

Instituto de Medicina Tropical

“Pedro Kourí”



Tesis para optar por el título de Máster en Infectología y
Enfermedades Tropicales

***Caracterización de pacientes hospitalizados con diagnóstico de
dengue con signos de alarma y dengue grave IPK, 2022.***

Autora:

- Dra. Isbbel Planells Ortiz. Especialista de primer grado en Medicina Interna.

Tutores:

- DrC. Daniel González Rubio. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Investigador Auxiliar.
- MsC. Osvaldo Enrique Castro Peraza. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

Asesora:

- MsC. Alina Martínez Rodríguez. Máster en Epidemiología. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar.

La Habana, 2024

Dedicada a la mujer de mi vida... a mamá.

Agradecimientos:

Dijo el Apóstol José Martí: *“La gratitud, como ciertas flores, no se da en la altura y mejor reverdece en la tierra buena de los humildes.”*

En primer lugar, quiero agradecer a mi papá, quien me han apoyado en mis estudios desde que tengo uso de razón y que ha sido siempre para mí un amigo y un compañero excepcional.

En segundo lugar, gracias a mis tutores, el Dr. Daniel González Rubio y el Dr. Osvaldo Castro Peraza, de quienes aprendí todo lo que sé sobre este tema y quienes han sido mis guías desde estudiante de sexto año de Medicina, y 7 años más tarde de la Maestría en Infectología y Enfermedades Tropicales. Gracias por tenerme paciencia y haberme sabido llevar por el buen camino.

Le debo GRACIAS INFINITAS a la MsC. Alina Martínez Rodríguez, quien fue la columna vertebral de esta tesis, de quien aprendí mucho y me queda aún más por aprender.

Muchas gracias a mi profesor y amigo, el Dr. Jorge Pérez Ávila, por darme la oportunidad de conocer su grandeza y sabiduría y por estar siempre pendiente de todo lo que acontece en mi vida personal y profesional.

Gracias a todos mis compañeros de trabajo, médicos y enfermeras de la Sala B que me han apoyado desde el primer día, en especial a la Lic. Iliana Santisteban Chibás y a Eliany Domínguez Díaz quienes han sido conmigo como madres, siempre pendientes a todo.

Y no me va a alcanzar la vida para agradecerle a mi madre, la señora Odalys Ortiz Romero, mujer valiente y guerrera como ninguna, y el motor impulsor de cada logro que he tenido en la vida. Mi fan número uno, mi jueza, mi mejor amiga, mi ejemplo a seguir, esa que me ama como nadie y que gracias a su exigencia he llegado hasta aquí, y seguiré...

Listado de abreviaturas:

COVID-19	Coronavirus Disease 19
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2
DENV	Dengue virus
SE	Semana epidemiológica
OPS/PAHO	Organización Panamericana de la Salud/Pan American Health Organization
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud/World Health Organization
FD	Fiebre de Dengue
FHD	Fiebre Hemorrágica de Dengue
SCD	Síndrome de Shock por Dengue
DH	Dengue hemorrágico
PCR-TR	Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real
CDC	Control Diseases Center (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades)
IPK	Instituto “Pedro Kourí”
ARN	Ácido ribonucleico
sfARN	Subgenoma flaviviral de ARN
NS	proteína No Estructural
IL	Interleucina
TGF	Factor de crecimiento tumoral
IFN	Interferón
TNF	Factor de necrosis tumoral
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
MIP-1 β	Proteína inflamatoria de macrófagos 1 β
ADE	Antibody dependent enhancement (potenciación anticuerpo dependiente)
AST/TGO	Aspartato transferasa/ Transaminasa glutámico-oxalacética
ALT/TGP	Alanino transferasa/Transaminasa glutámico-pirúvica
NAFLD	Nonalcoholic fat liver disease (hígado graso no alcohólico)
TLR4	Toll like receptor 4 (receptor tipo Toll 4)

AMPK	Adenosina Monofosfato-Proteínquinasa
eNOS	Endothelial nitric oxide synthetase (sintetasa endotelial de óxido nítrico)
ROS	Reactive oxygen species (especies reactivas de oxígeno)
NK	Natural killer
EPCs	Endothelial Progenitor Cells (células progenitoras endoteliales)
Th	T hepler (T colaboradoras)
DVPS	Dengue vascular permeability síndrome (Síndrome de Permeabilidad Vascular por Dengue)
LCR	Líquido cefalorraquídeo
EDS	Expanded Dengue Syndrome (Síndrome de Dengue Expandido)
IgM	Inmunoglobulina M
IgG	Inmunoglobulina G
ELISA	Enzyme-Linked InmunoSorbent Assay (Enzimoinmunoanálisis de Absorción.
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
DSSA	Dengue sin signos de alarma
DCSA	Dengue con signos de alarma
DG	Dengue grave
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (Grupo Consultivo Estratégico de Expertos en Inmunización)

Índice

Introducción.....	1
Situación en Las Américas.....	2
Dengue en Cuba.....	4
Justificación del problema.....	6
<i>Pregunta científica</i>	7
Objetivos	8
General	8
Específicos.....	8
Marco Teórico.....	9
El virus	9
El vector	10
Inmunopatogenia	12
Factores de riesgo	15
Manifestaciones clínicas	17
Clasificación	21
Dengue y COVID-19	23
Diagnóstico	25
Tratamiento	25
Grupos de intervención	26
Prevención	28
Vacunas	30
Material y Métodos	33
Diseño del estudio, tipo de estudio y su relación temporal	33
Análisis estadístico y presentación de los resultados	33
Criterios de inclusión.....	33
Criterios de exclusión.....	33
Consideraciones éticas	33
Limitaciones	34
Operacionalización de las variables.....	34
Resultados	42
Definición de casos	42
Variables sociodemográficas	43

Comorbilidades	44
Manifestaciones clínicas	46
Dengue con signos de alarma	49
Dengue grave	54
Análisis y discusión de los resultados	55
Variables sociodemográficas y comorbilidades	55
Manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y ultrasonográficos	57
Signos de alarma	60
Dengue grave	62
Conclusiones.....	64
Recomendaciones.....	65
Referencias bibliográficas.....	66
Anexos	77

Resumen:

A partir de mayo de 2022 se observaron elevados niveles de infestación de *Aedes aegypti* que conllevó a un incremento en los casos sospechosos y confirmados de la enfermedad. Se realizó un estudio transversal sobre las características clínicas y de laboratorio de los pacientes hospitalizados en el Centro Hospitalario Universitario del Instituto Pedro Kourí con diagnóstico de dengue con signos de alarma y dengue grave, entre mayo – agosto 2022. Se estudiaron 102 pacientes, Fue más frecuente el sexo femenino (63,7%), el color de la piel blanco (86,3%) y la edad promedio fue de 49 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (93,1%), cefalea (87,3%) y astenia (83,3%). Los signos de alarma más frecuentes fueron la lipotimia (29,4%), el sangrado de mucosas (23,5%) y el dolor abdominal (18,6%). Los hallazgos hematológicos más frecuentes fueron la trombocitopenia (83,3%) y la leucopenia (64,7%). El aumento del hematocrito fue ocasional, solo encontrado en el 5,9% de los casos. En el ultrasonido abdominal se encontró hepatomegalia (33,3%), edema de la pared vesicular (28,4%), derrame pleural (15,7%), derrame pericárdico (5,9%) y ascitis (3,9%). En la serie de casos solo 5 tuvieron dengue grave, todos por choque, uno de ellos además tuvo manifestaciones clínicas de daño a otros órganos (miocarditis).

Palabras clave: Dengue, signos de alarma, Dengue grave.

Abstract:

From May 2022, an increase in Dengue transmission was observed in our country, preceded by high levels of *Aedes aegypti* infestation. This event led to an increase of suspicious and confirmed cases of the disease. A transversal study was made about clinical and lab findings in patients admitted in IPK hospital with diagnosis of Warning Signs Dengue and Severe Dengue, in the period May – August 2022. It was taken a sample of 102 patients. Female were more frequent (63,7%), as white color of the skin (86,3%) and average age was 49 years old. The most frequent clinical manifestations were fever (93,1%), headache (87,3%) and asthenia (83,3%). Most frequent warning signs were lipothymy (29,4%), mucosal bleeding (23,5%) and abdominal pain (18,6%). Most frequent lab findings were low platelet count (83,3%), leucopenia (64,7%) and increase hematocrit was seldom, only found in 5,9% of cases. On Abdominal Ultrasound we found hepatomegaly (33,3%), gallbladder wall edema (28,4%), pleural effusion (15,7%), pericardial effusion (5,9%) and ascites (3,9%). Only 5 cases had Severe Dengue. Four of them were classified as Dengue Shock Syndrome, and the other one despite of shock, had organ failure manifestations (myocarditis).

Key words: Dengue, Warning signs, Severe Dengue

Introducción

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos del género *Aedes* y encontrada en más de 120 países del mundo.⁽¹⁾ Un estudio del 2016 estimó que ocurren alrededor de 60 millones de casos de dengue alrededor del mundo cada año (las estadísticas plantean que los casos asintomáticos son al menos 6 veces más frecuentes), resultando en 10.000 muertes.⁽²⁾ El número de muertes confirmadas se ha incrementado desde 960 en 2000 hasta 4.032 en 2015. Las muertes atribuibles a dengue se han incrementado hasta 36.055 en 2019. En esta situación de prevalencia de la epidemia de dengue, la pandemia de COVID-19, causada por SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2), colapsó los sistemas de salud de la mayoría de los países por dos años y medio, con más de 550 millones de casos reportados y las muertes alcanzaron 6,3 millones.⁽³⁾

El dengue es una enfermedad dinámica que puede evolucionar a formas graves en el momento de caída de la fiebre, y que requiere entrenamiento del personal de salud para el reconocimiento de los signos de alarma, la hidratación y control hemodinámico en su fase crítica.⁽⁴⁾

El agente causal es el virus dengue (VDEN), que posee cuatro serotipos (VDEN 1, 2, 3 y 4), todos capaces de provocar la enfermedad. Los cuatro serotipos circulan en las zonas endémicas e incluso hay regiones donde aparecen varios de ellos simultáneamente.⁽⁵⁾ El dengue tiene un comportamiento estacionario y con brotes cíclicos cada 3 a 5 años en la mayor parte de los países de América.⁽⁶⁾

El dengue fue la segunda enfermedad tropical más prevalente en 1998 después de la malaria, con 100 millones de casos reportados. Anualmente, se contabilizaban 500.000 casos de dengue para una mortalidad de 1:20. Además, el patrón de infección por dengue desde 1780 hasta 1940 se caracterizó por eventos esporádicos, pero con brotes significativos. No obstante, esta infección se convirtió en endémica en este tiempo en varias regiones tropicales. Por otra parte, los casos declinaron en los años 2020 – 2022, debido a la pandemia de COVID-19 y la baja tasas de incidencia reportada.⁽⁷⁾ En la actualidad, el dengue es la dolencia de

transmisión vectorial de mayor importancia para la salud pública, superando a la malaria.⁽⁸⁾

Situación en Las Américas

En la región de las Américas, entre las semanas epidemiológicas 1 y 52 del año 2022, se notificaron un total de 3.125.367 casos de enfermedad por arbovirus. De estos, 2.811.433 (90,0 %) fueron casos de dengue.⁽⁹⁾ El año 2019 es el año con el mayor número de casos de Dengue registrados desde que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) comenzó a recopilar datos de casos de dengue en 1980. El pico de casos en el 2019 se observó en la semana epidemiológica 14. El año 2022 inició con una transmisión intensa de dengue, alcanzando su punto máximo en la semana epidemiológica 18, cuando la mayoría de los países comenzaron a imponer medidas de distanciamiento social y encierro debido a la COVID-19 y en la transmisión del dengue se observó una importante disminución. La tasa de crecimiento de la curva para 2021 (Gráfico 1) fue del 165%, entre la SE 1 hasta el pico de la SE 14, mientras que la tasa de crecimiento de la curva en el 2022 fue de 482%, entre la SE 1 hasta el pico de la SE 18.⁽⁹⁾

Según un informe de la OPS, durante el año 2022 se observó un aumento significativo en el número de casos y muertes por dengue en la región de las Américas en comparación con los años anteriores. Este comportamiento se mantuvo en las primeras semanas de 2023. Los cuatro países con mayor incidencia acumulada fueron Bolivia (552,78 casos por 100.000 habitantes), Nicaragua (260,30), Belice (145,58) y Brasil (166,8). Estos países aumentaron su incidencia acumulada comparada con el mismo período del 2022. ⁽¹⁰⁾

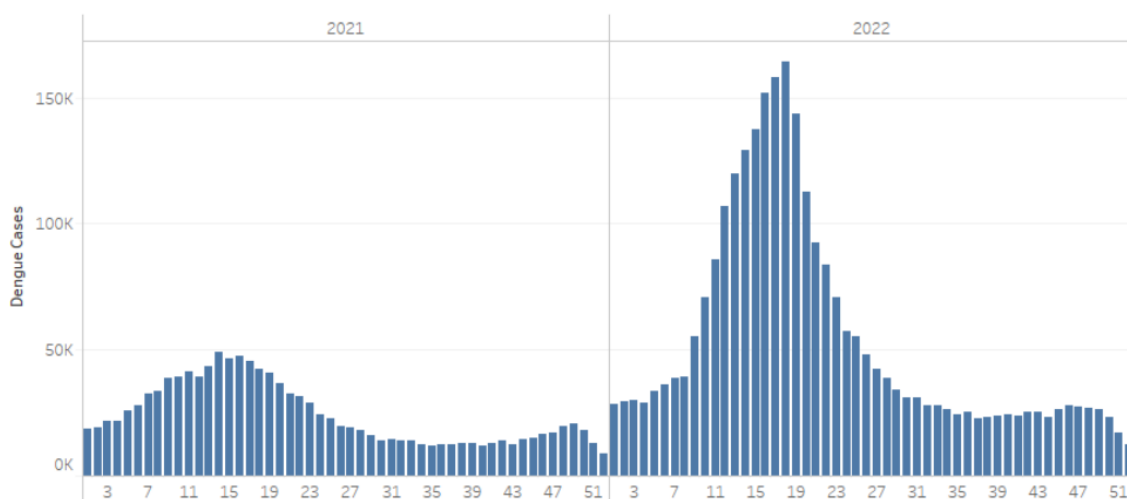


Gráfico 1. Distribución de casos regionales de dengue por semana epidemiológica en las Américas, 2021-2022.

Fuente: OPS. Actualización epidemiológica semanal para dengue, chikungunya y zika en 2022. OPS Arbo Boletín. 2022. Available from: <https://www.paho.org/plisa>.

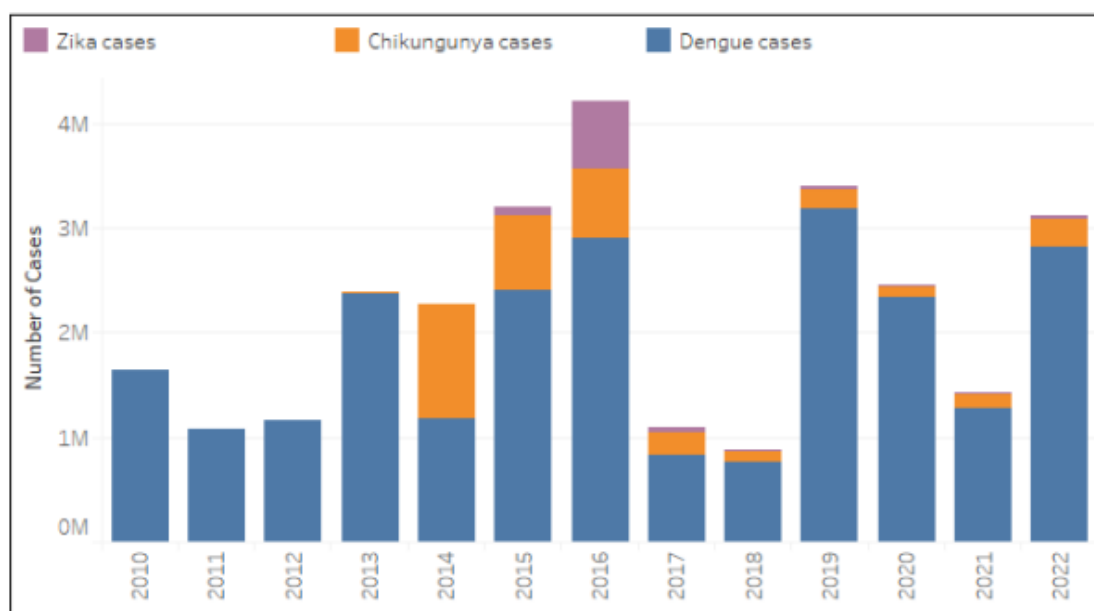


Gráfico 2. Distribución de casos notificados de Dengue, Chikungunya y Zika por año. Región de las Américas. 2010-2022.

Fuente: OPS. Actualización epidemiológica semanal para dengue, chikungunya y zika en 2022. OPS Arbo Boletín. 2022. Available from: <https://www.paho.org/plisa>.

Dengue en Cuba

En Cuba se ha documentado esta enfermedad desde 1828. El Dr. Carlos Juan Finlay Barrés (Camagüey, 1833 - La Habana, 1915) descubrió en 1881 que el mosquito *Aedes aegypti* era el agente transmisor de la fiebre amarilla, y años más tarde se reconocería también, como el vector causante de la infección por el virus del dengue. En la literatura científica, así como en el argot popular, el dengue en Cuba ha recibido diversos nombres, entre ellos: cadete, fiebre exantemo-reumática, calentura roja, fiebre amarilla de los naturales y aclimatados, y petimetre.⁽¹¹⁾

En 1945, se notificó un brote en La Habana no reportándose de nuevo la enfermedad clínica hasta el año 1977 cuando se produce una epidemia de fiebre de dengue (FD), según la Clasificación de la enfermedad de la Organización Mundial de la Salud, 1997⁽¹²⁾ causada por el virus VDEN-1 durante la cual se documentó casi medio millón de enfermos de todo el país. Estudios seroepidemiológicos realizados antes (1975) y después (1978) de esta epidemia, mostraron que de una cifra de 2,6% personas inmunes al dengue en 1975, se pasó a una cifra de 44,46% lo que evidenció la elevada circulación de este virus en los años 1977 y 1978.⁽¹³⁾

En 1981 se produjo una epidemia severa de dengue (que aparece descrita como dengue hemorrágico o Fiebre Hemorrágica de Dengue (FHD) /Síndrome de Choque por Dengue (SCD), según la Clasificación OMS 1997⁽¹²⁾ causada por VDEN-2. Se reportaron 344.203 casos de los cuales 10.312 fueron considerados como FHD/SCD con 158 fallecidos (101 eran niños). La infección secundaria constituyó el factor de riesgo más notable, así, la mayor parte de los casos graves fueron observados en niños pequeños que previamente habían sido infectados con VDEN-1. La cepa causante de la epidemia fue clasificada años más tarde dentro del genotipo asiático. Dicha cepa presentaba gran similitud con las cepas viejas que circularon en los años cuarenta en Asia. Este genotipo incluye la cepa prototipo de VDEN-2 conocida como Nueva Guinea C.⁽¹⁴⁾

Tras la epidemia de 1981, en Cuba se detectaron algunos casos importados cada año, pero durante muchos años no se notificó ningún caso de transmisión autóctona del dengue hasta enero de 1997, momento en que la provincia Santiago de Cuba

fue afectada por una epidemia en la que se registraron 17.114 casos clínicos de dengue, de los cuales 205 fueron de dengue hemorrágico y 12 fallecieron.⁽¹⁵⁾

Ante la inminencia de transmisión, en enero de 1997 se establece un sistema de vigilancia activa de síndromes febriles inespecíficos, con confirmación de laboratorio (determinación de anticuerpos IgM), que permitió identificar el primer caso de dengue el 29 de enero de ese año. A partir de este caso, se identificaron ocho más relacionados con el mismo foco y se demostró que el caso primario se había manifestado clínicamente el 4 de enero, lo cual indicó que la infección debió ocurrir a finales de diciembre de 1996. Entre las SE 4 y 6, se confirmaron 35 casos de dengue, todos localizados en la misma área de salud “30 de noviembre”, del municipio Santiago de Cuba. A pesar de las acciones de lucha antivectorial, para la semana epidemiológica 18, la mayoría de las restantes áreas de salud del municipio notificaban casos de dengue. El agente etiológico de la epidemia fue VDEN-2 genotipo americano-asiático, identificado mediante métodos virológicos y moleculares, tanto en muestras de suero de pacientes de FD y FHD como en las vísceras de los fallecidos.⁽¹⁶⁾

En 2001-2002 se reporta una nueva epidemia de DH, causada por VDEN-3, que afectó principalmente la Ciudad de La Habana (división político-administrativa anterior al 2010). Esta epidemia que comenzó en junio de 2001, fue precedida por un pequeño brote por VDEN-3 y VDEN-4 en cuatro áreas de salud de los municipios Boyeros, Playa y La Lisa a finales del 2000. En 2005, se produjeron tres brotes pequeños de VDEN-3 y VDEN-4 en dos provincias del país (Ciudad de La Habana y Camagüey) los que fueron controlados rápidamente y en 2006 se produce una epidemia por VDEN-3 y 4 que afectó a 12 provincias, con circulación en cinco de ellas de ambos serotipos y con casos de DH (todos en adultos). La epidemia fue controlada a principios de 2007. En el período de 2007 a 2017, se han registrado pequeños brotes de dengue en diferentes provincias que han sido controlados con circulación de varios serotipos virales.⁽¹⁷⁾

Al cierre de la SE 37 del año 2022 las provincias con mayor tasa de incidencia de casos sospechosos de dengue en el país fueron Santiago de Cuba, La Habana,

Guantánamo, Las Tunas, Matanzas y Mayabeque, así como el municipio especial Isla de la Juventud.⁽¹⁸⁾

Justificación del problema

A partir de mayo de 2022 se observó un incremento en la transmisión de Dengue en el país precedido por elevados niveles de infestación de *Aedes aegypti* que conllevó a un incremento en los casos sospechosos y confirmados de la enfermedad. Se observó, además, un incremento de los adultos con signos de alarma y de casos de dengue grave, por encima de lo observado en años precedentes.

En ese período circularon los cuatro serotipos en el país, predominando VDEN-3 cuyo último reporte de circulación en el territorio nacional fue en 2015. Particularmente en La Habana, se detectaron los serotipos VDEN-1, 2 y 3. Como antecedentes, en el país se ha reportado la circulación de los serotipos 2, 3 y 4 en diferentes momentos en el período 2006 a 2022. El serotipo 1 se reportó en 1977-1978 y su reintroducción se confirmó en 2020. El virus zika circuló en 2017 y 2018 y SARS-CoV-2 a partir de marzo de 2020.

Producto a la circulación del nuevo linaje American II del genotipo de VDEN-3 en la región de las Américas, reportado en países como Costa Rica y Estados Unidos de América, así como la confirmación de este linaje en la muestra clínica de un colaborador cubano en Níger confirmado en agosto de 2022 al arribar a dicho país se realizó un estudio retrospectivo de muestras confirmadas de PCR-TR (reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real) en nuestro país en el año 2022, para ello se emplearon secuencias del gen que codifica la proteína de envoltura del virus obtenidas mediante secuenciación de Sanger usando el protocolo de secuenciación del Vigenda del CDC y se alinearon con secuencias del nuevo linaje obtenidas del GenBank, confirmando la circulación de esta variante en el Cuba.

Considerando el cambio en la situación epidemiológica en el país, el elevado número de pacientes adultos con signos de alarma y dengue grave, nos propusimos

caracterizar clínicamente un grupo de pacientes hospitalizados en el Centro Hospitalario del IPK en el período de mayo a agosto de 2022.

Pregunta científica

¿Qué características clínicas presentaron los pacientes hospitalizados con diagnóstico de dengue con signos de alarma y dengue grave en el hospital IPK en el período mayo – agosto de 2022?

Para dar respuesta a la pregunta de investigación trazamos los siguientes objetivos:

Objetivos

General

- Caracterizar el cuadro clínico y hallazgos de laboratorio de los pacientes ingresados con diagnóstico de dengue con signos de alarma y dengue grave en el Hospital IPK en el período mayo – agosto de 2022.

Específicos

1. Caracterizar los pacientes según variables sociodemográficas y presencia de comorbilidades.
2. Describir las principales manifestaciones clínicas, hallazgos ultrasonográficos y parámetros de laboratorio.
3. Identificar los signos de alarma más frecuentes.
4. Caracterizar los casos con diagnóstico de dengue grave.

Marco Teórico

El virus

Los virus dengue (VDEN) son virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple de la familia *Flaviviridae* y el genio *Flavivirus*. Son pequeños (50 nm en diámetro), envueltos, esféricos e icosaédricos. El genoma ARN, de aproximadamente 11 kb, está constituido por tres genes identificados para proteínas estructurales, nombrados core, membrana y envoltura (VDEN-1 a VDEN-4), y siete genes para proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B and NS5), que participan en la replicación viral y la maduración. Dentro de estos serotipos, existen varios genotipos con diversos niveles de patogenicidad.^(19, 20)

Con respecto a la infección y replicación de VDEN, hay muchos receptores celulares de mamíferos que median la unión y entrada de VDEN como DC-SIGN/L-SIGN, heparán sulfato, receptor de manosa, HSP70/HSP90, receptor de laminina, receptor de dopamina, etc. En la fase precoz de la replicación de VDEN, las partículas virales pudieran adjuntarse a los receptores y entrar a la célula vía endocitosis mediada por claritina. El virus emerge con la membrana endosómica una vez alcanzada en interior de la célula y luego es liberado en el citoplasma. El genoma viral es replicado luego de la traslación del ARN viral a un simple polipéptido, el cual es dividido en 10 proteínas. Cuando las proteínas estructurales y el ARN sintetizado *de novo* protruyen del retículo endoplásmico, el ensamblaje viral se produce en su superficie. El complejo de Golgi es el lugar donde se maduran las partículas virales y toman su forma infectiva. En este punto, los virus completamente desarrollados son expulsados de la célula y liberados para infectar otras.^(21, 22)

Las mutaciones surgidas en VDEN durante las epidemias están correlacionadas con un incremento de la severidad de la enfermedad, implicando factores virales en dengue grave. Recientemente, mutaciones en las 3'UTR (untranslated regions) mostraron ser resultado de la incrementada acumulación de sfARN (*subgenomicflaviviral RNA*) comparada con la longitud genómica del ARN, lo cual le confiere aptitud epidemiológica al virus mediante la supresión de la respuesta del

huésped tipo1 – IFN. Esas mutaciones fueron asociadas con el clado de VDENV que causó más enfermedad grave en 1994 en la epidemia de Puerto Rico. Una sustitución conservadora de aminoácidos de treonina a la posición de serina 164 (T164S) en la proteína NS1 de dengue virus se asocia con enfermedad severa de la epidemia cubana de 1997 y subsecuentemente es detectada en epidemias severas de VDENV-2 en las Américas.⁽²³⁾

Los cuatro serotipos de VDENV pueden coexistir en áreas tropicales y subtropicales y son comunes en ambientes urbanos y periurbanos. Aunque los primates no – humanos pueden tener el virus en algunas partes del Oeste de África y el Sureste asiático, los humanos son el reservorio principal de VDENV. Después que el mosquito pica a una persona infectada, el virus se multiplica y se propaga a otras personas cuando los humanos están en fase virémica. El período de incubación extrínseco es el tiempo entre el que el mosquito ingiere sangre infectada y se convierte en un portador. El mosquito no puede transmitir el virus a través de la picada hasta que este período pase.⁽²⁰⁾

El vector

Se trata de artrópodos de clase *Insecta*, orden *Diptera*, familia *Culicidae* y subfamilia *Culicinae*, género *Aedes*.⁽²⁴⁾ El hábitat de *Aedes (Ae.) aegypti* se ha visto asociado más frecuentemente al entorno humano ya que se ha adaptado a la cría en contenedores artificiales situados tanto dentro como fuera de las casas. *Ae. albopictus* tiene preferencia por contenedores de agua naturales, como pueden ser los agujeros de los troncos de árbol, bromeliáceas, plantas de bambú, y puede encontrarse además en contenedores artificiales, como los utilizados por *Ae. aegypti*.⁽²⁵⁾

La distribución actual de *Ae. aegypti* está más restringida a los trópicos y subtrópicos y los escenarios futuros sugieren un moderado cambio latitudinal en su potencial ecológico debido a que sus huevos no toleran temperaturas invernales. No obstante, es notable que *Ae. aegypti* suele estar presente alrededor de la cuenca del Mediterráneo y fue reportado tan al norte como en Brest en Francia y Odessa en Ucrania después de la Segunda Guerra Mundial.⁽²⁶⁾

Ae. aegypti es un mosquito de tamaño pequeño, negro y blanco, altamente adaptado a las condiciones urbanas. Tiene un comportamiento endofílico, o sea, vive en el interior de las casas, donde la hembra deposita sus huevos en recipientes artificiales que acumulan agua limpia. Tiene el hábito de interrumpir la succión de sangre varias veces, pudiendo picar a varias personas en un corto período de tiempo. Eso explica como varias personas pueden contraer dengue en el mismo domicilio, con un mismo período de incubación. *Ae. aegypti* tiene un comportamiento diurno y prefiere alimentarse las primeras horas de la mañana, aunque puede picar en cualquier momento del día.⁽⁸⁾ Cuenta con dos subespecies: *Aedes aegypti formosus* y *Aedes aegypti aegypti*.⁽²⁷⁾

Ae. aegypti y *Ae. albopictus*, los dos vectores principales de dengue están presentes en Europa. En contraste con *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* ya está prevalente en Europa. En el Sur de Europa, exactamente en Italia, sur de Francia, este de España y en la costa este del mar Adriático, el mosquito se establece y se está expandiendo gradualmente hacia las latitudes nortes de Europa. Para agosto de 2023, *Ae. aegypti* no estaba expandido significativamente en Europa, aunque los datos son incompletos y solo estuvieron documentados en Europa Oriental y Central. La razón para la distribución desigual es que, a diferencia de *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* es capaz de asentarse en zonas más templadas, puede tolerar temperaturas invernales y los huevos pueden sobrevivir temperaturas por encima de los -10°C.⁽²⁸⁾

El “Tigre asiático”, *Ae. albopictus*, se originó en los bosques del sureste de Asia, donde oviposiciona en los agujeros de árboles y otros reservorios naturales. En años recientes, se ha convertido en invasor en algunas áreas de África, Europa y las Américas.⁽²⁹⁾ Como en *Ae. aegypti*, la ruta principal para su invasión es el comercio de neumáticos.⁽³⁰⁾

Aun cuando los climas más cálidos son más propensos a la proliferación de mosquitos, su relación estrecha con humanos, sumado a su capacidad de proliferar en ambientes urbanos es una causa más poderosa que el clima en sí. Hay muchos ejemplos del incremento de enfermedades transmitidas por mosquitos, el más representativo el caso de dengue, la arbovirosis más prevalente el mundo. Estimaciones actuales plantean que 390 millones de personas en el mundo pueden

haber sido infectadas por VDEN en 2018, y este cuadro se espera que se incremente en la posterioridad. Además, reportes de brotes in áreas previamente no endémicas comienzan a ser más comunes.⁽³⁰⁾

Las enfermedades transmitidas por artrópodos son particularmente sensibles a los cambios climáticos, por varias razones. Los artrópodos son ectotérmicos, con su temperatura interna regulada por las condiciones ambientales externas. Su estado de desarrollo larvario generalmente requiere la presencia de agua o condiciones especiales de humedad. La tasa de la picadura del vector tiende a incrementarse con la temperatura hasta un umbral superior, luego del cual desciende. El desarrollo y la replicación de los patógenos transmitidos por vectores (período de incubación) también ocurre más rápido en altas temperaturas. Además, la supervivencia y desarrollo del vector se afecta significativamente por las condiciones de temperatura. Los parámetros entomológicos afectados por las lluvias y la temperatura pueden ser resumidos usando la tasa máxima de reproducción diaria: la capacidad vectorial.⁽²⁶⁾

Aunque la picadura de mosquito es su principal fuente de transmisión, la infección a través de transfusiones de sangre ha sido establecida recientemente como una vía alternativa de infección para estos virus, sobre todo en zonas de alta endemicidad. Los factores clave que soportan esta posibilidad son la alta tasa de infección subclínica y la alta carga viral detectada en donantes infectados. Desde el año 2009 la Asociación para el Avance de Sangre y Bioterapia ha enlistado agentes infecciosos emergentes y los ha clasificado en base a su riesgo potencial para la seguridad sanguínea.⁽³¹⁾

Inmunopatogenia

La patogenia de la severidad en dengue es compleja y pobremente entendida, pero se piensa que involucra a una respuesta inmune exagerada al virus, conllevando a una tormenta de citoquinas. La liberación excesiva de enzimas proinflamatorias puede contribuir a aumentar la permeabilidad vascular, de ahí que contribuya con la severidad de la enfermedad. Este aumento de la permeabilidad vascular puede causar escape de plasma y otras complicaciones como el choque, las hemorragias

y los fallos de órganos. Los estudios han mostrado que además de las citoquinas proinflamatorias, también existe un incremento de las citoquinas antiinflamatorias como la interleucina – 10 (IL-10) y Factor de crecimiento transformante β (TGF- β).⁽³²⁾

La infección con un solo serotipo de dengue puede producir células T CD4+ de memoria con reacción cruzada a otros serotipos. Por otra parte, las células T CD8+ tienen una inherente actividad citotóxica dirigida específicamente hacia el virus dengue. Los linfocitos T CD4+ generan numerosas citoquinas que incluyen interferón (IFN γ), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y linfoquinas.⁽³³⁾ Además, los monocitos infectados pueden generar citoquinas/quimiocinas como el TNF (factor de necrosis tumoral) y la IL-1, de los cuales se conoce que activan las células endoteliales vasculares y causan escape de plasma.⁽⁷⁾

Bhatt, P. y colaboradores identificaron la participación de nueve citoquinas 3 días después del inicio de los síntomas, cuya desregulación puede ser utilizada como marcador predictivo de dengue severo. Notablemente, los niveles de IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocíticas y macrófagos) estuvieron marcadamente desreguladas en pacientes con dengue severo en el día tres de evolución de la fiebre comparado con otros grupos donde un descenso de MIP-1 β (proteína inflamatoria de macrófagos) e IL-12, sugiriendo que un panel de estas citoquinas puede ayudar en la predicción de la severidad del dengue. Los niveles elevados de IL-6, IL-8 y GM-CSF pueden ayudar a activar y a reclutar células del sistema inmune, promover inflamación y facilitar el aclaramiento de VDENV. Mientras, la IL-10 puede contribuir a la supresión del sistema inmune, llevando a una inadecuada respuesta antiviral y una reacción inflamatoria incontrolada, lo que contribuye al desarrollo de dengue severo.⁽³²⁾

Estudios previos reportan que la respuesta cruzada de anticuerpos exacerba la infección por dengue en humanos y la amplificación dependiente de anticuerpos (antibody dependent enhancement; ADE) ha sido propuesto como el mecanismo subyacente más precoz del dengue grave. Así mismo, estudios recientes han reportado que la respuesta de anticuerpos en humanos después de la infección por

VDEN tuvo alta respuesta cruzada con virus zika y fue capaz de producir ADE de la infección por zika.⁽³⁴⁾

La infección por un serotipo de dengue induce protección de por vida contra la infección sintomática con ese serotipo específico (inmunidad homotípica) e induce protección cruzada a otros serotipos por algunos meses a años. Los niños mayores y adultos que experimentan su segunda infección por VDEN están en mayor riesgo de enfermedad a causa de ADE. Los anticuerpos heterotípicos son inefectivos para neutralizar los viriones, pero aún se unen a ellos, facilitando su unión a receptores Fcγ de los monocitos circulantes, resultando en una viremia más alta que en la infección primaria.⁽³⁵⁾ La fuga de plasma se cree que está mediada por los altos niveles de la proteína no estructural 1 de VDEN (NS1), una proteína clave en la replicación viral y la patogénesis, que daña los glicocálices endoteliales y rompe las uniones endoteliales.⁽³⁶⁾

Grados variables de necrosis hepática, congestión, esteatosis difusa micro y macrovacuolar, hiperplasia de las células de Kupffer y hemofagocitosis se han informado en estudios postmortem de pacientes fallecidos por dengue, y la infección diseminada de hepatocitos ha sido reportada. Aunque el mecanismo exacto de daño a las células hepáticas no está completamente descrito, el daño directo al hígado, la pobre perfusión del órgano y el daño inmunomediado pudieran tener participación.⁽³⁷⁾ El estrés oxidativo debido a disfunción mitocondrial es conocido como un importante factor contribuyente a la enfermedad por hígado graso no alcohólico (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). El estrés oxidativo que resulta de la producción de especies reactivas de oxígeno que se observa en la infección por dengue se asocia a enfermedad severa. El complejo proteasa NS2B3 modula la vía regulatoria del factor eritroide nuclear 2-relacionado al factor 2 (NRF2), conllevando a incrementar el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis celular, lo que pudiera conducir a los hallazgos patológicos observados en el hígado.⁽³⁸⁾

La patogenicidad y la severidad de las manifestaciones clínicas producidas por los arbovirus parecen involucrar mecanismos de regulación epigenéticos, presentes en la interfase hospedero-patógeno. Un ejemplo es iARN (ARN de interferencia) como mecanismo del hospedero actuando como respuesta inmune contra moléculas

exógenas, incluidos los virus. En respuesta, los virus son capaces de neutralizar las células de defensa del huésped produciendo factores conocidos como supresores de iARN.⁽³⁹⁾

Los cambios epigenéticos pueden estar desencadenados por varios factores extrínsecos y son relevantes para la homeostasis del huésped y las funciones corporales, incluida el control de las enfermedades, las cuales pueden provocar firmas moleculares específicas. De ahí que, la evaluación de cambios epigenéticos producidos por infecciones por arbovirus específicos y conectados a la activación del sistema inmune pueda proveer un acercamiento a los mecanismos fisiopatológicos previniendo el curso y la severidad de las arbovirosis.⁽³⁹⁾

La lipoproteína NS1 secretada (sNS1) interactúa directamente con las células endoteliales o receptores tipo Toll 4 (TLR4) de las células humanas derivadas de la línea mieloide para activar el sistema del complemento, el cual puede incidir directamente en la vasculopatía y fuga de plasma.⁽²³⁾

Factores de riesgo

El riesgo de dengue grave impresiona ser multifactorial e incluye factores de susceptibilidad genética del huésped, así como infección secundaria con un serotipo de dengue heterólogo a la infección primaria de dengue. Más recientemente, los factores virales también han mostrado su influencia en la transmisión y severidad de la infección en las poblaciones endémicas. Estos factores suprimen de forma efectiva la respuesta antiviral tanto del humano como del vector. No obstante, las determinantes moleculares virales y sus contribuciones a estos mecanismos a la epidemiología y la severidad permanecen pobremente comprendidos.⁽²³⁾

La virulencia del agente etiológico es otro elemento que puede influir en la forma de presentación de la enfermedad. El serotipo circulante o sus variantes genéticas se han asociado a diferentes grados de severidad. Otro elemento importante se refiere a los serotipos que intervienen en la secuencia de la infección secundaria, describiéndose como más severas las secuencias VDEN1-VDEN2 y VDEN1-VDEN3.⁽⁵⁾

Los pacientes obesos son más propensos a desarrollar dengue grave que los pacientes normopesos. Existen cuatro mecanismos por los cuales la obesidad puede influir en la infección por dengue:

- 1) la obesidad puede causar una hiporregulación de AMP-Proteínquinasa (AMPK) y así la acumulación de lípidos en el retículo endoplásmico que favorecen la replicación viral;
- 2) un incremento en la producción de adipocinas puede llevar a la inflamación crónica, causando elevación de la proteína C reactiva y un desbalance de las citosinas pro- y anti-inflamatorias. Esto exacerba la fuga de plasma a través de la disfunción endotelial y plaquetaria.
- 3) las adipocinas disparan la hiporregulación de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), y así se acumula la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS), lo que conlleva al daño de los glicocálices endoteliales.
- 4) el efecto inmunomodulador de la obesidad en sí atenúa la respuesta de las células natural killers (NK cells), las células B y las células T a la infección, impulsando la inclinación hacia una respuesta más potente de citoquinas pro-inflamatorias.⁽⁴⁰⁾

Las personas mayores tienen un riesgo menor de infección por dengue en comparación con las personas jóvenes.⁽⁴¹⁾ Las observaciones iniciales sugirieron que el dengue grave (DH) mostraba un patrón de edad bimodal: casos en menores de 1 año (hijos de madres inmunes al dengue) y en niños entre 4-10 años de edad (en el curso de su segunda infección por dengue). Thammapalo y colaboradores (2008) observaron una asociación positiva entre la incidencia de DH y la transmisión elevada en las poblaciones más jóvenes, con una relación negativa en las poblaciones mayores. De acuerdo con estos autores, a medida que la intensidad de transmisión se incrementa, las personas de edades mayores poseen anticuerpos contra tres o cuatro serotipos de VDEN, lo que le confiere resistencia al desarrollo de DH.⁽¹⁶⁾

Durante la epidemia de 1981 en Cuba, el asma bronquial, la anemia de células falciformes y la diabetes mellitus se observa en una frecuencia elevada en casos

con un diagnóstico de FHD/SCD. Posteriormente, durante las epidemias de Santiago de Cuba en 1997 y de Ciudad Habana en el 2001-2002 se detectan niveles elevados de pacientes con antecedentes de anemia a células falciformes (en la primera) y de asma bronquial (en la segunda). A su vez, se detectan cifras elevadas de pacientes con hipertensión arterial (97%) y úlcera gastroduodenal (5,5%) entre los que desarrollaron FHD/SCD durante la epidemia de 1997.⁽¹³⁾

En los pacientes diabéticos es notable la disfunción endotelial como un hallazgo consistente. Generalmente, la reparación del endotelio está acompañada por células madres circulantes generalmente conocidas como células endoteliales progenitoras (EPCs) las cuales realizan la reparación en condiciones fisiológicas y patológicas. Esto ocurre porque el endotelio tiene capacidad intrínseca limitada de autorreparación. La diabetes se asocia generalmente a inflamación crónica incluyendo altos niveles de TNF α e IL-6. Los diabéticos tipo 2 tienen altos niveles de citocinas de células T-helper tipo 1 (Th1) / T-helper tipo 2 (Th2) incluyendo IFN γ e IL-2.⁽⁴²⁾

Manifestaciones clínicas

El dengue es una enfermedad febril aguda autolimitada con manifestaciones inespecíficas. Entre las personas infectadas con VDEN, aproximadamente el 60-80% están asintomáticas o tienen manifestaciones subclínicas, con riesgo incrementado de enfermar en la infección secundaria, particularmente entre aquellos con intervalos más prolongados entre los episodios de dengue. El dengue sintomático generalmente sigue el curso clínico de las fases febril, crítica y de recuperación.⁽⁴³⁾

Tabla 1. Fases de la enfermedad ⁽⁴⁴⁾

<i>Febril</i>	La fiebre en el dengue puede durar de 2 a 7 días y usualmente se acompaña de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgia, artralgia, cefalea y dolor retroorbitario. La bradicardia relativa es común en esta fase,
---------------	--

	ya que la fiebre no eleva sustancialmente la frecuencia cardíaca.
<i>Crítica</i>	Cuando en algunos pacientes, en los primeros 3 a 7 días de la enfermedad, la temperatura desciende y se mantiene a 37,5°C o menos, por lo general, puede haber un aumento de la permeabilidad capilar. Los pacientes sin un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático y llegar a presentar signos de alarma. Si no se restaura la volemia de manera oportuna y correcta, “pocas horas después” esos pacientes suelen presentar signos clínicos de hipoperfusión tisular y choque hipovolémico. Esta fase dura, generalmente, 24 a 48 horas.
<i>Recuperación</i>	En esta fase se tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, que retorna del compartimiento extravascular al intravascular. Esta etapa de reabsorción de líquidos puede durar de 48 a 72 horas. En estos casos, mejora del estado general y se recupera el apetito.

Una amenaza única a la salud humana resulta de la amplificación anticuerpo dependiente (ADE) de la infección por dengue, un proceso que puede llevar al síndrome de permeabilidad vascular por Dengue (DVPS, dengue vascular permeability syndrome) en aproximadamente 2% de las infecciones heterólogas por VDENV. El DVPS se caracteriza por trombocitopenia, hemostasis alterada, activación del complemento, niveles elevados de citoquinas/quimiocinas, y elevación de las enzimas hepáticas que precede o acompaña el rápido comienzo de la permeabilidad vascular que permite el escape de fluidos y pequeñas macromoléculas de la circulación. Hay evidencia acumulada que la permeabilidad vascular en DVPS es causada por la circulación intravascular de altos niveles de la proteína NS1. Las infecciones secundarias por VDENV pueden ocurrir en 12 secuencias. De estas, la

infección primaria por VDEN-1 ó 3 seguida por VDEN-2 genera el DVPS con mayor frecuencia que otras secuencias de infecciones.⁽⁴⁵⁾ VDEN-2 y VDEN-4 se asocian a infección secundaria con mayor frecuencia, mientras VDEN-1 y VDEN-3 pueden causar frecuentemente enfermedad primaria. VDEN-4 se ha asociado con un riesgo reducido de enfermedad comparado con otros serotipos, como se observó en epidemias silentes por VDEN-4 en Tailandia.⁽⁴³⁾

El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos pudieran asociarse con el mayor grado de permeabilidad vascular y la consiguiente extravasación plasmática a nivel de la mucosa gastrointestinal. Sin embargo, algunos autores la vinculan también, con distensión de la cápsula hepática, la estimulación de los plexos nerviosos por la distensión del espacio retroperitoneal a causa del edema o por perfusión mesentérica disminuida. También, se ha relacionado con pequeñas hemorragias en la cavidad peritoneal a la hepatitis, la pancreatitis, la colecistitis alitiásica y la enfermedad ácido péptica.⁽⁴⁶⁾

Los pacientes con manifestaciones hepáticas, generalmente, presentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal en hipocondrio derecho y anorexia.⁽⁴⁷⁾ La hepatomegalia se ha reportado en 4%-79% de los pacientes. Es raro el fallo hepático agudo. Es frecuente la elevación de transaminasas, lo que ocurre directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad, a predominio de la aspartato amino transferasa (AST).⁽⁴⁸⁾

La encefalitis es la complicación neurológica más frecuente del dengue. La encefalopatía es, usualmente, secundaria a desajustes mutisistémicos como el choque, el daño hepático, la coagulopatía y la sobreinfección bacteriana con hallazgos normales en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La encefalitis por dengue pudiera ocurrir debido a la infiltración neuronal directa por VDEN con signos de daño cerebral. En estos casos, el diagnóstico radica en la detección directa del ARN viral. La neuritis óptica se presenta como una disminución en la agudeza visual y de la visión de colores debido a la inflamación del disco óptico, que puede resolver espontáneamente o llevar al déficit visual permanente.⁽⁴⁹⁾

Las manifestaciones cardiovasculares en el dengue son raras y siempre asociadas a enfermedad severa. La forma más frecuente de bradiarritmia es la bradicardia sinusal. Solo en pocos pacientes se requiere de marcapaso transitorio, el resto tiene una evolución favorable con una recuperación espontánea en algunos días. En algunos estudios se reportan cambios eléctricos consistentes en inversión de la onda T, la depresión del segmento ST y los bloqueos de rama; y otros, hallazgos ecocardiográficos compatibles con miocarditis.⁽⁵⁰⁾

Síndrome de Dengue Expandido (EDS, expanded Dengue syndrome), una categoría introducida por la OMS en 2012, se refiere a hemorragia por dengue con una presentación inusual, involucrando no solo al sistema nervioso central, los pulmones y el sistema digestivo, sino también, a los riñones y al corazón. Los niños, las embarazadas, los inmunocomprometidos y las personas con comorbilidades son más propensas a desarrollar EDS. La anemia hemolítica es una complicación rara de este; no obstante, los mecanismos subyacentes no están claros. La formación de anticuerpos policlonales directos contra los antígenos eritrocitarios llevan a hemólisis mediada por complemento.⁽⁵¹⁾

Tabla 2: Definición de caso ⁽⁴⁴⁾

<i>Sospechoso</i>	Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue, y presenta fiebre aguda habitualmente de 2 a 7 días de evolución, y dos o más de las siguientes manifestaciones: náuseas/vómitos, exantema, cefalea/dolor retroorbitario, mialgia/artralgia, petequias o prueba del torniquete positiva (+), leucopenia, con o sin signo de alarma o signo de gravedad. También se considera caso sospechoso a todo niño que reside o haya viajado en los últimos 14 días a una zona con transmisión de dengue que presenta cuadro febril agudo, por lo general, de 2 a 7 días de evolución, sin foco aparente.
<i>Probable</i>	Caso sospechoso de dengue y además tiene:

- Detección de IgM en una sola muestra de suero (recogida durante la fase aguda o convaleciente)

Ó

- Nexo epidemiológico con un caso confirmado.

Caso sospechoso de dengue y además tiene:

- Detección de ARN viral por RT-PCR o de la proteína viral NS1 mediante ELISA, o la demostración de la presencia del virus mediante aislamiento viral

Ó

Confirmado

- Aumento de 4 veces en el valor de títulos de anticuerpos específicos para VDEN (muestras recogidas al menos con 14 días de diferencia)
- En fallecidos, detección molecular del genoma viral a partir del tejido de autopsia o mediante estudio histopatológico e inmunohistoquímica.

*La fiebre habitualmente de inicio súbito con una duración no mayor a 7 días.

El diagnóstico es clínico, pero se puede subestimar su dimensión al catalogarlo simplemente como una virosis o como un diagnóstico mal definido (fiebre - R509 de la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10), ya que la mayoría de los casos no cumplen con los criterios clínicos (solo 28,8%), lo que suele suceder frecuentemente en los servicios de urgencias, sin generar el reporte epidemiológico respectivo.⁽⁵²⁾

Clasificación

Atendiendo a la gran confusión existente en los países, con respecto a la aplicación de la clasificación del dengue, resultó de singular importancia la presencia cubana en el Proyecto DENCO (Dengue control) del TDR y la Unión Europea, cuyo principal logro fue disponer de una nueva clasificación internacional del dengue. La investigación, realizada entre 2005 y 2009, fue el estudio prospectivo que incluyó a más de 1.700 casos confirmados en siete países (cuatro asiáticos y tres latinoamericanos; estos últimos fueron coordinados por profesionales del IPK).⁽⁵³⁾

El estudio muestra que la mejor clasificación del dengue era binaria: dengue y dengue grave, con un 96 % de sensibilidad y un 100 % de especificidad. Además, en este estudio se demuestra la pertinencia de los signos de alarma, inicialmente utilizados en Cuba, pues el dolor abdominal intenso, el sangrado de mucosas y el estupor fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes que presentaron los pacientes con dengue hasta 24 h antes de agravar, y fueron estadísticamente significativas, particularmente en el grupo de edad pediátrica, lo cual ha sido ratificado en otros estudios como el realizado en 18 países. La presentación y el debate tuvieron lugar en la sede de la OMS, en Ginebra, y se adoptó la clasificación de la enfermedad en dengue y dengue grave, que es la que se utiliza actualmente y aparece en los documentos normativos sobre la enfermedad.⁽⁵³⁾

Datos previos demuestran que la mortalidad por dengue grave disminuye en más del 20% a menos de un 1% si los signos de alarma son identificados y debidamente tratados a tiempo. De ahí que la predicción temprana y reconocimiento de los casos graves son vitales para el manejo de dengue.⁽⁵⁴⁾

Tabla 3: Clasificación según la gravedad (OMS, 2016)

<i>Dengue sin signos de alarma</i>	Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución, y 2 o más de las siguientes manifestaciones: 1. Náuseas / vómitos 2. Exantema 3. Cefalea / dolor retroorbitario 4. Mialgia / artralgia 5. Petequias o prueba del torniquete positiva 6. Leucopenia
<i>Dengue con signos de alarma</i>	Todo caso de dengue que cerca de y preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos:

	1. Dolor abdominal intenso y sostenido, o dolor a la palpación del abdomen 2. Vómitos persistentes 3. Acumulación de líquidos 4. Sangrado de mucosas 5. Letargo o irritabilidad 6. Hipotensión postural (lipotimia) 7. Hepatomegalia >2 cm por debajo del reborde costal 8. Aumento progresivo del hematocrito
<i>Dengue grave</i>	Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones: 1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. 2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante 3. Compromiso grave de órganos (daño hepático, miocarditis, etc.)

Dengue y COVID-19

La identificación precoz y manejo de la coinfección dengue y COVID-19 puede prevenir el deterioro clínico de los casos. De igual manera, puede evitar eventos de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y transmisión nosocomial de ambas infecciones, lo que puede ser útil donde quiera que las sindemias sobrecarguen los sistemas de salud. Para la salud pública, el aislamiento precoz, la identificación de los contactos y las medidas para el control del vector pueden ayudar a mitigar la dinámica de ambas epidemias.^(55, 56)

Recientemente, algunas investigaciones han mencionado la interacción de VDENV y SARS-CoV-2 en términos de ADE y la reactividad cruzada entre anticuerpos contra estos dos virus. Ambos comparten algunas similitudes fisiopatológicas como fuga capilar, trombocitopenia, coagulopatía y tormenta de citoquinas mediada por TNF,

IL-6, IFN γ y quimiocinas como el factor inhibitorio de migración del macrófago (MIF).⁽⁵⁷⁾

Muchos países, que experimentaron brotes regulares debido a dengue, se enfrentan a la doble carga de dengue y COVID-19. Además, de las similitudes iniciales en la presentación clínica, hay muchas semejanzas entre estas dos infecciones como algunos factores de riesgo para enfermedad severa, la inmunopatogénesis, las respuestas de anticuerpos y de células T, la tormenta de citoquinas, la disfunción endotelial y el fallo múltiple de órganos. No obstante, hay algunas diferencias como la hemorragia en dengue comparada con trombosis en COVID-19.⁽⁵⁸⁾

La posibilidad de reacción cruzada de la infección por SARS-CoV-2 con las pruebas serológicas para dengue es una preocupación en países donde los dos virus coexisten porque en adición del posible impacto en la salud de los pacientes, hay un riesgo en el retraso en adoptar medidas necesarias para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2.^(59, 60)

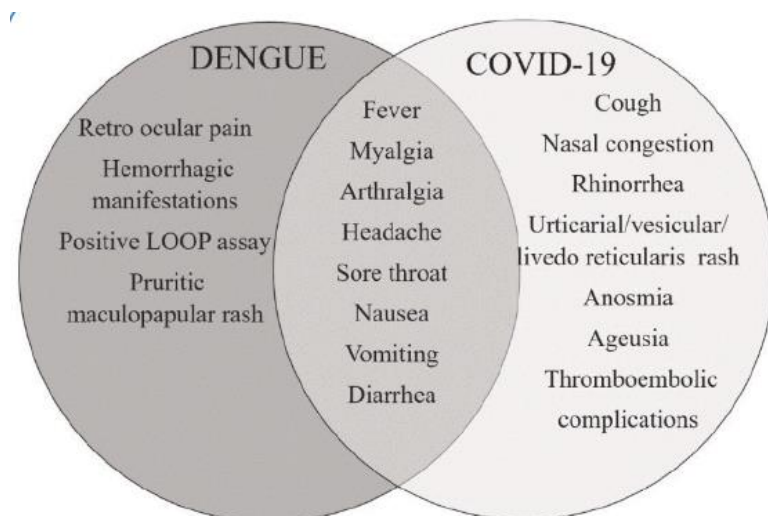


Gráfico 3. Principales síntomas de Dengue o COVID 19 y síntomas de superposición. Tomado <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2022>⁽⁶⁰⁾

Diagnóstico

El diagnóstico de dengue puede ser difícil, dependiendo de donde el paciente esté en el proceso de infección. Dependiendo de dónde vive, puede haber un número considerable de agentes patógenos que pueden simular la infección por dengue. En la fase aguda las pruebas moleculares como PCR-RT (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) pueden detectar el ARN viral. La proteína NS1 se puede detectar usando test comerciales, incluyendo inmunocromatográficos. Una prueba molecular NS1 no es concluyente.⁽²²⁾

La serología se basa en la detección de anticuerpos IgM e IgG. En la primoinfección, los anticuerpos IgM aparecen al cuarto día y llegan a su pico entre los días 10 y 14, desapareciendo meses después. Los anticuerpos IgG surgen después de una fase aguda, siendo detectados en bajas concentraciones entre el séptimo y el décimo día, con un aumento progresivo de sus concentraciones y persistencia a lo largo de la vida. En la infección secundaria, los anticuerpos IgM pueden no ser detectados o encontrarse en bajas concentraciones. No obstante, los anticuerpos IgG pueden ser encontrados en los primeros días de la enfermedad con rápida elevación de sus niveles debido a la respuesta inmunológica preexistente. Así, el diagnóstico serológico debe ser realizado idealmente con muestras pareadas, con intervalos de unas semanas entre ellos. Una limitación de la serología para dengue es la posibilidad de reacción cruzada con otros flavivirus.⁽⁸⁾

Tratamiento

Sin una terapia específica disponible, el manejo efectivo de los casos de dengue descansa en la monitorización frecuente y el uso racional de fluidos cristaloides isotónicos intravenosos. Los signos de alarma ayudan a los médicos a iniciar este tratamiento en el momento adecuado.⁽⁶¹⁾

Tabla 4. Grupos de intervención ⁽⁶²⁾

<i>Clasificación</i>	<i>Criterios de grupo</i>	<i>Nivel de Atención para el manejo</i>
Grupo A DSSA	▪ Toleran volúmenes adecuados de líquidos por vía oral ▪ Orinan al menos una vez cada 6 horas ▪ Sin enfermedades ni condiciones asociadas, ni riesgo social	Nivel primario. Tratamiento en el hogar
Grupo B 1 DCSA	Presentan enfermedad o condiciones asociadas: ▪ Embarazo ▪ ≤ 1 año ▪ ≥ 65 años ▪ Obesidad mórbida ▪ Hipertensión arterial ▪ Diabetes mellitus ▪ Asma ▪ Daño renal ▪ Enfermedades hemolíticas ▪ Hepatopatía crónica ▪ Enfermedad ulcero péptica o gastritis de cualquier etiología ▪ En tratamiento con anticoagulantes ▪ Entre otras o, Presentan riesgo social: ▪ El paciente vive solo o lejos de donde puede recibir atención médica ▪ No tiene transporte ▪ Vive en pobreza extrema	Posible remisión a hospital o unidades de dengue. Requiere observación y atención de su infección y condición asociada.
Grupo B 2 DCSA	Pacientes que, cercanos a la caída de la fiebre o más frecuentemente a la caída de la fiebre o en las horas siguientes,	Hospital o unidades de dengue. Requiere administración de líquidos IV.

presenten uno o más de los siguientes signos:

1. Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen
2. Vómitos persistentes
3. Acumulación de líquidos
4. Sangrado de mucosas
5. Letargo/ irritabilidad
6. Hipotensión postural (lipotimia)
7. Hepatomegalia >2 cm
8. Aumento progresivo del hematocrito

<i>Grupo C</i>	Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:	Unidad de Cuidados
<i>DG</i>	▪ Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. ▪ Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante. ▪ Compromiso grave de órganos (daño hepático, miocarditis, etc.).	Intensivos. Requiere tratamiento de urgencia.

Tomado de <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-020123015755>. DCSA: dengue con signos de alarma; DSSA: dengue sin signos de alarma; DG: dengue grave.

Actualmente, no existe agente terapéutico contra el dengue. Algunos fármacos como cloroquina, balapiravir, celgosivir, lovastatina, corticosteroides, ivermectina, infusión de plasma, Factor VII recombinante activado, globulina anti-D, inmunoglobulinas e IL-11 no han demostrado ser beneficiosos. No obstante, los ensayos clínicos se limitan por muestras pequeñas, poblaciones heterogéneas y dificultades en evaluar los resultados, y se necesita trabajo adicional para evaluar profundamente los beneficios potenciales de estos agentes. Se realizó un ensayo clínico mediante un estudio multicéntrico, randomizado, a doble ciegas, controlado por placebo para evaluar la eficacia de montelukast en la prevención de dengue con signos de alarma. Este estudio demostró que montelukast oral no reduce la

incidencia de signos de alarma en los pacientes con dengue.⁽⁶³⁾ La pequeña molécula, JNJ-A=/, la cual bloquea la replicación intracelular de VDEN, se ha mostrado prometedora en estudios preclínicos. Estudios preclínicos de anticuerpos monoclonales terapéuticos contra dengue también están en curso.⁽⁴³⁾

Tabla 5: Criterios de alta⁽⁶²⁾

Criterios clínicos	• Ausencia de fiebre por 48 horas sin administración de antipiréticos
	• Mejoría del estado clínico (bienestar general, buen apetito, estado hemodinámico normal, diuresis normal o aumentada, sin dificultad respiratoria y sin evidencia de sangrado)
Criterios de laboratorio	• Tendencia ascendente del recuento de plaquetas
	• Hematocrito estable, sin líquidos intravenosos

Prevención

El control preventivo del dengue recae en controlar las poblaciones del vector; hasta la fecha, no existen herramientas efectivas para prevenir la infección humana. Se requieren nuevas soluciones urgentes para manejar la posible amenaza por dengue, la cual se ha incrementado en las últimas dos décadas. El interés en la biología del vector ha aumentado, y los semioquímicos que median la interacción del vector con recursos para mejorar la adaptación están entre las herramientas más prometedoras que pueden ser desplegadas en la vigilancia y control del vector.⁽⁶⁴⁾

El uso de control químico se ha utilizado en las últimas décadas para el control del vector, lo cual ha sido efectivo. No obstante, si se usa por tiempo prolongado, tiene varias desventajas, como el impacto negativo en el medio ambiente y la resistencia de los vectores a los químicos que estos contienen. Mientras los científicos han tenido avances en desarrollar ingredientes “amigables” con el medio ambiente derivados de extractos de plantas aún se demuestra su eficacia contra *Ae. aegypti*.⁽²²⁾

En Cuba se está implementando un proyecto nacional para combatir el aplicando la irradiación con radiaciones ionizantes, como herramienta *Aedes aegypti* complementaria de la estrategia nacional para combatir esta plaga. La técnica de insecto estéril (TIE) consiste en irradiar a los machos del *Aedes aegypti* en el estadio pupa, después estos machos se liberan al campo y, al copular con hembras salvajes o hembras de campo, no dan descendencia.⁽⁶⁵⁾ Recientemente fue noticia que nuestro país empleó, por segunda ocasión, en La Habana, y esta vez mediante el uso de un dron, la denominada Técnica del Insecto Estéril (TIE).⁽⁶⁶⁾

El control de *Ae. aegypti* es necesario para reducir la mortalidad causada por dengue, fiebre amarilla urbana, zika y chikungunya. La eficacia de los insecticidas químicos usados para este propósito está comprometida por el desarrollo de resistencia en mosquitos, apresurando la búsqueda de nuevos insecticidas, especialmente biológicos.⁽⁶⁷⁾

Wolbachia es una bacteria que puede infectar a los mosquitos y alterar su habilidad para sobrevivir y reproducirse. Algunas especies de mosquitos, como *Aedes spp.*, encuentran más difícil portar y transmitir VDENV cuando han sido infectados por *Wolbachia*.⁽⁶⁸⁾ Los investigadores han inoculado extractos de *Wolbachia* en mosquitos y liberado mosquitos infectados al ambiente. Una vez que una gran proporción de mosquitos en un área se infectan con *Wolbachia*, existe un potencial de reducir la habilidad del mosquito de transmitir dengue y prevenir la enfermedad.⁽⁶⁹⁾

Wolbachia es un género de bacterias gramnegativas intracelulares endosimbióticas que se encuentra en el 60% de todas las especies de artrópodos. La bacteria está asociada con manipulaciones fenotípicas en las especies hospederas. *Wolbachia* tiene herencia maternal, y su uso potencial como control de vectores está basada en dos estrategias: supresión poblacional y remplazo poblacional. Ambas estrategias están conducidas por uno de los hallazgos más prominentes en *Wolbachia* en su huésped: incompatibilidad citoplasmática, un fenómeno que resulta en esperma y huevos incapaces de formar descendencia. Esto puede ser unidireccional (solo una cepa de *Wolbachia*) o bidireccional (dos individuos portan cepas diferentes de *Wolbachia*).⁽⁶⁹⁾ Uno de los mayores impedimentos en el trabajo

con *Wolbachia* ha sido la imposibilidad de cultivarlas, dada su condición de bacterias intracelulares obligatorias. Por eso resulta imprescindible contar con un sistema que sea fuente del microorganismo y que permita el desarrollo de investigaciones básicas y aplicadas en este campo.⁽⁷⁰⁾

Vacunas

¿Cómo funcionan las vacunas?:

Cómo se usa cualquier vacuna de dengue es complicado por el hecho de que el virus tiene 4 serotipos, y la inmunidad contra un serotipo no genera inmunidad duradera contra los otros tres, de ahí la necesidad de una vacuna tetravalente. Además, haber estado infectado con – y desarrollar inmunidad a – un serotipo viral parece ser el gatillo que puede llevar al paciente a presentar manifestaciones severas de la enfermedad cuando se infecta con un serotipo diferente, fenómeno ADE.⁽²⁾

Vacunas comercializadas

Durante décadas se han realizado múltiples esfuerzos por desarrollar una vacuna contra el dengue. La primera vacuna usada fue CYD-TDV (comercializada como Dengvaxia), un producto tetravalente de virus vivos atenuados, desarrollado por Sanofi Pasteur. Dengvaxia fue aprobado en diciembre de 2015 después de dos ensayos clínicos, fase 3 publicados, en 2014, y fue aprobado en 19 países. En consecuencia, un programa de vacunación regional fue lanzado en Filipinas y Brasil, vacunando 1 millón de personas. No obstante, después de una revaloración de los datos de los ensayos clínicos, Sanofi advirtió el 29 de noviembre de 2017, que la vacuna puede incrementar el riesgo de dengue grave en circunstancias especiales.⁽⁷¹⁾ El programa de vacunación en Filipinas fue suspendido y la información liberada por la OMS levantó dudas acerca del futuro uso de Dengvaxia.⁽²⁾

CYD-TDV usa la vacuna de la fiebre amarilla 17D (YF17D) como plataforma y sustituye las regiones YF17D prMy E por los cuatro serotipos de VDEN. La eficacia total de la vacuna estuvo en el rango de 56,5% al 60,8%. La protección específica

contra VDEN-3 y VDEN-4 estuvo sobre el 70%, mientras que la protección contra VDEN-1 y VDEN-2 estuvo entre 40-50%. Su eficacia está afectada por el estado serológico de base.⁽⁷²⁾ Como la tasa de seropositividad generalmente aumenta con la edad en un ambiente endémico, la edad es frecuentemente utilizada como sustituto de la exposición a VDEN. Aunque la inmunidad de la vacuna dura más de 4 años, el riesgo de hospitalización por vacunas estuvo incrementado 3 años después de la vacunación.⁽⁷³⁾

La vacuna tetravalente Takeda (TAK-003) es una vacuna de virus vivo atenuado basado en la plataforma de VDEN-2, es la más avanzada entre los candidatos vacunales desarrollados hasta la fecha. Ha sido evaluada en varios ensayos clínicos desde 2010 y está actualmente bajo evaluación en un estudio de eficacia multiaño multipaís en 4 – 16 años (NCT02747927). El estudio culminó la primera evaluación un año después de completar dos dosis dadas a los meses 0 y 3, con una eficacia de la vacuna (vaccine efficacy, VE) contra el dengue virológicamente confirmado de 80,2% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 73,3-85,3), y el punto final de evaluación secundaria de eficacia evaluada sobre los 18 meses con VE de 76,1% (68,5-81,9), en bases seropositivas, 66,2% (49,1-77,5) en bases seronegativas, y 90,4% (82,6-94,7) contra los pacientes con dengue virológicamente confirmados que estuvieron ingresados.⁽⁷⁴⁾

En contraste a utilizar una sola plataforma común en CYD-TDV y TAK-003, los investigadores de NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) usaron una aproximación diferente en desarrollar una vacuna de dengue tetravalente de virus vivos atenuados. Estos crearon series de VDEN atenuados introduciendo delecciones de nucleótidos en la región no traducida 3' (UTR, untranslated region) y mutaciones adicionales en proteínas no estructurales.⁽⁷⁵⁾ El Instituto de Butantan de Brasil evaluó, de esta forma, el candidato TV003 en fase 2 de ensayo clínico. Se utilizó un régimen de dosis única con un booster a los 6 meses.⁽⁷⁶⁾ Similar a otros candidatos vacunales, el rash autolimitado fue el evento adverso más frecuente en el grupo vacunado (88%-92%) comparado con el grupo placebo. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes VDEN-naive y los VDEN-expuestos. No hubo diferencias

significativas post vacunación entre la viremia VDEN-naive y VDEN-expuestos. Noventa y un días después de la primera dosis la tasa total de seroconversión de VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3, y VDEN-4 fue de 94%, 82%, 82%, y 88% respectivamente. Incorporando las proteínas NS de tres de los VDEN (1,3,4), esta vacuna indujo una gran respuesta de células T.⁽⁷³⁾ No obstante, se requiere un ensayo clínico fase III durante un período de al menos 3 a 5 años. En contraste, los modelos humanos controlados e infección (CHIMs) ofrecen medios más rápidos para evaluar la eficacia de la vacuna para los cuatro serotipos.⁽⁷⁷⁾

El Grupo Consultivo Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) ha recomendado que personas mayores de 9 años o mayores con evidencia de al menos una infección anterior por VDEN reciba 3 dosis de Dengvaxia. SAGE está considerando recomendar que personas entre 6 y 16 años en países donde VDEN es altamente endémico reciban 2 dosis de TAK-003 sin restricciones. Dadas las realidades de las dimensiones de la pandemia de dengue en los siglos XX y XXI, una vacuna tetravalente, altamente efectiva y de dosis única permanece altamente demandada. Los ensayos clínicos de Butantan-DV deberían continuar y, de ser posible, ser expandidos.⁽⁷⁸⁾

Material y Métodos

Diseño del estudio, tipo de estudio y su relación temporal

Se realizó un estudio transversal sobre las características clínicas y de laboratorio de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de Dengue con signos de alarma y Dengue grave en el hospital IPK en el período mayo – agosto 2022. Se extrajeron los datos directamente de las historias clínicas y se plasmaron en una planilla de recolección de datos (Anexo 1). Se tomó una muestra de 102 pacientes que ingresaron de forma secuencial de los 120 ingresados en este período.

Análisis estadístico y presentación de los resultados

La información obtenida y registrada de cada paciente se transcribió hacia un libro de Microsoft Excel con campos validados y se empleó SPSS Versión 21 para el procesamiento y presentación de los resultados. Se realizó análisis de frecuencias absolutas y relativas. Para comparar los grupos de estudio, después de comprobar la distribución normal de las variables, las variables cuantitativas se compararon sus medias a través de la prueba t de Student y las cualitativas con la prueba de comparación de proporciones. Se consideró trabajar con una confiabilidad de 95% ($\alpha=0,05$).

Criterios de inclusión

Pacientes ingresados con diagnóstico de Dengue con signos de alarma y Dengue grave ingresados en el hospital IPK en el período mayo – agosto 2022.

Criterios de exclusión

Pacientes que tras la evaluación médica se descartó el diagnóstico de Dengue.

Consideraciones éticas

Los datos utilizados en la presente investigación se tomaron directamente de las Historias clínicas. Los datos de los pacientes se mantienen confidenciales. No se

usó consentimiento informado debido a que los datos se recogieron de forma retrospectiva. Esta investigación se encuentra respaldada por un proyecto institucional titulado “Caracterización clínico epidemiológica y estudio de marcadores virales e inmunológicos en pacientes adultos con Dengue con signos de alarma y Dengue grave en el Hospital del IPK, 2022 – 2024”, liderado por la DrC. María Guadalupe Guzmán.

Limitaciones

Los datos analizados son retrospectivos, por lo que tienen las desventajas inherentes al uso de estas fuentes de información. Estos datos podrían mejorarse con la aplicación del cuestionario diseñado al estudio prospectivo. Consideramos que estos resultados deben ser analizados con cautela. El IPK es una unidad hospitalaria sin cuerpo de guardia y con una política de hospitalización que responde a la vigilancia, diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas para dar respuesta a las necesidades de salud pública del MINSAP, y pudiera haber un sesgo de “selección” de pacientes que aquí se hospitalizan.

Tabla 6. **Operacionalización de las variables**

Variable	Tipo de Variable	Escala	Descripción
Edad	Cuantitativa discreta	1, 2, 3,4...	Cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.
Color piel	Cualitativa nominal politómica	Blanca Negra Mestiza	Color de piel que presentan las personas dada por la concentración de melanina.
Comorbilidades	Cualitativa nominal politómica	Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial	Trastornos o enfermedades asociadas que ocurren en la misma persona.

		Cardiopatía Isquémica Senectud Asma Bronquial	
Hábitos tóxicos	Cualitativa nominal politómica	Tabaquismo Alcoholismo Consumo de estupefacientes.	Consumo frecuente de alguna sustancia dañina para la salud y que resulta a veces difícil de superar.
Días de evolución al ingreso	Cuantitativa discreta	1,2,3,4...	Días transcurridos desde la fecha de inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario.
Atención previa en establecimientos de salud en el curso de la enfermedad actual	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Consulta médica previa al ingreso hospitalario en relación al diagnóstico de Dengue.
Fiebre	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Aumento de la temperatura corporal por encima de los 38°C.
Cefalea	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Sensación dolorosa en cualquier parte de la cabeza, que va desde un dolor intenso a leve.
Dolor retroocular	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Sensación dolorosa en la región posterior de los ojos que se intensifica con los movimientos oculares.
Exantema	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Erupción cutánea de color rosáceo.
Náuseas	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Sensación desagradable de necesidad de vomitar.

Vómitos	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Expulsión forzada del contenido gástrico por la boca.
Diarreas	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Aumento de la frecuencia y/o cantidad y/o cambios en la consistencia de las deposiciones.
Hepatomegalia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Palpación del borde hepático por debajo del reborde costal
Esplenomegalia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Palpación del bazo por debajo del reborde costal.
TAS (tensión arterial sistólica)	Cuantitativa discreta	80, 82,83...120, 121,122...	81,	Cifra superior (más alta) en una medición de la tensión arterial.
TAD (tensión arterial diastólica)	Cuantitativa discreta	50, 51,52... 81, 82...	80,	Cifra inferior (más baja) en una medición de tensión arterial.
Artralgias	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Dolor en las articulaciones sin inflamación.
Mialgias	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Dolores musculares.
Astenia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Sensación generalizada de cansancio y falta de fuerzas.
Dolor abdominal	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Dolor que se siente en el área entre el pecho y la ingle, a menudo denominado vientre.
Hipotermia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No		Disminución de la temperatura corporal por debajo de 35°C

Irritabilidad	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Estado de ánimo o rasgo de personalidad caracterizado por reacciones afectivas exageradas, de ira o de mal humor, frente a las influencias exteriores.
Somnolencia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Incapacidad de mantenerse despierto y alerta durante el día.
Lipotimia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Pérdida transitoria de conciencia que comienza de manera rápida, de escasa duración y recuperación espontánea.
Derrames serosos en examen físico	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Hallazgos clínicos de derrame pleural (murmullo vesicular disminuido/abolido, matidez a la percusión en bases pulmonares, vibraciones vocales disminuidas/abolidas), ascitis (matidez de declive en abdomen, maniobra de Tarral positiva) o derrame pericárdico (ruidos cardiacos de bajo tono).
Palidez exagerada	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Pérdida anormal del color de la piel o las mucosas de forma exagerada.
Signos de hipoperfusión tisular	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Oligoanuria, llene capilar retardado, hipoxemia, taquicardia.

Postración extrema	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Estado de una persona caracterizado por un cansancio o debilidad tan intensos que es incapaz de hacer algo.
Anorexia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Disminución o pérdida del apetito.
Prueba lazo positiva	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Consiste en someter al brazo a una presión intermedia entre la sistólica y la diastólica durante 5 minutos. Se considera positivo si aparecen más de 10 petequias en la región del antebrazo.
Hemoptisis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Expectoración con sangre.
Petequias	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Puntos redondos y pequeños de color púrpura o marrón debido al sangrado en un área pequeña de la piel o las mucosas.
Equimosis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Extravasación de sangre en la piel, que produce un parche no elevado, redondeado o irregular, azul o púrpura, mayor que una petequia.
Epistaxis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Hemorragia con origen en las fosas nasales

Gingivorragia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Hemorragia con origen en las encías.
Hematemesis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Vómitos con sangre procedente del aparato digestivo alto.
Enterorragias	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Heces con sangre proveniente del aparato digestivo bajo.
Melena	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Heces con sangre digerida proveniente del aparato digestivo alto.
Sangrado vaginal	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Hemorragia con origen en el aparato ginecológico femenino.
Leucocitos	Cuantitativa continua	1; 1,1; 1,2; 1,3....	Valor del número de leucocitos en sangre periférica.
Plaquetas	Cuantitativa discreta	10, 11, 12, 13...	Valor del número de plaquetas en sangre periférica.
Hematocrito	Cuantitativa continua	0,30; 0,31; 0,32...	Fracción de la sangre compuesta por glóbulos rojos.
Hemoglobina	Cuantitativa	100, 101, 102...	Valor de la concentración de hemoglobina en sangre periférica.
Derrame pleural	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Presencia de derrame pleural en Ultrasonografía
Derrame pericárdico	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Presencia de derrame pericárdico en Ultrasonografía

Ascitis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Presencia de ascitis en Ultrasonografía
Engrosamiento de pared vesicular	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Aumento del grosor de la pared vesicular por encima de 4 mm determinado por Ultrasonografía
Hepatomegalia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Aumento del tamaño del hígado por encima de 150 mm determinado por Ultrasonografía.
Serología IgM	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Medición sérica de anticuerpos IgM para virus Dengue
PCR	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Reacción en Cadena de la Polimerasa para la determinación de virus DEN
TGO/AST	Cuantitativa continua	40; 40,1; 40,2... 41, 42...	Determinación sérica de la enzima hepática transaminasa glutámico oxalacética
TGP/ALT	Cuantitativa continua	40; 40,1; 40,2... 41, 42...	Determinación sérica de la enzima hepática transaminasa glutámico pirúvica
Glicemia	Cuantitativa continua	3; 3,1; 3,2...	Determinación sérica de la concentración de glucosa
Creatinina	Cuantitativa continua	70; 70,1; 70,2...	Determinación sérica de la creatinina
Dengue sin signos de alarma	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Paciente con signos y síntoma característicos de Dengue que no presentan signos de alarma

Dengue con signos de alarma	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Signos de alarma según la OMS: • Lipotimia • Dolor abdominal intenso y mantenido • Vómitos en más de 3 • Sangrado de mucosas • Alteración del nivel de conciencia • Hepatomegalia mayor de 2 cm • Aumento del hematocrito en más de 20% de su valor normal Se define como: • Choque por Dengue • Hemorragia por Dengue • Disfunción de órganos (encefalitis, miocarditis, hepatitis fulminante) • Distrés respiratorio Tiempo transcurrido entre la fecha de ingreso y la fecha de egreso
Dengue grave	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	
Estadía hospitalaria	Cuantitativa discreta	1, 2, 3, 4...	

Resultados

Definición de casos

Fueron revisadas 102 historias clínicas de los 120 pacientes ingresados con diagnóstico de dengue con signos de alarma y dengue grave en el período de mayo-agosto de 2022 en el Centro de Atención Hospitalaria del IPK. Hubo 22 casos que ingresaron con diagnóstico de dengue con signos de alarma, pero al revisar las historias fueron reclasificados como dengue sin signos de alarma, ya que el motivo del ingreso fue la deshidratación, la diarrea, la trombocitopenia y la intolerancia a la vía oral, lo que no constituyen signos de alarma.

Tabla 7. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de los pacientes hospitalizados con Dengue, según la clasificación de la enfermedad.

Pruebas diagnósticas; n		Clasificación clínica de casos de Dengue*			Total; 102 n (%)
		DSSA; 22	DCSA; 75	DG; 5	
IgM; 102	Positiva	19 ^{a=1}	69 ^{a=1, b=2}	4 ^{b=2b, e=1}	92 (90,2)
	Negativa	1	0	0	1 (1,0)
	No realizada	2	6 ^{a=1}	1	9 (8,8)
NS1; 3	Positiva	-	2 ^{c, d}	1 ^b	3 (2,9)
PCR; 8	Positiva	-	2 ^c	3 ^{c=1, e=1}	5 (4,9)
	Negativa	1 ^c	2 ^{b, f}	0	3 (2,9)

Leyenda: n: número de casos; DSSA: Dengue sin signos de alarma; DCSA: Dengue con signos de alarma; DG: Dengue grave; * las notas que aparecen en superíndice (al lado del número) representan el número de casos que tiene otras pruebas diagnósticas: ^a PCR negativo; ^b PCR positivo; ^c IgM positiva; ^d IgM negativo; ^e NS1 positiva; ^f no otra prueba.

Fuentes: Historias clínicas

Se tienen los resultados de IgM de 92 pacientes (90,2%), en nueve hospitalizados no se realizó la prueba. La determinación de la proteína estructural NS1 solo se realizó a tres pacientes y el PCR, a ocho hospitalizados. En total, por uno u otro

método, de los 102 pacientes estudiados con diagnóstico clínico de Dengue, 95 tenían estudios microbiológicos (93,1%) que permitían corroborar la enfermedad (Tabla 7). En todos los PCR positivos se identificó DENV-3. La prueba de IgM no se realiza en dos casos de DSSA, en seis de DCSA y en uno de DG. Un caso fue IgM positivo y PCR negativo.

Variables sociodemográficas

Tabla 8. Características sociodemográficas de los pacientes ingresados con diagnóstico de Dengue, según clasificación de la enfermedad. IPK mayo-agosto 2022.

Características		Clasificación de Dengue			Total N=102
		DSSA N=22	DCSA N=75	DG N=5	
Sexo; n (%)	Masculino	11 (50,0)	22 (29,3)	4 (80,0)	37 (36,3)
	Femenino	11 (50,0)	53 (70,7)	1 (20,0)	65 (63,7)
Color de la piel; n (%)	Blanca	19(86,4)	65 (86,7)	4 (80,0)	88(86,3)
	Negra	1 (4,5)	4 (5,3)	0 (0,0)	5 (4,9)
	Mestiza	2 (9,1)	6 (8,0)	1 (20,0)	9 (8,8)
Edad; años	Min-Max	21-83	19-83	24-71	19-83
	Media (DE)	48,7 (16,1)	49,2 (16,2)	55,8 (19,1)	49,4 (16,2)
Antecedentes de	Dengue	0	3 (4,0)	0	3 (2,9)
	COVID-19	4 (18,2)	12 (16,0)	1 (20)	17 (16,7)
Tiempo entre inicio de síntomas e ingreso; días	Min-Max	1-7	1-8	2-4	1-8
	Media (DE)	4,1 (1,7)	4,2 (1,4)	3 (1,0)	4,1 (1,4)
Estadía hospitalaria; días	Min-Max	2-7	0-12	3-10	0-12
	Media (DE)	4,1 (1,3)	4,5 (2,0)	5,8 (3,4)	4,4 (1,9)

Leyenda: n: número de casos; DSSA: Dengue sin signos de alarma; DCSA: Dengue con signos de alarma; DG: Dengue grave; DE: desviación estándar; Min-Max: valor mínimo-valor máximo.

Predominaron las mujeres (63,7%) y las personas de piel blanca (86,3%). (Tabla 8). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre estas categorías para tener una u otra forma de la enfermedad. Resultados similares se obtienen en los

estudios de pacientes hospitalizados en el IPK durante los brotes epidémicos de 2000-2001, 2006 y 2012.^(5, 79)

La edad promedio de todos los casos fue de 49 ±16 años. No hubo diferencias significativas entre las medias de las edades de los casos, según formas de la enfermedad. En los pacientes con formas no graves de la enfermedad es mayor el número de los adultos con edades entre 40 y 59 años (Gráfico 3), pero sin diferencia con los otros grupos de edades.

Comorbilidades

Tabla 9: Frecuencia de comorbilidades en los pacientes ingresados con diagnóstico de Dengue, según clasificación de la enfermedad. IPK mayo-agosto-2022.

Clasificación	Con comorbilidades	Sin comorbilidades
DSSA (n=22)	9 (8,8%)	13 (12,7%)
DCSA (n=75)	47 (46,1%)	28 (27,5%)
DG (n=5)	5 (4,9%)	0 (0%)

Fuente: Historias clínicas

De los 102 casos, 61 presentaron comorbilidades, representando un 59,8% del total. De los casos de DSSA, 4 de ellos presentaron 2 comorbilidades concomitantes y 5 de ellos solo una comorbilidad. En los casos de DCSA, se obtuvo el mayor por ciento de casos con comorbilidades para un 46,1% del total. De ellos en el momento de la enfermedad, 4 presentaban 3 comorbilidades, 18 casos presentaban 2 comorbilidades, 26 casos solo una comorbilidad y 28 casos eran aparentemente sanos. Los cinco casos de dengue grave tenían comorbilidades. De ellos dos presentaban 2 comorbilidades (hipertensión arterial + cardiopatía isquémica) y los otros 3 presentaban solo una comorbilidad.

Tabla 10. Comorbilidades encontradas en los pacientes ingresados con diagnóstico de Dengue, según clasificación de la enfermedad. IPK mayo-agosto-2022.

Comorbilidades	DSSA	DCSA	DG	Total
<i>Hipertensión Arterial</i>	8	31	4	43 (42,2%)
<i>Diabetes Mellitus</i>	2	8	1	11 (10,8%)
<i>Asma Bronquial</i>	1	8	1	10 (9,8%)
<i>Enfermedad Renal Crónica</i>	0	1	0	1 (1%)
<i>Sickleemia</i>	0	0	0	0
<i>Obesidad</i>	0	4	0	4 (3,9%)
<i>Otras</i>	Hipotiroidismo	*	Cardiopatía isquémica	19 (18,6%)

Leyenda: DSSA: dengue sin signos de alarma; DCSA: dengue con signos de alarma; DG: dengue grave. *EPOC (1); Insuficiencia Vascular Periférica (1); Linfoma No Hodgkin (1); Diverticulosis (1); VIH (1); Lupus Eritematoso Sistémico (1); Hipotiroidismo (7); Cardiopatía isquémica (4); Epilepsia (1); Esquizofrenia (1).

La comorbilidad más frecuente en nuestra población fue la hipertensión arterial (42,2%), seguida de la diabetes mellitus (10,8%), y el asma bronquial (9,8%). Llama la atención el hipotiroidismo, debido a que 9 casos presentaban esta comorbilidad, la mayoría de estos eran pacientes con DCSA.

Solo se recogió el antecedente de dengue en tres pacientes que tuvieron DCSA, en las fechas: junio/81, octubre/2014 y septiembre/2020. El paciente que tuvo dengue en el 2014, refirió haber tenido COVID-19 en julio/2022 e ingresa el 4/8/2022. En 17 pacientes se recogió el antecedente de COVID-19 (Tabla 8). Un paciente con DG tuvo COVID-19 concomitantemente, y presentó una forma grave de la enfermedad por coronavirus.

- Doce casos de DCSA: uno tuvo un COVID-19 moderado (fecha de COVID-19: sept./2021); en cinco fue leve (un caso en cada fecha: jul./2021, ene./2022, may./2022 y 2 casos en jul./2022) y en seis no se recoge la forma de presentación de la COVID-19 (un caso en cada fecha: ene./2020; mar./2020; may./2022; jun./2022 y 2 casos en jul./2022)

- Cuatro DSSA: dos tuvieron COVID-19 leve (fechas: jul./2021 y ene./2022) y en los otros dos no se recoge como se presentó la enfermedad (fechas: ene./2022 y jul./2022).

El tiempo promedio transcurrido entre la fecha de inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario (fue de 4 ± 1 días; no hubo diferencias estadísticamente significativas en las demoras entre los grupos de clasificaciones de la enfermedad. Tampoco el tiempo promedio de estadía hospitalaria mostró diferencias entre los grupos y en general fue de 4 ± 2 días (tabla 8).

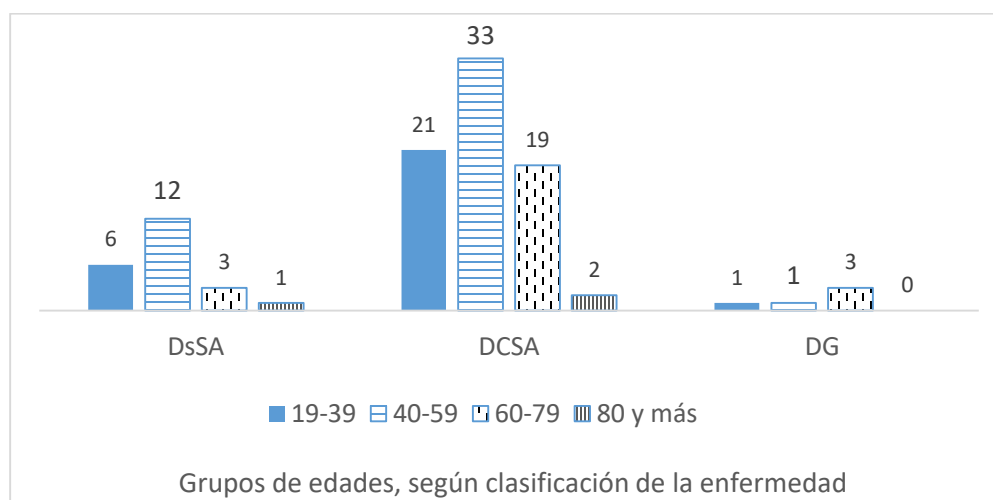


Gráfico 4. Número de casos según grupos de edades y forma de enfermedad.

Fuente: Historias clínicas

Manifestaciones clínicas

Los síntomas que con mayor frecuencia se encontraron fueron: (Tabla 3)

- Fiebre: 95 de los 102 casos presentó fiebre (93,1%). Entre el 3er y 4to día ya solo 39 (38,2%) y 33 (32,4%) casos presentaban fiebre respectivamente y al 8vo día 5 casos aún presentaban fiebre (4,9%). La media de los valores de temperatura osciló entre 37,5 - 38,7°C.
- Cefalea: Los días en que se presentó con más frecuencia fueron del primero al tercero (89 casos para un 87,3%)
- Astenia: 85 casos (83,3%)
- Artralgias: 81 casos (79,4%)

- Mialgias: 77 casos (75,5%)
- Dolor retroocular: 50 casos (49,0%)
- Exantema: 35 casos (35,3%). Se presentó con mayor frecuencia entre el 5to y el 8vo día de evolución.

Según el Protocolo para el Manejo de casos de dengue de nuestra Institución, se les realiza diariamente hemograma a los pacientes ingresados como parte de su seguimiento. De los resultados obtenidos en este seguimiento encontramos los siguientes hallazgos:

1. Trombocitopenia: La disminución de las plaquetas menor de $150 \times 10^9/L$ fue el hallazgo hematológico más frecuentemente encontrado. El día 6 de evolución 85 casos tenían trombocitopenia para un 83,3% de los casos, con una media de $62 \times 10^9/L$ (DE 42,4). Los días en los que predominó la trombocitopenia fueron entre el quinto y el octavo, con valores que oscilaron entre $60,1 \times 10^9/L$ (DE 45,0) a $79,3 \times 10^9/L$ (DE 52,0).
2. Leucopenia: Las cifras más bajas de leucocitos se encontraron entre el cuarto y sexto día con una media que osciló entre $2,8 - 4,8 \times 10^9/L$. El día de mayor número de casos con leucopenia fue el sexto para un total de 66 casos (64,7%).
3. Hemoconcentración: El ascenso progresivo del hematocrito de forma progresiva es el único signo de alarma que no es clínico, sino de laboratorio (PAHO, 2023). En nuestra serie de casos solo 6 pacientes presentó dicho signo de alarma para un 5,9% del total. Las cifras más altas de hematocrito aparecieron entre los días 5 y 6 para una media de 40,2 (DE 5,3) y 40,2 (DE 5,6) respectivamente.

Durante el ingreso se les realizó Ultrasonido Abdominal a los pacientes para identificar manifestaciones imaginológicas de extravasación de plasma. Dicho estudio se realizó sin periodicidad alguna, a diferencia del hemograma. Los hallazgos imaginológicos detectados con mayor frecuencia fueron:

1. Hepatomegalia: Fue el hallazgo encontrado con mayor frecuencia. De los casos estudiados, 34 pacientes para un 32,3% del total presentaron un aumento del tamaño del hígado mayor de 150 mm.
2. Engrosamiento de la pared de la vesícula: 27 casos (26,4%)
3. Derrame pleural: 17 casos (16,7%)
4. Derrame pericárdico: 6 casos (5,9%)
5. Ascitis: 4 casos (3,9%)

Al analizar los resultados de hemoquímica realizados encontramos que hay un alto por ciento de pacientes con valores elevados de transaminasas (AST elevada, 86,9%; ALT, 65,5%; y ambas elevadas, 52 casos para un 61, 9%). Solo 6 casos presentaron cifras elevadas de creatinina y 14 casos cifras elevadas de glicemia.

Tabla 14. Resultados de los análisis de hemoquímica realizados a los pacientes hospitalizado en el IPK

<i>Examen</i>	Número de casos (%), o media ± DE	
<i>TGO (U/L)</i>	n	84
	>40; n (%)	73 (86,9)
	Media ± DE	131,0 ± 118,6
<i>TGP (U/L)</i>	n	84
	>56; n (%)	55 (65,5)
	Media ± DE	97,9 ± 81,2
<i>Creatinina μmol/L</i>	n	79
	>110; n	6 (7,6)
	Media ± DE	72,8 ± 59,6
<i>Glicemia mmol/L</i>	n	79
	> 6; n	14 (17,7)
	Media ± DE	5,9 ± 5,2

Leyenda: DE: desviación estándar

Dengue con signos de alarma

La proporción de DCSA en esta serie de casos fue del 75,3%. En la mayoría de los pacientes de DCSA se registró la ocurrencia de solo un SA (48/75=64,0%); 13 (17,3%) tuvieron dos signos de alarma; 11 (14,7%), tres signos de alarma; 1 (1,3%) paciente tuvo cuatro signos de alarma y 3 (4,0%), seis signos de alarma. La proporción de casos con un solo signo de alarma duplicó la descrita en estudios anteriores.

Los signos de alarma clínicos más frecuentes fueron (Gráfico 3):

- Lipotimia (30/102; 24,4%), apareció como promedio al día 4,9 de inicio de los síntomas.
- Sangrado de mucosas: 24/102; 23,5%.
- Dolor abdominal mantenido y/o intenso (19/102; 18,6%), y apareció al día 5,3.
- Vómitos reiterados (18; 17,6%), a 4,1 días de inicio de los síntomas.
- Astenia marcada/postración extrema (9; 8,8%), a los 4,6 días.
- Somnolencia (4; 3,9%), al día 6,8.

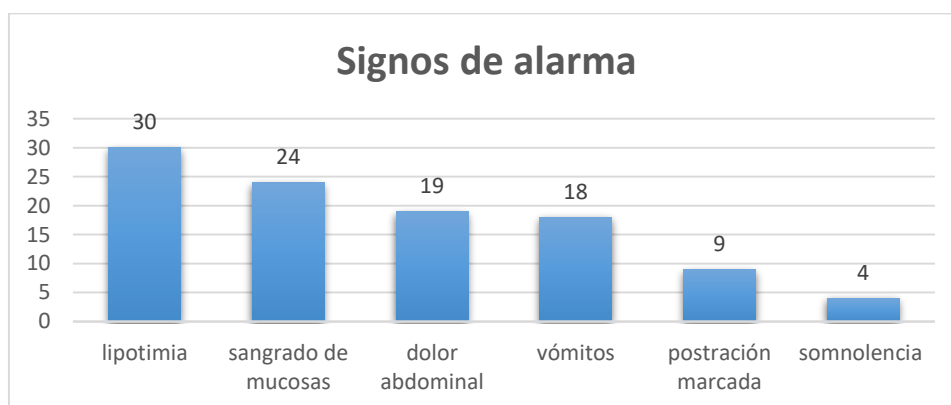


Gráfico 5. Signos de alarma presentados por los pacientes clasificados como dengue con signos de alarma y dengue grave.

Fuente: Historias clínicas

Al parecer, los signos de alarma anteriormente descritos aparecieron más cercanos al choque (día 5) y un poco más tarde lo observado en la epidemia del 2012. Los

datos del 2012 son recogidos de manera prospectiva y los actuales no, por lo que debemos ser cautos en el análisis.

En 22 pacientes el signo de alarma se presentó el mismo día del ingreso (29,3%); en seis (1,2%) el signo de alarma ocurrió como promedio dos días antes del ingreso y en 47 (9,4%) el signo de alarma se presenta durante la hospitalización.

Veinticuatro pacientes (24/102, 23,5%) tuvieron signos de alarma que se correspondían con manifestaciones hemorrágicas; los más frecuentes fueron:

- Sangrado vaginal (8/54 mujeres; 14,8%), apareció como promedio al día 4,6 de inicio de los síntomas.
- Epistaxis (7/102; 6,9%), apareció en el día 6,4.
- Gingivorragia (6/102; 5,9%), día 6,7.
- Hematuria (3/102; 2,9%), día 6.

Tabla 11. Signos y síntomas (al examen físico) de los pacientes hospitalizados con Dengue, según día de la enfermedad.

SIGNOS Y SINTOMAS		DÍAS DE LA ENFERMEDAD												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Fiebre (°C)	n	95	42	39	33	35	25	16	5	0	0	1	0	0
	Media (DE)	38,7 (0,7)	38,7 (0,6)	38,5 (0,6)	38,1 (0,4)	38,3 (0,5)	38,1 (0,5)	37,9 (0,4)	38,3 (0,7)	-	-	37,5	-	-
Cefalea	n	89	27	24	16	9	9	7	8	7	3	2	1	0
Astenia	n	85	43	43	38	35	30	20	11	6	2	1	0	0
Postración extrema*	n	0	0	2	4	6	3	3	1	0	0	0	0	0
Artralgias	n	81	28	24	12	7	3	2	1	1	1	1	0	0
Mialgias	n	77	26	23	10	4	2	1	0	0	0	0	0	0
Anorexia	n	15	11	12	19	22	19	15	9	5	5	4	2	0
Dolor retroocular	n	50	17	11	2	2	4	1	1	0	0	0	0	0
Exantema	n	1	1	10	18	32	35	35	29	27	11	2	3	1
Náuseas	n	9	6	9	14	17	26	18	11	9	3	3	1	0
Vómitos	n	6	3	10	12	12	6	7	3	2	1	0	1	0
Vómitos reiterados*	n	2	0	4	7	4	4	0	0	0	0	0	1	0
Diarreas	n	2	4	5	8	7	7	4	3	2	0	0	0	0
Hepatomegalia [>2cm*]	n	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Esplenomegalia	n	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
TA (mmHg)	n	0	3	11	30	61	84	89	87	71	41	22	11	6
	Max (DE)	-	127 (21)	111 (15)	109 (11)	108 (13)	114 (10)	113 (13)	115 (11)	118 (13)	118 (12)	120 (11)	121 (11)	122 (15)
	Min (DE)	-	80 (10)	71 (12)	72 (10)	70 (9)	73 (7)	73 (8)	74 (7)	77 (7)	79 (7)	76 (8)	78 (6)	77 (8)
	Δ TA≤20	-	0	0	1	4	1	2	1	1	2	0	0	0
Dolor Abdominal	n	2	0	3	12	21	19	16	7	1	1	0	0	0
Dolor Abdominal mantenido/intenso*	n	0	0	0	6	11	6	6	0	0	0	0	0	0
Irritabilidad *	n	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Somnolencia *	n	0	0	0	0	2	0	1	1	2	1	1	0	0
Lipotimia *	n	1	2	3	7	9	7	4	2	2	1	0	0	0
Palidez exagerada	n	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Signos de hipoperfusión	n	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Signos de alarma; Día 5: aparición del choque; DE: desviación estándar; Max: máximo; Min: mínimo; TA: tensión arterial; Δ TA: diferencial de tensión arterial.

Nota: Las barras de colores permiten visualizar la proporción relativa de casos con el signo/síntoma en todos los días de la enfermedad y valorar en cual día se concentran más su ocurrencia, en cada signo/síntoma se toma como referencia el valor correspondiente al mayor número de enfermos afectados. Se puede valorar cómo se comportan estos en relación con la aparición del choque. Las barras azules se corresponden con los signos de alarma declarados.

Tabla 12. Manifestaciones hemorrágicas en los pacientes hospitalizados con dengue, según día de la enfermedad

Manifestaciones hemorrágicas; n	DÍAS DE LA ENFERMEDAD												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Petequias	1	1	1	1	3	4	4	2	5	3	2	1	1
Epistaxis*	0	0	0	0	3	1	3	2	1	0	0	0	0
Gingivorragia*	0	0	0	0	2	4	2		0	0	0	0	0
Melena*	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Sangramiento vaginal*		1	1	3	3	5	3	1	1	0	0	0	0
Hemorragia subconjuntival*	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0
Hematuria*	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Otras	0	0	0	0	1 Hemoptisis*		1 rectorragia*		1 PLP 1 Equimosis	0	0	0	0

- *Signos de alarma; PLP: prueba del lazo positiva
- El sangramiento de mucosas más frecuente fue la metrorragia (sangramiento vaginal). No se describió ningún caso con hematemesis, ni con enterorragia.

Tabla 13. Resultado de las investigaciones realizadas (laboratorio clínico e imaginología) en hospitalizados con dengue, según día de la enfermedad.

MEDIOS DIAGNOSTICOS AUXILIARES			DÍAS DE LA ENFERMEDAD												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Laboratorio clínico	Leucocitos x 10 ⁹ /L	N	4	11	23	37	65	86	85	83	66	38	17	5	5
		< 5,0 ^a ; n (%)	3 (75)	6 (55)	19 (83)	35 (95)	58 (89)	66 (77)	44 (52)	42 (51)	34 (52)	13 (34)	7 (41)	3 (60)	1 (20)
		Media (DE)	3,8 (1,9)	7,5 (7,9)	15 (55,2)	2,8 (1,3)	3,2 (1,7)	4,8 (8,8)	5,0 (2,4)	5,6 (3,5)	8,7 (26,9)	5,9 (2,6)	6,2 (2,8)	26,1 (47,6)	6,3 (1,7)
	Plaquetas x 10 ⁹ /L	N	5	10	23	37	65	86	85	83	66	38	17	5	5
		< 150,0 ^b ; n (%)	3 (60)	4 (40)	13 (57)	34 (92)	61 (94)	85 (99)	84 (99)	81 (98)	65 (98)	28 (74)	12 (71)	4 (80)	2 (40)
		Media (DE)	139,0 (73,3)	169,7 (84,3)	145,8 (75,9)	89,3 (43,0)	79,3 (52,0)	62,0 (42,4)	60,1 (45,0)	62,7 (31,9)	84,2 (32,9)	123,6 (55,0)	135,8 (77,1)	117,2 (59,0)	202,2 (97,5)
	Hematocrito %	N	5	11	23	37	65	85	85	83	66	38	17	5	5
		Media (DE)	35,8 (7,7)	39,4 (2,7)	38,0 (4,7)	38,8 (5,3)	40,2 (5,3)	40,2 (5,6)	39,4 (5,0)	38,6 (4,6)	39,5 (13,7)	38,7 (5,2)	36,2 (5,1)	36,8 (4,5)	35,0 (4,5)
	Hemoglobina g/L	N	5	11	23	36	65	85	85	83	65	38	17	5	5
		Media (DE)	120,6 (24,4)	120,9 (37,3)	125,5 (16,5)	127,3 (17,3)	130,7 (23,3)	129,4 (26,3)	129,3 (21,0)	125,9 (23,5)	122,6 (21,8)	126,1 (22,6)	120,9 (17,0)	121,2 (14,9)	86,4 (43,3)
Imaginología	Derrame pleural*; n		0	1	0	0	2	2	6	2	2	1	0	0	2
	Derrame pericárdico*; n		0	0	0	0	0	2	2	1	0	1	0	0	0
	Ascitis*; n		0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0
	Engrosamiento de la pared de la vesícula*; n		0	0	0	1	1	4	11	4	7	1	0	0	0
	Hepatomegalia*; n		0	0	1	2	3	4	7	6	8	3	0	0	3

Leyenda: Signos de alarma; DE: desviación estándar; ^a leucopenia, ^b plaquetopenia. En seis pacientes se observó una tendencia al incremento del valor del hematocrito (signo de alarma de laboratorio).

Dengue grave

Cuatro de los cinco casos clasificados como DG presentaron choque (en el otro fue difícil clasificar la forma grave de dengue, presentó múltiples complicaciones y acababa de tener COVID-19, confirmada por PCR, que, aunque en el momento del ingreso por Dengue ya esta prueba molecular era negativa, no significa que la enfermedad hay concluido).

El choque apareció, como promedio, el día cinco de la enfermedad ($5,0 \pm 0,8$ días). Cuatro de los casos DG tuvieron SA (2 pacientes con 1 SA y 2 pacientes con más de 1 SA). En el caso de DG sin SA, se produjo choque al cuarto día del inicio de los síntomas, manifestado por un diferencial de presión arterial de 20mmHg (TA: 90/70), acompañado de signos de hipoperfusión tisular, en un hombre de 62 años de edad y antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus. En esta serie de casos no hubo fallecidos.

Análisis y discusión de los resultados

Variables sociodemográficas y comorbilidades

En el presente estudio se incluyeron 102 casos que clasifican como sospechosos de dengue ⁽⁴⁴⁾, ya que se ubicaban en La Habana donde existía alta transmisión de los serotipos 1, 2 y 3 ⁽¹⁸⁾ y presentaban cuadro clínico sugestivo de esta enfermedad. De estos solo se confirmaron 8 casos, 3 por NS1 y 5 por PCR-TR. Como caso probable quedaron 85 debido a que tenían una prueba de IgM positiva y 9 casos quedaron solo como sospechosos. De igual forma se manejaron desde el punto de vista clínico como dengue ya que tenían un cuadro compatible con esta enfermedad.

En nuestro estudio el sexo más frecuente fue el femenino para un 63,7% de los casos sin diferencias significativas entre los grupos clínicos (Dengue sin signos de alarma, Dengue con signos de alarma y Dengue grave). A su vez el color de la piel predominante fue el blanco para un 86,3% de los casos y la edad promedio fue 49 años. En un estudio realizado en el mismo año (Sánchez, A. 2022) en Guatemala donde se analizaron las estadísticas para arbovirosis, se encontró que a partir de los 40 años las tasas de incidencia comienzan a disminuir, siendo las menores en el grupo de 65 a mayores de 70 años y la mayor incidencia se encuentra en la edad pediátrica⁽⁶⁾, pero en nuestro estudio solo se incluyeron adultos. En Argentina, Sánchez y colaboradores estudiaron los casos de Dengue autóctono ingresados en 2023 en el hospital de enfermedades infecciosas en Argentina y encontraron que la edad promedio fue $41 \pm 16,5$ años. ⁽⁸⁰⁾

Vijay y colaboradores en 2022 encontraron que el grupo etario predominante fue de 21-30 años, siendo el grupo de 41-50 años solo el 8,5% del total. De igual forma el sexo predominante fue el masculino. ⁽⁸¹⁾ Así mismo Prattay y colaboradores en 2022 realizaron un estudio retrospectivo de los casos ingresados en el hospital de Dhaka en Bangladesh, donde la mayoría de los casos (73,33%) pertenecían a las edades entre 18 y 40 años y los grupos de menos de 18 años y de 41-60 años representaban el 15,2% de los casos ingresados. Además, el 1,9% de los casos correspondieron a los mayores de 60 años. ⁽⁸²⁾

Estas diferencias se pudieran explicar por varios factores. En primer lugar, nuestra institución no cuenta con su Servicio de Urgencias que funcione como filtro de admisión de los casos, sino que los casos son admitidos previa coordinación con la dirección de la Institución, por tanto, la admisión selectiva constituye un sesgo de selección para este estudio. En segundo lugar, los grupos etarios usados para estas investigaciones tienen diferentes rangos. En tercer lugar, en nuestro estudio no se incluyeron los pacientes pediátricos como se mencionó previamente.

Con respecto al sexo, Prattay y colaboradores reportaron que el sexo predominante fue el masculino para 68,75% de los casos.⁽⁸²⁾ En contraste con este último y coincidiendo con nuestro estudio, Fonseca-Portilla y colaboradores en México encontraron en una serie de casos de 24.595 pacientes que el sexo predominante fue el femenino para un 55%. González, D en la epidemia cubana de 2000/2001 donde circula por primera vez en Cuba DENV-3 encuentra predominio del género masculino en la FHD/SCD (51 casos, 67,1%) sobre el femenino (25, 32,9%). La proporción hombres: mujeres fue 2:1. No obstante, encuentra un predominio del color de la piel blanco similar a nuestra investigación.⁽⁵⁾ Estas diferencias estadísticas tienen que ver con la heterogeneidad de las poblaciones.

En un estudio realizado a los fallecidos en Camagüey por dengue entre los años 2011-2018 todos fueron de la raza blanca, es importante señalar que la mayoría de los casos ingresaron al comienzo de la fase crítica.⁽⁸³⁾

De los 102 casos, 61 presentaron comorbilidades, representando un 59,8% del total. La comorbilidad más frecuente en nuestra población fue la hipertensión arterial (42,2%), seguida de la diabetes mellitus (10,8%), y el asma bronquial (9,8%). Llama la atención el hipotiroidismo, debido a que 9 casos presentaban esta comorbilidad, la mayoría de estos eran pacientes con DCSA. A diferencia de nuestro estudio, González, D en su estudio de la epidemia de 2000-2001 donde también circuló DENV-3 encontró que, entre los antecedentes patológicos personales, el asma bronquial predominó en la FHD/SCD (14 casos, 18,4%) con relación a la FD en la cual apareció en 13 casos (8,6%). Esta enfermedad resultó un riesgo de 1,6 veces para desarrollar dengue hemorrágico, RR 1,68 (IC 1,11- 2,55) $p < 0,05$. Los otros antecedentes recogidos no constituyeron riesgo para la FHD/SCD.⁽⁵⁾

En un estudio de cohorte realizado en México en el período 2020-2021 donde se estudiaron 24.595 casos con diagnóstico de Dengue, Fonseca-Portilla y colaboradores encontraron que las comorbilidades asociadas a alto riesgo de ingreso hospitalario por dengue incluyeron cirrosis (OR = 8.8), enfermedad renal crónica (OR = 6.6), inmunosupresión (OR = 5.6), diabetes (OR = 4.6), e hipertensión (OR = 3.1). Para riesgo de mortalidad solo fueron considerados de riesgo la enfermedad renal crónica (OR = 11.4), la diabetes mellitus (OR = 3.1), y la hipertensión arterial (OR = 2.4).⁽⁸⁴⁾

En una revisión sistemática realizada por Abualamah, A y colaboradores en Arabia Saudita encontraron que el diagnóstico de diabetes mellitus se asocia a un incremento del riesgo de presentación Dengue con signos de alarma y Dengue grave (OR 1.75; 95% CI: 1.08–2.84, $p = 0.022$).⁽⁸⁵⁾

Solo se recogió antecedentes de COVID-19 en 17 casos (12 DCSA, 1 DG, 4 DSSA) y el antecedente de dengue anterior solo se recogió en tres pacientes que tuvieron DCSA. En el resto de los casos no se contaba con la información debido a que los datos fueron extraídos directamente de las historias clínicas y por tanto no se recogió en la mayoría de ellos. Sería bueno para futuras investigaciones evaluar la posible relación entre COVID-19 y Dengue con signos de alarma/Dengue grave, teniendo como premisa que ambas enfermedades comparten similitudes en su inmunopatogenia⁽⁶⁰⁾ y pudiendo SARS-CoV-2 favorecer el fenómeno ADE.

El tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de ingreso fue como promedio de 4 ± 1 días coincidiendo con la fase crítica y el día de mayor aparición de los signos de alarma.

Manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y ultrasonográficos

Con respecto a las manifestaciones clínicas la fiebre fue el síntoma que se presentó con mayor frecuencia (93,1%), seguido de la cefalea (87,3%), astenia (83,3%), artralgias (79,4%), mialgias (75,5%), dolor retroocular (49,0%) y el exantema o rash (35,3%). En un estudio realizado en Camagüey, en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Amalia Simoni” en los años 2016-2017 se encontró que la fiebre, cefalea y artralgia estuvieron presentes en 54 pacientes (60,0 %) seguido de la fiebre con

cefalea solamente (24,4 %). La fiebre y rash resultó poco frecuente y se observó en un solo paciente (1,1 %).⁽⁸⁶⁾ Hallazgos similares fueron encontrados por Carras, M y colaboradores en Islas Reunión donde en una serie de 172 casos describieron como signos clínicos más frecuentes: fiebre (93%), astenia (94%), anorexia (83%), cefalea (59%), mialgias (69%), artralgias (59%) y dolor lumbar (50%).⁽⁸⁷⁾ De igual forma en una revisión sistemática Kharwadkar S y Herath N identificaron en una revisión sistemática que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (97.45%), cefalea (81.62%), mialgias (74.20%), escalofríos (65.29%) y artralgias (57.47%).⁽⁸⁸⁾

De forma general todos los estudios coinciden en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Parafraseando al DrC. Daniel González “El Dengue es un caballero” y por lo general respeta las fases clínicas de la enfermedad con todas sus manifestaciones. Cuando aparece más de una atipicidad en el cuadro clínico ya es suficiente para hacernos dudar del diagnóstico.

Al cuarto día de la enfermedad ya un 67,6% de los casos no tenía fiebre (defervescencia) coincidiendo con que a partir de este día comienzan a aparecer los signos de alarma como antesala del choque (quinto día).

Los hallazgos hematológicos más frecuentes fueron la trombocitopenia (83,3%), la leucopenia (64,7%) y el aumento del hematocrito fue ocasional, solo encontrado en el 5,9% de los casos. Estos difieren de un estudio realizado por Miranda, MY en Perú, donde se observó trombocitopenia en un 56,2% de pacientes, el 63,7% presentó leucopenia, y en relación al hematocrito el 65% presentaron un hematocrito dentro de los valores normales.⁽⁸⁹⁾ Por otra parte en otro estudio realizado en Guayaquil, Ecuador se determinó que se obtuvo hemoconcentración 1 de cada 2 pacientes; las plaquetas bajas en adultos el 95,2 % y leucopenia y en adultos del 43,90%.⁽⁹⁰⁾ De forma general, aunque varían en porcentaje, los hallazgos son los mismos en todas las investigaciones analizadas. A su vez Catalá-Rivero y colaboradores realizaron un estudio en Pinar del Río en el año 2019 donde predominó la leucopenia seguido de la hemoconcentración y la trombocitopenia, con 39,6 %, 19,9 % y 15,6 % respectivamente.⁽⁹¹⁾

La química sanguínea reflejó participación hepática mediante la elevación de sus enzimas a predominio de la AST (86,9%). Solo 6 casos presentaron cifras elevadas de creatinina y 14 casos cifras de glicemia por encima del nivel normal. Con respecto a los pacientes que presentaron cifras elevadas de creatinina, cuatro tenían DCSA, uno dengue grave y uno DSSA. Todos ellos presentaban factores de riesgo para una enfermedad renal crónica (HTA, diabetes mellitus) pero ninguno tenía diagnóstico de la misma.

Grados variables de afectación hepática se han visto en muchos pacientes que desarrollan extravasación de plasma, aunque esta participación se puede ver en ausencia de líquido extravasado detectable. De hecho, el incremento de niveles de aspartato transaminasa (AST) es uno de los biomarcadores más importantes de enfermedad severa, como se ha demostrado en muchos meta-análisis.⁽⁹²⁾ Niveles altos de AST se observaron en > 80% de pacientes con dengue grave. En el estudio de Ecuador previamente mencionado En cuanto a las enzimas hepáticas se obtuvieron elevaciones similares de ambas transaminasas (76%).

Hallazgos similares se encontraron Mejía DA y colaboradores. cuando estudiaron un grupo de pacientes adultos con dengue, Hospital Tela, enero-diciembre 2019. En este las cifras de Aspartato Aminotransferasa (AST) estuvo elevada desde el segundo día en 98.6% de los casos y hasta el décimo día en 100%, mientras que la Alanina Aminotransferasa (ALT) se elevó desde el cuarto día en 96.0% de los pacientes hasta el décimo día en 100%.⁽⁹³⁾

En estudios imaginológicos realizados se encuentran evidencias de enfermedad activa y extravasación de plasma: hepatomegalia (33,3%), edema de la pared vesicular (28,4%), derrame pleural (15,7%), derrame pericárdico (5,9%) y ascitis (3,9%). A diferencia de nuestro estudio, en la investigación de González D, el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (EPV) es la alteración más frecuente, se presenta en 19 pacientes (35,1%) en la FHD/SCD y en 5 (7,5%) en la FD. Este hallazgo, conjuntamente con el derrame pleural, aparecen con mayor frecuencia, de forma significativa, en la FHD/SCD. La esplenomegalia es la alteración más frecuente en la FD (16,6%) y también se presenta en el 12,9% de los casos con

FHD/SCD. Solo cinco pacientes (cuatro de FD y uno con FHD/SCD) presentan hepatomegalia. La ascitis apare en un solo caso con DH.⁽⁵⁾

Quiroz-Moreno y colaboradores. determinan en un estudio realizado a 132 pacientes en el año 2004 que el engrosamiento de la pared vesicular se observa en 86 %, el derrame pleural en 66 %, la ascitis en 60 % y la colecistitis alitiásica aguda en 36 %. El engrosamiento > 3 mm tiene sensibilidad de 87 %, especificidad de 48 %, valor predictivo positivo de 90 %, valor predictivo negativo de 40 %.⁽⁹⁴⁾ Una investigación similar hecha en el Hospital “Saturnino Lora” en Santiago de Cuba arroja que la alteración ultrasonográfica más frecuentemente encontrada es la presencia de líquido libre en cavidad, estando presente en 25 pacientes y constituyendo el 42,37 % del total de alteraciones.⁽⁹⁵⁾

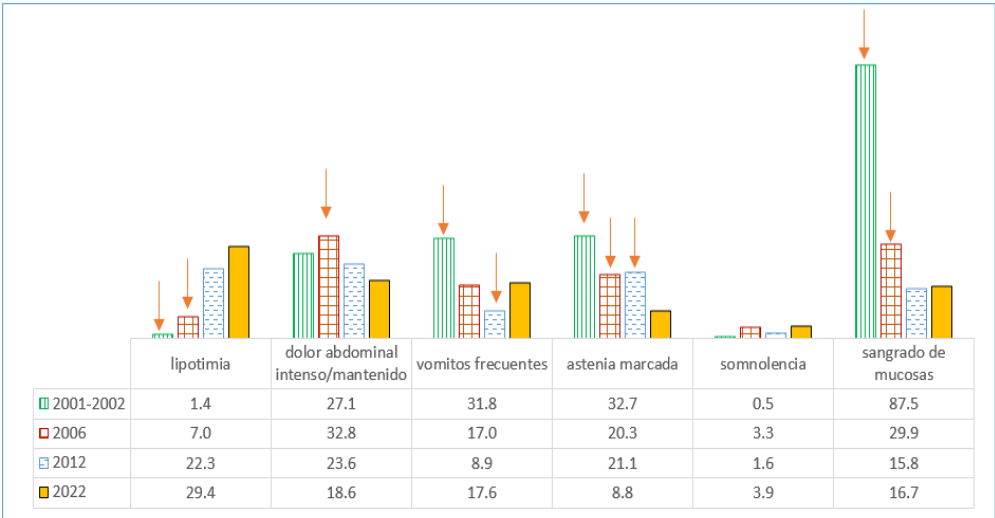
Es interesante en nuestro estudio el alto grado de afectación hepática en la enfermedad, debido a que en otras investigaciones revisadas no es de las manifestaciones ultrasonográficas más frecuentes. Hubiera sido conveniente evaluar previamente la presencia de hígado graso no alcohólico en estos pacientes como factor predisponente a la hepatomegalia en dengue, ya que no tenemos conocimiento de la existencia de daño hepático previo, ya que nuestra población presentaba factores de riesgo para el mismo como la diabetes mellitus y la obesidad.

Signos de alarma

Los signos de alarma encontrados en nuestra serie de casos en orden de frecuencia fueron: lipotimia (37,5%), sangrado de mucosas (30,0%), dolor abdominal (23,75%), vómitos reiterados (22,5%), postración extrema (11,25%) y somnolencia (5,0%). De forma general correspondieron a un 75,3%, cifra menor que la correspondiente a la epidemia cubana del período 2000-2001 (91,4%), correspondiente a la introducción del DENV-3 en Cuba ⁽⁵⁾, pero mayor que en el brote de 2006 (56,1%) y que en el 2012 (57,9%)⁽⁶¹⁾. Las diferencias no existieron solo entre los porcentajes de los casos con signos de alarma, sino que también hay diferencias entre cada signo de alarma en particular (Tabla 13). La epidemia de 2022 es la primera en reportar la lipotimia como el signo de alarma más frecuente. Este cambio en el patrón pudiera estar

asociado a una mayor virulencia del nuevo linaje del DENV-3 que circuló en este período, así como factores inherentes al huésped que pudieran ser estudiados con mayor exhaustividad en un estudio prospectivo.

Gráfico 5: Por ciento de casos con signos de alarma, identificados en pacientes hospitalizados en el IPK, en las epidemias de dengue de 2001-2002, 2006, 2012 y 2022.



Nota: Las flechas indican la presencia de diferencias significativas en la proporción de casos de 2022, comparado con los resultados de brotes anteriores

En general, en este grupo de 80 pacientes, hubo menor frecuencia de astenia marcada/postración excesiva comparada con los ingresados en el IPK en epidemias anteriores y mayor número de casos con lipotimia que los identificados en 2001-2002 y 2006 (diferencias estadísticamente significativas) (Gráfico 6). No se constatan muchas manifestaciones hemorrágicas (tabla 4, gráfico 4), a diferencia de las descritas en la epidemia del 2001-2002 donde el 87% de los pacientes presentaron sangramiento de mucosas⁽⁵⁾ (en aquella epidemia, este era un criterio de hospitalización).

En una investigación realizada por Salazar y colaboradores en Antioquia, Colombia durante el período 2020-2022, identificaron que un 58,0% de la población estudiada tuvieron signos de alarma.⁽⁹⁶⁾ A su vez, en una revisión sistemática y meta análisis realizado por Yuan K y colaboradores en China identificaron que la somnolencia(OR

los vómitos reiterados (OR = 5.569, 95% CI: 3.041–10.000, $p < 0.001$), el dolor abdominal (OR = 1.533, 95% CI: 1.203–1.953, $p = 0.001$) y el sangrado de mucosas (OR = 6.856, 95% CI: 4.160–11.300, $p = 0.000$) tuvieron una fuerte asociación con dengue grave.⁽⁵⁴⁾

Dengue grave

En nuestra serie de casos solo 5 casos tuvieron dengue grave. Cuatro de ellos clasificaron como choque por dengue y uno además del choque tuvo manifestaciones clínicas de daño a otros órganos (miocarditis, edema pulmonar). Es probable que la identificación precoz de los signos de alarma y su tratamiento oportuno haya sido el factor fundamental por el cual los pacientes con DG representaron un bajo por ciento de la serie de casos, asociado al hecho de que no se reportaron fallecidos. Es importante recalcar que de los pacientes con dengue grave todos tenían comorbilidades y cuatro de los casos presentaron signos de alarma 24 horas antes de la aparición del choque.

En un estudio realizado en Colombia en los años 2013-2016 se encontró que de los 12 pacientes con complicaciones, 4 casos (33.3%) son por fuga capilar severa, 6 casos (50%) por hemorragia “considerada por los tratantes como significativa” y 2 casos (16.6%) por daño severo a órganos.⁽⁹⁷⁾ En este estudio el medio diagnóstico empleado fue la serología IgM lo que no permite tipificar el serotipo de dengue circulante.

Hallazgos similares a los nuestros encontraron Tamayo y colaboradores. en un estudio de serie de casos cuando determinan que, considerando las formas clínicas de gravedad, 7 de los pacientes graves presentaron síndrome de choque por dengue (63,6 %), seguidos de 3 con daño grave de órganos (27,3 %) y 2 (18,2 %) con hemorragia muy grande —uno de ellos también sufrió SCD—. Por otra parte, se determinó que las formas clínicas graves de dengue aparecieron aproximadamente al quinto día de la enfermedad.⁽⁹³⁾

En esta serie de casos no hubo fallecidos. Todos los pacientes se sometieron a un protocolo diagnóstico y de tratamiento basado en las directrices de la OPS/OMS donde se ingresaron todos los casos ingresados pertenecían a los grupos B1, B2 y

C. Esto apoya el hecho de que el diagnóstico y la identificación precoz de los signos de alarma son indispensables para disminuir la morbimortalidad por dengue.

Conclusiones

1. Se identifican factores asociados a severidad, tales como el color de la piel la edad y las comorbilidades asma bronquial, hipertensión arterial y diabetes mellitus.
2. Las principales manifestaciones clínicas encontradas no difieren del cuadro clínico clásicamente descrito de la enfermedad, en los cuales predominan la fiebre, la cefalea y las artromialgias.
3. El laboratorio clínico y los estudios de ultrasonografía resultan herramientas útiles para el diagnóstico del dengue. En la muestra estudiada son relevantes los hallazgos de leucopenia, trombocitopenia y aumento de transaminasas, así como, hepatomegalia, edema de la pared vesicular y derrame de serosas.
4. En la investigación se presentó la lipotimia como el signo de alarma más frecuente, seguida por el sangramiento de mucosas y el dolor abdominal. Resultado que contribuye al conocimiento del manejo clínico de la enfermedad.
5. Todos los casos con choque presentaron signos de alarma. La baja frecuencia de presentación de este síndrome se debe a que los pacientes del estudio recibieron un protocolo de hidratación parenteral, lo cual pudo abortar dicha complicación en la mayoría de ellos.

Recomendaciones

1. Extender este estudio a poblaciones más grandes y en hospitales donde existan Unidades de Atención al Dengue, para así poder tener una muestra representativa de nuestra población y poder describir el fenómeno con más exactitud.
2. Mostrar los resultados de este estudio al colectivo del Centro Hospitalario del IPK.

Referencias bibliográficas

1. Brady. Mapping the emerging burden of dengue. eLife. 2019;8(e47458):1-3. Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.47458>.
2. WHO: Concerning Spread of Dengue, Chikungunya in Latin America. News& Analysis. 2023.
3. Khan SA, S.M.F.; Yahiro, T.; Mahtab, M.A.; Kimitsuki, K.; Hashimoto, T.; Nishizono, A. Dengue Infections during COVID-19 Period: Reflection of Reality or Elusive Data Due to Effect of Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(10768):12. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph191710768>.
4. Plan de Preparación y respuesta ante la contingencia de Dengue y otros Arbovirus. In: Salud M, editor. Argentina2022.
5. Gonzáles D. Caracterización del dengue hemorrágico en adultos. Epidemia de dengue 3, Ciudad de La Habana, 2001-2002 [Tesis doctoral]. infomed: IPK; 2009. Available from: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FillRecord&ID=473>.
6. Sánchez A. Informe anual. Situación epidemiológica de arbovirosis, Guatemala, 2022. In: Social DdEMdSPyA, editor. 2022. p. 14.
7. M. Kanan MN, A. Alanazi et al. Genetic variants associated with dengue hemorrhagic fever. A systematic review and meta-analysis. Journal of Infection and Public Health 2024;17:579–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.02.001>.
8. Seixas Jea. Atualização Clínica sobre Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Dengue. Acta Med Port. 2024;37(2):126-35. Available from: <https://doi.org/10.20344/amp.20569>.
9. OPS. Actualización epidemiológica semanal para dengue, chikunguña y zika en 2022. OPS Arbo Boletín. 2022. Available from: <https://www.paho.org/plisa>.
10. Dengue en Argentina: Caracterización epidemiológica, clínica y virológica del brote actual. In: Argentina MdS, editor. Argentina2023.
11. Blanco-Alvarez RC-L, S H. Actualización acerca del diagnóstico y tratamiento del dengue en Cuba. 16 abril 2023;62(e1769). Available from: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1769.

12. Soria Segarra C, González Rubio D, Izquierdo Estévez A, Martínez Torres E. Aplicación y aceptabilidad de la Guía Clínica de Dengue OMS-2009: la percepción de Ecuador. *Revista Médica Electrónica*. 2018;40:989-1001. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400007&nrm=iso.
13. Guzmán MG. Dengue y Dengue Hemorrágico, Cuba 1981-2005 [Tesis Doctoral]. infomed: IPK; 2007. Available from: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=146>.
14. Rodríguez R. Caracterización Molecular de cepas de Dengue aisladas en epidemias cubanas [Tesis doctoral]. infomed: IPK; 2005.
15. Consuegra AM, E.; González, D.; Castro, M. Caracterización clínica y de laboratorio en pacientes pediátricos en la etapa crítica del dengue. *Rev Cub Ped*. 2019;91(2):e645.
16. Guzmán MG. Dengue. La Habana: ECIMED; 2016. Available from: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/dengue/>.
17. Guzmán MGV, S; et al. Vigilancia de laboratorio de dengue y otros arbovirus en Cuba, 1970-2017. *Rev Med Trop*. 2019;71(1). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602019000100008.
18. Portal Miranda J. Ante el Dengue tenemos que actuar de forma acelerada en todos los escenarios. Sitio Oficial del Gobierno MINSAP. 2022.
19. Fernandes-Santos CA, E.L.d. Innate Immune Response to Dengue Virus: Toll-like Receptors and Antiviral Response. *Viruses*. 2022;14(992). Available from: <https://doi.org/10.3390/v14050992>.
20. Kakde U KM. Neurological Complications in Dengue Among Males of the Adult Age Group. *Cureus* 2024;16(1):e51586.
21. Zerfu BK, T and Legesse, M. Epidemiology, biology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of dengue virus infection, and its trend in Ethiopia: a comprehensive literature review. *Tropical Medicine and Health*. 2023;51:11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00504-0>.

22. M.B. Khan Z-SY, C.-Y. Lin et al. Dengue overview: An updated systemic review. *Journal of Infection and Public Health*. 2023;16:1625–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.001>.
23. Kitti Wing Ki Chan SW, Jocelyn Y. Jin, Julien Pompon, Don Teng, Sylvie Alonso, Dhanasekaran Vijaykrishna, Scott B. Halstead, Jan K. Marzinek, Peter J. Bond, Bo Burla, Federico Torta, Markus R. Wenk, Eng Eong Ooi, Subhash G. Vasudevan. A T164S mutation in the dengue virus NS1 protein is associated with greater disease severity in mice. *Sci Transl Med*. 2019;11(eaat7726):1-15. Available from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7726>.
24. Kularatne SDC. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine*. 2022;22(1):9–13.
25. Lüthy I. Dengue. *Med Buenos Aires*. 2024;84:366-8.
26. Cyril Caminade KMMaAEJ. Impact of recent and future climate change on vector-borne diseases. *Ann New York Acad Sci*. 2019;1436:157–73. Available from: <https://doi.org/10.1111/nyas.13950>.
27. Xia SD, H; Lutomiah,J. et al. Larval sites of the mosquito *Aedes aegypti* formosus in forest and domestic habitats in Africa and the potential association with oviposition evolution. *Ecology and Evolution*. 2021;11:16327–43.
28. Jeremias Brem BE, David Erne, Nadja Hedrich, Thibault Lovey, Viviana Marzetta, Laura Tarrago Salvado, Celine Züger. Dengue “homegrown” in Europe (2022 to 2023). *New Microbes and New Infections* 2024;56(101205). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101205>.
29. A.M. George RA, D.K. de Souza et al. Climate change and the rising incidence of vector-borne diseases globally. *International Journal of Infectious Diseases*. 2024;139:143–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.12.004>.
30. Wilke AB BJ, Benelli G. Complexity of the relationship between global warming and urbanization – an obscure future for predicting increases in vector-borne infectious diseases. *Curr Opin Insect Sci*. 2019:1-40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cois.2019.06.002>.

31. Cáceres Munar BA UA, Ortiz T, Rodríguez A, Fernández OL, Ospina LF, Flórez I, Uribe D, Alvarado C, Calvo EP, Delgado FG and Castellanos JE. High prevalence of dengue, Zika, and chikungunya viruses in blood donors during a dengue outbreak and an endemic period in Colombia. *Front Med*. 2024;11:1380129.
32. Bhatt PV, M.; Sood, V. et al. Temporal cytokine storm dynamics in dengue infection predicts severity. *Virus Research*. 2024;341. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199306>.
33. Gaganpreet Kaur KG, Anjali Singh, Nirmal Kumar and Indranil Banerjee. Effect of IFN-c +874 T/A polymorphism on clinical manifestations of dengue: a meta-analysis. *Journal of Genetics* 2021;100(91). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12041-021-01344-9>.
34. Shuying Luo WC, Chan Li, Feng Ling, Tao Fu, Qiyong Liu, Jiangping Ren and Jimin Sun. Seroprevalence of dengue IgG antibodies in symptomatic and asymptomatic individuals three years after an outbreak in Zhejiang Province, China. *BMC Infect Dis*. 2018;18(92):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3000-5>.
35. Bournazos SG, A; Ravetch, JV. The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement. *Nature reviews*. 2020;20. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00410-0>.
36. Wong JM AL, Durbin AP, et al. Dengue: A Growing Problem With New Interventions. *Pediatrics*. 2022;149(6):e2021055522. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055522>.
37. Kalluru P MM, Valisekka S, et al. Aminotransferases in Relation to the Severity of Dengue: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(5):e39436.
38. Neelika GO, GS. Molecular mechanisms in the pathogenesis of dengue infections. *Trends in Molecular Medicine*. 2024;30(5). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.03.006>.
39. Aguiar GPCG LC, Dias B, Vasconcelos SMM, Moraes RA, Moraes MEA, Vallinoto ACR, Macedo DS, Cavalcanti LPG and Miyajima F. Evidence for Host Epigenetic Signatures Arising From Arbovirus Infections: A Systematic Review.

Front Immunol 2019;10(1207). Available from:
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01207>.

40. Chao-Ying CY-YCY-CCea. Obesity as a clinical predictor for severe manifestation of dengue: a systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases. 2023;23:502. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08481-9>.

41. Nguyen-Tien TCD, D; Luat Le, Xuan; et al. Risk factors of dengue fever in an urban area in Vietnam: a case-control study. BMC Public Health. 2021;21:664. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10687-y>.

42. Sekaran SDL, Z. M; Yam , H. C and Raju, C. S. . The association between diabetes and obesity with Dengue infections. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2022;14:101. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00870-5>.

43. Paz-Bailey GA, L E.; Deen, DVMJ. et al. Dengue. Lancet. 2024. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02576-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X).

44. PAHO. Definiciones de caso, clasificación clínica y fases de la enfermedad Dengue, Chikunguña y Zika. In: OPS, editor. Washington DC2023.

45. Halstead S. Is Dengue Vaccine Protection Possible? CID. 2022;74(1):156-60.

46. Pérez AM, R; García, G; et al. Signos de alarma en el dengue: su asociación a la infección secuencial. Acta Med. 2022;23(1):e247. Available from: <https://temas.sld.cu/dengue/2022/04/04/signos-de-alarma-en-el-dengue-su-asociacion-a-la-infeccion-secuencial/>.

47. Leowattana W LT. Dengue hemorrhagic fever and the liver. World J Hepatol 2021;13(12):1968-76. Available from: <https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1968>.

48. Juneja D JR, Nasa P. Dengue induced acute liver failure: A meta summary of case reports. World J Virol 2024;13(1):91457. Available from: <https://dx.doi.org/10.5501/wjv.v13.i1.91457>.

49. Srichawla BR, M; Kipkorir, V. et al. Neuroinvasion of emerging and re-emerging arboviruses: A scoping review. SAGE Open Medicine. 2024;12:1-24.

50. Araiza-Garaygordobil DG-M, CE; Burgos, LM; et al. Dengue and the heart. Cardiovasc J Afr 2021;32(5):276–83.

51. Author(s) T. Hemolytic anemia in expanded dengue syndrome. QJM: An International Journal of Medicine. 2022;103–4. Available from: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab298>.
52. Pérez-Gutiérrez NA-LP. Dengue: actualidades y estándares en el manejo clínico. Revisión de tema. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2021;21:66---76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.04.007>.
53. Martínez EC, O; González, D; Guzmán, María G. Ciencia e innovación aplicadas a la enfermedad dengue y su manejo en países de América. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2019;9(3). Available from: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/732/750>.
54. Yuan K CY, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE 2022;17(4):e0267186. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267186>.
55. Joob BW, V. COVID-19 lockdown and increased incidence of dengue: A note. Tropical Doctor. 2022;52(3):459–60.
56. J.B.S. Junior EM, A. Lobao-Neto et al. Epidemiology and costs of dengue in Brazil: a systematic literature review. International Journal of Infectious Diseases. 2022;122:521–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.050>.
57. Singhal PR, A; Sharma, S. et al. Invasive Fungal Infections in Dengue Recovered Patients: A New Phenomenon in the Covid-19 Era. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(2):S3321–S6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03152-8>.
58. Malavige G, et al. Dengue and COVID-19: two sides of the same coin. Journal of Biomedical Science. 2022;29(48). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00833-y>.
59. Osuna-Ramos JFR-R, J.M.; Ochoa-Ramírez, L.A.; De Jesús-González, L.A.; Ramos-Payán, R.; Farfan-Morales, C.N.; Romero-Utrilla, A.; Ríos-Burgueño, E.R.; Rodríguez-Millán, J.; del Ángel, R.M.; et al. The Usefulness of Peripheral Blood Cell Counts to Distinguish COVID-19 from Dengue during Acute Infection. Trop Med Infect Dis. 2022;7(20). Available from: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7020020>.

60. E MMaK. Coinfection and cross-reaction of dengue and COVID-19: a case series analysis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2022;55:e0243. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2022>.
61. Castro OM, E; Martínez-Rodríguez, A; González, D; Guzmán, MaríaG. Usefulness of warning signs in the management of dengue patients. *Rev Med Trop*. 2022;74(2):e782. Available from: <http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/782>.
62. PAHO. Algoritmos para el Manejo Clínico de los Casos de Dengue. Programa Regional de Enfermedades Arbovirales. In: OPS/OMS, editor. Washington DC2020.
63. Nitinai N, Nasomsong W, Chuerboonchai W, Tweekittikul A, Khingmontri V, Panuvatvanich B, et al. Effect of montelukast in preventing dengue with warning signs among patients with dengue: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18(2):e0011927.
64. Torto BT, D. Chemical Ecology and Management of Dengue Vectors. *Annu Rev Entomol*. 2024;69:159–82. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-020123015755>.
65. Miranda RRCyEP. Se irradian mosquitos en Cuba para combatir el Aedes aegypti mediante la técnica del insecto estéril. Clips de energía nuclear. 2019.
66. Peláez O. ¿Por qué aplicar en Cuba la técnica del insecto estéril? *Granma*. 2024 30 DE JUNIO DE 2024.
67. Campos de Oliveira JDM, R; Alves, V. et al. Bacteria isolated from Aedes aegypti with potential vector control applications. *Journal of Invertebrate Pathology*. 2024;204:108094. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jip.2024.108094>.
68. Akter R TF, Das S, Soma MA, Georgakopoulos-Soares I, Juthi RT and Sazed SA. Approaches of dengue control: vaccine strategies and future aspects. *Front Immunol*. 2024;15:1362780.
69. Fox T SY, Chaplin M, Rose W, Doum D, Arevalo-Rodriguez I, Villanueva G. . Wolbachia-carrying Aedes mosquitoes for preventing dengue infection (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024(4).

70. Morier LG-B, G; Mendoza, D. et al. Establecimiento de una línea celular de *Aedes albopictus* infectada con *Wolbachia* spp. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2023;75(1):e936.
71. Thomas SY, IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS*. 2019;15(10):2295–314. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>.
72. The increasing use of T-cell stimulation for successful dengue vaccination. *eBioMedicine*. 2024;102:105120. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105120>.
73. Hou J YWaCJ. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines. *Front Immunol*. 2022;13:840104.
74. Rivera Lea. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(1):107-17. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab864>.
75. Pierce KD, A; Walsh, MC; et al. TV005 dengue vaccine protects against dengue serotypes 2 and 3 in two controlled human infection studies. *J Clin Invest* 2024;134(3):e173328. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI173328>.
76. Torres-Flores JR-S, A; Salazar, MI. Dengue Vaccines: An Update. *BioDrugs* 2022;36:325–36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00531-z>.
77. Wilder-Smith A. Controlled human infection study underpins efficacy of the tetravalent live-attenuated dengue vaccine TV005. *J Clin Invest*. 2024;134(3):e177610. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI177610>.
78. Halstead S. Three Dengue Vaccines — What Now? *NEJM*. 2024;390(5).
79. Tamayo OG, T; Escobar, N; González,D; Castro, O. Signos de alarma en pacientes cubanos con dengue según nueva clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud. *MEDISAN*. 2018;22(8):707. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000800707&lng=es.
80. Sánchez JS, CA; Menéndez, SE; et al. ANÁLISIS DEL DENGUE AUTÓCTONO EN UN HOSPITAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN LA

CIUDAD DE BUENOS AIRES, ARGENTINA. MEDICINA (Buenos Aires) 2024;84:81-6.

81. Vijay J AN, Anbalagan V P Clinical Presentation and Platelet Profile of Dengue Fever: A Retrospective Study. Cureus. 2022;14(8):e28626.

82. Prattay KMR SMR, Shafiullah AZM., Islam M.S, Raihan SZ, Sharmin N. A retrospective study on the sociodemographic factors and clinical parameters of dengue disease and their effects on the clinical course and recovery of the patients in a tertiary care hospital of Bangladesh. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(4):e0010297. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010297>.

83. Yera Loyola LAB, AE; Domínguez Rosabal, RE; Arredondo Rubido, AE. Caracterización de los adultos fallecidos por dengue en la provincia de Camagüey. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. 2022;21(1):e835.

84. Fonseca-Portilla RM-G, M; Morgenstern-Kaplan, D. Risk factors for hospitalization and mortality due to dengue fever in a Mexican population: a retrospective cohort study. International Journal of Infectious Diseases 2021;110:332–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.062>.

85. Abualamah AB, H; Almasmoum, HA; et al. Determining Risk Factors for Dengue Fever Severity in Jeddah City, a Case-Control Study (2017). Polish Journal of Microbiology. 2020;69(3):331–7. Available from: <https://doi.org/10.33073/pjm-2020-036>.

86. Martín TL, CC.; Betancourt, JA.; Culay, A.; Quesada, L.; Nápoles, NJ. Caracterización del comportamiento clínico y de laboratorio de pacientes con sospecha de dengue. Arch Med Camagüey 2020;24(3):e7246.

87. Carras M MO, Cousty J, Ge´rardin P, Boukerrou M, Raffray L, et al. Associated risk factors of severe dengue in Reunion Island: A prospective cohort study. PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(4):e0011260. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011260>.

88. Kharwadkar S HN. Clinical manifestations of dengue, Zika and chikungunya in the Pacific Islands: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol 2024:e2521. Available from: <https://doi.org/10.1002/rmv.2521>.

89. Miranda MM, AP. Alteraciones hematológicas en pacientes con dengue del Hospital Regional de Medicina Tropical Dr. Julio César Demarini Caro - Chanchamayo en el periodo de enero-marzo del 2021: Universidad Continental; 2021.
90. Cotto JR, SG; Gómez, MD; et al. Caracterización clínica del dengue con signos de alarma y grave, en hospitales de Guayaquil. INSPILIP. 2017;1(1). Available from: <http://www.inspilip.gob.ec/?p=917>.
91. Catalá-Rivero Y G-FM, Álvarez-Ravelo Y, del Toro-Cambara A, González-Castro K, Catalá-Díaz Y. Características demográficas, clínicas y alteraciones hematológicas en pacientes adultos con dengue. Rev Ciencias Médicas. 2023;27:e5641. Available from: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5641>.
92. Boon Hui Kok HTL, Chin Peng Lim, Ngit Shin Lai , Chiuan Yee Leow , Chiuan Heng Leow. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. Virus Research. 2023;324(199018).
93. Mejía DA PF, Mejía Verdial KG, Casco Fúnes de Núñez E. Caracterización epidemiológica y clínica de pacientes adultos con dengue en la costa Atlántica de Honduras. Rev Méd Hondur. 2021;89(2):103-8. Available from: <https://doi.org/10.5377/rmh.v89i2.12868>.
94. Quiroz-Moreno RM, GF; Ovando-Rivera, KM. Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2006;44(3):243-8.
95. Castañeira Rodríguez C FMD. Hallazgos ultrasonográficos en pacientes diagnosticados con dengue con signos de alarma; Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Saturnino Lora Torres, 2022. UNIMED. 2023;5(3):2484. Available from: <https://revunimed.sld.cu/index.php/revestud/article/view/346>.
96. Salazar JM, K; Segura, AM; et al. Clinical Manifestations of Dengue in Children and Adults in a Hyperendemic Region of Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2024;110(5):971–8.
97. Vergara-Verbel Benjamín Rafael B-EA, De la Vega-Del Risco Fernando. CARACTERIZACIÓN DE DENGUE Y DENGUE SEVERO EN ADULTOS

HOSPITALIZADOS EN UNA INSTITUCIÓN DE CARTAGENA-COLOMBIA.
REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS. 2016;7(2). Available from:
<https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cbiomedicas/article/view/2849/2392>.

Anexos

Anexo 1: Planilla de recolección de datos

DATOS PERSONALES																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Nombres y Apellidos:												Hospital:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Municipio de residencia:						Área de Salud:						HC:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Edad:		Sexo:		Color piel:		Peso (kg):		AP9 (comorbilidades):																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
☐ años ☐ meses		☒ H ☒ M		☐ Blanco ☐ Negro ☐ Melizo		Talla (cm):		Asma bronquial ☐ IRC ☐		HTA ☐ DN ☐		☒ Obesidad ☐ Alergia ☐ Otros ☐ ¿cuáles?																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Enferge anterior:				Antecedentes de COVID-19:				Antecedentes de UG:				Hábitos tóxicos:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
No sé ☐ No ☐ Sí ☐ Fecha: ____/____/____ (mes, año)				No sé ☐ No ☐ Sí ☐ Fecha: ____/____/____ (mes, año) Vacunar: ____/____/____ (MM/AA)				No sé ☐ No ☐ Sí ☐ Fecha: ____/____/____ (mes, año)				tabaquismo ☐ alcoholismo ☐ Ninguno ☐																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
HISTORIA DE LA ENFERMEDAD ACTUAL																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fecha de inicio de los síntomas (FIS): ____/____/____ (día, mes, año)										Fecha de atención en Hospital: ____/____/____ (día, mes, año)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Atención previa en establecimientos de salud en el curso de la enfermedad actual:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<table border="1"> <tr> <td>No ☐</td> <td colspan="2">CMH ☐</td> <td colspan="2">b) ¿Medida hidratación parenteral?</td> </tr> <tr> <td>Sí ☐</td> <td colspan="2">Folicloro ☐</td> <td colspan="2">No ☐</td> </tr> <tr> <td>a) Lugar</td> <td colspan="2">Hospital ☐</td> <td colspan="2">Sí ☐</td> </tr> </table>														No ☐	CMH ☐		b) ¿Medida hidratación parenteral?		Sí ☐	Folicloro ☐		No ☐		a) Lugar	Hospital ☐		Sí ☐																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
No ☐	CMH ☐		b) ¿Medida hidratación parenteral?																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Sí ☐	Folicloro ☐		No ☐																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
a) Lugar	Hospital ☐		Sí ☐																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Fecha de ingreso: ____/____/____ (día, mes, año)										Motivo de ingreso: _____																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">SIGNOS Y SÍNTOMAS (*de alarma)</th> <th colspan="13">Días de enfermedad (D) y fecha (día/mes) (escribe año "0" cuando ocurre o el valor cuando se indica)</th> </tr> <tr> <th>D1 (FIS)</th> <th>D2</th> <th>D3</th> <th>D4</th> <th>D5</th> <th>D6</th> <th>D7</th> <th>D8</th> <th>D9</th> <th>D10</th> <th>D11</th> <th>D12</th> <th>D13</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fiebre -> <38.5 (valor en °C)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Cefalea</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Dolor ☒</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Exantema</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Vómitos (escribe el número)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Diarreas (escribe el número)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Hepatomegalia -> Ex. físico (valor en cm)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Esplenomegalia (valor cm)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>TA- valor crítico: mín/ (valor en mmHg) ☒</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Arritmias</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Migrañas</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Albúmina</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Dolor abdominal</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>(decreto o restricción* psga 2 veces)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Hipotermia</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Irritabilidad*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Somnolencia*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Uptemia*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Derivados venosos en examen físico*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Palidez exagerada</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Signos de hipoperfusión tisular*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Prostración extrema*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Anorexia</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Otras</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Prueba ISO positiva</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Petequias</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Equimosis</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Epistaxis*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Gingivorragia*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Hemoptisis*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Hematemesis*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>☒ Melena*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Sangrado vaginal*</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Otras</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table>														SIGNOS Y SÍNTOMAS (*de alarma)	Días de enfermedad (D) y fecha (día/mes) (escribe año "0" cuando ocurre o el valor cuando se indica)													D1 (FIS)	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	Fiebre -> <38.5 (valor en °C)														Cefalea														Dolor ☒														Exantema														Náuseas														Vómitos (escribe el número)														Diarreas (escribe el número)														Hepatomegalia -> Ex. físico (valor en cm)														Esplenomegalia (valor cm)														TA- valor crítico: mín/ (valor en mmHg) ☒														Arritmias														Migrañas														Albúmina														Dolor abdominal														(decreto o restricción* psga 2 veces)														Hipotermia														Irritabilidad*														Somnolencia*														Uptemia*														Derivados venosos en examen físico*														Palidez exagerada														Signos de hipoperfusión tisular*														Prostración extrema*														Anorexia														Otras														Prueba ISO positiva														Petequias														Equimosis														Epistaxis*														Gingivorragia*														Hemoptisis*														Hematemesis*														☒ Melena*														Sangrado vaginal*														Otras													
SIGNOS Y SÍNTOMAS (*de alarma)	Días de enfermedad (D) y fecha (día/mes) (escribe año "0" cuando ocurre o el valor cuando se indica)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	D1 (FIS)	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Fiebre -> <38.5 (valor en °C)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Cefalea																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Dolor ☒																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Exantema																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Náuseas																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Vómitos (escribe el número)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Diarreas (escribe el número)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Hepatomegalia -> Ex. físico (valor en cm)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Esplenomegalia (valor cm)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
TA- valor crítico: mín/ (valor en mmHg) ☒																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Arritmias																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Migrañas																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Albúmina																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Dolor abdominal																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
(decreto o restricción* psga 2 veces)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Hipotermia																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Irritabilidad*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Somnolencia*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Uptemia*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Derivados venosos en examen físico*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Palidez exagerada																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Signos de hipoperfusión tisular*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Prostración extrema*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Anorexia																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Otras																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Prueba ISO positiva																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Petequias																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Equimosis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Epistaxis*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Gingivorragia*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Hemoptisis*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Hematemesis*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
☒ Melena*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Sangrado vaginal*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Otras																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		

LEYENDA *: signos de alarma /¹: si la hepatomegalia > 2cm, se considera un signo de alarma /²: si TA diferencial < 20 mmHg, es una manifestación de choque /³: si

MEDIOS DIAGNÓSTICOS AUXILIARES		Días de enfermedad (escriba una cruz cuando ocurre o el valor cuando se indica)												
		1 (FIS)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
SIGNOS CLÍNICOS	Leucocitos (valor x 10 ⁹ /L)													
	Plaquetas (valor x 10 ⁹ /L)													
	Hematocrito (valor %) ^{a,b}													
	Hemoglobina (valor g/L)													
SIGNOS DE ALARMA	Derrame pleural ^a													
	Derrame pericárdico ^a													
	Ascitis ^a													
	Esgrosamiento de pared vesicular (mm) ^a													
	Hepatomegalia (escriba valor en cm) ^{a,b}													
	Otros													

LEYENDA: ^a: signo de alarma; ^b: solo si el hematocrito muestra una tendencia al incremento se considera un signo de alarma / ^c: si la hepatomegalia >2cm se considera signo de alarma

TRATAMIENTO		Días de enfermedad (escriba una cruz o los elementos que se solicitan entre paréntesis)												
		1 (FIS)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Cristaloides intravenosos (dosis)	(símbolo) y (cantidad) (ver abajo)													
Derivados hemáticos (unidades)	(símbolo)													
Otros														

A En el caso del uso de cristaloides, es necesario definir el tiempo que media entre la aparición/ identificación de un signo de alarma (SA) y su empleo, para ellos debe responder →

SA que motiva la prescripción del cristaloides →	
Fecha y hora de identificación del SA	Fecha: ____/____/____ (mes, año); Hora: ____:____ (horas, minutos)
Fecha y hora de infusión del cristaloides	Fecha: ____/____/____ (mes, año); Hora: ____:____ (horas, minutos)

PRUEBAS PARA DIAGNÓSTICO DE DENGUE						OTROS ANÁLISIS DE LABORATORIO	
Seroología IgM:		NSI:		PCE:		TGO/TGP	
No ☐		No ☐		No ☐		Glucemia	
Si ☐ Resultado:		Si ☐ Resultado:		Si ☐ Resultado:		Creatinina	
Positiva ☐		Positiva ☐		Positiva ☐	Den-V-1	Orina	
Negativa ☐		Negativa ☐		Negativa ☐	Den-V-2		
					Den-V-3		
					Den-V-4		

EVOLUCIÓN Y EGRESO	
Evolución	Dengue grave: No ☐ Choque ☐ Dolores respiratorios ☐ Daño severo a órganos ☐ Hemorragias intensas, graves ☐ Si marca "OTRA", descríbalas:
	Si marca "OTRA", descríbalas: a) Hepatopatía grave ☐; b) Miocarditis ☐; c) encefalitis ☐; d) Otra ☐ e) Hematemesia/melenas ☐; f) Hemorragia pulmonar ☐; g) Hemorragia cerebral ☐; h) Otra ☐
Egreso	Estado al egreso: Fallecido ☐ Vivo ☐ Diagnóstico al egreso: Dengue sin signos de alarma ☐ Dengue con signos de alarma ☐ Dengue grave ☐
	Fecha de egreso: ____/____/____ (día, mes, año)

OTRAS OBSERVACIONES
