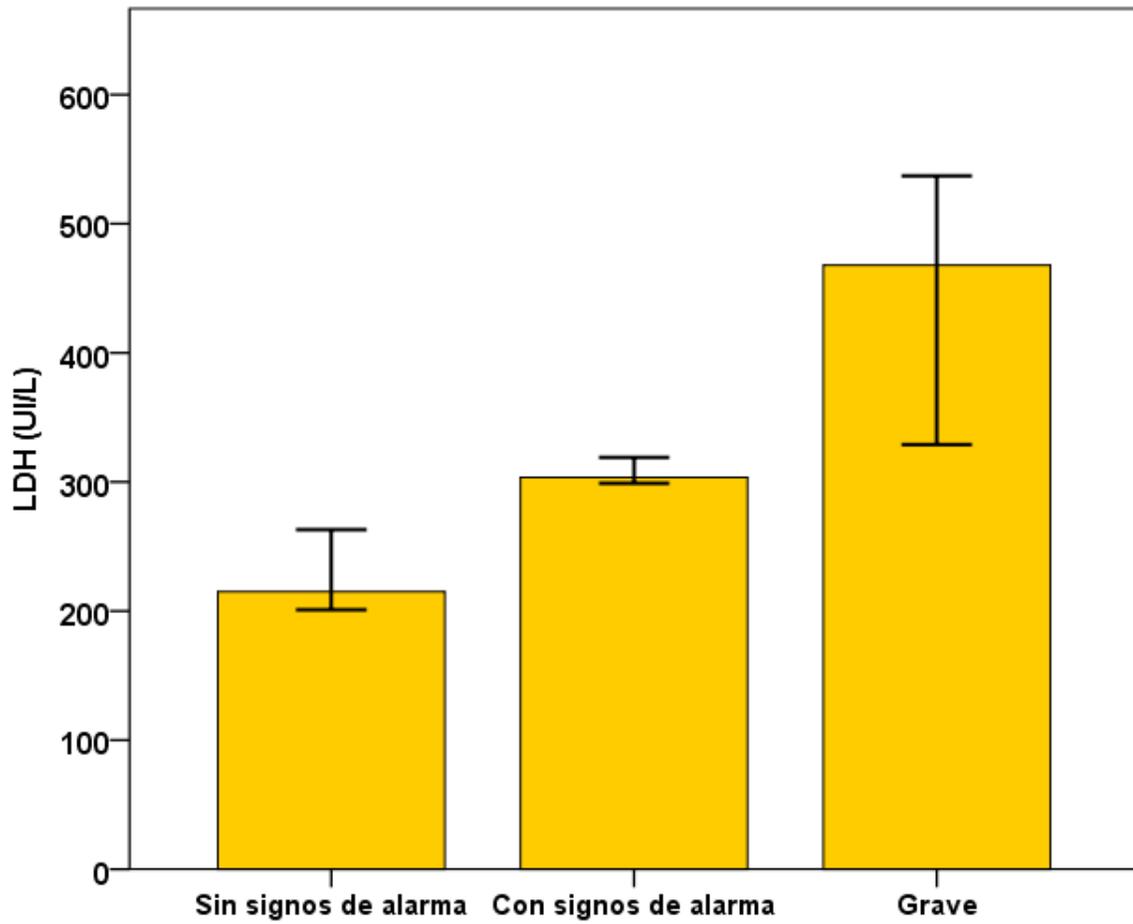
**Gráfico 3.**

**Concentración de albúmina según grupos.**



**Gráfico 4.**

**Concentración de LDH según grupos.**



**Gráfico 5.**

**Síntomas en pacientes con dengue.**

