

Instituto de Medicina Tropical

“Pedro Kourí”

Subdirección de Atención Médica

**“Utilidad y Aplicación de las Guías Clínicas de Dengue en el
Ecuador”**

Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas

CARMEN SORIA SEGARRA

Ciudad de La Habana

2018

Instituto de Medicina Tropical

“Pedro Kourí”

Subdirección de Atención Médica

**“Utilidad y Aplicación de las Guías Clínicas de Dengue en el
Ecuador”**

Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dra. Carmen Soria Segarra M.Sc.

Tutor: Dr. Eric Martínez Torres Dr. Cs.

Dr. Daniel González Rubio Dr.Cs.

Ciudad de La Habana

2018

Agradecimientos

Quisiera agradecer a todas aquellas personas que han participado en mi formación y crecimiento personal, todas ellas que de alguna manera estuvieron presentes en mi historia personal para hacer de mi quién soy hoy.

A mis padres, que siempre han estado junto mi, entregándome lo más preciado e irreparable para un ser humano, su tiempo. A mis hijas, por esperarme siempre en casa con su alegría y energía contagiante, además por su paciencia en las largas noches en que me tocó escribir este documento. A mis hermanas por estar siempre junto a mi, en salud y enfermedad, dándome ánimos para continuar. A César que a pesar de las adversidades supo apoyarme en todo momento entregándome parte de su tiempo para que yo pueda dedicarme a terminar este proyecto.

A mis tutores y a Arnaldo quienes confiaron en mí desde el primer momento al permitirme participar en proyectos que influyeron en la visión que hoy tenemos del dengue, y que además generaron en mi el interés por la investigación, lo cual me dio la oportunidad de conocer instituciones de gran nivel académico.

Al personal de docencia del IPK, quienes me apoyaron y aconsejaron en todo momento sobre las actividades que debía llevar a cabo, y que tuvieron la paciencia suficiente para poder responder a las interrogantes que tenía en todo momento.

Finalmente, quisiera agradecer al IPK como una institución no sólo cubana, sino del mundo, retomando las palabras de Fidel Castro, ya que gracias a su noble labor he podido capacitarme y conocer el amplio mundo de las enfermedades infecciosas.

Dedicatoria:

A mis hijas, mis padres, hermanas, César, por su amor y tiempo

LISTADO DE ABREVIATURAS

AINEs: Antinflamatorios no esteroides

ALT: Alanina transaminasa

AST: Aspartato aminotransferasa

DEN: virus dengue

DCSA: dengue con signos de alarma

DSSA: dengue sin signos de alarma

DG: dengue grave

FDA: Administración de drogas y alimentos de Estados Unidos (siglas en inglés)

FD: fiebre del dengue

FHD/SCD: fiebre hemorrágica del dengue/Síndrome de choque por dengue

HAI: Hematoaglutinación

IgM: inmunoglobulina M

IgG: inmunoglobulina G

IL: interleucina

LR: lactato ringer

MAC-ELISA: Elisa de captura de anticuerpos M (singlas en inglés)

MC: células madres (siglas en inglés)

MIF: factor inhibitorio de migración de macrófagos (siglas en inglés)

MSP: Ministerio de Salud Pública del Ecuador

NS: proteínas no estructurales (siglas en inglés)

NTD: enfermedades tropicales desatendidas (siglas en inglés)

NGAL: gelatinasa de los neutrófilos (siglas en inglés)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (siglas en inglés)

SCD: síndrome de choque por dengue

TDR: Programa especial para la investigación y entrenamiento en enfermedades tropicales (siglas en inglés)

TNF: factor de necrosis tumoral (siglas en inglés)

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VGAM: molécula soluble de adhesión endotelial (siglas en inglés)

VEGF-A: factor de crecimiento endotelial (siglas en inglés)

SÍNTESIS

Ecuador es un país endémico en dengue, con pocas publicaciones sobre la enfermedad, y se insertó en la iniciativa mundial para validar la guía clínica de dengue 2009. **Objetivo:** Determinar la aplicación, aceptación y utilidad de las guías clínicas de dengue de 1997 y 2009 y la sensibilidad y especificidad de los signos de alarma para detectar gravedad. **Metodología:** Estudio transversal: cuantitativo y cualitativo. Se realizó encuestas y grupos focales a médicos y enfermeras en el 2008 y 2009. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes hospitalizados durante el 2005-2006 y 2009 (luego de una capacitación) **Resultados:** En ambos periodos el personal consideró que la guía de 1997 tenía dificultades para clasificar, y requería de pruebas diagnósticas. La clasificación de 1997 tuvo una aceptación del 60.9%, y la del 2009, 91.9%. Existió un bajo nivel de concordancia entre ambas (kappa 0.3), la sensibilidad de la clasificación 2009 para detectar casos severos fue del 86%-88%, especificidad de 83%-60%. Los signos de alarma y su relación con la gravedad mostraron una sensibilidad del 100%, especificidad de 59%-46%. **Conclusión:** la guía revisada de 2009 tuvo amplia aceptación por el personal de salud, fue útil para la clasificación de los casos y los signos de alarma tuvieron sensibilidad y especificidad alta para detectar casos severos.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 El Dengue en el Ecuador.....	13
1.2 Preguntas de investigación	18
1.3 Hipótesis.....	18
1.4 Objetivos	19
1.5 Novedad científica	19
1.6 Valor teórico.....	20
1.7 Valor práctico.....	20
CAPÍTULO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	21
2.1 Carga global de dengue	22
2.3 Estructura del virus.....	24
2.4 Transmisión	25
2.5 Historia Natural de la enfermedad	26
2.6 La clasificación OMS 1997 y 2009	31
2.7 Clasificación del dengue OMS 2009.....	33
2.8 Patogenia.....	41
2.9 Diagnóstico.....	44
2.10 Dengue asociado con trastornos y condiciones especiales.....	48
2.11 Atención médica y tratamiento de los casos	55
2.12 Vacunación.....	58
CAPÍTULO 3. MÉTODOS.....	60
3.1 Capacitación.....	62
3.2 Recolección de la información	63

3.3 Análisis de la información	65
3.4 Aspectos éticos.....	66
CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN POR ACÁPITES	67
4.1 Para dar respuesta al Objetivo 1 (primera parte). Aplicación y aceptación de la Guía Ecuatoriana de Clínica de Dengue basada en la clasificación de la enfermedad según OMS-1997 (antes de la capacitación).....	68
4.2 Para dar respuesta al Objetivo 1 (segunda parte). Aplicación y aceptación de la Guía Clínica de Dengue basada en clasificación OMS-2009 (posterior a la capacitación)	75
4.3 Objetivo 2. Determinar la utilidad de la reclasificación de los casos de FD, FHD y FHD/SCD y según la Guía Clínica de Dengue OMS-2009	92
4.4 Objetivo 3. Determinar la sensibilidad y especificidad de los signos de alarma para predecir dengue severo.	101
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN GENERAL	105
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	113
CAPÍTULO 7. RECOMENDACIONES	115
CAPÍTULO 8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	117
CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR	149
Participación en reuniones científicas dedicadas al tema de tesis	151
Presentaciones en eventos científicos.....	151
CAPÍTULO 10. ANEXOS	152

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La infección por virus dengue se ha diseminado a más de 100 países alrededor del mundo, con un dramático incremento en su incidencia en las regiones tropicales de Latinoamérica, el Caribe y Asia (1). El número de casos de dengue reportados anualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha aumentado de 0.4 a 1.3 millones en la década de 1996-2005, alcanzando cifras de 2.2 millones en el 2010 a 3.2 millones en el 2015 (2). Basado en un modelo matemático, se calcula que hay alrededor de 390 millones de infecciones de dengue por año, de las cuales 96 millones (67-136 millones) se manifiestan clínicamente. Este total es 3 veces más que la carga de dengue estimada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3).

El sistema de clasificación de casos de dengue de la OMS publicado en el año 1997 estuvo vigente por más de tres décadas. Permitía definir y manejar los pacientes en tres entidades: fiebre dengue (FD), fiebre hemorrágica de dengue (FHD) y un síndrome caracterizado por un aumento de la permeabilidad vascular y alteración de la hemostasia que puede progresar a un choque hipovolémico fatal (síndrome de choque por dengue, SCD) (4).

Sin embargo, al tratarse de una enfermedad que se diseminó mundialmente, se empezó a demostrar que la clasificación FD/FHD/SCD no era universalmente aplicable para el manejo clínico de los pacientes, en particular, de los casos severos. Esta situación motivó a que varios países tuvieran clasificaciones locales adaptadas, dificultando las comparaciones epidemiológicas entre ellos (5, 6). La diseminación de la enfermedad, así como sus cambios en el patrón, hicieron que las limitaciones de la clasificación FD/FHD/SCD se hicieran cada vez más evidentes, por lo cual se desarrolló un esquema de clasificación basado en la evidencia, cuyo proceso fue iniciado por la OMS en el año 2003 durante el curso bianual de Dengue en La Habana, en conjunto con el Programa Especial para la Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales (TDR, por sus siglas en inglés training diseases research) y por el Departamento de Control de las Enfermedades Emergentes (NTD, por sus siglas en inglés, neglected tropical diseases) (7).

En el año 2009, se condujo un estudio multicéntrico comparativo de las guías clínicas de 13 países para determinar la variación de su uso en América Latina y Asia (1). Las diferencias encontradas revelaron la necesidad de reevaluar y estandarizar la guía clínica de dengue, particularmente en la definición de casos y su manejo (8). En este contexto, los datos de un estudio prospectivo clínico de dengue (DENCO) realizado en 7 países del Sur de Asia y América Latina sirvió para optimizar la detección de casos y la clasificación en categorías de severidad y no severidad (9).

Es así que en una serie de reuniones de expertos organizadas por el Programa Especial de Investigación y Entrenamiento de Enfermedades Tropicales de la OMS

(TDR) se reconoció la necesidad de generar una clasificación de dengue basada en niveles de severidad, recomendándose realizar investigaciones dirigidas hacia: a) la aplicabilidad y utilidad de la clasificación OMS-2009 en comparación con la clasificación FD/FHD grados 1 y 2 /SCD grados 3 y 4, b) el valor predictivo de los signos de alarma (dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, letargia, irritabilidad, hepatomegalia >2cm, aumento del hematocrito junto con rápida caída de las plaquetas) para los pacientes que progresan a dengue grave y c) una definición de “dengue probable” que esté basada en la evidencia científica (8).

1.1 El Dengue en el Ecuador

Ecuador, al ser un país endémico en dengue, y reconociendo las dificultades que existían con la guía OMS-1997, se insertó en esta iniciativa mundial. El dengue en el Ecuador, representa un problema de salud prioritario, mostrando un comportamiento endemo-epidémico desde su aparición a finales de 1988 cuando ingresó el serotipo 1. Actualmente circulan los cuatro serotipos del virus dengue (DENV, por sus siglas en inglés), luego de introducirse el serotipo 2 en el año 1990, el serotipo 4 en 1992 y finalmente el serotipo 3 en el año 2000, fecha en la cual se produjo un brote importante con miles de casos de dengue, 145 casos de dengue hemorrágico y cinco fallecidos (10,11). La guía ecuatoriana para el Diagnóstico y Tratamiento de Dengue/Dengue Hemorrágico en adultos y niños fue publicada en el año 2006 por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador y aunque se basaba en la guía de la OMS-1997, incluía los signos de alarma como un importante paso en el manejo de los casos (12).

En el año 2014 se reportaron 15 446 casos de dengue, de los cuales 13 816 (89%) se les clasificó como dengue sin signos de alarma, 1563 (10%) dengue con signos de alarma y 67 (0,43%) casos de dengue grave, se ha considerado que los determinantes sociales, económicos, ambientales y culturales que permiten la persistencia de la enfermedad, están presentes en aproximadamente el 70% de la extensión territorial del país, donde se estima habitan 8 220 000 habitantes que están en riesgo de enfermar (13).

La tendencia de casos de dengue reportados en Ecuador, se muestra al alza para el año 2014 con respecto al 2013, pero con un menor número de casos que para el 2012, estando los grupos de edades más afectados entre los 20-49 años, y existiendo dengue grave en los grupos de 5-9 años y de 10-14 años y un caso en el grupo de menos de 11 meses. La región más afectada es la costa teniendo un 73% de los casos, seguida por Oriente 18% y la Sierra 9%, habiendo circulación en el país de DEN1, DENV2 y DENV4 en el año 2014 (13).

De la semana 1 a la 10 del año 2017, se confirmaron y reportaron 2 289 casos de dengue. De estos 2 257 (98.6%) corresponden a casos de dengue sin signos de alarma y 2 (0.09%) casos de Dengue grave, no se ha reportado ningún caso fallecido durante este periodo (14), las cifras son menores que las reportadas durante el año 2016, que incluso mostraron tasas mayores que el año 2014. La población mayoritariamente afectada estuvo entre los 20 a 49 años, lo cual se muestra similar a lo ocurrido en años anteriores.

En Ecuador, existen muy pocos estudios publicados sobre la clasificación de dengue 2009 y ninguno que se refiera a la aplicación y aceptación de las guías OMS-1997 ni

del 2009, por lo que este trabajo muestra los resultados obtenidos como parte del grupo de investigación OMS/TDR en colaboración con nuestros pares cubanos en los años 2008 y 2009, junto con quienes trabajamos para validar la utilidad de las guías que iban a ser lanzadas y posteriormente publicadas en el 2009.

1.1.1 Sistema de Salud en el Ecuador

El Sistema de Salud ecuatoriano ha estado bajo constantes cambios, principalmente debido a las transformaciones estructurales del modelo económico y de desarrollo, que han estado ligadas a las tres últimas constituciones que han regido en el país, promulgadas en los años 1979, 1988 y 2008 (15). De acuerdo con el marco constitucional y legal vigente, el Ministerio de Salud Pública (MSP) es el ente rector de la salud en el país y lleva el liderazgo en todos los procesos definidos en las políticas de salud del gobierno. El MSP participa activamente con los diversos actores involucrados en salud para la concertación de dichas políticas a nivel sectorial a través del Consejo Nacional de Salud (CONASA), presidido por el Ministro/a de Salud. El ejercicio de la función de rectoría es reconocido por todos los sectores públicos y privados que actúan en salud (16). Cada institución del sector salud mantiene un esquema de organización, gestión y financiamiento propio. El subsector público está confirmado por los servicios del MSP, el IESS (Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social), cuyo financiamiento se hace con el aporte solidario de las personas aseguradas y empleadores del sistema nacional de seguridad social, Seguro Social Campesino (SCC): que es parte del IESS (IESS-SSC). Este es un régimen especial, es el seguro universal obligatorio que establece como sus

afiliados a la población rural y pesca artesanal, financiado con el aporte de las personas aseguradas y empleadoras del sistema nacional de seguridad social) (15) ISSFA (Instituto de Seguridad Social de las Fuerzas Armadas), ISSPOL (Instituto de Seguridad Social de la Policía), dependientes de los Ministerio de Defensa y Gobierno, respectivamente y los servicios de salud de algunos municipios. La Junta de Beneficencia de Guayaquil (JBG), la Sociedad Protectora de la Infancia de Guayaquil, la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) y la Cruz Roja Ecuatoriana son entes privados que actúan dentro del sector público (16).

Los servicios de salud de MSP están organizados por niveles de complejidad. El nivel I (complejidad baja), se encuentran los puestos de salud, subcentros y centros de salud, los cuales ofrecen atención ambulatoria, promoción y fomento de la salud, prevención de la enfermedad y recuperación de la salud. Todos promueven acciones básicas de saneamiento ambiental y participación comunitaria y los subcentros ofrecen también atención del parto, emergencias y atención odontológicas. El nivel II (complejidad intermedia) hay hospitales básicos y generales que además de la atención de nivel I, ofrecen hospitalización de corta estancia. El hospital básico ofrece atención ambulatoria y hospitalaria de medicina general, ginecología-obstétrica, pediatría y cirugía de emergencia, dispone de servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento. En el nivel III (complejidad alta) hay hospitales especializados y de referencia para la atención de la población local, regional y nacional; también realizan docencia e investigación en salud (16).

La JBG (Junta de Beneficencia de Guayaquil) es una entidad autónoma de servicio social cuyo financiamiento proviene principalmente de la lotería nacional y que

cuenta con 4 hospitales, 2 de medicina general y 2 especializados que dan atención a la región de la Costa, localizados en la ciudad de Guayaquil. (15,16). SOLCA es una entidad privada con fines sociales que cubre parte de la demanda nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer. La misma se basa en instituciones regionales con autonomía administrativa y financiera ubicadas en las principales ciudades del país y tenía, en el año 2006, 3 unidades de nivel I y 9 hospitales especializados. Los servicios de salud municipales tienen a su cargo las direcciones de higiene para atender problemas de salud ambiental y de control sanitario, a excepción de los de Quito y Guayaquil, que incluyen algunos servicios ambulatorios y hospitalarios privados (16).

El sector público está conformado en su mayoría por hospitales básicos (45,1%) y hospitales generales (39,0%) mientras que los hospitales especializados corresponden al 14,8% y los de especialidad al 1,1%. El MSP tiene la mayor cantidad de unidades de nivel I, II y III del país, por lo tanto, tiene una mayor participación porcentual de los servicios de salud, sobrepasando al total de unidades del IEES, ISSFA e ISSPOL combinadas (16).

El sector privado está integrado por entidades privadas con fines de lucro (hospitales, clínicas, dispensarios, consultorios, farmacias y las empresas de medicina prepagada) y organizaciones privadas sin fines de lucro como organizaciones no gubernamentales (ONGs), organizaciones populares de servicios médicos, asociaciones de servicio social, etc., las cuales representan el 15% de los establecimientos del país (16).

Los servicios privados se financian por el gasto directo de las familias. Las entidades privadas deben estar registradas y autorizadas por el MSP para su funcionamiento.

También existen empresas de medicina prepagada que cubren menos el 3% de la población de los estratos de medianos y altos ingresos.

1.2 Preguntas de investigación

1. ¿Cómo fue la aplicación y aceptación en el Ecuador de la Guía Nacional de Clínica de Dengue basada en la clasificación de OMS-1997 y la de la Guía Clínica publicada por la OMS-2009?
2. ¿Cuál fue la utilidad de reclasificar los casos de FD, FHD y FHD/SCD de acuerdo a los criterios de severidad según la Guía Clínica de Dengue OMS-2009?
3. ¿Existe correspondencia entre la presencia de signos de alarma y la gravedad por dengue según la guía clínica de Dengue OMS-2009?

1.3 Hipótesis

La aceptación, aplicación y utilidad de la reclasificación de los casos de dengue, así como la sensibilidad y especificidad de los signos de alarma para detectar casos graves es mayor en la Guía Clínica de Dengue de la OMS-2009 que en la clasificación OMS-1997.

1.4 Objetivos

1.3.1 General

Determinar la aplicación, aceptación y utilidad de las guías de dengue de la OMS-1997, OMS-2009 y la sensibilidad y especificidad de los signos de alarma para detectar los casos graves.

1.3.2 Específicos

1. Evaluar la aplicación y aceptación de la Guía Ecuatoriana de Clínica de Dengue basada en la clasificación de la enfermedad según OMS-1997 y de la Guía Clínica OMS-2009.
2. Determinar la utilidad de la reclasificación de los casos de FD, FHD y FHD/SCD según la Guía Clínica de Dengue OMS-2009.
3. Determinar la sensibilidad y especificidad de los signos de alarma para predecir dengue severo

1.5 Novedad científica

- Se conoce la aceptación por parte del personal de salud tanto a nivel primario como terciario de la clasificación OMS-2009
- Se determina la utilidad para reclasificar los casos de acuerdo a la clasificación OMS-2009
- Se identifica por primera vez en el Ecuador la utilidad de los signos de alarma y su relación con la gravedad por dengue.

1.6 Valor teórico

- El presente estudio aporta con conocimiento en el medio ecuatoriano sobre la aceptación de la guía Clínica de Dengue OMS 2009.
- Los resultados de esta investigación permitieron determinar la utilidad de la clasificación Guía Clínica de Dengue OMS 2009 para la detección de los casos severos en este grupo de pacientes.
- Permite identificar la utilidad de los signos de alarma para la detección de la gravedad por dengue en los pacientes ecuatorianos.

1.7 Valor práctico

- El conocimiento sobre las dificultades en la aplicación de la guía OMS 1997 permitirá implementar sugerencias prácticas para determinar la mejor forma de difusión de la guía OMS 2009 en territorio ecuatoriano.
- Los datos obtenidos sobre el manejo de los pacientes, nos permiten saber cómo se ha considerado su tratamiento y realizar guías ecuatorianas o capacitaciones dirigidas a los problemas encontrados.
- Los resultados proporcionados en este trabajo permitieron la publicación de este conocimiento junto con otros países para evidenciar la aceptación por parte de los profesionales de la salud de la guía Clínica de Dengue de 2009.
- Se han publicado 4 artículos científicos con los aportes de esta investigación.

CAPÍTULO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El dengue es una enfermedad viral, de naturaleza endémico-epidémica, transmitida por los mosquitos del género *Aedes*, especialmente *Aedes aegypti*, y que constituye en la actualidad la arbovirosis más importante en términos de morbilidad, letalidad y de implicaciones económicas (17). El virus del dengue, es miembro de la familia de los Flavivirus, uno de los patógenos transmitidos por vectores que se disemina más rápidamente en los trópicos. El complejo que forman estos virus está constituido por cuatro serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 relacionados antigénicamente (18). En el año 2007 en un brote ocurrido en el estado de Sarawak en Malasia se realizó la detección del serotipo 5 del virus dengue en un paciente en Tailandia que cursó con dengue severo y que en sus inicios fue catalogado como DEN-4, el estudio de secuenciación y análisis del genoma de este virus lo ubicó en un árbol filogenético diferente de los otros virus, del cual aún se desconocen sus implicaciones en la salud pública ni en el desarrollo de la vacuna (19).

2.1 Carga global de dengue

La incidencia del dengue ha crecido dramáticamente alrededor del mundo en las últimas décadas. Los números actuales muestran un bajo reporte y muchos casos no están adecuadamente clasificados, y difieren en la definición de caso (20). Una estimación reciente indica que ocurren 390 millones de infecciones de dengue por

año (intervalo de 285-528 millones), de los cuales 96 millones (67-136 millones) tienen manifestaciones clínicas (de cualquier severidad de la enfermedad) (3). Existen 3.9 billones de personas, en 128 ciudades, en riesgo de infección por estos virus (21).

Según reporta la OMS en el año 2017, los estados miembros de las regiones de OMS, los casos reportados aumentaron de 2,4 millones de casos en el 2010 a 3,2 millones en el 2015. Sin embargo, la carga mundial de la enfermedad es desconocida. Otra característica de la enfermedad incluye su patrón epidemiológico, incluyendo una hiperendemicidad de múltiples serotipos de dengue en varios países y el impacto alarmante en la salud humana y las economías nacionales (22)

Antes de 1970, sólo 9 países habían experimentado casos de epidemias severas de dengue. La enfermedad ahora es endémica en más de 100 países de las regiones de África, América, Mediterráneo, Sudeste asiático y Pacífico Oeste. Las áreas más seriamente afectadas son: América, Sudeste Asiático y Pacífico Oeste. Durante las últimas décadas en Las Américas se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue, sostenible en en los últimos 25 años, con brotes epidémicos que se repiten de manera cíclica especialmente en Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela, Paraguay (23). En los últimos 10 años ha existido un aumento en la tendencia de casos en edades jóvenes en América Latina, comparado con los años previos. En América Latina se han reportado en el año 2015, 2.35 millones de casos de dengue, de los cuales 10.200 correspondieron a dengue grave (22), con un total de 1.181 fallecidos y una tasa de mortalidad de 0,05 (24), los factores

macrodeterminantes que pueden contribuir al aumento de casos son: aumento de la población, urbanización no controlada, aumento de la pobreza, movimientos humanos (migración, turismo), cambio climático.

Se estima que 500 000 personas con dengue grave requieran hospitalización cada año, de los cuales, una gran proporción de ellos serán niños y alrededor del 2,5% de estos fallecerán (22).

2.3 Estructura del virus

El virus dengue es miembro de la familia *flaviviridae*, género *Flavivirus*, es esférico, con una envoltura lipídica que contiene una cadena de RNA en su genoma que codifica para proteínas estructurales: C, PrM/M, E y siete proteínas no estructurales (NS, acrónimo del inglés non estructural) NS1, NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4A, NS4B, NS5. La NS4 está constituida por dos proteínas, de las cuales la NS4b es hidrofóbica y la más pequeña, y comparte un 79% a 85% de identidad en su secuencia aminoacídica entre los cuatro serotipos de los virus del complejo dengue y 35% de identidad con los otros miembros de la familia *Flaviviridae*. Se sugiere que la NS4b sea un cofactor del complejo enzimático de replicación viral y se ha demostrado que es la principal responsable junto con la NS5, de la inducción de inmunnomediadores, tales como IL-6, IL-8, IP-10, TNF alfa e IFN-gamma (18), los cuales son responsables de la iniciación del aumento de la permeabilidad capilar (25). La glicoproteína E tiene tres dominios (I,II, III) y es la responsable de la unión viral al receptor celular, se cree que el dominio III es el responsable de esta unión y

es el blanco de los anticuerpos neutralizantes, el cual cobra importancia para la elaboración de candidatos vacunales (26).

2.4 Transmisión

Todos los cuatro serotipos de virus del dengue tienen una historia similar, incluyendo a los humanos como el vertebrado primario y los mosquitos *Aedes* del subgénero *Stegomyia* (especialmente *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y *Aedes polynensis*) como los vectores primarios (27). En África y el subcontinente Indio, los virus dengue existen en ciclos enzooticos y epizooticos con los primates no humanos como huéspedes vertebrados (28). Otras especies de vertebrados generalmente no son susceptibles a los virus dengue, con la excepción del ratón neonatal.

Después de la ingestión de sangre infectada con el virus, se produce en el mosquito una infección de las células epiteliales del intestino medio. El virus escapa del epitelio del intestino al hemocele e infecta las glándulas salivales. Finalmente, el virus es secretado en la saliva, causando la infección durante la picadura. El tracto genital está también infectado y el virus puede entrar al huevo que está completamente formado en el momento de la oviposición (29). Para que la transmisión ocurra, la hembra de *A. aegypti* debe picar a un humano infectado durante la fase de viremia de la enfermedad, la cual generalmente dura entre 4 a 5 días, pudiendo durar hasta 12 días. *A. aegypti* se puede infectar hasta con dos virus diferentes (30). El periodo de incubación extrínseca se refiere al tiempo requerido para volverse infectivo. Este periodo es de alrededor de 8 a 12 días. El comportamiento de alimentación del mosquito está caracterizado por una rápida

interrupción al alimentarse y de picaduras en diferentes huéspedes, lo que lo hace al mosquito el más importante vector por sus hábitos altamente domesticados (29).

2.5 Historia Natural de la enfermedad

La infección del dengue puede ser clínicamente inaparente y causar una enfermedad con una variada intensidad, incluyendo la forma febril con artralgias hasta un cuadro grave con choque y hemorragias. Es comúnmente aceptado que la diferencia entre la fiebre de dengue y el dengue grave está expresado por la extravasación de plasma, particularmente cuando ha habido una expresión clínica con aumento del hematocrito y acumulación de líquido en cavidades tales como pleura, peritoneo y pericardio (17).

El variado espectro clínico del dengue explica la diversidad en el cuadro clínico detectado aún en una misma familia o en la población durante un brote, ya que la mayoría de los pacientes son levemente afectados, mientras que otros pueden presentarse oligosintomáticos y otros son gravemente afectados, llegando incluso hasta la muerte (17).

Existen además las formas “atípicas” que no son tan frecuentes que pueden resultar en un intenso daño de órganos y sistemas: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue (17).

2.5.1 Fase febril

Generalmente los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina que puede ser bimodal. Por lo general, esta fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de

enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroocular (31). Algunos pacientes pueden presentar odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. La anorexia, las náuseas y el vómito son comunes. En la fase febril temprana, puede ser difícil distinguir clínicamente quién va a desarrollar dengue grave, debido a que en las etapas iniciales de la enfermedad, los síntomas pueden coincidir con otras infecciones y el diagnóstico es difícil (32). Una prueba de torniquete positiva aumentan los indicios de que el paciente tenga dengue, pero aún así el 21% de los casos positivos no son confirmados como tales (6), e incluso no es útil en diferenciar los casos que posteriormente se volverán severos (22). Estas características iniciales de la enfermedad son indistinguibles entre el dengue y el dengue grave, por lo que la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos es crucial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica.

En un estudio de cohorte realizado en niños en Tailandia, mostró que durante los dos primeros días de la enfermedad la prevalencia de la mayoría de los síntomas era alta y que disminuía posteriormente (33). La primera anomalía en el hemograma es una disminución progresiva del recuento total de glóbulos blancos, que debe alertar al médico sobre una probabilidad alta de dengue (34). La bradicardia relativa es común en esta fase: la fiebre no eleva sustancialmente la frecuencia cardiaca (35).

2.5.2 Fase crítica

Cerca de la desaparición de la fiebre, cuando la temperatura desciende a 37,5°C o menos y se mantiene por debajo de este nivel, por lo general, en los primeros 3 a 7

días de la enfermedad, en algunos pacientes puede aumentar la permeabilidad capilar paralelamente con la elevación de los niveles de hematocrito (36). Esto marca el comienzo de la fase crítica. El período de extravasación de plasma, casi siempre es clínicamente evidente y por lo general, dura de 24 a 48 horas. Puede asociarse a hemorragia de las mucosas, así como metrorragia o hipermenorrea (37). No existe evidencia que el virus afecte a las células endoteliales (27) y se han encontrado hallazgos en los cuales existe un aumento de los niveles plasmáticos del factor de crecimiento endotelial (VEGF-A) que promueve la desestabilización de las uniones intercelulares aún en pacientes con sangrado sin clínica de aumento de la permeabilidad capilar (38).

La leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15% a 20% de formas atípicas, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder a la extravasación de plasma (36). En este punto, 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. El grado de extravasación de plasma es variable. El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables en función del grado de pérdida del plasma y del volumen de líquidos administrados. Por lo tanto, la radiografía de tórax, la ecografía abdominal o ambas pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico. El aumento del hematocrito, así como el estrechamiento de la presión arterial diferencial, o presión de pulso y la caída de la presión arterial media, reflejan la intensidad de la extravasación de plasma (39).

El choque, que casi siempre ocurre precedido de los signos de alarma, ocurre cuando un volumen crítico de plasma se pierde por extravasación. Cuando se produce, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal y si se prolonga o es recurrente, resulta en la hipoperfusión de órganos que da como resultado su deterioro progresivo, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo. Todo esto conduce a hemorragias graves que causan disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de choque. Las hemorragias en esta fase se presentan principalmente en el aparato digestivo, pero pueden hacerlo en el pulmón o en el sistema nervioso central (39).

Cuando hay hemorragia grave, en lugar de leucopenia existe leucocitosis. El compromiso grave de diferentes órganos, como hepatitis grave, encefalitis, miocarditis y hemorragia profusa, también puede desarrollarse sin extravasación evidente de plasma o choque (40). En el riñón, han sido informadas algunas afectaciones tales como glomerulonefritis, síndrome hemolítico urémico, necrosis tubular aguda, falla renal aguda, deposición renal de mioglobina (41), así como en el pulmón (con formación de membranas hialinas), hígado, intestino y bazo, los cuales pueden verse afectados por la misma causa (42), así como el páncreas, aunque se dispone aún de poca información sobre la repercusión en este órgano (39).

Los pacientes que mejoran después que baja la fiebre, se consideran casos de dengue sin signos de alarma. Al final de la fase febril, algunos pueden progresar a la fase crítica de extravasación de plasma sin desaparición de la fiebre. Esta desaparecerá algunas horas después. En estos casos, la presencia de signos de alarma y los

cambios en el recuento sanguíneo completo, deben usarse para identificar el inicio de la fase crítica y la extravasación de plasma (39).

Los que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, son casos de dengue con signos de alarma. Estos pacientes casi siempre se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana. No obstante, algunos pueden deteriorarse progresivamente y se consideran como casos de dengue grave (39).

2.5.3 Fase de recuperación

Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica (la cual no excede las 48 a 72 horas), pasa a la fase de recuperación, que es cuando tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, el cual regresa del compartimiento extravascular al intravascular (39).

Hay una mejoría del estado general, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se incrementa la diuresis. Algunas veces puede presentarse un rash, el cual en varios estudios ha sido hallado como predictor independiente de dengue en modelos de regresión (43). Asimismo, puede producirse prurito generalizado. La bradicardia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes durante esta etapa (39).

El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución del líquido reabsorbido. Por lo general, el número de glóbulos blancos comienza a subir poco después de la desaparición de la fiebre. La recuperación en el número de plaquetas suele ser posterior a la de los glóbulos blancos (39)

Durante la fase crítica, si es excesiva o prolongada la administración de líquidos intravenosos, puede ocurrir dificultad respiratoria por derrame pleural o edema pulmonar, además de insuficiencia cardiaca congestiva o ascitis masiva (39).

2.6 La clasificación OMS 1997 y 2009

La primera clasificación de dengue de la OMS fue formulada por el Comité de Consejería Técnica en una reunión ocurrida en Manila, Filipinas en 1974 (4), la cual fue basada en los estudios pioneros realizados en niños del hospital de Bangkok, Tailandia en la década de los años '60 del pasado siglo, los cuales definían el patrón de la enfermedad en ese tiempo. En los años siguientes se sugirieron pequeñas modificaciones, pero la clasificación de dengue permaneció esencialmente inamovible hasta inicios del siglo 21 (6).

La descripción original de dengue y sus manifestaciones estuvieron largamente confinadas a niños del Sudeste Asiático. Con el dengue entrando a nuevas áreas geográficas y afectando a grupos mayores, las manifestaciones clínicas parecían estar cambiando (6). Durante tres décadas, la Organización Mundial de la Salud reconoció y recomendó la clasificación de dengue en: fiebre dengue (FD), fiebre hemorrágica de dengue (FHD) con o sin síndrome de choque por dengue (SCD).

La clasificación OMS 1997, tenía como piedra angular para diferenciar la FHD y la FD el incremento de la permeabilidad vascular la cual llevaba a una extravasación

capilar y no la hemorragia, como lo sugiere su nombre (6). De acuerdo a esta clasificación, el diagnóstico de FHD requiere que se completen los siguientes criterios (4): fiebre, hemorragia, trombocitopenia ($<100,000$ cel/mL) y la evidencia clínica de extravasación plasmática como resultado del aumento de la permeabilidad vascular mediante la elevación del hematocrito en 20% o más, o mediante la evidencias radiológicas o ultrasonograficas. La severidad de la FHD fue categorizada como: Grado I: fiebre acompañada de síntomas constitucionales no específicos con la única manifestación hemorrágica del test del torniquete positivo; Grado II: sangrado espontáneo junto con las manifestaciones del grado I; Grado III: fallo circulatorio manifestado por un pulso rápido y débil y estrechamiento de la presión del pulso o hipotensión; Grado IV: choque profundo con presión y pulsos indetectables. Los grados III y IV eran categorizados como síndrome de choque por dengue (SCD) (4).

En las últimas décadas se comenzó a hablar de las limitaciones de la clasificación del 97, por este motivo se llevó a cabo varias reuniones de expertos en las cuales se discutió su aplicación, sensibilidad y sus dificultades (37,44), una de estas era la imposibilidad para aplicarla en todos los casos (especialmente cuando se tenían pacientes con clínica de choque y no podían clasificarse como SCD por no cumplir todos los criterios de FHD) (45), rigidez de las definiciones, baja sensibilidad, y el asumir que la FD era una enfermedad leve. Esto ha sido demostrado por varios investigadores en Asia y en América Latina, como es el caso de Srikiatkachorn, en un estudio realizado en niños de Bangkok (46), y en Nicaragua por Narváez y col (47), entre otros. En un estudio realizado en Brasil en pacientes fallecidos por

dengue, el 87,6% no pudieron reunir los criterios para FHD/SCD en el momento de completar la autopsia, por lo que muchos de estos casos en la literatura han sido reportados como hallazgos exóticos o fueron catalogados como dengue con complicaciones (48).

La clasificación de la OMS del año 2009, cataloga a la enfermedad en: dengue sin signos de alarma que incluye fiebre más: náuseas, vómitos, rash, malestar general, leucopenia, con o sin petequias o prueba del torniquete positiva; con signos de alarma: dolor abdominal intenso y mantenido, vómitos persistentes, acumulación clínica de fluidos, sangrado de mucosas, letargia, hepatomegalia >2cm, aumento del hematocrito asociado con un descenso rápido de las plaquetas (posteriormente fue suprimido este último criterio relacionado con las plaquetas, al menos para la Región de las Americas) y dengue grave: que incluye uno de los siguientes: extravasación severa de plasma (choque, acumulación de fluidos en el pulmón con distress respiratorio), sangrado severo evaluado por el clínico, afectación severa de órganos (AST o ALT >1000, alteración de conciencia, falla cardiaca) (39).

2.7 Clasificación del dengue OMS 2009

La clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud en el 2009 (49), es la llamada clasificación revisada, la cual surgió a partir de los resultados del estudio DENCO, que incluyó casi 2000 casos confirmados de dengue de ocho países y dos continentes y establece dos formas de la enfermedad: dengue y dengue grave (figura 1).

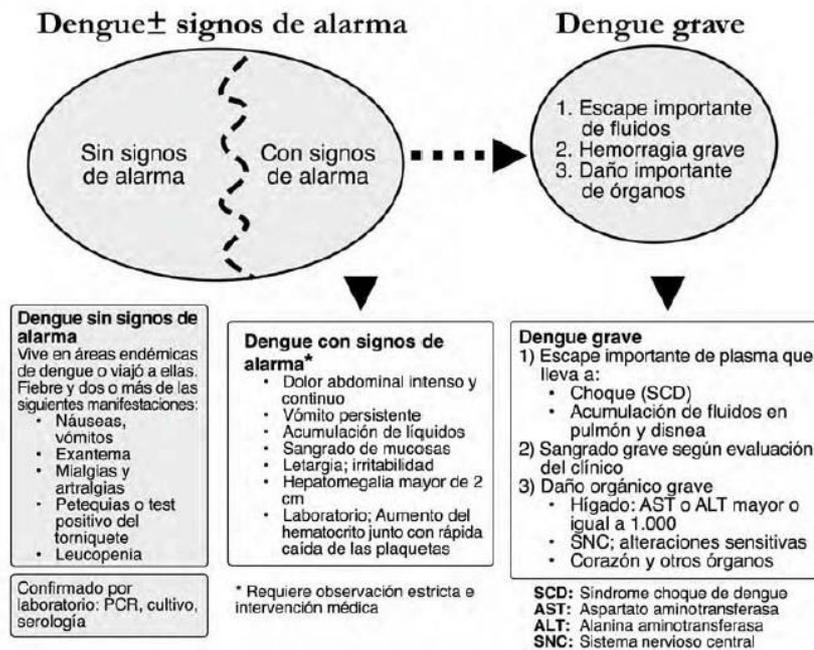


Figura 1. Diagrama de clasificación de dengue

El llamado dengue con signos de alarma es parte de la forma dengue, pero, se le describe aparte por ser de extrema importancia su conocimiento para decidir conductas terapéuticas y hacer prevención – en lo posible- del dengue grave (39).

2.7.2 Dengue sin signos de alarma

La descripción clínica coincide con la fase febril del dengue. Este cuadro clínico puede ser muy florido y “típico” en los adultos, que pueden presentar muchos de estos síntomas o todos ellos durante varios días (no más de una semana, generalmente), o pasar a una fase de convalecencia que puede durar varias semanas. En los niños puede haber pocos síntomas y la enfermedad puede manifestarse con un “síndrome febril inespecífico”. La presencia de otros casos confirmados en el medio en el cual se encuentra el niño febril, es determinante para sospechar el diagnóstico clínico de dengue (39).

2.7.3 Dengue con signos de alarma

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad, o presentar deterioro clínico y manifestar signos de alarma, los cuales han demostrado ser pronósticos para predecir las formas de dengue severo (50). Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica. Existen estudios como el metaanálisis presentado por Zhang y col, en el que muestran la correlación entre los signos y síntomas clínicos con el desarrollo de SCD en pacientes con FD, mostrando que los signos de alarma como vómitos/náuseas, dolor abdominal, rash, sangrado y hepatomegalia predicen la progresión hacia el choque ($p>0,05$) (51).

Dolor abdominal intenso y continuo: se lo ha descrito hasta en el 82% de los pacientes que desarrollaron dengue severo y choque en el Hospital Benjamin Blum del Salvador, y fue asociado con progresión de serosits (VPP 90%) y choque (VPP 82%) (52), no se asocia con la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue, ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, tal como se demostró durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la región de las Américas, ocurrida en Cuba en 1981 (53). Esto se ha confirmado parcialmente mediante estudios de ultrasonido realizados en niños indonesios con choque por dengue, de los cuales, en 77% se observaron “masas” líquidas perirrenales y pararrenales, las cuales no se presentaron en los niños sin choque (54).

Además, el engrosamiento súbito de la pared de la vesícula biliar por extravasación de plasma, puede producir dolor en hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, lo cual algunos han considerado erróneamente como colecistitis alitiásica (39).

La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa (profesor J. Bellasai. Anatomía patológica. Universidad de Asunción, Paraguay), lo cual provoca dolor abdominal de cualquier localización. Este dolor puede ser tan intenso como para simular cuadros de abdomen agudo (55,56).

Vómitos persistentes: tres o más episodios en una hora, o cinco o más en seis horas, impiden una adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad (57).

Acumulación de líquidos: puede manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta clínicamente, por radiología o ultrasonido, sin que se asocie a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como dengue grave (39).

Sangrado de mucosas: puede presentarse en encías, nariz, vagina, aparato digestivo (hematemesis, melena) o riñón (hematuria) (39).

Alteración del estado de conciencia: puede presentarse irritabilidad (inquietud), somnolencia (letargia), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15 (39).

Hepatomegalia: el borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal (39).

Aumento progresivo del hematocrito: es concomitante con la disminución progresiva de las plaquetas, al menos, en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente.

2.7.4 Dengue severo

Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios:

- a) Choque por extravasación del plasma, acumulación del líquido con dificultad respiratoria o ambas
- b) Sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes
- c) Compromiso grave de órganos, el cual está asociado a mayor probabilidad de muerte, como miocarditis, hepatitis, encefalitis (22,58).

Por lo general, cuando disminuye la fiebre, si se incrementa la permeabilidad vascular y la hipovolemia empeora, puede producirse choque. Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (3-7días) de la enfermedad y casi siempre es precedido por los signos de alarma. Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación y que mantiene normal la presión arterial sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo del llenado capilar. El médico puede obtener en la medición una presión sistólica normal y subestimar la situación crítica del enfermo. Los pacientes en estado de choque por

dengue a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Si se mantiene la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica se mantiene, lo que resulta en disminución de la presión del pulso y de la presión arterial media. En estadios más avanzados, ambas descienden hasta desaparecer de modo abrupto. El choque y la hipoxia prolongada pueden conducir a insuficiencia orgánica múltiple y a un curso clínico muy difícil. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáricos, por lo que no hay fase caliente del choque. El choque es netamente hipovolemico al menos en su fase inicial (39).

Se considera que un paciente está en choque si la presión del pulso es de <20 mmHg, o si existen signos de mala perfusión capilar en niños y en adultos, por lo cual debe considerarse que la hipotensión es un signo tardío de choque. Debemos tener en cuenta que en los adultos la presión de pulso de 20 mmHg o menos puede indicar un choque más grave. La hipotensión suele asociarse con choque prolongado, que a menudo se complica con sangrado importante. También, es útil el seguimiento de la presión arterial media para determinar la hipotensión. En el adulto se considera normal cuando es de 70-95 mmHg. Una presión arterial media por debajo de 70 mmHg se considera hipotensión (39).

Las hemorragias graves son de causalidad múltiple: factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis y trombocitopenia, entre otros, son causa de las mismas. En el dengue grave puede haber alteraciones de la coagulación, pero éstas no suelen ser suficientes para causar hemorragias graves. Cuando se produce un sangrado mayor, casi siempre se asocia a un choque profundo, en combinación con

hipoxia y acidosis, que pueden conducir a falla orgánica múltiple y a coagulopatía de consumo. Puede ocurrir hemorragia masiva sin choque prolongado y ese sangrado masivo puede ser criterio de dengue grave si el médico tratante lo considera así. Este tipo de hemorragia se presenta también cuando se administra ácido acetilsalicílico, AINEs o corticosteroides (esto últimos no han demostrado tener un efecto en la reducción para el desarrollo del choque) (39, 59, 60).

2.7.5 Las manifestaciones inusuales

Las afecciones de otros órganos, se consideraban anteriormente como “manifestaciones inusuales” del dengue, que pueden resultar del daño directo por el virus o indirecto por la respuesta inmunológica anormal (61). Varios autores han reportado que aproximadamente el 20% de los casos de dengue grave, se presentan con alteraciones en órganos vitales (62).

Puede presentarse insuficiencia hepática aguda, encefalopatía, miocardiopatía o encefalitis, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Este compromiso serio de órganos es por sí solo criterio de dengue grave. La manifestación clínica es semejante a la de la afectación de estos órganos cuando se produce por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis grave por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia (signo que no es frecuente en la enfermedad dengue), así como aumento exagerado de las enzimas (cuyo aumento está asociado en conjunto con la severidad del dengue) (63), trastornos de la coagulación (particularmente prolongación del tiempo de protrombina) (64) y manifestaciones neurológicas (encefalomielitis aguda diseminada, encefalopatía, encefalitis, infartos,

síndrome inmuno-mediados (Guillain- Barré) asociadas usualmente a los serotipos DEN-2 y 3 (65-68)

Las alteraciones cardiacas pueden ser: miocarditis y pericarditis, ambas manifestadas por alteración de los biomarcadores (69), en el caso de la miocarditis por dengue se expresa principalmente por bradicardia (a veces taquicardia supraventricular), inversión de la onda T y disfunción ventricular: hay alteración de la función diastólica, así como disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (70, 71).

Existe un bajo porcentaje de pacientes (alrededor del 4% en Brasil) en los que se ha reportado falla renal aguda asociada a alta estadía hospitalaria y altas tasas de mortalidad. Los datos muestran que existe necrosis tubular aguda, microangiopatía trombótica y glomerulopatía aguda debido posiblemente a un efecto citopático directo de la proteína viral en el glomérulo y células tubulares, un complejo mecanismo inmunológico *in situ* activa la unión viral a las estructuras glomerulares, causando daño tisular por complejos inmunes compuestos por antígenos virales y la liberación de mediadores de la inflamación (72), existen además estudios que demuestran que los picos de proteinuria podrían potencialmente predecir el dengue hemorrágico o síndrome de choque por dengue (73).

El compromiso grave del sistema nervioso central se puede presentar en alrededor del 10% de los pacientes con dengue por invasión directa al sistema nervioso o indirectamente al afectar otros órganos que repercuten en la función nerviosa (74),

las manifestaciones clínicas principales son: convulsiones, letargia, trastornos de la consciencia (75, 76). Sin embargo, la mayoría de las muertes por dengue ocurren en pacientes con choque profundo y, a veces, la situación se complica debido a la sobrecarga de líquidos.

Existen también reportes de complicaciones oculares, según lo descrito por Huat Chuah, en Singapur la maculopatía por dengue puede llegar a tener una prevalencia del 10% en este país y ocurre desde entre los primeros 5 días de la enfermedad hasta 5 meses después del inicio de la fiebre, usualmente el día después del nadir de la trombocitopenia, su pronóstico es variable, desde recuperación completa de la vision hasta daño permanente (77).

2.8 Patogenia

La alteración distintiva del dengue grave es un incremento en la permeabilidad capilar sin daño morfológico de su endotelio, lo que provoca salida de plasma hacia los espacios tisulares y hacia varias cavidades serosas del cuerpo. Este fenómeno es un proceso complejo y multifactorial cuya patogenia no está completamente conocida debido principalmente a la ausencia de un modelo animal de la enfermedad (78). Son varios los órganos y células que pueden ser afectados por el virus dengue (79). Sin embargo, la etapa crítica de la enfermedad coincide con el período afebril, cuando la viremia comienza a ceder, lo cual sugiere que existe un aumento de la permeabilidad del endotelio capilar mediado por la respuesta del huésped más que por daño tisular directo del virus (80).

Existen varias teorías que explican las formas severas de dengue, una de ellas es la teoría secuencial, donde la segunda infección es causada por otro serotipo, lo cual resulta en una amplificación de los anticuerpos mediadores de la infección o inmunoamplificación, con una replicación viral excesiva y un aumento de la viremia, determinando así la severidad de la enfermedad (17,81,82). Las formas clínicas de la enfermedad estarían influenciadas también por otros factores como: la edad, el color de la piel y enfermedades previas (83,84). Existe otra teoría, la de las “células B aberrantes”, que explica la severidad de la enfermedad de dengue secundaria a una infección por dengue: la reactivación cruzada de las células T de memoria produce un aumento anormal de la activación de las células T, al tener poca avidez por el serotipo circulante, lo cual resulta en un aumento de citoquinas y apoptosis (85). En la actualidad, se considera que los epítomos para los linfocitos T CD8+, se encuentran predominantemente localizados en las proteínas no estructurales NS3 y NS5, lo cual es importante para la vacunación, al inducir células T CD8+ de memoria (86).

El exceso de citoquinas en la circulación parece ser el elemento principal que lleva al aumento de la permeabilidad capilar. Chaturvedi plantea que la FHD/SC es el resultado de un “tsunami de citoquinas” desarrollado en los pacientes (87,91).

En los pacientes con síndrome de choque por dengue, se conoce que los neutrófilos activados liberan proteinasas tales como la elastasa, las cuales provocan daño endotelial, que pueden alterar el sistema de coagulación-fibrinólisis (92)

Existen dos mecanismos por los cuales la infección por dengue puede ser controlada: limitando la tasa de producción de nuevas partículas virales (bloqueando su entrada a las células o evitando su liberación) o aumentando la destrucción de las células infectadas o la del propio virus (neutralización u opsonización) (93,94). Modelos matemáticos han mostrado que la cinética de los anticuerpos se relaciona bien con la replicación viral, lo cual puede servir como modelo de cómo las vacunas y antivirales pueden modificar el curso natural de la infección del dengue (95).

Dentro de los factores que contribuyen a la alteración de la coagulación y fibrinólisis en la infección por dengue (96), están relacionados con la mimetización molecular de las proteínas del dengue y los factores de la fibrinólisis y coagulación, lo cual puede inducir auto anticuerpos que pueden interferir con la hemostasis (97). De igual forma, la producción de citoquinas proinflamatorias puede estar aumentadas en los pacientes con dengue, incluyendo el MIF, que está relacionado con severidad y mortalidad por dengue (98)

Otros autores han considerado que las formas graves de la enfermedad son el resultado de la infección por cepas virulentas. Tales cepas podrían ser originadas en circunstancias de circulación concomitante de múltiples serotipos virales y presentar mutaciones producto de sucesivas replicaciones en hospederos filogenéticamente tan distintos, como el hombre y el artrópodo. Según esta hipótesis, no sería necesaria una infección previa para desarrollar FHD/SCD. Lo cual queda demostrado con lo ocurrido en Iquitos, Perú, en una población inmune a DEN 1 y no se reportó un solo caso de dengue hemorrágico (99). Por el contrario, la epidemia cubana de 1981,

provocada igualmente por una cepa de DEN 2, pero Genotipo Asiático, en el mismo contexto inmunológico (personas inmunes a DEN 1) ocasionó un brote extremadamente severo (100). Hapuraachichi y col, reportaron un caso raro de dengue fatal por serotipo 4, complicado con encefalitis y falla múltiple de órganos, encontrándose hemorragia cerebral (101).

Limonta y colaboradores mostraron la presencia de células apoptósicas en pulmones, intestino, cerebro y leucocitos en fallecidos por dengue de la epidemia cubana de 1997, por lo que la apoptosis también pudiera ser un mecanismo relacionado en la patogenia de la FHD/SCD (102).

Kourí ya desde el año de 1987 había propuesto la hipótesis integral, la cual toma en cuenta la experiencia cubana con relación a la FHD/SCD, así como las observaciones en otros países afectados por la entidad; se le da un carácter multifactorial al desarrollo de la forma grave del dengue, donde se involucran factores dependientes del huésped, virus y epidemiológicos (100).

2.9 Diagnóstico

La infección de virus dengue puede ser confirmada por cultivo viral, por análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), test de neutralización serológica (regla de oro), por anticuerpos de inmunoabsorción enzimática IgM o aumento en cuatro veces de los títulos de anticuerpos en la inhibición de la hemaglutinación (103).

2.9.1 Desarrollo del ELISAs para detección específica de IgM para dengue, test de hemaglutinación

La respuesta inmune adquirida para la infección del virus dengue consiste en la producción de inmunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) que son principalmente

específicas para las proteínas de las envolturas (E) de los virus. La intensidad de la respuesta depende de que el individuo tenga una infección primaria o secundaria. Los test basados en IgE e IgA han sido usados, pero requieren mayor evaluación (104). La IgM específica para dengue es una herramienta diagnóstica y de vigilancia, se detecta entre los 3 a 5 días luego del inicio de la fiebre en ~50% de los pacientes hospitalizados y tiene una sensibilidad y especificidad del ~90% y 98%, respectivamente. La prueba se realiza después de cinco días de iniciada de la fiebre. La IgM circula hasta 3 meses después, por lo cual su presencia no es diagnóstica de enfermedad actual, para lo cual se requiere la demostración de seroconversión (>4 veces de aumento en el título de anticuerpos) en sueros pareados. El ELISA de captura de anticuerpos M (MAC-ELISA) está basada en la detección de la IgM en el suero (104).

Las pruebas basadas en IgG pueden ser usadas para la detección de infecciones anteriores e infecciones actuales si se colectan sueros pareados en el marco de tiempo correcto para permitir la demostración de seroconversión entre la fase aguda y convalescente. Las pruebas ELISA-IgG muestran la misma reactividad cruzada con otros flavivirus como la prueba inmunohemaglutinación (HAI, por sus siglas en inglés), aunque no pueden ser utilizadas para identificar el serotipo de virus dengue (104).

2.9.2 Líneas celulares del mosquito y el desarrollo de anticuerpos monoclonales para la identificación y aislamiento viral

El aislamiento de virus en cultivos celulares es el método más específico, pero es el menos sensible y el más lento, tomando entre 7 a 21 días de varios pases para obtener virus detectables. El virus dengue puede ser aislado por inoculación directa en células susceptibles tales como como C6/36, células de mamíferos (incluyendo las células Vero, LLC-Mke y células BHK21). El porcentaje de aislamiento directo por este método es bajo, pero mejora si la sangre es tomada los primeros días de la enfermedad. La técnica de aislamiento más sensible es la inoculación directa intratorácica de suero potencialmente infectado dentro de mosquitos (tales como *Aedes pseudoscutellaris* AP61) (105). Sin embargo, esta técnica es laboriosa y requiere hasta de 30 días para obtener un resultado (106).

2.9.3 Reacción en cadena de la polimerasa

Algunas técnicas de PCR-RT no diferencian entre serotipos, sin embargo, pueden detectar los cuatro serotipos en una reacción relativamente simple y rápida. El CDC desarrolló un ensayo DENV-1-4 RT-PCR como una plataforma de diagnóstico *in vitro* y fue aprobada por la Administración de drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), en un estudio reciente se mostró una concordancia del 97.92% con serologías pareadas positivas para dengue, en muestras de un solo suero, motivo por el cual esta prueba provee una plataforma diagnóstica confiable para confirmar los casos sospechosos (107).

2.9.4 Detección de antígeno

Un método diagnóstico simplificado para la detección de dengue durante la infección aguda comparado con el aislamiento viral o la detección del ácido nucleico es la detección de los antígenos virales en sangre. Nuevos desarrollos en ELISA y las pruebas de inmunocromatografía cuyo blanco es la proteína NS1 han mostrado altas concentraciones de este antígeno que puede ser detectado en pacientes con infecciones primarias y secundarias hasta 9 días posteriores a la enfermedad. Hay una buena correlación entre la IgG específica de serotipo NS1 determinada por ELISA y los resultados de neutralización de placa (PRNT), pero la actuación y utilidad de estos test requiere evaluación adicional (104). En un estudio publicado por Guzman y col, en muestras de 1385 pacientes de 6 países de Asia y las Américas, mostró que el ensayo NS1 (Platelia) tiene una sensibilidad moderada (media del 64%, rango 34-76%) y alta especificidad (100%) para el diagnóstico de dengue, por lo cual el uso combinado NS1 y la detección de IgM en muestra recolectadas en los primeros días de fiebre puede proveer información importante para el triaje de los pacientes y el manejo de las respuestas a brotes y aumenta la sensibilidad diagnóstica (108), pudiendo llegar a ser del 96.7% (109).

Se puede decir que el uso de PCR en tiempo real o la detección de la proteína no estructural NS1 por ELISA seguido de los anticuerpos IgM pueden ser recomendados para la detección de la infección temprana por dengue con un gran nivel de exactitud (110).

2.10 Dengue asociado con trastornos y condiciones especiales

2.10.1 Dengue y embarazo

El embarazo no aumenta el riesgo de contraer dengue, pero es evidente que el dengue puede afectar a las embarazadas, por lo tanto, debe ser tratada con precaución. La muerte materna es infrecuente, aunque se han descrito, partos prematuros, bajo peso al nacimiento (durante un mes posterior a la infección) (111), transmisión vertical (112), el retardo en el crecimiento fetal ocurre en una variable proporción de casos de dengue (4-17%). Se ha reportado también un caso encefalopatía materna por dengue (DENV3) (113).

Las manifestaciones clínicas, el manejo y pronóstico de dengue en las mujeres embarazadas se asemeja a las no-embarazadas. Sin embargo, existen algunas diferencias que necesitan ser consideradas:

Existen características fisiológicas del embarazado que pueden hacer más difícil el diagnóstico de dengue (leucocitosis, trombocitopenia, hemodilución) (114). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: artralgia, mialgia, fiebre, cefalea, dolor retroocular. El rash ocurre en la mitad de los casos (21).

En el primer trimestre de embarazo, el sangrado transvaginal puede estar relacionado con abortos espontáneos o pérdidas. Por lo tanto, toda mujer embarazada con sangrado debe ser chequeada por fiebre o una historia de fiebre en los siete días previos (21).

Las mujeres embarazadas con infección por dengue sin signos de alarma usualmente tienen un parto y puerperios normales, por lo cual se infiere que la enfermedad no parece afectar el progreso satisfactorio del binomio madre-niño durante el embarazo. El dengue con signos de alarma y dengue severo son las presentaciones clínicas que tienen mayor asociación con retardo en el crecimiento fetal y muerte materna. Sin embargo, la muerte es infrecuente cuando la paciente es tratada apropiadamente. La mayoría de las mujeres con dengue tienen un término favorable de su embarazo (21), los casos de dengue severo se ha visto que afecta a las embarazadas adolescentes con más frecuencia que a las mayores (115)

El ultrasonido abdominal ha sido interpretado predominantemente como normal en mujeres embarazadas con dengue sin signos de alarma. El engrosamiento de la pared de la vesícula, con o sin fluido perivesicular, ha sido un hallazgo frecuente en la mujer embarazada que tiene dengue con signos de alarma y dengue severo. Otros trastornos tales como hepatomegalia, esplenomegalia y líquidos en cavidades son iguales que en otros pacientes con dengue severo (21).

Una mujer embarazada puede continuar el curso normal de su embarazo, sin embargo, la salud fetal debe ser monitorizada. El ultrasonido fetal está indicado para valorar el volumen del líquido amniótico, ya que el oligohidramnios puede ocurrir en algunos casos que requieran acción apropiada. Ascitis puede ser detectada en fetos (21).

El manejo conservador, tanto clínico como obstétrico es el tratamiento de elección, idealmente mantener la normotermia y una hidratación adecuada, el oligohidramnios es un signo ominoso ya que si se observa concomitantemente con dengue se asocia a una alta mortalidad fetal (116). En caso de que se requiere la administración de fluidos, usar Lactato de Ringer, Hartmann's, o solución salina normal en dosis establecida, como siempre. Nunca usar solución salina con dextrosa en cualquier concentración, para la recuperación del choque durante la fase crítica (21).

El diagnóstico diferencial incluye: púrpura trombocitopenica idiopática, lupus eritematoso sistémico, eclampsia, preeclampsia, síndrome de HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas, trombocitopenia), el cual también puede producir dolor abdominal y sangrado, en este caso por coagulación vascular diseminada, cuyo manejo clínico es diferente del paciente con dengue severo y extravasación. La hemólisis no ocurre en dengue, excepto como una complicación excepcionalmente rara. Otros diagnósticos que deben descartarse son neumonía, tromboembolismo pulmonar, múltiples causas de sangrado vaginal y otras infecciones (21, 115).

Las mujeres embarazadas con diabetes y otras comorbilidades deben ser tratadas de acuerdo a su enfermedad de base, de manera que se alcance la máxima compensación posible, además del tratamiento específico para dengue (21).

Para paciente con plaquetas menores a 50,000 per mm³ que estén en labor de parto y que vayan a cesárea, considerar la administración de un concentrado de plaquetas tan cercano a la cirugía como sea posible (21).

El tiempo y tipo de parto del bebé dependerá de la condición obstétrica. Si se requiere cesárea, se recomienda anestesia general ya que la anestesia epidural y espinal requieren punción. El sangrado uterino puede ser la mayor complicación durante el parto si la embarazada tiene dengue, particularmente si se desarrollan procedimientos quirúrgicos donde el sangrado es su mayor complicación. algunos casos pueden ser fatales, la mayoría de los sangrados debidos a heridas quirúrgicas y postquirúrgicas son controlables (21). Las mujeres que han tenido dengue durante el embarazo y que fueron tratadas prontamente no tienen complicaciones diferentes en el post parto.

Se debe notificar al servicio de pediatría por cada recién nacido de una madre con dengue al momento del parto, ya que pueden enfermar hasta 12 días luego del nacimiento. La lactancia materna debe ser motivada y continuada (22). La forma de presentación perinatal del dengue tiene pocos reportes. Los recién nacidos de madres con dengue (o una madre que tuvo la infección una semana antes del parto) que desarrolla trombocitopenia, fiebre, hepatomegalia, o varios grados de falla circulatoria durante la primera semana de vida se debe descartar sepsis neonatal, se ha descrito hasta hemorragia cerebral y digestiva (117). El resultado es variable según el compromiso sistémico y aunque puede llevar a la muerte o a secuelas irreversibles, pero la mayoría de los neonatos se recuperan sin complicaciones (117).

Los recién nacidos de madres que han tenido una infección por dengue antes o durante al embarazo reciben anticuerpos maternos (IgG) contra dengue a través de la placenta y están en riesgo de desarrollar dengue severo si se infectan por un serotipo

diferente. Aún más, los recién nacidos de madres que contrajeron la enfermedad cerca del parto pueden desarrollar dengue y dengue severo si son infectados por un serotipo diferente, aún meses después (20). En los casos descritos en las zonas endémicas, se refiere aparición de sintomatología en el neonato entre el 3 y 9 día, e incluso, hasta el día 11, en promedio la fiebre aparece en el 4 día de vida, asociada a trombocitopenia, hepatomegalia y grados variables de insuficiencia circulatoria (117).

2.10.2 Dengue en recién nacidos e infantes

Los niños menores de un año de edad infectados por virus dengue pueden presentar manifestaciones moderadas a leves. En este grupo de edad, la mortalidad es alta y algunos muestran síntomas que son infrecuentes en dengue, tales como las manifestaciones respiratorias, diarrea, convulsiones, debidas a encefalopatía aguda (21)

La extravasación del plasma desde el compartimento intravascular inicialmente se manifiesta como edema palpebral y periférico, sin embargo, todo el tejido celular subcutáneo está afectado por esta condición. Las alteraciones hidroelectrolíticas son relativamente frecuentes en infantes, talvez porque sus cuerpos tienen un volumen de líquido mayor que los niños mayores y los adultos. La hepatomegalia y esplenomegalia son también hasta 7 veces más frecuentes en niños menores de un año que en los mayores. El shock en niños jóvenes es expresado principalmente como hipotermia, letargia, extremidades frías y taquicardia (21).

Cuando ocurre la transmisión vertical de dengue, la cual ocurre entre un 5.6% a 10.5%, de preferencia después del cuarto día de vida, los recién nacidos pueden permanecer asintomáticos o pueden desarrollar síntomas tales como fiebre, petequias, eritema, leucopenia trombocitopenia y hepatomegalia y seguir un curso no complicado, pueden existir síntomas inespecíficos como: deficiente tolerancia a la alimentación y alteraciones del estado de alerta. Sin embargo, algunos desarrollan síntomas severos que clínicamente pueden parecer sepsis (incluida dentro del diagnóstico diferencial), con hipotermia en vez de fiebre, derrame pleural, sangrado gastrointestinal, falla circulatoria, hemorragia intracraneal, y muerte (118). El tratamiento de la enfermedad severa en estos casos consiste en la administración de soluciones para el balance hidroelectrolítico.

2.10.3 Dengue en el adulto mayor

Aunque la edad no supone un mayor riesgo para contraer dengue, la infección en mayores de 60 está asociada a mayores complicaciones (20). Esto es debido a las comorbilidades asociadas a la edad, así como alteraciones en la inmunidad lo que supone un riesgo sustancial de fatalidad en los pacientes con infección activa. Se ha visto que el choque y la extravasación de plasma son más prevalentes en los jóvenes, la frecuencia de hemorragias internas aumenta con la edad (119). Se han descrito también fallas hepáticas fulminantes, alteraciones de la conciencia descritas como encefalopatía, hipotensión, edema cerebral, hemorragia focal, hiponatremia (119).

La incidencia de enfermedades crónicas degenerativas aumenta proporcionalmente con la edad, por esta razón es necesario un monitoreo de los parámetros metabólicos y hemodinámicos de los pacientes. Además, es necesario determinar los medicamentos que están recibiendo, AINEs, anticoagulantes, esteroides, antihipertensivos, hipoglicemiantes, entre otros (21).

2.10.4 Infecciones asociadas

Existen reportes de infecciones bacterianas asociadas a dengue tanto en niños como adultos, así como otras infecciones virales (influenza H1N1, chikungunya, zika, incluso enfermedades diarreicas como rotavirus u otras exantematosas como rubeola, sarampión) (120). Las presentaciones clínicas son muy similares, por lo cual, a veces pueden estar infraestimadas. Como se espera, la bacteremia agrava el curso natural de la enfermedad.

Cuando se trata del paciente con dengue, una forma inusual de la enfermedad, una infección concurrente se debe sospechar, especialmente si la fiebre dura más de siete días, o si hay cambios en el estado mental, falla renal, distrés respiratorio o esplenomegalia (21).

2.10.5 De las comorbilidades

En el año 2016, una revisión sistemática, encontró que la diabetes, e hipertensión estaban asociadas a un mayor riesgo de FHD (OR 1.41, 95%IC 1.02-1.94). Otro hallazgo

fue la presencia de diabetes y alergia (OR:2.46, 95% IC 1.03-5.87). Autores como Lee, mostraron que la edad, es un factor de riesgo para presentar FHD y estaba asociado con mayor tiempo de hospitalización. Thein y col, encontraron que las alteraciones cardiacas y renales previas estuvieron relacionados a casos fatales de FHD. El estudio de las comorbilidades en fiebre de dengue es fundamental para mejorar los resultados de los pacientes, reduciendo la carga de la enfermedad, motivo por el cual es necesario realizar mayores investigaciones en este tema (120).

2.11 Atención médica y tratamiento de los casos

La mayoría de los pacientes con dengue se recuperan sin requerir hospitalización, mientras que otros pueden progresar hacia una enfermedad grave. Los principios de triaje y las decisiones de manejo en el nivel primario y secundario de atención permiten identificar aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar dengue grave y necesitan atención hospitalaria. Esto debe complementarse con un oportuno y apropiado tratamiento de dengue grave en los centros de referencia (39).

A partir de la anamnesis del examen físico y los resultados de laboratorio, los médicos deben ser capaces de poder saber si están frente a un caso de dengue, en qué fase está el paciente, si presenta signos de alarma, cuál es su estado hemodinámico y si requiere hospitalización (39).

De acuerdo a la guía de atención de manejo de dengue en las Américas de la OPS del año 2010 existen tres grupos de pacientes: A) Los que pueden ser tratados en el hogar, B) Los pacientes con signos de alarma o con condiciones asociadas, C) Los pacientes con choque por dengue.

En el primer grupo, se encuentran los pacientes que toleran volúmenes adecuados de líquidos por vía oral, incluso se sugiere que deben tomar por lo menos, cinco vasos o más al día en el caso de un adulto promedio (122), y en el caso de los niños ingerir suero oral, jugos de frutas. Se debe evitar el uso de AINEs, esteroides o antibióticos y se debe instruir al paciente y familiar sobre el reconocimiento de los signos de alarma (39).

En el segundo grupo, los pacientes van a requerir hospitalización, y se debe considerar los signos de alarma y la presencia de condiciones concomitantes como embarazo, niños menores de 2 años, adultos mayores de 65 años, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, falla renal, enfermedades hemolíticas, etc. Se incluyen en este grupo también las personas que tienen dificultad de acceso a la salud, cualquiera que sea su condición. Para el manejo de estos pacientes está indicada la vía intravenosa, con soluciones cristaloides a 10ml/kg/hora. El manejo del esquema de hidratación deberá ser evaluado cada hora en caso de no existir mejoría clínica, el seguimiento será periódico y hasta 48 horas después de que hayan desaparecido los signos de alarma (39).

El tercer grupo lo incluyen los pacientes con choque por dengue, cuyo manejo será en una unidad de cuidados intensivos, se deberá iniciar hidratación intravenosa con cristaloides a dosis de 20 ml/kg en 15 o 30 minutos o a 10 ml/kg/h una vez que hayan desaparecido los signos de choque, es además necesario evaluar la función de bomba (miocardiopatía, miocarditis), las condiciones médicas concomitantes, la acidosis persistente, el riesgo de hemorragia oculta, incluso se puede en esta fase considerar la administración de coloides en aquellos pacientes que presentan choque intratable

(123-125), su uso debe considerarse de acuerdo a la experiencia personal, la familiaridad con los productos, disponibilidad local y costos (126) o considerar el manejo de paquetes de glóbulos rojos cuando exista la posibilidad de alguna hemorragia importante al producirse una disminución súbita del hematocrito. La trombocitopenia en el dengue no es un factor predictor de sangrado, por lo que no está indicado el uso profiláctico de plaquetas, lo cual ha sido demostrado en varios estudios que han evidenciado la falta de eficacia de la transfusión de plaquetas en la prevención del sangrado, el aumento de su valor, la transfusión ha estado asociada a un mayor tiempo de ingreso hospitalario y sobrecarga de líquidos (126), la transfusión está indicada si ha habido un sangrado persistente no controlado, después del estado de choque con factores de coagulación corregidos o en caso de cesáreas de urgencias con riesgo de sangrado.

El tratamiento de las complicaciones hemorrágicas suele presentarse en cualquier caso de dengue, pero si el paciente permanece estable con la reanimación de líquidos, debe considerársele como de bajo riesgo. En los casos de trombocitopenia profunda está indicado el reposo en cama y medidas de protección contra traumatismos para reducir el riesgo de sangrado, dentro de las que se incluyen no aplicar inyecciones intravenosas. Se debe cuidar con especial atención a aquellos pacientes que tengan mayor riesgo de sangrado como los que han estado en choque prolongado o resistente al tratamiento, insuficiencia renal o hepática, acidosis metabólica, los que han usado AINEs, los que tengan enfermedad ulcerosa péptica persistente, tratamiento anticoagulante, alguna de forma de trauma. En los casos de

hemorragia grave está indicada la transfusión sanguínea, pero siempre hay que tener en cuenta el riesgo de sobrecarga de líquidos (39).

La sobrecarga de volumen es una de las causas de insuficiencia respiratoria aguda en el dengue grave, esta puede deberse a un inadecuado manejo de los líquidos, presencia de enfermedades concomitantes, alteraciones renales por el mismo virus manifestadas por dificultad en la reabsorción de líquidos en el túbulo distal o afectación glomerular (128); se ha demostrado que en los enfermos por dengue, luego de las 48 horas de disminución de la fiebre, se produce un aumento de la relación agua extracelular/agua intracelular, que es mayor cuanto más grave es el cuadro clínico de dengue y que la expansión del espacio extracelular en el dengue grave parece deberse principalmente a la disminución de la depuración renal (128). En el caso de sobrecarga de volumen se deberá administrar terapia con oxígeno y manejar los líquidos durante la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente (39).

2.12 Vacunación

La complejidad de su desarrollo se debe al hecho de que existen cuatro serotipos de dengue diferentes, con alguna evidencia de protección cruzada, pero, el complejo carácter de la enfermedad, con un amplio grado de severidad, la inexistencia de un modelo animal, el conocimiento insuficiente acerca de la severidad de la enfermedad, la falta de conocimiento de los marcadores de virulencia y el uso de test de anticuerpos neutralizantes, puede generar errores de interpretación (130,131).

Todo esto ha hecho que hasta el momento exista una sola vacuna de dengue registrada (CYD-TDV, o Dengvaxia®) (132). Existen otros candidatos vacunales en estudio: DENVax (Takeda), F17/F19 (WRAIR-GSK), y TV003/TV005 (National Institutes of Health) (131-136).

Dengvaxia ha mostrado una alta incidencia de hospitalización por dengue durante el tercer año en los menores de 9 años (139). La vacuna tetravalente viva atenuada (LATV) (DENVax; Takeda) ha completado los estudios fase 1 y los candidatos F17 y F19 de WRAIR-GSK, fueron testados en un pequeño estudio fase 2 (140-142).

Los principales determinantes para la implementación de las vacunas en países endémicos de dengue, son: 1) que exista una recomendación por parte del comité de Inmunización de la OMS, 2) el costo de la vacuna, 3) la disponibilidad del financiamiento externo para los países de bajos ingresos económicos, 4) la posibilidad de incorporar la vacuna dentro de los esquemas rutinarios de vacunación. Una vacuna exitosa deberá proteger a niños e individuos vírgenes de todas las edades (143-145).

CAPÍTULO 3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

Fue conducido un estudio de corte transversal con diseño mixto, donde se utilizaron técnicas cuantitativas y cualitativas para el análisis de la información. Se incluyeron pacientes cuyo diagnóstico de egreso había sido dengue, el cual debió haber sido confirmado por laboratorio, al menos con una prueba positiva por Reacción en Cadena de la Polimerasa o una serología IgM positiva IgG en sueros pareados. Además, participaron profesionales de la salud que atendían casos de dengue en varias instituciones de Guayaqui y Machala, estas unidades fueron escogidas por su ubicación geográfica, el número de casos que reportaban anualmente por dengue (>100) y su consentimiento para participar. El horizonte temporal abarcó dos periodos: del 1^{ro} de abril a diciembre del 2008 se realizó una primera encuesta al personal de la salud y se recolectó la información de los expedientes clínicos correspondientes al 1^{ro} de enero 2005 al 31 de diciembre del 2006 (para explorar la aceptación de las guías OMS-1997 y la utilidad, especificidad y sensibilidad de los signos de alarma) y otro entre el 1^{ro} de abril al 30 de noviembre del 2009 (para evaluar la utilidad, aplicación, aceptación, sensibilidad y especificidad de los signos de alarma de las Guías Clínicas OMS 2009), este último periodo realizado luego de una capacitación dirigida a los médicos y enfermeras para la implementación de estas nuevas guías. Las unidades participantes fueron: En el primer periodo el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Rodríguez Maridueña” y la Unidad Primaria de Salud

“Francisco Jácome” y en el segundo el Hospital Teófilo Dávila de Machala, el Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert”, la Unidad Primaria de Salud “Francisco Jácome” y el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Rodríguez Maridueña” (figura 2).

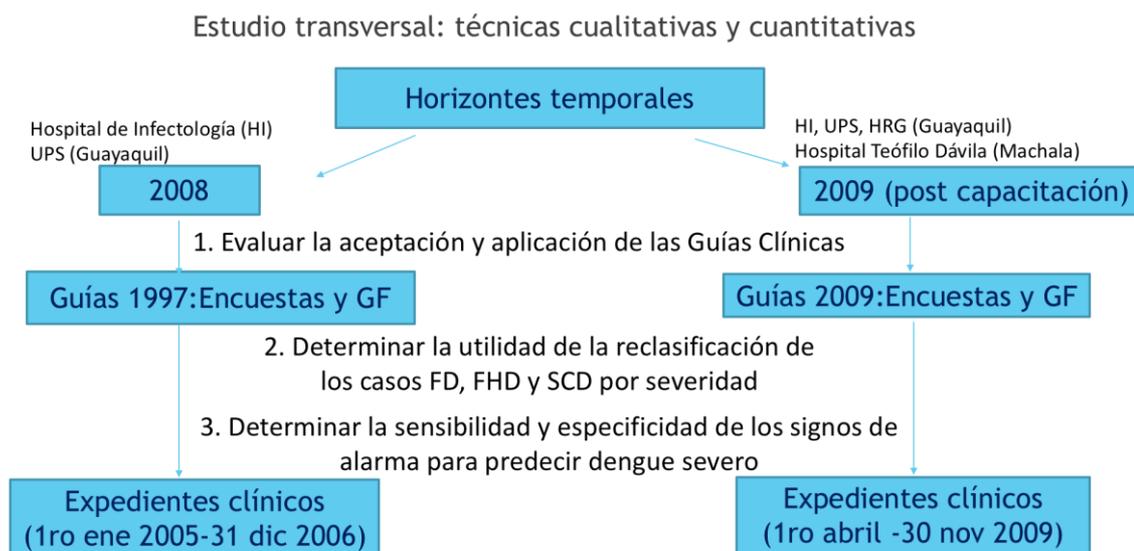


Fig 2. Flujograma de trabajo para la determinar la aplicación, aceptación y utilidad de las guías de dengue de la OMS-1997, OMS-2009 y la sensibilidad y especificidad de los signos de alarma para detectar los casos graves.

3.1 Capacitación

Se desarrolló un algoritmo de manejo de casos el cual fue desarrollado y probado a partir de los documentos enviados por la OMS, los cuales fueron testados y desarrollados en Filipinas y que sirvieron como parte del trabajo publicado por Barniol y col (8), el mismo guiaba al médico/enfermera sobre qué hacer en términos de diagnóstico, tratamiento y monitorización de los pacientes en cada grupo (A, dengue sin signos de alarma; B, dengue con signos de alarma; C, dengue severo). Para la presentación de este algoritmo se realizó un entrenamiento estandarizado en

febrero 2009 y se les proporcionó a médicos/enfermeras hojas volantes y pósters para su uso diario.

3.2 Recolección de la información

3.2.1 Correspondientes al objetivo 1

- a) *Encuestas a los profesionales de la salud*: Se utilizaron dos cuestionarios auto aplicados y semiestructurados, previamente validados y utilizados en otros contextos, para explorar la utilidad y aceptación de las Guías Clínicas OMS-1997 (cuestionario 1) y OMS-2009 (cuestionario 2) (1,8). Ver Anexo 1. El cuestionario 1 constaba de 5 secciones (datos demográficos, atención y manejo de los pacientes con dengue, uso de la guía clínica, disponibilidad de la guía, capacidades diagnósticas y barreras en su uso, manejo y patrón de referencia, sugerencias), y el cuestionario 2 se incrementó en la sección 3 preguntas sobre la familiarización y uso de la clasificación basada en la severidad. El tamaño de la muestra mínimo fue de 43 trabajadores por sitio, asado en la hipótesis que al menos el 80% del equipo (con una precisión de +/- 12% y con un intervalo de confianza del 95%) reportaría experiencias positivas para la clasificación revisada. El número total de personas encuestadas finalmente se encuentra en resultados.
- b) *Discusión en grupos focales*: Se utilizó una técnica de muestreo por conveniencia para elegir a los participantes de los grupos focales, los cuales fueron

seleccionados entre aquellos que realizaron los cuestionarios, basados en su experiencia en el manejo del dengue (146). Un facilitador y un asistente visitaron cada una de las localidades de estudio de acuerdo a un calendario prefijado y condujeron discusiones de grupos focales de entre 8 y 12 personas, durante un tiempo de aproximadamente una hora con el personal de salud seleccionado de varios departamentos institucionales (Anexo 4). Las entrevistas que fueron grabadas y transcritas en formato de texto para el análisis, se centraron en el uso, aceptación de la guía de dengue y sugerencias para el manejo de casos. Para evaluar la aceptación de la Guía Clínica OMS-2009 (segundo periodo) se realizó una capacitación y 4 meses después la realización de los grupos focales.

3.2.2 Correspondiente al objetivo 2 y 3

a) *Revisión de los expedientes clínicos:* La recolección de la información se realizó de forma ambispectiva: 2005-2006 (retrospectivamente) y 2009 (prospectivamente). En cada hospital, se realizó una selección randomizada de expedientes clínicos correspondientes al periodo de 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2006 y durante el 2009 (anexo 2), la información fue vaciada en una hoja de recolección de datos previamente elaborada y que incluía secciones de información demográfica, signos, síntomas, tratamiento, confirmación de laboratorio y situación al alta (anexo 2). Los datos se ingresaron en una base de datos y se analizó la correspondencia entre: el sistema de clasificación de la OMS 1997, los casos de dengue sin signos de

alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave de la clasificación OMS-2009.

3.3 Análisis de la información

Se utilizaron las siguientes categorías para el análisis de las guías:

Encuestas a los profesionales de la salud: fuente del documento, signos de alarma, clasificación de los casos, grados de severidad, requerimiento de exámenes de laboratorio y algoritmo para el manejo y tratamiento de dengue. El autor chequeó la correcta clasificación de los diferentes elementos en la guía. Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes y las cuantitativas en promedio. Las respuestas a las preguntas fueron tabuladas en una base de datos de Excel 10 y analizadas en el mismo programa.

Grupos focales: fueron grabados, transcritos y analizados de forma categórica de acuerdo a tópicos de áreas.

Revisión de expedientes clínicos: Para abordar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de la clasificación FHD/SCD y la clasificación de OMS 2009 para la detección de síndrome de dengue, se compararon ambas clasificaciones. El gold standard fue la clasificación tradicional OMS 1997. El nivel de concordancia para la detección de los casos severos de dengue entre la clasificación OMS-1997 y OMS-2009, fue determinado por el índice de Kappa, en el cual se consideró un valor <0.00 como de “poca concordancia”, 0.00-0.20 como “concordancia insignificante”, 0.21-0.40 “concordancia baja”, 0.41-0.60 como “concordancia moderada”, 0.61-0.8 como “concordancia buena” y 0.81-0.99 como “concordancia casi perfecta”. Se determinó el nivel de sensibilidad y

especificidad, así como el valor predictivo positivo y negativo de las clasificaciones revisadas y tradicionales para detección de los casos severos de dengue. Para analizar los signos de alarma y su relación con la severidad por dengue se utilizó análisis de sensibilidad y especificidad. Para el análisis de los datos se utilizó el programa EpiInfo V 7.2.

3.4 Aspectos éticos

La aprobación ética fue obtenida por el Comité Ético Revisor de la OMS y de las instituciones implicadas. Para los grupos focales y encuestas, se obtuvo además un consentimiento informado de cada participante (Anexo 3). No se proporcionaron incentivos económicos. Se aseguró la confidencialidad de los datos en el caso de las historias clínicas colocándose las iniciales de los nombres de los pacientes a los cuales se les asignó un código específico de acuerdo a la institución participante. El acceso a la información estuvo destinado a los investigadores nacionales e internacionales en una base de datos elaborada para este fin, protegida con clave.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN POR ACÁPITES

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN POR ACÁPITES

Los resultados y discusión de la investigación para cumplir el objetivo 1 se mostrarán en dos partes, como sigue:

4.1 Para dar respuesta al Objetivo 1 (primera parte). Aplicación y aceptación de la Guía Ecuatoriana de Clínica de Dengue basada en la clasificación de la enfermedad según OMS-1997 (antes de la capacitación)

4.1.1 Encuestas a los profesionales de la salud

a) Característica de los entrevistados, experiencia de trabajo con los pacientes con dengue y disponibilidad de las guías de dengue.

Se encuestó un total de 60 trabajadores de la salud, de los cuales 59 atendían a pacientes con cuadros compatibles con dengue, y uno era director de la institución, de estos 30 pertenecían al tercer nivel de atención (Hospital de Infectología “Dr. Daniel Rodríguez Maridueña”) y 29 al primer nivel de atención (Centro de Salud “Francisco Jácome”).

La edad promedio de los entrevistados fue de 41,3 años (Vmin 27- Vmax 61 años), el 64,4% (N=38) de sexo femenino y 35,65% (N=21) de sexo masculino. Los médicos constituyeron 67,67% (N=40) de la población encuestada y las enfermeras

16,94% (N=10). De estos el 93,1% de los profesionales han tenido experiencia en el cuidado de los pacientes con dengue. 43,3% de los profesionales trabajaba en la consulta externa de sus instituciones y 31,67% en las áreas de urgencias; existieron profesionales que estaban asignados a más de un área.

La guía más utilizada era la del MSP del Ecuador (64,91%), seguida de la guía de la OMS (15,79%), hubo profesionales que decían desconocer si se utilizaba alguna guía (7,02%), situación que se presentó de igual manera en el Hospital de Infectología y la Unidad Primaria de Salud. Los participantes refirieron que el tiempo de uso de las guías era de más un año en 83,7% (N=41), mientras que 16,3% (N=8) indicó que se estaba utilizando hacía menos de un año. Los encuestados refirieron en su mayoría que las guías las tienen a disposición en sus puestos de trabajo o en la oficina del director, lo cual incluyó a más del 60% de los profesionales. El 92% de los participantes refirió haber recibido algún tipo de capacitación en el manejo de dengue.

b) Manejo y transferencia de los pacientes con dengue

La hidratación intravenosa fue recomendada por 60% de los encuestados cuando el paciente tuviese un aumento del hematocrito y 55% si el paciente presentase dolor abdominal intenso, vómitos frecuentes u otro signo de alarma, el 10% lo recomendaría sólo en caso de choque. El Lactato de Ringer fue la solución cristalóide utilizada con más frecuencia (81,63%), seguido por solución salina (55,11%). En el caso de un lactante con cuadro clínico compatible con fiebre de dengue, la mayoría de las respuestas estuvieron conducidas al uso de paracetamol

(30,05%), educación para la salud (20,77%), hidratación por vía oral (15,85%) y seguimiento ambulatorio (15,3%).

Los encuestados refirieron que remitirían a un paciente si: presentaba sangrado de mucosas (21,93%), condición de lactante (18,42%), vómitos persistentes y trombocitopenia (16,67%). Ninguno consideró el traslado en caso de dolor abdominal intenso. Refirieron además que en la mayoría de los casos es el paciente o su familiar quienes no deseaban la transferencia (53%), o cuando la transportación era difícil, larga o costosa (51%).

c) Barreras para el uso de las guías y disponibilidad de recursos para la aplicación de las guías.

Dentro de las barreras señaladas para la aplicación de la guía Clínica de Dengue, se indicaron como más frecuentes: el poco adiestramiento (25,35%), dificultad para su acceso (21,13%) y no disponibilidad de pruebas diagnósticas (16,9%). En la unidad primaria de salud no existe disponibilidad para realizar hematocrito y plaquetas por las noches ni fines de semana, tampoco se cuenta con los medios para realizar pruebas hepáticas, ultrasonidos ni radiografías de tórax durante el transcurso del día y la noche. En lo que respecta a la unidad terciaria de salud que cuenta con terapia intensiva, no tienen los recursos para realizar los exámenes de imágenes por la noche o fines de semana.

d) Sugerencias para mejorar la atención de dengue en la unidad.

En la tabla 1 se muestran las sugerencias relacionadas con la mejoría en la atención de dengue en las unidades.

Tabla 1. Sugerencias para mejorar la atención del paciente con dengue en su unidad. Hospital de Infectología-Unidad primaria de salud "Francisco Jácome". Abril-Diciembre 2009

	No	%
Capacitación permanente a todo el personal (incorporación de talleres)	30	34,09
Disponibilidad de exámenes de laboratorio e imágenes	16	18,18
Abastecimiento de la farmacia y gratuidad	13	14,77
Incremento de personal médico y de enfermería	9	10,23
Accesibilidad de las guías	3	3,41
Educación a la familia y pacientes	3	3,41
Que existan pruebas rápidas para DENV	2	2,27
Otros	12	13,64
Total de respuestas	88	100,00

4.1.2 Opinión del personal de la salud acerca de la guía OMS-1997 expresado en los grupos focales

Se realizaron grupos focales en ambas unidades, donde se habían atendido al menos 100 casos de dengue el año anterior a la recolección de los datos, de manera que los participantes habían estado involucrados en el cuidado de pacientes con dengue. Para el estudio de los grupos focales, se logró entrevistar a 43 médicos y 7 enfermeras, la edad media de los primeros fue de 40,28 años (27-61 años), de ellos 19 (51,4%) eran

mujeres y 18 (48.6%) hombres, mientras que la edad de las enfermeras tuvo un promedio de 43,18 años (30-53años), participando 16 (93,75%) mujeres y 1 (6,25%) hombres.

A continuación se señalan los temas más frecuentemente mencionados:

a) Proveer mejor entrenamiento

- a. Se debe desarrollar un programa de educación permanente a la población en donde los medios de comunicación participen activamente, con énfasis en prevención. La capacitación debe también incluir a los médicos y enfermeras, incluidas las auxiliares quienes deben conocer sobre el manejo de los pacientes con dengue.

b) Mejorar la definición de caso y la clasificación de dengue

- a. Se resaltaron tres aspectos importantes sobre la clasificación OMS-1997: a) La dificultad de clasificar a los pacientes al no contar con recursos de laboratorio ni de imágenes en la unidad primaria de salud, 2) que no incluía la atención de pacientes de acuerdo a la severidad de sus signos y síntomas, 3) No se consideraban las presentaciones atípicas que pueden dificultar el diagnóstico, incluyendo las coinfecciones, 4) Se debía realizar la prueba del torniquete para clasificar a los pacientes, la cual no siempre resultaba positiva

c) Mejorar la disponibilidad de recursos diagnósticos:

- a. Un problema frecuentemente encontrado fue la falta de recursos diagnósticos. No existe disponibilidad para realizar biometría,

plaquetas, transaminasas e imágenes en la tarde y noche en ambas unidades, mientras que en la unidad primaria es inexistente los fines de semana, además existe retraso en la entrega de exámenes, situaciones que limitan la posibilidad de clasificar y tratar a los pacientes. Además es necesario contar con pruebas diagnósticas que permitan predecir las complicaciones de la enfermedad.

- b. Se hizo referencia además a que se cree y mantenga un mayor número de unidades primarias de salud de manera que se evite la congestión de hospitales.

El estudio de este objetivo se centró en las experiencias del personal de salud en el uso de la guía nacional basada en la de OMS-1997, la mayoría de nuestro personal refiere que fue capacitado y que la guía se encontraba disponible en sus puestos de trabajo. Santamaria y col, refieren que la mitad del personal entrevistado en América Latina y Asia, encontraban la guía en su unidad de trabajo, aunque en lugares de difícil acceso (1).

Una barrera importante para la aplicación de las guías en la práctica clínica ha sido la falta de conocimiento sobre las mismas, lo que dificulta su aplicación (147,148,150). La no disponibilidad de pruebas diagnósticas fue señalada como una dificultad para poder clasificar a los pacientes en FD/FHD/SCD, situación manifestada especialmente en las unidades primarias de salud dada la falta de recursos para el cumplimiento de las guías, especialmente porque no se cuenta con los medios diagnósticos para determinar la extravasación de plasma y la medición de plaquetas,

aún en unidades terciarias de salud, la definición de 1997 puede causar confusión cuando los pacientes con fiebre no complicada tienen trombocitopenia severa o cuando los pacientes con sospecha clínica de FHD no completan los cuatro criterios para clasificarlos (150,151).

El manejo de los pacientes de acuerdo a las respuestas de los entrevistados, se basaba en la hidratación de los mismos, cuando existía aumento del hematocrito, sólo la mitad de los encuestados acostumbraba a hidratar a los pacientes cuando hubiese algún signo de alarma, en cuyo caso incluso estuvo poco recomendado el ingreso hospitalario, lo cual contrasta con la recomendación dada por la clasificación OMS 2009 respecto a pacientes incluidos en Grupo B y con lo encontrado por los médicos de Nicaragua (39,122). En el presente trabajo, también se hizo referencia al manejo del lactante, frente a lo cual los encuestados respondieron que podía ser manejado con hidratación oral e incluso no recomendaban su derivación a centros de mayor nivel. Arce y col, en Paraguay, hallaron que los lactantes que no recibieron una reposición de líquidos en fase temprana de la enfermedad o cuando se anunciaba la gravedad mediante los signos de alarma, presentaron más choque refractario, requiriendo mayor ingreso en la UCI, uso de inotrópicos, transfusiones de hemoderivados y coloides (152).

Dentro de las sugerencias para mejorar la atención de los pacientes en la primera parte de este trabajo estaba la necesidad de disponer de exámenes de laboratorio e imágenes, la falta de estos recursos ha demostrado que puede producir una falla en la clasificación FD/FHD/SCD de hasta 13,7% (5). Con respecto a la clasificación, se insistió en que se mejore la definición de casos de manera que se incluyan signos de alarma que permitan clasificar a los pacientes de acuerdo con la severidad de su

cuadro clínico, que se consideren presentaciones atípicas, coinfecciones. Enfermedades emergentes que han aparecido en áreas que previamente no los reportaban como el virus Zika y el Chikungunya, ambas con una amplia gama de síntomas muy similares entre sí y que forman parte del diagnóstico diferencial de dengue (153). Se debe considerar la eliminación de la prueba del torniquete, lo cual según los resultados de un meta-análisis presentado por Grande y col, en el que se incluyeron 16 estudios, con 28.739 participantes, encontraron una sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de dengue de 58% (95%IC, 43%-71%), especificidad de 71% (95%IC, 60%-80%), lo cual muestra que a pesar de que se está usando ampliamente en países de bajos recursos, esta prueba apoya poco el diagnóstico de dengue independientemente de la severidad del cuadro (154). Barniol y col, también señalan que sólo el 44.9% de los países participantes en su estudio utilizaban la prueba del torniquete para el diagnóstico de FHD y que Asia lo utilizó en un 29.3% (8).

4.2 Para dar respuesta al Objetivo 1 (segunda parte). Aplicación y aceptación de la Guía Clínica de Dengue basada en clasificación OMS-2009 (posterior a la capacitación)

4.2.1 Encuestas.

a) Característica de los entrevistados, experiencia de trabajo y disponibilidad de las guías de dengue

Se encuestaron 70 profesionales de la salud, distribuidos de la siguiente manera: 28 (40%) Hospital Teófilo Dávila de Machala (HTD), 23 (32,86%) Hospital Pediátrico Roberto Gilbert (HRG), 10 (14,29%) Unidad Primaria de Salud “Francisco Jácome”

(UPS) y 9 (12,86%) Hospital de Infectología “Dr. Daniel Rodríguez Maridueña” (HI). La edad promedio de los entrevistados fue de 38,7 años, con una DS 8,7 (Vmin 24-Vmax 62 años). La distribución por sexo fue de: 51,4% (N=36) del sexo femenino y 48,67% (N=34) del sexo masculino; 66% de la población encuestada eran médicos. En este periodo de la investigación, no tuvimos ninguna enfermera encuestada. Con respecto a la experiencia en el manejo de los pacientes con dengue, 91,4% (64) de los encuestados manifestó tenerla. El departamento donde trabajaban fue: urgencias 50% (35), consulta ambulatoria 50% (35), hospitalización 41,43% (29), cuidados intensivos 15,7% (11).

b) Manejo de los pacientes con dengue y transferencia de pacientes

Para el monitoreo de la atención de los pacientes con dengue la mayoría de los encuestados indicó como más frecuentes: el monitoreo de los signos vitales 100%, conteo de plaquetas 98,4% y el hematocrito 96,9% .

Dentro de los motivos de derivación estuvieron: trombocitopenia (95,3%), el dolor abdominal intenso (95,3%), el sangrado de mucosas (81,3%), vómitos persistentes (78%) y extremidades frías (7,3%). Dentro de los motivos de derivación por otras causas están: alteraciones del nivel de conciencia, condiciones coexistentes, dificultad respiratoria y falla multiórgano.

c) Uso de los dos sistemas de clasificación.

El 80% (56/70) de los encuestados recibió información previa de cómo utilizar las guías clínicas de la OMS 1997 y 55,7% (39/70) consideró que es útil para la clasificación y triage de los pacientes. Los médicos del hospital de Infectología

refirieron mayor grado de inconformidad, debido a: a) que es una guía poco específica y poco práctica, b) difícil de aplicar, lo que c) dificulta la toma de decisiones, d) no engloba todos los aspectos de la enfermedad, e) no permite incluir algunos casos como graves, no son de fácil acceso para clasificar, f) se basa en datos de laboratorio.

En lo que respecta a la guía OMS-2009, el 74.2% (52/70) de los encuestados recibió formación previa de cómo utilizarla, de los cuales el 100% fue capacitado en el HRG, seguido por el HI (88,9%), HTD (64%) y Centro de Salud “Francisco Jácome” (71,4%). El uso general de la clasificación OMS-2009 fue del 55.7% (N=39), siendo la unidad que más la utilizó el HRG (100%), seguido por el HI (66,7%), el Centro de Salud “Francisco Jácome” y el HTD (28%). Luego de la capacitación, la frecuencia de signos de alarma utilizados fue: el incremento del hematocrito con disminución de las plaquetas (96,9%), disminución rápida del conteo de plaquetas (95,3%), letargia o inquietud (95,3%), dolor abdominal (95,3%), vómitos persistentes (92,2%). Cuando se preguntó sobre la utilidad de la clasificación OMS-2009 en el proceso de triage y el tratamiento de los pacientes se encontró una aceptación de 81.4% (N=57), con las razones señaladas en la tabla 2:

Tabla 2. Percepción de la utilidad de la guía OMS- 2009 en la clasificación y triage de los pacientes.

Razones	N	%
Útil para clasificar los pacientes, especialmente los graves	11	30,56
Fácil de entender y manejar	11	30,56
Se basa en el cuadro clínico y los signos de alarma	10	27,78
Permite el triage de los pacientes	4	11,11
Total de respuestas	36	100

Expresándose como ventajas y desventajas las señaladas en la tabla 3.

Tabla 3. Percepción de las ventajas y desventajas de la clasificación OMS-2009. Abril-Noviembre. Ecuador. 2009 (N=81 comentarios en 49 encuestas)

Ventajas de la clasificación	N	%
Ayuda en el manejo y tratamiento	24	44,44
Fácil de clasificar de acuerdo a la severidad	9	16,67
Más simple y práctica	7	12,96
Ayuda mejorando el triage y la referencia	6	11,11
Otras	6	11,11
No existen ventajas	2	3,70
Total de respuestas positivas	54	66,70%
Desventajas de la clasificación	N	%
No existen desventajas	8	29,63
Otras desventajas	8	29,63
Se necesita más entrenamiento para su diseminación	6	22,22
Es menos específica. Necesita entidades clínicas más específicas	2	7,41
Falta de apoyo de laboratorio	2	7,41
Sobre diagnóstico de dengue (saturación de hospitales)	1	3,70
Total de respuestas negativas	27	33,3%

46,34% de los participantes sugiere a la capacitación como una de las vías para mejorar el uso de la guía OMS 2009, se recomienda evolucionar la adecuación del volumen de hidratación para pacientes pediátricos (24,39%).

d) Barreras para el uso de la guía OMS-2009 y disponibilidad de recursos

52,8% (N=37) de los encuestados refirió que existen barreras para el uso de las guías OMS 2009, entre las que se encontraron poca capacitación (45,3%), falta de personal para llevar a cabo el tratamiento de acuerdo con la guía (25,3%), pruebas diagnósticas no disponibles (23,8%) y tratamientos adecuados no disponibles (18,8%). Las pruebas diagnósticas como radiografía de tórax y ultrasonido no estaban disponibles en la unidad primaria de salud, tampoco existe disponibilidad de mosquiteras u oxigenoterapia, el conteo de plaquetas, hematocrito y pruebas hepáticas no están disponibles los fines de semana ni en las noches. El HTD también presentó falta de recursos para realizar hematocrito, plaquetas, pruebas hepáticas, radiografía de tórax, así como para imágenes durante las noches y fines de semana. Para este periodo el Hospital de Infectología sólo mostró dificultades en realizar imágenes en las noches y fines de semana. El HRG contaba con pruebas de laboratorio e imágenes las 24 horas.

Según 81,1% de los encuestados, capacitar al personal de forma periódica sigue siendo la sugerencia más frecuente para mejorar el manejo de los pacientes con dengue.

a) Sugerencias para la difusión de la guía OMS-2009

Con respecto a cómo debería ser introducida la guía, 80% sugiere que se debe realizar capacitaciones en las unidades e interdepartamentales, diplomados o cursos con la presencia de un especialista en manejo del dengue (figura 3).

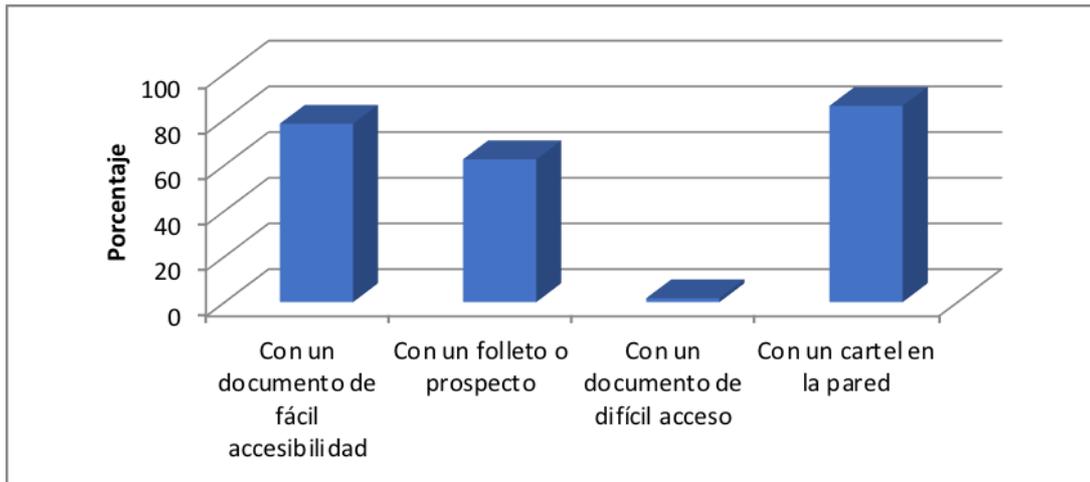


Fig 3. Sugencias sobre cómo debería exhibirse la guía de dengue OMS-2009.

Periodo post capacitación. Ecuador 2009

4.2.2 *Opinión del personal de la salud de la guía OMS-2009 expresado en los grupos focales*

El estudio se realizó en dos unidades de la ciudad de Guayaquil: HRGy el Centro de Salud “Francisco Jácome”; y una unidad de la ciudad de Machala: HTD de la provincia de El Oro, quienes congregaron a participantes de instituciones primarias de salud como El Hospital Santa Teresita, Hospital Huaquillas, Hospital Humberto Molina, Hospital Pomerio Cabrera, Hospital Zaruma, Hospital Ángel Loynaz, Hospital Militar, Hospital Guabo. En total participaron 51 profesionales de la salud, 26 (51%) mujeres y 25 (49%) hombres.

1. *Facilidad para el uso de la clasificación y guías revisadas.*

- a) La nueva clasificación según niveles de severidad, es mucho más sencilla, práctica y didáctica, se ajusta a los cambios en el comportamiento epidemiológico de la enfermedad y a los diferentes momentos evolutivos de

esta en un mismo paciente y en un conglomerado social, por tener en cuenta su carácter dinámico.

- b) En la actualidad un paciente con choque u otras complicaciones severas solo podría considerarse como un caso de FHD/SCD si presenta los 4 requisitos que incluye la actual definición. O sea, algunos casos severamente enfermos debían clasificarse simplemente como dengue clásico.
- c) La clasificación revisada es mucho más fácil y útil para el manejo de los pacientes y refleja las diferentes etapas evolutivas de la enfermedad.

2. *Utilidad para la distinción de la atención de los pacientes en los diferentes niveles (ambulatorio, hospitalizado y UCI).*

- a) La nueva clasificación es más orientadora para realizar el triage de los casos y de esta manera ubicar a cada paciente en el nivel de atención que le corresponde. Se evita el manejo ambulatorio de muchos casos previos a complicarse y por otra parte también muchos ingresos innecesarios que congestionan los servicios de salud. Se agiliza la toma de decisiones y conducta clínica frente a un paciente, lo cual tendrá un impacto en la reducción de la mortalidad de la enfermedad.

3. *Comentarios sobre la clasificación y guías revisadas.*

- a) Permite clasificar mejor a los pacientes sobre la base de la severidad de la enfermedad.

- b) Incluye los signos de alarma que anuncian el inicio de la fase crítica, posibilitando desarrollar acciones que pueden abortar la evolución hacia formas severas.
- c) Incluye las formas atípicas o inusuales de presentación, que muchas son formas clínicas muy severas.
- d) Menos dependiente del laboratorio y requiere de menos recursos en este sentido.
- e) Ayuda a la calidad de los reportes estadísticos.
- f) Herramienta para el mejor manejo del caso y con ello evitar las principales complicaciones de la enfermedad.

4. Sobre la Introducción de la nueva clasificación y guías

- a) Una vez oficializada la clasificación y las guías revisadas debe realizarse una capacitación y replicación simultánea en los países donde existe endemia o aparezcan epidemias, para su aplicación lo antes posible teniendo en cuenta sus ventajas prácticas.
- b) Debe informarse a los diferentes ministerios de salud de los países y se deben realizar capacitaciones por los expertos o por el personal previamente entrenado en las principales unidades de salud que atienden dengue.
- c) Deben publicarse los resultados de esta investigación.

5. *Limitaciones de la clasificación y guías revisadas. Sugerencias.*

- a) Su aplicación y éxito depende del conocimiento y dedicación de los profesionales y técnicos de la salud. La capacitación posterior a la oficialización de la nueva clasificación y guías es de vital importancia.
- b) Necesidad de su divulgación y aplicación práctica de manera didáctica y controlada.
- c) Necesidad de evaluación periódica de los resultados de su aplicación.
- d) Necesidad de personal clasificado en todos los niveles de atención, particularmente en el nivel primario de salud.
- e) Las diferentes dosis de los tratamientos intravenosos deben ajustarse a cada paciente en particular.
- f) Las guías de tratamiento deben ser flexibles acorde a la experiencia de cada país e institución.

La aceptación de la guía OMS-2009 fue alta al igual que en otros países de América Latina y Asia, estos últimos con una larga tradición de aplicación de la clasificación de 1997 (8). Para los encuestados, la herramienta publicada por la OMS en 2009 permite de forma más fácil realizar la clasificación de los casos, el manejo de los pacientes y su selección en base a sus cuadros clínicos y signos de alarma (44,151). Este es un punto importante debido a que esta clasificación es menos rígida en los criterios de laboratorio, dando la posibilidad de hacer reportes de caso con mayor precocidad (152), sin una evaluación extensiva de laboratorio para llegar a una conclusión de la condición del paciente, lo cual fue mostrado por van de Weg y col,

en una cohorte pediátrica de 173 pacientes con dengue confirmado por laboratorio, en Indonesia, donde se utilizó la intervención intensiva en el tratamiento como un indicador de severidad, citando como una ventaja de la clasificación del 2009 la descripción trifásica de la enfermedad. En este mismo trabajo se muestra las dificultades de la clasificación OMS-1997 al referir que existieron 8 pacientes clasificados como FD, con signos de choque pero que no cumplieron los cuatro criterios de la guía OMS-1997 como trombocitopenia o tendencia hemorrágica y por lo tanto no pudieron ser clasificados como FHD/SCD. Se hace notar en este trabajo que, de acuerdo con la clasificación revisada del 2009, todos los pacientes con extravasación de plasma más sangrado o daño severo de órganos recibieron tratamiento intensivo, con lo que demostraron que la clasificación del 2009 es más específica que la de 1997 (70.5% vs 25.0% respectivamente) (155). La clasificación actual se hace aplicable en las unidades primarias de salud donde los recursos de laboratorio e imágenes son escasos o nulos. Ha demostrado su utilidad en diferentes escenarios, incluso durante periodos inter-epidémicos o de endemia (8), con lo cual se reconoce su utilidad en diversos escenarios, llevando a que el cumplimiento de la guía sea mayor al permitir realizar una mejor intervención en tiempo y espacio (156).

El carácter dinámico de la clasificación OMS-2009 permite además identificar los diferentes momentos evolutivos de la enfermedad pudiendo atender a los pacientes de forma individualizada. Por otro lado, incluye las formas antiguamente consideradas como "atípicas", que en realidad son formas de la enfermedad con un predominio de afectación particular de un órgano o sistema. En un estudio presentado por Paraguay, en la reunión de expertos durante el 13vo Curso Internacional de Dengue en La Habana, mostró que hasta 9% de los casos con

hemorragia y 3% de los casos con daño severo de órganos no pudieron ser clasificados por la OMS-1997, mientras que sí pudieron ser catalogados como dengue grave de acuerdo con OMS-2009 (44). Esto se asocia además a una reducción de la mortalidad (44). En el caso de su implementación como parte de la vigilancia epidemiológica, ha demostrado buena sensibilidad y especificidad (157), permitirá la toma de decisiones en tiempo real, medir y comparar la mortalidad a nivel mundial, y realizar planes de contingencia basados no sólo en el reporte de casos, sino en la severidad (158, 159). Cavalcanti y col, en un estudio presentado en el año 2014, evidenciaron durante una epidemia ocurrida en el nordeste de Brasil en el año 2011 que si se consideraba la clasificación FHD/SCD (utilizada hasta ese momento en el país), sólo el 36.9% (31/84) de los casos reportados podría haberse clasificado como FHD , los otros casos (n=52) fueron considerados como dengue con signos de alarma como una categoría exclusiva en Brasi. Todos los pacientes tuvieron fiebre, trombocitopenia y confirmación del diagnóstico de dengue por laboratorio y no mostraron evidencia de extravasación de plasma 54%, ni evidencia de sangrado 36.5%. Si se observa la clasificación de severidad del 2009, el 100% pudo haberse considerado como dengue grave. La clasificación OMS-2009 mostró una sensibilidad del 60.4% y una especificidad del 45.5% (157). En otra publicación del mismo autor, se evaluó de forma retrospectiva la habilidad de la clasificación OMS-2009 para identificar las muertes por dengue en pacientes con autopsia y encontró que de acuerdo con la clasificación OMS-1997, 9,1% de los casos podían ser clasificados como FHD y 3.3% como SCD, pero los restantes 87.6% de los casos fue clasificado como dengue sin complicaciones. De acuerdo con la clasificación OMS-2009, 100% podía ser clasificado como dengue severo. La ausencia de

extravasación de plasma (58.5%) y plaquetas $<100,000/\text{mm}^3$ (47,2%) fueron las razones más frecuentes para la incapacidad de poder clasificar como FHD, es así como la clasificación OMS-2009 es más sensible que la de 1997 para identificar la muerte entre los pacientes autopsiados sospechosos de dengue (48).

Lin y col, en su artículo publicado en el año 2013, señala las ventajas de la clasificación revisada (45): Primero, enfatiza la enfermedad como trifásica, por lo cual los clínicos se ven obligados a observar a sus pacientes de cerca, día a día, desde la detección temprana de los signos de alarma, hasta que la fase crítica haya culminado. Segundo, la guía del 2009 remarca que los pacientes sin signos de alarma pueden desarrollar dengue grave, lo cual puede ser fulminante e impredecible. En efecto, la clasificación revisada provee una guía práctica de cómo manejar los pacientes más apropiadamente cuando no existen datos de laboratorio, así como monitorizar la severidad, de manera que los casos que no llegan de acuerdo con la clasificación de FHD puedan ser clasificados. Tercero, la clasificación revisada ayuda en la vigilancia epidemiológica. Existen estudios como los realizados por Tsai, en los que se comparan ambas clasificaciones desde el punto de vista clínico y de laboratorio, encontrándose que la clasificación del 2009 es útil para identificar los casos de dengue grave, discrimina a los pacientes que necesitan ingreso (grupo B) y a los pacientes del grupo A (manejo ambulatorio) de forma segura (159). En un estudio realizado en niños que requerían intervención con hidratación en una epidemia por dengue 2, la clasificación OMS- 1997 sólo detectó 54% de los pacientes (160).

Se señala por los entrevistados y los profesionales participantes en ambos grupos focales de discusión que una de las limitaciones para la aplicación de las guías es la

capacitación, por lo cual es necesario que exista una evaluación periódica de su utilización, tal como fue ya señalado en la reunión de expertos de La Habana (44).

Una desventaja citada fue que la clasificación OMS-2009 lleve a una posible sobresaturación de los hospitales pues no necesita confirmación por laboratorio para su aplicación, lo que podría en el futuro complicar la distribución de recursos y las medidas preventivas, situación que, según ciertos autores, puede deberse a que los signos de alarma son poco específicos para el diagnóstico de dengue (161). Esto podría producir un aumento de hasta 10 veces los ingresos hospitalarios, refiere la autora. Cabe recalcar que, estos estudios han sido realizados en su mayoría en poblaciones pediátricas (45), por lo que es necesario evidenciar este tema en adultos. Es importante que estos trabajos sean aplicados tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (45), especialmente en áreas donde la atención primaria en salud está siendo fortalecida, en cuyos lugares no tiene que producirse el temido aumento del número de hospitalizaciones, ya que los médicos podrán asistir de manera ambulatoria a la mayoría de los pacientes con dengue, permitiendo una rápida y eficaz derivación de los casos más graves o con signos de alarma a las instituciones de tercer nivel. De esta manera, se puede hacer un tratamiento preventivo de las formas graves, al reponer los líquidos por vía oral, y la búsqueda activa de los signos de alarma para iniciar tempranamente la hidratación intravenosa en el mismo lugar donde se diagnostican los casos graves, permitiendo a la población participar en su autocuidado. Barniol y col, en su estudio en grupos focales, hacen referencia a esta posible desventaja en los ingresos en Malasia, pero los entrevistados refirieron que a pesar de esta creencia no observaron aumento en los ingresos hospitalarios (8).

Existen ciertos indicadores que pueden ser predictores inadecuados de gravedad (especialmente el valor de las plaquetas y hematocrito) (162), lo cual no significa que el recuento plaquetario no sea importante para el seguimiento de un paciente, pues es bien conocido que la mientras la cantidad de plaquetas este descendiendo progresivamente existe riesgo de agravamiento del enfermo y el médico tratante deba hacer una adecuada observación clínica del mismo. Pero esta condición recién mencionada no va a mejorar con el aporte de líquidos, mientras que la vigilancia de los signos de alarma constituye una oportunidad de iniciar el tratamiento que puede resultar salvador, ya que expresan una extravasación más o menos súbita y de cierta magnitud que es capaz de conducir al choque, condición que puede prevenirse o tratarse con la administración de fluidos por vía intravenosa (soluciones cristaloides preferentemente). La elevación del hematocrito, por su parte, siempre va a expresar fuga plasmática, y por eso su elevación se considera uno de los signos de alarma suministrados por el laboratorio, pero se ha demostrado que los signos clínicos (dolor abdominal intenso y mantenido, vómitos frecuentes, alteración de la conciencia, aparición o aumento de la hepatomegalia) se instalan en un periodo más corto y por tanto permiten tomar la decisión de aportar líquidos por vía intravenosa con mayor precocidad y, por tanto, con mayor efectividad. En un estudio presentado por Premaratna y col, en 102 adultos con dengue confirmado, que fueron seguidos de forma prospectiva, se encontró en la mayoría de los pacientes acumulación de fluidos en el tercer espacio entre el quinto y sexto día de la infección. La cantidad y calidad de los fluidos administrados no fue determinante en la presencia de esta acumulación, la cual ocurrió cuando hubo una reducción en las plaquetas, aumento en el volumen celular, aumento en la hemoglobina y en la AST y la ALT, lo cual

muestra que las recomendaciones de los predictores de evolución de los pacientes con dengue son limitados, ya que en aquellos pacientes que han recibido terapia de reemplazo adecuado, es necesaria una observación rigurosa para monitorizar el cambio clínico, y en muchos casos es necesario un manejo urgente de los pacientes, aunque los parámetros de la clasificación no estén completos (163-165).

Uno de los puntos que además debe ser revisado y que se resaltó entre los médicos que participaron en este estudio, es que pueden existir problemas en la clasificación OMS-2009 al contar con criterios poco definidos, lo cual también ha sido acotado por otros autores en estudios de patogenia los cuales requieren una cuidadosa descripción de la respuesta clínica, como por el ejemplo el sangrado severo o fallo severos de órganos. Estos no siempre relacionados con el aumento de la permeabilidad vascular del síndrome dengue. La clasificación en dengue severo no requiere exámenes de laboratorio para su diagnóstico, según algunos detractores, incluye además una mezcla de complicaciones iatrogénicas, patologías del huésped, daño severo de órganos con o sin permeabilidad vascular clínicamente significativa (166). Situaciones que fueron considerados en dos estudios no publicados realizados en Brasil y Colombia y publicados por Horstick y col, mostraron en el primer caso una buena correlación patofisiológica entre la clasificación D/DS en los casos que se presentaron con extravasación severa de plasma (100%) y con disfunción de órganos (69%); y en el caso de Colombia, la presencia de fallo de órganos fue prominente (20% al 30%) lo cual demuestra que esta complicación puede no estar asociada a extravasación pero puede ser causa primaria de muerte (44). Según Farrar y col, si bien los criterios para FHD y SCD pueden estar bien definidos cuando se aplica la clasificación anterior, la categoría de FD es heterogénea e incluye pacientes con

permeabilidad vascular y/o sangrado que han fallado en cumplir los criterios de FHD (6), además hay que considerar los factores virales o del huésped que contribuyen al fenotipo final en características particulares como la extravasación de plasma, sangrado, o disfunción hepática, es por esto que sólo usando definiciones mucho más estrictas de estos fenotipos podamos dilucidar mecanismos subyacentes (6).

Se debe reconocer el dengue en situaciones especiales como embarazo, comorbilidades y pacientes pediátricos, situaciones referidas por otros autores (8,120,167), quienes incluso hacen referencia a las condiciones que podrían mimetizar la fase crítica de infección por el virus dengue y que deben considerarse entre los diagnósticos diferenciales (120). Esta sugerencia fue considerada en la 2ª. Edición de las Guías para la Atención a Pacientes con Dengue publicadas por la OPS en 2016 (22), la que incorpora algunas de estas sugerencias, cuyos contenidos necesitan ser continuamente ampliados, evaluados y perfeccionados.

Sugerencias y limitaciones referidas por los profesionales

Al igual que para la guía de 1997, las sugerencias de capacitación, aumentar el número de personal y disponibilidad de pruebas de laboratorio e imágenes sigue siendo notoria. Es necesario además contar con guías de tratamiento acorde a las experiencias de cada país e institución. En cuanto a los motivos de preocupación respecto a las guías en el trabajo publicado por Barniol, se hace referencia a que la introducción de la nueva guía requerirá un esfuerzo extra en la implementación, tal vez se requiera adaptaciones locales de las guías y que se adapte la recolección de datos de manera que pueda ser la guía del 2009 pueda ser utilizada con propósitos de vigilancia (8).

El resultado para cumplir con el objetivo 2 se muestra a continuación:

4.3 Objetivo 2. Determinar la utilidad de la reclasificación de los casos de FD, FHD y FHD/SCD y según la Guía Clínica de Dengue OMS-2009

Se revisó un total de 50 historias clínicas de adultos pertenecientes al Hospital de Infectología “Dr. Daniel Rodríguez Maridueña”, correspondientes a los años 2005-2006 para conocer la utilidad de la clasificación de los casos según la guía de dengue de la OMS-1997.

La edad promedio de los pacientes fue de 35 años (DS 14,34, Vmin 13-Vmax 67 años), sólo una persona mayor de 65 años. 52% de los pacientes perteneció al sexo femenino y 48% al sexo masculino. La mayoría de los pacientes (47, 94%) no presentó ninguna comorbilidad y en 3 (6%) casos se encontró: gastritis en un paciente con dengue grave, hipertensión arterial en un paciente con dengue sin signos de alarma y un caso de coinfección de VIH/TB en un paciente con dengue con signos de alarma.

En la figura 4 se muestra, la frecuencia de pacientes clasificados como FD, FHD y SCD y el porcentaje de pacientes de acuerdo a la clasificación de severidad de dengue. De los 39 pacientes que cumplieron el criterio para FD, 58,9% (N=23) correspondían a dengue con signos de alarma y 2,6% (N=1) como dengue grave. De los 11 pacientes que fueron catalogados como FHD, 3 (27.2%) correspondió a dengue sin signos de alarma, 3 (27.3%) a dengue con signos de alarma, y 5 (45,5%) a dengue grave. Ningún paciente fue catalogado como SCD, pero existió 12% (6/50) de los pacientes con dengue grave. El nivel de concordancia entre la clasificación

tradicional y la revisada para la detección de casos graves de dengue fue moderada (kappa 0.51, IC 95% 0,18-0,85) (tabla 4). La sensibilidad de la clasificación OMS-2009 fue del 86,36% (IC 95% 71,9%-94,33%) con una especificidad 83,3% (IC 95% 36,48%-99,12%), Valor predictivo positivo 97,4% (IC 95% 84,92% - 99,875%), valor predictivo negativo 45,45% (IC 95% 18,14% - 75,44%) (tabla 4).

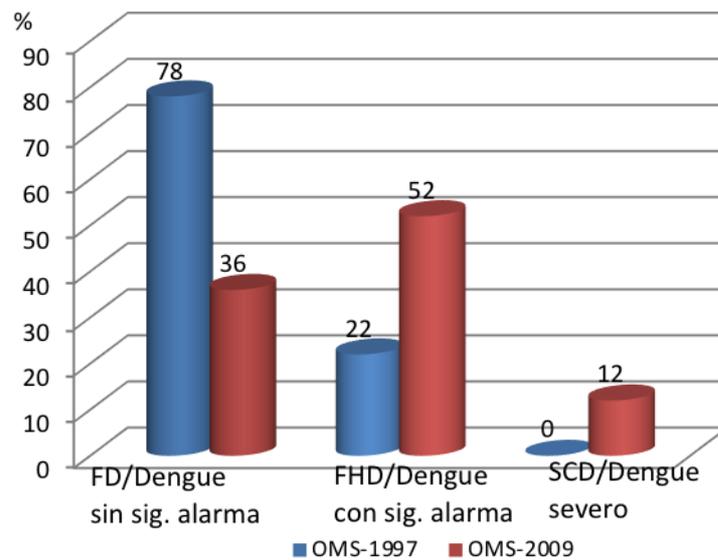


Fig 4. Severidad del dengue según clasificaciones de la OMS1997 y 2009.

Ecuador 2005-2006.

Tabla 4. Nivel de concordancia entre las clasificaciones de dengue de la OMS de 1997-2009. Ecuador 2005-2006

OMS-1997	OMS-2009		Total
	DSSA/DCSA	Dengue grave	
FD	38 (76%)	1(2%)	39 (78%)
FHD/SCD	6 (12%)	5 (10%)	11 (78%)
Total	44(12%)	6 (10%)	50 (22%)

Kappa=0.51 IC 95% 0.18-0.85 (p=0.001)

DSSA: Dengue sin signos de alarma, DCSA: dengue con signos de alarma, FD: fiebre dengue, FHD: fiebre hemorrágica dengue, SCD: síndrome de choque por dengue

Luego de la capacitación realizada en el 2009 de acuerdo a la guía OMS-2009, se revisó un total de 72 expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con dengue, de los cuales 47 pertenecían al Hospital de Infectología y 25 al Hospital Pediátrico Roberto Gilbert. La edad promedio de los pacientes adultos fue de 32,5 años DS 17,7 (Vmin 26- Vmax 94 años), en la edad pediátrica el promedio de edad fue de 7,1 años Ds 4,18 (Vmin 0 – Vmax 15 años). La distribución por sexo entre los adultos fue: 34% para el sexo femenino y 66% para el sexo masculino. Dentro de la población pediátrica encontramos que 56% perteneció al sexo femenino y 44% al sexo masculino.

En el figura 5 se muestra, la frecuencia de pacientes clasificados como FD, FHD Y SCD y el porcentaje de pacientes de acuerdo a la clasificación de severidad de dengue. De los pacientes que cumplieron el criterio de FD, 3.3% (2/61) fue clasificado como dengue grave y 39.3% (24/61) como DCSA. De los diez pacientes con FHD, 8 (80%) fueron clasificados como DCSA y 2 (20%) como dengue grave,

sólo existió un caso que fue catalogado como SCD y que perteneció al HRG, pero 6,9% de los pacientes fueron detectados con dengue grave. En la tabla 5 se puede observar que el nivel de concordancia entre la clasificación tradicional y la revisada para la detección de casos graves de dengue fue insignificante ($\kappa=0,3$, IC 95% 0 – 0,71), con una sensibilidad del 88,06% (IC 95% 77,28%-94,34%), especificidad 60% (IC 17,04%-92,74%), Valor predictivo positivo 96,72% (IC 95% 87,64% - 99,43,%), valor predictivo negativo 27,27% (IC 95% 7,33% - 60,68%).

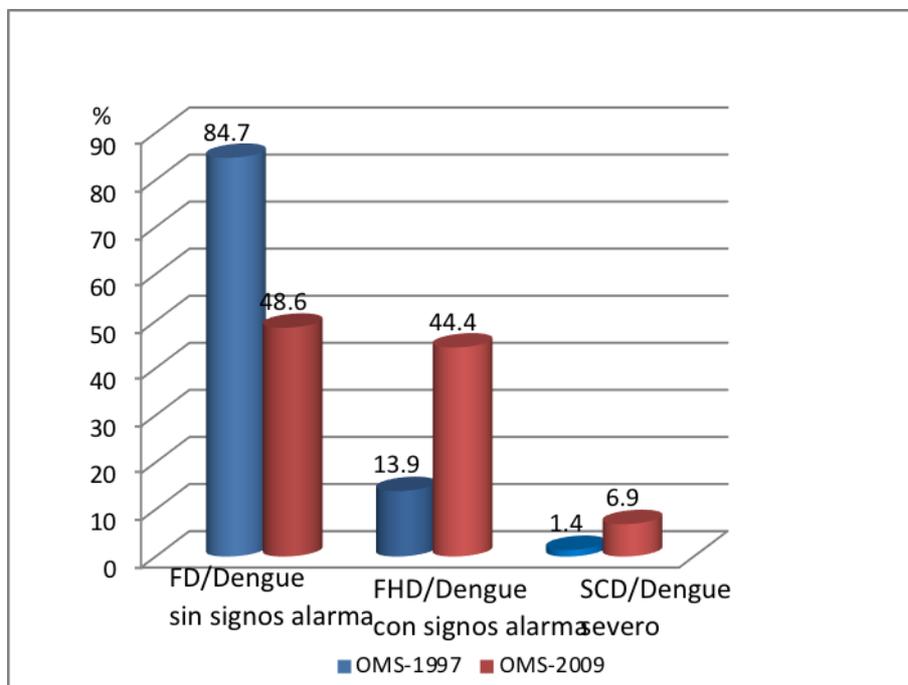


Fig 5. Severidad del dengue según clasificaciones de la OMS-1997 y 2009. Ecuador 2009

Tabla 5. Nivel de concordancia entre las clasificaciones de dengue de la OMS de 1997-2009. Ecuador 2009.

OMS- 1997	OMS-2009		Total
	DSSA/DCSA	Dengue grave	
FD	59 (82%)	2(3%)	61 (85%)
FHD/SCD	8 (11%)	3 (4%)	11 (15%)
Total	67(93%)	5 (4%)	72 (15%)

Kappa=0.3 IC 95% 0-0.71 (p=0.004)

DSSA: Dengue sin signos de alarma, DCSA: dengue con signos de alarma, FD: fiebre dengue, FHD: fiebre hemorrágica dengue, SCD: síndrome de choque por dengue

La clasificación de la OMS-1997 incluye dos entidades grandes, FD y FHD/SCD. Esta clasificación estuvo basada en estudios pioneros realizados en niños del hospital de Bangkok en 1960s (4), pero en la actualidad el dengue se ha diseminado a otras regiones geográficas, afecta a grupos mayores y tiene manifestaciones clínicas diversas (6).

El dengue varía ampliamente en manifestaciones clínicas, y la clasificación basada en la severidad depende de la presencia y detección de signos y síntomas particulares, mientras que la clasificación de 1997 requiere la presencia de cuatro criterios para clasificar un caso en FHD, lo que resultó en problemas para la clasificar y detectar casos graves cuando no todos los criterios habían estado presentes (44). Ciertamente, muchos autores han reportado dificultades en lograr aplicar la clasificación tradicional para documentar las presentaciones de dengue. Entre ellas las manifestaciones hemorrágicas, trombocitopenia y extravasación de fluidos, lo cual se mostró en un estudio en 18 países que hasta 32,1% de los casos graves de dengue no pudieron ser clasificados de acuerdo con el sistema

FD/FHD/SCD (8,168 matta). Este hecho fue el que derivó, en modificaciones de la clasificación OMS-1997, por el cual autores como Bandyopadhyay, sugirieron realizar un estudio multicéntrico en regiones endémicas de dengue (6).

En ese contexto, el presente estudio pretendió determinar la utilidad de las clasificaciones OMS-1997 vs 2009 para la detección de los casos graves de dengue, encontrándose que la concordancia entre ambas clasificaciones era baja ($\kappa=0.51$, IC 95% 0.18-0.85 y $\kappa=0.3$, IC 95% 0-0.71 respectivamente), y mostró que la clasificación OMS-2009 tiene una alta especificidad y sensibilidad para la detección de los casos graves de dengue. Varios estudios han mostrado discordancia entre ambas clasificaciones para definir enfermedad severa, teniendo la clasificación de FD/FHD/SCD mayor discordancia. Tsai y col, en un estudio retrospectivo en 148 pacientes adultos, se encontró en el grupo A comparado con FD la presencia de pacientes más jóvenes, menos tasas de hospitalización y valores de plaquetas más elevados. Comparando el grupo B con FHD, se encontraron niveles más altos de plaquetas. Ochenta y seis por ciento de los pacientes clasificados como grupo C completaron el criterio de FHD. Los casos de FD se encontraron distribuidos en todos los grupos de severidad estratificados por la OMS-2009 (53,8% en el grupo A, 45,4% en el grupo B, 0,8% en el grupo C). Todos los pacientes del grupo A estuvieron dentro de la categoría FD, con lo cual concluyen que el esquema del 2009 es efectivo en identificar los casos graves y es seguro poder tratar de forma ambulatoria a los pacientes en el grupo A (159). Guzmán y col, ya en el año de 1987, reportaron que la presencia de trombocitopenia y hemoconcentración no fue reportada en 22 % y 17% de los pacientes que debían ser considerados como FHD/SCD (169). Kalayanarooj en el año 2011, encontró en un estudio prospectivo

de los 274 pacientes confirmado con dengue y que fueron admitidos a una unidad de dengue entre junio y agosto del 2009, 8 no pudieron ser clasificados de acuerdo con OMS-1997, sugiriendo además que esta última debía ser modificada para un manejo más simple y amigable (170).

En un trabajo publicado por Narváez y col, realizado en Nicaragua se reportó una concordancia baja ($\kappa=0.25$), con una elevada sensibilidad de la clasificación 2009 para la detección de casos graves (92%) y una especificidad del 78%, mientras que la clasificación OMS-1997 ha mostrado una baja sensibilidad, pero con moderada o alta especificidad (44,47). Estudios realizados en niños han mostrado también una alta sensibilidad para identificar los casos graves de dengue (9,47), situación también encontrada por Pamplona y col, es un estudio realizado en Brasil, donde 87,6% de los casos fallecidos de dengue clasificados como graves no fueron clasificables con FHD/SCD (147). Ello sugiere que la clasificación 1997 tiene baja sensibilidad para clasificar incluso los casos fallecidos por dengue, lo cual puede llevar a un reporte menor de casos en las muertes asociadas a la infección por este virus (147). Prasad en el año 2013 en un estudio realizado en niños de la India, demuestra que la sensibilidad de la clasificación revisada es de 98% en comparación con la anterior clasificación que era de 24,8% y que no incluía algunas de las manifestaciones severas como encefalopatía, choque, sangrado de mucosas, distress respiratorio, aumento de las enzimas hepáticas (171).

La mayor sensibilidad de la clasificación OMS-2009 se debe probablemente a que con la existencia de un solo criterio para gravedad se puede clasificar a los pacientes como dengue grave, incluyendo ciertas características como choque, extravasación

vascular severa, sangrado severo y severa disfunción de órganos (172), permitiendo además clasificar al paciente por severidad en cualquier momento durante la evolución de esta. Esta característica permite una mejor detección de los casos, lo cual también podría incidir en el aumento del número de ingresos a las unidades de salud de hasta 2 o 3 veces (45, 161, 170) e incidiría en una sobrecarga de trabajo en el personal médico (171); a lo cual nos hemos referido en párrafos precedentes y conlleva la decisión de que solamente en los hospitales puede atenderse a estos enfermos. La experiencia de otros países ha demostrado que la mayoría de los enfermos puede atenderse de manera ambulatoria si se crean las condiciones mínimas y se mantiene capacitado al personal facultativo, y también se hace educación para la salud a las poblaciones expuestas a epidemia.

Es necesario destacar que entre los pacientes que fueron catalogados como FD, también existieron pacientes con signos de alarma y dengue grave, lo cual muestra la dificultad de la clasificación para los casos que no presentaban los cuatro criterios de FHD. Este conflicto también lo evidencian Alexander y col, en el informe del estudio DENCO, reportan que hasta 22% de los pacientes con choque no tenían todos los criterios de FHD (9), igualmente por Tsai y col, que muestra que los pacientes con FD se distribuyeron entre los otros grupos de severidad (45,4% en pacientes con dengue con signos de alarma y 0,8% como dengue severo). Esto sugiere que un alto porcentaje de pacientes con FD probablemente necesitaron hospitalización para una observación estricta o una intervención agresiva (159). Dicha situación, llevó a los clínicos a desarrollar una variedad de interpretaciones para permitir a las instituciones un manejo apropiado de la enfermedad (172). Otro estudio presentado

en adultos mayores también evidencia una mejor clasificación de los casos cuando se utiliza la clasificación OMS-2009 (173).

En el presente trabajo también se pudo evidenciar que un gran número de casos catalogados como dengue con signos de alarma, fueron mal diagnosticados como pacientes con FD, lo cual evidentemente conllevaría a una demora en el inicio del tratamiento de reposición de líquidos, y llevaría a complicaciones como el choque hipovolémico por extravasación de plasma, la forma más frecuente de gravedad por dengue. Esto último ha generado un mayor nivel de conciencia entre el personal de salud acerca de los peligros del dengue y la posibilidad de disminuir su mortalidad y letalidad (174). En un trabajo presentado por Bolivia en la reunión de expertos de dengue realizada en La Habana, mostraron en un estudio antes y después en el Hospital San Juan de Dios (comparando dos epidemias entre 2009 y 2011); antes de que el brote del 2011 ocurriera, se introdujo la clasificación basada en severidad a través de un entrenamiento clínico, de manera que se aplicara la clasificación OMS-2009 con los algoritmos de tratamiento, finalmente se observa una reducción marcada de los casos fatales de 0.21 fallecidos/1000 casos en el 2009 a 0.11 fallecidos/1000 casos en el 2011. Se ha discutido que esta reducción en los casos fatales está directamente relacionada con la mejoría de la identificación de los casos severos (44).

El resultado para cumplir el objetivo 3 se muestra a continuación:

4.4 Objetivo 3. Determinar la sensibilidad y especificidad de los signos de alarma para predecir dengue severo.

Respecto a la identificación de los signos de alarma y su relación con la gravedad por dengue en pacientes hospitalizados (tabla 6) se encontró que los signos de alarma tienen una sensibilidad del 100% (IC 95% 61,0% - 100%) para predecir dengue grave, especificidad 59,09% (IC 43,4%-72,30%), valor predictivo positivo 25% (IC 95% 12% - 44,9%), valor predictivo negativo 100% (IC 95% 87,1% - 100%) en las historias revisadas del año 2005-2006.

Tabla 6 . Paciente con signos de alarma y dengue grave. 2005-2006

	Dengue grave	Dengue no grave	Total
Pacientes con signos de alarma	6 (12%)	18 (36%)	24 (48%)
Paciente sin signos de alarma	0 (0%)	26 (52%)	26(52%)
Total	6(12%)	44(88%)	50 (100%)

p=0.0066

Mientras que en las historias clínicas de los pacientes revisadas posterior a la capacitación en el año 2009, se encontró una sensibilidad del 100% (IC 95% 46,29%-98,13%), especificidad 46,27% (IC95% 34,17%-58,80%), valor predictivo positivo 12,20% (IC 95% 4,58% - 27,01%), valor predictivo negativo 100% (IC 95% 86,27% - 99,71%). Ver Tabla 7.

Tabla 7. Paciente con signos de alarma y dengue grave. 2009

	Dengue grave	Dengue no grave	Total
Pacientes con signos de alarma	5 (8%)	36 (49%)	41 (58%)
Pacientes sin signos de alarma	0 (0%)	31 (42%)	31 (42%)
Total	5(8%)	67 (92%)	72 (100%)

P=0.002

Hasta el momento, no existen marcadores de laboratorio que puedan predecir qué pacientes desarrollarán la forma severa de la enfermedad, los cuales deberían ser rápidos, no costosos de alta sensibilidad y especificidad (175, 176). Dentro de los parámetros clínicos se encuentran los signos de alarma, los cuales en el presente trabajo mostraron una alta sensibilidad para predecir el dengue grave, pero baja especificidad, con un valor positivo predictivo bajo y valor predictivo negativo alto, lo cual apoyaría la propuesta de usar los signos de alarma para tamizar a aquellos pacientes que no requieren hospitalización (161), lo cual tal vez sería el mayor aporte práctico de la clasificación más reciente al manejo de pacientes durante brotes epidémicos de dengue. Existen varios estudios que han mostrado el valor predictivo de enfermedad grave por dengue, mediante el conteo de leucocitos inferior a $1\ 500\ \text{cels}/\text{mm}^3$, el conteo de plaquetas menor de $20\ 000/\text{mm}^3$ y niveles altos de ALT, los cuales deben considerarse como factores de riesgo de gravedad, y que no podemos modificar administrando líquidos cristaloides por vía intravenosa; la letargia, el dolor abdominal y el sangrado de mucosas constituyen genuinos signos de alarma, por

cuanto permiten ser modificados para bien del paciente por el tratamiento temprano y de esa manera evitar la gravedad y muerte (149, 174). Estos hechos muestran que se requiere una evaluación comprensiva para predecir la severidad por dengue (149). En el trabajo publicado por Thein, en el año 2013, se analizó la prevalencia, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los signos de alarma antes de la FHD y dengue severo, de los 1 507 casos estudiados, se encontró que FHD ocurrió en 19,5% y dengue grave en 16,5%, de estos los signos de alarma ocurrieron antes de la FHD en 124 pacientes y en 65 dengue grave, con una media de dos días antes de FHD y dengue grave. Los tres signos de alarma más comunes fueron la letargia, dolor abdominal, sangrado de mucosas, los signos de alarma solos o combinados tuvieron una sensibilidad >64% para predecir gravedad. La especificidad fue >90% para FHD y dengue grave en el caso de los vómitos persistentes, hepatomegalia, aumento del hematocrito y caída de las plaquetas, acumulación clínica de fluidos. Cualquiera de los signos de alarma (3 o 4) mostró una sensibilidad de 96% pero una especificidad de 18% para FHD o dengue grave (177). Castro y col, mostraron en una población ecuatoriana que los signos de alarma más frecuentes fueron el sangrado de la mucosa, la acumulación clínica de líquidos y el aumento del hematocrito con disminución simultánea de las plaquetas; de ellos el sangrado subconjuntival, la hematuria, la ascitis, la hepatomegalia y el edema de pared vesicular estuvieron más relacionados con la severidad del dengue ($p=0,001$) (178). Los signos de alarma como hepatomegalia, letargia, dolor abdominal, sangrado, hemoconcentración y trombocitopenia han mostrado independientemente estar asociados a severidad en niños (179), además de ascitis, derrame pleural y engrosamiento de la pared abdominal, según Sahana los vómitos y el dolor abdominal fueron los síntomas más

frecuentes ($p < 0,001$) (180). Gupta y col, encontraron en un análisis multivariado que el sangrado espontáneo, la hepatomegalia, los signos de extravasación capilar como ascitis, derrame pleural, leucopenia y tener menos de 5 años estuvieron asociados a choque ($p < 0,05$) (181). Chacko también encontró que los sangrados, la presencia de efusión en ecografía o Rayos X, aumento del hematocrito en $>35\%$ y alteración de la ALT >40 UI predijeron choque. Existen autores que señalan que la presencia de cinco signos de alarmas o más está relacionado significativamente con el desarrollo de dengue grave, en estudio realizado en adultos del Sudeste Asiático (182).

Esos signos de alarma fueron los que se incluyeron en la clasificación OMS-2009 ya que según el estudio DENCO mostraron mejor sensibilidad para detectar la progresión a severidad de la enfermedad (9) y pudieron identificarse hasta 24 horas antes del choque y de forma similar a los reportado por Castro O (183). Un estudio presentado por Lugo y Pavlicich en niños en Paraguay muestran como predictores de dengue grave la hemoconcentración coincidente con descenso de plaquetas (OR: 6,4 IC 95% 2,0-18,2 $p: 0,0005$), el número de expansiones recibidas (OR 4,8 IC 95% 1,7-13,2 $p: 0,002$) y plaquetopenia en el quinto día de la enfermedad (OR:6 IC 95% 2,4-14,9 $p: 0,001$) (176), lo cual no resta valor a los signos clínicos de alarma incluidos en la Clasificación de dengue de OMS-2009, sino que los complementa. Según Leo y col, los pacientes que no presentan signos de alarma pueden ser manejados de forma segura de manera ambulatoria de manera que se reduzca la carga hospitalaria, lo cual fue demostrado en el estudio que publicaron en el año 2013 (161).

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN GENERAL

5. DISCUSIÓN GENERAL

El presente estudio utilizó una metodología mixta cuantitativa y cualitativa para determinar la aplicación de la clasificación de dengue OMS-1997 y la revisada en 2009, luego de que un amplio consenso de expertos en la década de los años 80 se refirió a que la clasificación de 1997 basada en FD/FHD/SCD era esencialmente retrospectiva y compleja, lo cual limitaba así su utilidad en el manejo de pacientes y su vigilancia al existir diferentes adaptaciones de una misma clasificación (47, 148). Estudios previos han mostrado las dificultades en la clasificación de 1997 (6, 149, 8), pero este es el primer trabajo que evalúa la aplicación de la nueva clasificación en Ecuador y además habla de su aceptación por parte de los médicos ecuatorianos.

La combinación de métodos cuantitativos y cualitativos como la encuesta y el trabajo con grupos focales permite una adecuada aproximación al sentimiento experimentado por los médicos y demás personal tratante respecto a cierta comodidad en su desempeño de cuándo debe aplicar un determinado método de trabajo. De estos dos métodos, la entrevista mediante encuesta ha sido históricamente más utilizada, estandariza las respuestas y favorece las comparaciones (184). Los grupos focales requieren mayor preparación y tiempo, sobre todo el que deben dedicar los facultativos que siempre tienen diversas tareas. Para su realización, el investigador debe ser muy cuidadoso en elaborar la agenda de aspectos que serán

propuestos para su debate y en la conducción de la reunión, aunque en el caso que nos ocupa en general se aplicó el método contenido en el Proyecto Internacional para la validación de la nueva clasificación de dengue, el cual incluyó la realización de estudios semejantes en varios países. En el caso de Ecuador, la autora fue el punto focal para la ejecución de dicha investigación, si bien contó con la colaboración de especialistas del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK) dando cumplimiento a otro proyecto internacional, en este caso aprobado y apoyado por la Unidad Internacional de Investigación de la Welcome Trust en Vietnam y su Director, Jeremy Farrar.

Este método utiliza la discusión grupal como técnica de recopilación de la información de manera que se puedan definir problemas y se identifiquen soluciones (185). En nuestro caso, tanto la encuesta como la agenda de los grupos focales fueron suministradas por un equipo de especialistas que participaron en la elaboración del Proyecto del TDR/OMS del cual Ecuador fue participante y al cual nos hemos referido anteriormente. Resulta evidente que ambos métodos se complementan y permiten tener una mejor aproximación a lo que se necesita conocer.

Encontramos una alta aceptación del personal de la salud a favor de la guía OMS-2009, diversos estudios han mostrado resultados similares, ya que esta clasificación permite un mejor manejo de los casos en base a su cuadro clínico y signos de alarma (151).

La falta de conocimiento sobre la guía fue la principal barrera su aplicación, en una revisión realizada por Cabana y col, mostraron a través de encuestas y grupos focales que la falta de capacitación fue la principal dificultad para la aplicación de guías en

la práctica clínica (186). Es necesario recalcar, que si bien este trabajo mostró la opinión de los médicos y trabajadores que participaban activamente de la atención de paciente con dengue, Santamaría y col, en una revisión de 13 guías basadas en la clasificación de la OMS-1997 encontraron diferencias en las guías propuestas por los países e inconsistencia en su aplicación para el manejo de casos y severidad (1). Otra barrera frecuentemente señalada fue la no disponibilidad de pruebas diagnósticas, lo cual puede causar confusión si es necesario contar con estos recursos para clasificar a los pacientes como FD/FHD/SCD, lo cual también conllevaría a que el 13.7% de los pacientes no puedan ser clasificables al no completar los criterios diagnósticos, lo que hace que la clasificación del 2009 sea útil en diferentes escenarios (5, 153, 155) pues descansa en elementos de la observación clínica, sin necesitar del auxilio del laboratorio. Esto último hace que su aplicación sea universal, sin requerimiento de pruebas que demoran y encarecen el diagnóstico, lo cual la hace óptima para ser aplicada en la Atención Primaria de Salud. Esa ventaja tiene, sin embargo, un requisito: el personal médico y de enfermería que la aplica debe estar capacitado y la institución debe tener un mínimo de organización funcional para enfrentar contingencias de un elevado número de pacientes sospechosos de la enfermedad.

El manejo de los pacientes se basaba en la hidratación, según referían los profesionales que contestaron la encuesta, pero la misma no era iniciada cuando existían signos de alarma para progresión a dengue grave, situación muy diferente a lo recomendado a las guías del año 2009 y muy contrario también a lo que expresaban realizar luego de que se realizó la capacitación en las nuevas guías. En cuanto al manejo de los lactantes, los médicos y enfermeras que participaron en este trabajo sugerían en algunos casos manejo ambulatorio y en casa, lo cual podría

contradecir las recomendaciones en las que se sugiere realizar en seguimiento estricto de estos pacientes, ya que pueden llegar a complicarse si no son tratados durante las etapas tempranas de la enfermedad (39, 154).

Las sugerencias para mejorar la atención de los pacientes fueron: disponer de exámenes de laboratorio e imágenes, capacitación, aumentar el personal, incluir signos de alarma, que se consideren presentaciones atípicas y coinfecciones. Los dos primeros puntos ya fueron discutidos anteriormente, nos referiremos a en este apartado a la inclusión de los signos de alarma, presentaciones atípicas y coinfecciones. La clasificación de la OMS-2009 permite en base a su división en pacientes sin signos de alarma, con signos de alarma y dengue grave, manejar a los pacientes en base a sus cuadros clínicos, dando la posibilidad de hacer reportes con mayor precocidad e intensificar el tratamiento en los casos que pueden ir hacia a la gravedad, lo que demuestra su carácter dinámico (44,153,156). Las presentaciones atípicas, situación no considerada dentro de la clasificación del año 1997, es ampliamente tenida en cuenta en la clasificación revisada, donde se incluye el daño severo de órganos, el cual ha sido evidente en diferentes epidemias en Latinoamérica (39, 44). La presencia de co-infecciones es de particular importancia, especialmente en los últimos años, cuando se ha observado una epidemia producida por diversos arbovirus que afectan la región (187,188), la utilidad de los signos de alarma y el manejo de los pacientes es de particular importancia en una patología como el dengue que es la que conlleva mayor mortalidad, nos permiten diferenciar claramente los casos que requieren mayor nivel de atención hospitalaria con la consiguiente reducción de los fallecidos (39, 189, 190).

De acuerdo a este trabajo, se demuestra una vez más la utilidad de la reclasificación de los casos FD/FHD/SCD según la guía clínica de dengue OMS-2009, ya que esta última tiene una alta sensibilidad y moderada especificidad para detectar los casos graves. Varios estudios han mostrado resultados similares, incluso indican que la clasificación OMS-1997 tiene una baja sensibilidad y alta especificidad (44.47), ya que existe entre un 22% -87.6% de los pacientes con dengue grave que no podían ser clasificados como tales de acuerdo a la anterior clasificación (9, 147, 171, 172). En el primer periodo del presente trabajo se pudo observar que existió un paciente con dengue grave clasificado como FD de acuerdo a la clasificación OMS-1997, mientras que durante el segundo periodo hubo dos pacientes graves catalogados como FD. Si bien la sensibilidad de la clasificación es alta, la especificidad es moderada, esto podría mejorarse contando una definición estandarizada de los signos de alarma, ya que, de acuerdo a la publicación de Morra y col, existe variación en las definiciones y punto de corte usados para clasificar a los pacientes diagnosticados con infección por dengue (191).

Los signos de alarma mostraron también una alta sensibilidad para detectar dengue grave, es de considerar que el valor predictivo negativo en nuestros dos grupos de pacientes estudiados fue del 100%, lo cual apoya la propuesta de usar los signos de alarma para tamizar a aquellos pacientes que no requieren hospitalización (163). En la población ecuatoriana los signos de alarma más frecuentemente encontrados han sido: acumulación de líquido, sangrado de mucosas, dolor abdominal, náuseas y vómitos, los cuales se encuentran presentes entre los días cuatro a seis días de iniciados los síntomas (178, 192). A pesar de que no contamos con marcadores de laboratorio que puedan predecir qué pacientes desarrollarán la forma severa de la

enfermedad, los parámetros clínicos entre los que se encuentran los signos de alarma, han mostrado una alta sensibilidad para predecir dengue grave, la cual incluso aumenta si se suman parámetros de laboratorio como el lactato (193). Los signos de alarma incluidos en la clasificación de la OMS-2009 son los que de acuerdo al estudio Denco mostraron una mejor sensibilidad para detectar progresión hacia la severidad, ya que se identifican hasta 24 horas antes del choque (9,183), es esta característica de los signos de alarma, la que nos da la seguridad de poder tratar a los pacientes del grupo A de forma ambulatoria, de manera que se reduzca la carga hospitalaria (159, 161)

Dentro de las limitaciones encontradas se debe considerar que el estudio fue realizado en una población relativamente reducida del personal de salud y en unas instituciones de salud donde se realiza de forma frecuente el diagnóstico de dengue, sería conveniente realizar estudios en ciudades más pequeñas y centros de salud más distantes. Es necesario recalcar además que el término prospectivo y retrospectivo se lo hace con respecto a la capacitación que recibieron el personal de la salud que atiende pacientes con dengue, de manera que el conocimiento de los resultados pudo haber influenciado teóricamente la evaluación del revisor. Sin embargo, como el revisor tuvo que chequear la presencia de uno o más variables para clasificar dengue grave (clasificación OMS-2009) o un conjunto de cuatro criterios para clasificar FH/FHD/SCD el potencial sesgo es que haya trabajado a favor de clasificación del año 1997 en el sentido de que los pacientes graves hubieran necesitado mayor atención e investigación para completar los criterios de FHD. Además, la población de estudio fue pequeña, teniendo muy pocos casos de pacientes con dengue grave, lo cual podría afectar la interpretación de los resultados Por otra parte, hubiera sido de

interés conocer los serotipos de dengue de los pacientes, especialmente cuando en Ecuador existen los 4 serotipos circulantes y poder determinar si hubo infecciones secundarias, ya que están asociadas a severidad.

Finalmente, es necesario acotar que el presente trabajo fue realizado como parte del grupo de investigación de la OMS, conformado por expertos en dengue de varios países de América Latina, el Caribe y Asia, con quienes mantuvimos varias reuniones de trabajo donde se comentaron las experiencias de nuestros países, incluido el Ecuador, de manera que se elaboraron protocolos de investigación adecuados para las diferentes realidades. Posterior a las publicaciones de Santamaría (1) y Barniol (8), los resultados también sirvieron para la comparación de la aceptación de la guía OMS-2009 junto con otros países no incluidos en las primeras publicaciones (44), toda esta información ha permitido que en la actualidad contemos con una guía que tiene sustento científico para su aplicación en los diferentes países, con signos de alarmas validados y que además permite dar un paso más hacia una revisión de la definición de caso y su uso en el reporte epidemiológico y patogenia de la enfermedad.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La Guía Clínica de Dengue de la OMS-2009 muestra una mayor aceptación en el personal de la salud, que la guía ecuatoriana de dengue basada en la clasificación OMS-1997.
2. La clasificación OMS-2009 es útil para la detección de los casos graves de dengue, ya que muestra una alta sensibilidad y aceptable especificidad.
3. Los signos de alarma son eficaces al detectar precozmente los casos graves de dengue en pacientes hospitalizados.

CAPÍTULO 7. RECOMENDACIONES

7. RECOMENDACIONES

1. Revisar su aplicabilidad en epidemias conjuntas con otras arbovirosis y leptospirosis, para conocer su utilidad en el campo epidemiológico
2. Determinar la presencia de nuevos marcadores clínicos y su relación con la gravedad y con el serotipo circulante para facilitarnos el manejo de los casos e incluso la discriminación de la enfermedad con otras infecciones.
3. Contar con estudios más robustos para determinar los signos de alarma, y considerar la necesidad de validarlos como parámetros solos o combinados, incluyendo unidades primarias y terciarias de salud de forma prospectiva, de manera que se puedan obtener definiciones más específicas.

CAPÍTULO 8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Santamaria R, Martinez E, Kratochwill S, Soria C, Tan LHD, Nuñez A, et al. Comparison and critical appraisal of dengue clinical guidelines and their use in Asia and Latin America. *International Health* 2009; 1; 133-40.
2. Dengue and severe dengue (Fact sheet No 117). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016 [citado 24 junio 2019]. Disponible en:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496: 504-507 doi: 10.1038/nature12060.
4. World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1997. p1-84.
5. Horstick O, Jaenisch T, Martínez E, Kroeger Z, Lum L, Farrar J, et al. Usefulness of the 1997 and 2009 WHO Dengue Case Classification: A systematic Literature Review. *Am J Trop Med*. 2014; 91(3): 621-234.

6. Farrar J, Hien TT, Horstick O, Nguyen H, Jaenish T, Junghanns T. Dogma in Classifying Dengue Disease. *Am J Trop Med.* 2013; 89(2):198-201.
7. Horstick O, Farrar J, Lum L, Martinez E, San Marin JL, Ehrenberg R, et al. Reviewing the development, evidence base and application of the revised dengue case classification. *Pathob Global Health.* 2012; 106: 94-101.
8. Barniol J, Gackowski R, Vega Barbato E, da Cunha R, Salgado D, Martinez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multicentre-study in 18 countries. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11: 106.
9. Alexander N, Balmaseda A, Coelho I, Dimaano E, Hien T, Nguyen dy et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Intern Health.* 2011; 16 (8): 936-948. Doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x
10. Real-Cotto J, Briones-Lavayen A, Decker-Yáñez O, Hington-Chica F, Jiménez-Vásquez K, Vera-Lorenti F. Estudio de clases de Dengue: DCSA y DG en pacientes ingresados en el Hospital de Infectología de Guayaquil. *Revista Ciencia UNEMI.* 2016; 9(17):101-107.
11. Jurado E, Regato M. Patogénesis de dengue: consideraciones moleculares. *Medicina.* 2015; 19 (1): 58-65.
12. Real J, Miño G, Roby A. DENGUE/DENGUE HEMORRÁGICO Consideraciones prácticas del diagnóstico, Manejo clínico y tratamiento. 7ma edición. Ministerio de Salud Pública. Guayaquil. 2006.

13. Subsecretaria de Vigilancia de la Salud Pública. Dirección Nacional de vigilancia Epidemiológica. Gaceta epidemiológica semanal 1-51. 2014. Ministerio de Salud Pública de Ecuador.
14. Subsecretaria de Vigilancia de la Salud Pública. Dirección Nacional de vigilancia Epidemiológica. Gaceta epidemiológica semanal 1-10. 2017. Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
15. Jiménez-Barbosa W, Granda-Kuffó M, Ávila-Guzmán D, Cruz-Díaz L, Flórez-Parra J, Mejía L, et al. Transformaciones del Sistema de Salud Ecuatoriano. Universidad y Salud. 2017; 19 (1):126-139.
16. Organización Panamericana de la Salud. Perfil de los Sistemas de Salud Ecuador. Monitoreo y Análisis de los procesos de cambio y reforma.2008. Disponible en: www.lachealthsys.org.
17. Martínez E. Dengue. Estudios Avancados.2008: 22(64):33-52.
18. Amin N, Reyes F, Calero R, Camacho F, Acosta A. Predicción de epítomos T y B de la proteína NS4b del virus dengue tipo 3. Vaccimonitor. 2013 [citado 20 feb 2017]; 22(3): 14-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-028X2013000300004&script=sci_arttext
19. Normile D. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. Science. 2013; 342 (157):415.

20. Nguyen T, Rossi S, Prisco G, Nante N, Vivanti S. Dengue epidemiology in selected endemic countries influencing expansion factors as estimates of underreporting. *Trop Med Int Health*, 2015;20 (7):840-863
21. Brady O, Gething P, Bhatt S, Messina J, Brownstein J, Hoen A, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6:e1760. Doi: 10.1371/journal.pntd.0001760.
22. Pan American Health Organization. DENGUE: Guidelines for patient care in the region of the Americas. 2nd edition. Washington DC: PAHO. 2016. [Acceso 20 febrero 2017] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
23. Correa Martínez L, Cabrera Morales C, Martínez Licor M, Martínez Núñez M. Consideraciones clínicas y terapéuticas sobre el dengue. *Correo Científico de México*. 2016;20(1):80-97.
24. Zambrano B, Etioepidemiology of dengue in Latin America, 16th ICID abstracts/ *International Journal of Infectious Diseases* 21 S .2014. 29 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.472>
25. Kelley J, Kaufusi P, Nerurkar V. Dengue hemorrhagic fever-associated immunomodulators induced via maturation of dengue virus nonstructural 4B protein in monocytes modulate endothelial cell adhesion molecules and human microvascular endothelial cells permeability. *Virology*. 2012; 422(2):326-337.

26. Guzman M, Hermida L, Bernardo L, Ramirez R, Guillén G. Domain III of the enveloped protein as a dengue vaccine target. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9(2):137-147. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.09.139>
27. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, Wills. *Dengue: N Engl J Med*. 2012; 366 (15): 1423-1432.
28. World Health Organization. *Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*, New ed. World Health Organization. 2009. p1-197.
29. Pooja C, Amrita Y, Viney C. Clinical implications and treatment of dengue. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2014:169-178. Doi:10.1016/S1995-7645(14)60016-X.
30. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet*. 2008; 371:500-509.
31. Rigau-Pérez JG, Clark G, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1998; 352:971-1.
32. Restrepo B, Piedrahita L, Agudelo I, Marín K, Ramírez R. Infección por dengue: una causa frecuente de síndrome febril en pacientes de Quibdó, Chocó, Colombia. *Biomédica*. 2015; 35:131-7.
33. Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Jiwariyavej V, Chokenjindachai W, Pengsaa K, et al. *Dengue Infection in Children in*

- Ratchaburi, Thailand: A Cohort Study. II. Clinical Manifestations. *PLoS Neg Trop Dis.* 2012; 6(2): e 1520
34. Oliveira ECL, Pontes ERJC, Cunha RV, Froes JB, Nascimento D. Alteracoes hematológicas em pacientes com dengue. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009, 42:682-85.
35. Lateef A, Fisher A, Tambyah PA. Dengue and relative bradycardia. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13: 650-1.
36. Srikiathachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nihitpanya N, Kalayanarooj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonic study. *Ped Infect Dis J.* 2007; 26: 283-90.
37. Balmaseda A, Hammond S, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J et al. Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73 (6): 1059-62. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.73.1059>
38. Andrade F, Nogueira R, Morales B, Quaino S, de Paula V, Nnichino-Bizzachi J, et al. Bleeding complications in dengue are associated with significant changes in the modulators of the endothelial barrier. *J Infect Dev Ctries.* 2014; 86 (6):799-803.
39. Organización Panamericana de Salud. Dengue Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. OPS- La Paz OPS/OMS. 2010. p 1-54.

40. Martínez-Torres E, Polanco-Anaya AC, Pleites-Sandoval EB. Why and how children with dengue die?. *Rev Cub Med Trop*. 2008; 60: 40-7.
41. Repizo L, Malheiros K, Barros R, Burdmann E. Biopsy proven acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis in a dengue fever patient: a case report and review of literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014; 56 (1): 85-8.
42. Póvoa T, Alves A, Oliveira C, Nuevo G, Chagas V, Paes M. The pathology of severe dengue in multiple organs of fatal cases: histopathology, ultrastructure and virus replication. *PLoS ONE*. 2013; 9 (4): Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0083386&type=printable>
43. Dumas R, Passos S, Oliveira R, Nogueira R, Georg I, Marzochi K, Brasil P. Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: Disponible en:<http://biomedcentral.com/1471-2334/13/77>.
44. Horstick O, Martinez E, Guzman MG, San Martin JL, Runge S. WHO Dengue Case Classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Patho Glob Health*. 2015; 109 (1): 19-25.
45. Lin CY, Huan CH, Chen YS. Classification of dengue: The clinical use of World Health Organization 2009 guideline. *J Formosan Med Association*. 2013 (112); 61-63, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.06.005>

46. Srikiatkachorn A, Gibbons R, Greens S, Libraty D, Thomas S, Endy T, et al. Dengue Hemorrhagic Fever: The Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Definition for Identification of Severe Cases of Dengue in Thailand, 1994-2005. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 1135-1143.
47. Narvaez F, Gutierrez G, Pérez M, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, Harris. Evaluation of the Traditional and Revised WHO Classifications of Dengue Disease Severity. *PloS Negl Trop Dis*; 2011: 5(11): e1397.doi:10.1371/journal.pntd.0001397.
48. Cavalcanti LP, Braga DN, Pompeu MM, Lima AA, Silva LM, Aguiar MG, et al. Evaluation of the World Health Organization 2009 classification of dengue severity in autopsied individuals, during the epidemics of 2011 and 2012 in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48 (6):658-664.
49. TDR/WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control Third edition. Geneva: WHO: 2009. p1-146
50. Carrasco L, Sin Leo Y, Cook A, Lee V, Thein TL, Go CJ, et al. Predictive Tools for Severe Dengue Conforming to World Health Organization 2009 Criteria. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8 (7): e2972. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4091876/>
51. Zhang H, Zhou Y, Peng H, Zhou F, Liu Z, Chen X. Predictive symptoms and signs of Severe Dengue Disease for Patients with Dengue Fever: a Meta-Analysis. *BioMed Res Int*, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/359308>.

52. Marón GM, Escobar GA, Hidalgo EM, Clara AW, Miinier TD, Martinez E. Characterization of Dengue Shock Syndrome in Pediatric Patients in Salvador. *Pediatr Infect Dis.* 2011; 30 (5):449-450.
53. Martínez E. Dengue. Río de Janeiro: editorial Fiocruz; 2005. 1-342
54. Seitan NW, Samsi TK, Wullur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue hemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol.* 1998; 28:1-4.
55. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica.* 2006; 26: 61-70.
56. Premaratna R, Bailey MS, Ratnasena BGN, De Silva HJ. Dengue fever mimicking acute appendicitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007; 101: 83-5.
57. Bihn PT, Natheus S, Huong VTQ, Deparis X, Merechal V. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J Clin Virol.* 2009; 45 (4): 276-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.04.004>
58. Chen M, Chan K, Yu W, Chen L, Chao H, Yeh C, Lai C. The outcomes of patients with severe dengue admitted in intensive care units. *Medicine.* 2016; 95: 31 (e4376).
59. Tam DT, Ngoc TV, Tien NT, Kieu NT, Thuy TT, Thanh LT, et al. Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in

- Vietnamese patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 (9): 1216-24.
60. Nguyen TH, Nguyen T, Vu TT, Farrar J, Hoang TI, Dong T, et al. Corticosteroids for dengue-why don't they work? *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7 (12): e2592
61. Malavige G, Fernando S, Fernando D, Seneviratn S. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004; 80: 588-601.
62. Lee M, Hwang K, Chen T, Lu P, Chen T. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39: 121-9.
63. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, et al. Clinical Relevance and Discriminatory Value of Elevated Liver Aminotransferase Levels for Dengue Severity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6):e1676. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367991/pdf/pntd.0001676.pdf>
64. Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Pravorean Y. Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009; 40:47-53.
65. Charpentier P, Demonceau N, Mulder A, Lebrun F, Demaret P. Acute disseminated encephalomyelitis: a pediatric case report. *Rev Med Liege.* 2015; 70 (2):64-9.

66. Viswanathan S, Botross N, Rusli BN, Riad A. Acute disseminated encephalomyelitis complicating dengue infection with neuroimaging mimicking multiple sclerosis: A report of two cases. *Mul Scler Relat Disord.* 2016; 10: 112-115.
67. Fon CY, Khine MM, Peter AB, Lim WK, Rozalii FI, Rahtmat K. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible spinal lesion (MERS) due to dengue virus. *J Clin Neurosci.* 2017; 36:73-75.
68. Carod-Artal F, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infections. *Lancet.*2013; 12:906-19.
69. Miranda C, Borges M, Matsunao A, Vilar F, Gali L, Volpe G, et al. Evaluation of Cardiac Involvement During Dengue Viral Infection. *Clin Infect Dis.* 2013; 57. 812-819.
70. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al. Heart and skeletal muscle are target of dengue virus infections. *Pediatr Infect Dis.* 2010; 29: 238-42.
71. Lin Tzu-Chieh, Lee Hsiang-Cun, Lee Wen-Hsien, Su Ho-Mning, Lin Tsun-Hsien, Hsu Po-Chao. Fulminant dengue myocarditis complicated with profound shock and fatal outcome under intra-aortic balloon pumping support. *Am J Emerg Med.* 2015. Doi: 10.16/j.ajem.2015.03.039.
72. Picollo JF, Burdmann E. Dengue-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2015; 8 (6): 681-5.

73. Vasanwala F, Puvanendran R, Fook-Chong S, Mg J, Suhail S, Lee K. Could peak proteinuria determine whether patient with dengue fever develop dengue hemorrhagic/dengue shock syndrome? A prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011, 11: 121 doi <http://www.biomedcentral.com/1471-2332/11/212>.
74. Castellanos J, Bello J, Velandia-romero M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio.* 2014; 18(4): 167-176,
75. Kularatne SA, Pathirage MN, Gunasena S. A case series of dengue fever with alteres consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102:1053-4
76. Domingues RB, Kuster GW, Onuki.Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infections. *J Neurol Sci.* 2008; 267: 36-40.
77. Chuah KH, Wei Khee C, Kamarudin Z, Wong CL. Unusual presentation of severe dengue: Dengue maculopathy. *Med J Malaysia.* 2017; 72 (1): 73-74.
78. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008; 53(3): 287-99.
79. Jessie K, Fong MY, Devi S. Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis.* 2004; 189 (8): 1411-8.

80. Mathew A, Rothman A. Understanding the contribution of cellular immunity of dengue disease pathogenesis. *Immunological Reviews*. 2008; 225: 300-13.
81. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007; 370 (9599): 1644-52.
82. Pang T, Cardoso MJ, Guzman MG. Of cascades and perfect storms: the immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(1): 43-5.
83. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Dis*. 2007; 11(3): 263-7
84. Khurram M, Qayyum W, Jawad ul Hassan S, Mumtaz S, Tul bushra H, Umar M. Dengue hemorrhagic fever: Comparison of patients with primary and secondary infections. *J Infect Pub Health*. 2014; 7: 489-495.
85. Murgue B. Severe dengue: questioning the paradigm. *Microbes and Infection*. 2010 12: 113-118.
86. Simmons C, McPherson K, Vingh Chau N, Tam D, Yougn P, Mackenzie J, Wills B. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine*. 2015; 33(50);7061-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458808>
87. Chaturvedi UC, Elbishbishi EA, Raghupathy R, Nagar R. Tandom R, et al. Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures. *J Med Virol* 1999; 59(3): 335-40.

88. Priyadarshini D, Gadia R, Tripathy A, Gurukumar K, Bhagat A, Patwardhan S. Clinical Findings and Pro-Inflammatory Cytokines in Dengue Patients in Western India: A Facility-Based Study. *PLoS One*. 2010; 5 (1);e8709. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008709>
89. Tauseef A, Umar N, Sabir S, Akmal A, Sajjad S, Zulfigar S. Interleukin-10 as a marker of disease progression in dengue hemorrhagic fever. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26 (3): 187-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975948>
90. Pacsa AS, Agarwal R, Elbishbishi EA, Chaturvedi UC, Nagar R, Mustafa AS. Role of interleukin -12 in patients with dengue hemorrhagic fever. *FEMS. Immunol Med Microbiol*. 2000.; 28(2): 151-5.
91. De la Cruz Hernández S, Puerta-Guardo H, Flores H, González S, López I, et al. Primary dengue virus infections induce differential cytokine production in Mexican patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;11(3):161-167.
92. Liu KT, Liu YH, Lin CY, Tsai Mj, Hsu Yl, Yen MC, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and resistin are associated with dengue infection in adults. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 441.
93. Van der Schaar HM, Wilschut JC, Smit JM. Role of antibodies in controlling dengue virus infections. *Immunobiology*. 2009; 214:613-29.

94. Laoprasopwattana K, Libraty DH, Endy TP, Nisalak A, Chunmsuttiwat S, Ennis FA, Rothman AI, Green L. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by plasma obtained before secondary dengue virus infections: potential involvement in early control of viral replication. *J Infect Dis.* 2007; 195:1108-16.
95. Clapham H, Quyen TH, Hue Kien D, Dorigatti I, Simmons C, Ferguson N. Modelling Virus and Antibody Dynamics during Dengue Virus Infection Suggests a Role for Antibody in Virus Clearance. *PLoS Comput Biol.* 2016; 12(5). Disponible en: <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article/file?id=10.1371/journal.pcbi.1004951&type=printable>
96. Chuang YC, Lin YS, Lui CC, Liu HS, Liao SH, Shi MD, et al. Factors contributing to the disturbance of coagulation and fibrinolysis in dengue virus infection. *Am J Formo Med Asso.* 2013; 112; 12-7.
97. Chen HJ, Lin CF, Lei HY, Liu HS, Yeh TM, Luo YH, et al. Proteomic analysis of endothelial cell autoantigens recognized by anti-dengue virus nonstructural protein 1 antibodies. *Exp boil Med (Maywwood)* 2009; 234: 63-73.
98. Chen LC, Lei HY, Liu CC, Shiesh SC, Chen SH, Liu HS, et al. Correlation of serum levels of macrophage migration inhibitory factor with diseases severity and clinical outcome in dengue patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74: 142-7.

99. Prommalikit O, Thisyakorn U. Dengue virus virulence and diseases severity. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015; 46 (Suppl1):35-42.
100. Kourí GP, Guzmán MG, Bravo JR. why dengue haemorrhagic fever in Cuba?. An integral analysis *Trans R Soc Trop med Hyg*. 1987; 81(2) 831-3.
101. Hapuarachchi HC, Oh HM, Thein TL, et al. Clinical characterization of an encephalitic dengue virus associated with multi-organ involvement. *J Clin Virol*. 2013; 57:91-4.
102. Limonta D, Capó V, Torres G, Pérez AB, Guzmán MG. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. *J Clin Virol* 2007; 40 (1); 50-4.
103. Lukman N, Salim G, Kosasih H, Susanto N, Parwati I, Friti S. Comparison of the Hemagglutination Inhibition Test and IgG ELISA in Categorizing Primary and Secondary Dengue Infections Based on the Plaque Reduction Neutralization Test. *Biomed Res Int*. 2016. 5253842. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5253842>
104. Peeling RM, Artsob H, Pelegriño JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic test: dengue. *Nar Rev Microbiol*. 2010; 8(suppl 12): s30-8. Disponible en: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n12_supp/pdf/nrmicro2459.pdf
105. Guzman M, Halstead S, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler et al. Dengue: a continuing global threat. 2010. *Nature*; 8(12): S17-S16

106. Klungthong C, Gibbons R, Thaisomboonsunk B, Nisalak A, Kalayanarooj S, Thirawuth B, et al. Dengue Virus Detection Using Whole Blood for Reverse Transcriptase PCR and Virus Isolation. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(8):2480-2485.
107. Santiago G, Vergene E, Quiles Y, Cosme J, Vasquez J, Medina J, et al . Analytical and Clinical performance of the CDC Real Time RT-PCR Assay for Detection and Typing of Dengue Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(7):e2311.
108. Guzman MG, Jaenishch T, Gazckowski R, Ty Hang VT, Sekaran SD, Kroeger A, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-avaialbe NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.*2010; 4(8). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0000811&type=printable>
109. Chen X, Chen R, Gu W, He J, Cai W, Li J, et al. Clinical evaluation of dengue RNA, NS1, and IgM diagnosis of dengue in Southern China. *J Med Virol.* 2016; 88(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26118588>
110. Suleman M, Faryal R, Aamir U, Alam M, Nisar N, Sharif S, et al. Dengue outbreak in Swat and Mansehra, Pakistan 2013: An epidemiological and diagnostic perspective *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2016;8(4):380–84.

111. Ribeiro C, Lopes V, Brasil P, da Silva L, Ribeiro P, Ugenti L. Dengue during pregnancy: Association with low birth weight and prematurity. *Rev Ins. Med Trop Sao Paulo*. 2016; 58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4793949/pdf/0036-4665-rimtsp-S1678-9946201658008.pdf>
112. Zavattoni M, Rovida F, Campanini G, Percivalle E, Sarasini A, Cristini G, et al. Miscarriage following dengue virus 3 infection in the first weeks of pregnancy of a dengue virus-naïve traveler returning from Bali to Italy, April 2016. *Euro Surveill*. 2016; 21 (31). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998508/pdf/eurosurv-21-30308.pdf>
113. Rajagopala L, Satharasinghe R, Karunarathna M. A rare case of dengue encephalopathy complicating a term pregnancy. *BMC Res Notes*. 2017; 10:79. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288850/pdf/13104_2017_Article_2391.pdf
114. Pouliot SGH, Xiong X, Havrille E, Paz-Soldam V, Tomashek KM, Breart G, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2010; 65 (2):107-18
115. Khamin K, Khamin B, Pengsaa K. Dengue infection in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015; 46(suppl1): 153-60.

116. Sharma S, Jain Sandhya, Rajaram S. Spectrum of Materno fetal Outcomes during Dengue Pregnancy: An Insight. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069349>
117. Salgado DM, Rodríguez J, Lozano L, Zabaleta T. Dengue perinatal. *Biomédica.* 2013; 33(Supl1):14-21.
118. Romero-Santacruz E, Lira-Canui J, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan A. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex.* 2015; 83:308-315.
119. Tiawilai T, Tiawilai A, Nunthanid S. Dengue infection in elderly patient. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2015; 46 (suppl 1):165-168.
120. Hasan S, Jamdar S, Alalowi M, Al Beaiji S. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016;6(1):1-6.
121. Toledo J, George L, Martinez E, Lazaro A, Han W, Coelho G, et al. Relevance of non-communicable comorbidities for the development of the severe forms of dengue: A systematic literature review. 2016. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [[serial on the Internet]. [citado 29 febrero 2017; 10(1): Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004284>.

122. Harris E, et al. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. *Emerg Infect dis.* 2003; 9:682-4.
123. Rosenberg D, Lum L, Alexander N, Junghass T, Will B, Jaenisch T, et al. Vascular leakage in dengue-clinical spectrum and influence of parenteral fluid therapy. *Trop Med Int Health.* 2016; 21 (3): 445-453.
124. World Health Organization. *Handbook for Clinical Management of Dengue.* Geneva: World Health Organization; 2012: 1-111
125. Wills BA, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Eng J Med.* 2005; 353: 877-89.
126. Nguyen TH. Fluid management for dengue in children. *Paediatr Int Child Health.* 2012; 32 (S1): 39-42.
127. Dhanoa A, Rajasekaram G, Syed S, Ramadas A, Azreen Nur, Fatt C, et al. Risk factors and clinical outcome of profound thrombocytopenia in adult patients with DENV infections. *Platelets.* 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2017.1293802>
128. Lima EQ, Nogueira ML. Viral hemorrhagic fever-induced acute kidney injury. *Sem Nephrol.* 2008; 28: 409-15
129. Library DH, Endy TP, Kalayanarooj S, Chansiriwongs W, Nisalak A, et al. Assessment of body fluid compartment volumes by multifrequency bioelectrical impedance spectroscopy in children with dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002; 96: 295-9.

130. Hatch S, et al. Dengue vaccines: opportunities and challenges. *Drugs*.2008; 11:42-45.
131. Thomas SJ. Preventing Dengue is the Possibility Now a Reality? *NEJM*. 2015; 372;2: 172-173.
132. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Dengue vaccine: WHO position paper- july 2016. 2016;30(91):349-64.
133. McArthur M, Edelman R. A promising, Single-Dose, Live Attenuated Dengue Vaccine Candidate. *J Infect Dis*. 2015; 212: 681-3.
134. Dayan G, Galan-Herrera J, Forrat R, Zambrano B, Bouckenoghe A, Harenberg A, et al. Assessment of bivalent and tetravalent dengue vaccine formulations in flavivirus-naïve adults in Mexico. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014: DOI: 10.4151/21645515.2014.972131.
135. Villar L, Danayn Gh, Arredondo-García J, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015; 372: 113-23.
136. Mathew J. Commentaries. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *Indian Pediatrics*. 2015; 52: 237.
137. Aggarwal A. Commentaries: Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *Indian Pediatrics*. 2015; 52: 239.
138. Balasubramanian S. commentaries: Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *Indian Pediatrics*. 2015: 52-240.

139. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh R, Dietze R, et al. efficacy and Long-Term safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1195-206.
140. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, et al. Robust and balanced immune responses to all 4 dengue virus serotypes following administration of a single dose of a live attenuated tetravalent dengue vaccine to healthy, flavivirus-naïve adults. *J Infect Dis.* 2015; 212: 702-10.
141. Osorio JE, Velez ID, Thomson C, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine (DEN-Vax) in flavivirus-naïve healthy adults in Colombia: a randomized, placebo-controlled, phase 1 study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 830-8.
142. Thomas SJ, Eckels KH, Carletti I, et al. A phase II, randomized, safety and immunogenicity study of a re-derived, live-attenuated dengue virus vaccine in healthy adults. *AmJ Trop Med Hyg* 2013; 88:73–88.
143. Douglas DL, DeRoock DA, Mahoney RT, Wichmann O. Will dengue vaccines be used in the public sector and if so, how? Findings from an 8-country survey of policymakers and opinion leaders. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2127.
144. McArthur MA, Sztein MB, Edelman R. Dengue vaccines: recent developments ongoing challenges and current candidates. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12:933–53.

145. Pang Tikki, Goh Yam Daniel, Tantawichien T, Ismail Z, Yoksan S. Dengue Vaccine-time to act now. *Lancet*. 2015; 385: 1276.
146. Creswell. *Research design: qualitative, quantitative, and mixed methods approaches*. 4ed. Washington DC: SAGE.2014
147. Pamplona L, Nunes D, de Lima M, Bezerra A, Alexandre L, Gondim M, et al. Evaluation of the World Health Organization 2009 classification of dengue severity in autopsied individuals, during the epidemics of 2011 and 2012 in Brazil. *Rev Soc Bra Med Trop*. 2015; 48 (6):658-664.
148. Akbar N, Allende I, Balmaseda A, Coelho I, da Cunha R, Datta B. Correspondence Regarding “Dengue-How Best To Classify it”. *Clin Infect Dis*. 2012.
149. Basuki PS, Budiyato, Puspitasari D. Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of dengue viral infection in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010; 41:1088-1094.
150. Lutenberg M, Zegers-van Schaick J, Westert G, Burgers J. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement Sci*.2009;4:54.Disponible en: [http://download.springer.com/static/pdf/412/art%253A10.1186%252F1748-5908-4-54.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fimplementationscience.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1748-5908-4-](http://download.springer.com/static/pdf/412/art%253A10.1186%252F1748-5908-4-54.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fimplementationscience.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1748-5908-4-54.pdf)

[54&token2=exp=1491576434~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F412%2Fart%25253A10.1186%25252F1748-5908-4-54.pdf*~hmac=bbf805548305e142b077162472a7e74de4a3ea40b438f06cc38b5675445a736c](#)

151. Deen J, Harris E, Bridget W, Balmaseda A, Hammond S, Rocha C, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for reassessment. *Lancet*. 2006;368:170-73.
152. Arce M, Lugo S, Pavlicich V. Estudio comparativo de características clínicas laboratoriales y terapéuticas en Lactantes y Escolares hospitalizados por Fiebre Dengue. *Pediatr. (Asunción)*.2014; 41(1):17-23.
153. Mayer S, Tesh R, Vasilakis N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: a global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. *Acta Tropica*. 2016 [Epub ahead of print]. Disponible en:<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.actatropica.2016.11.020>
154. Grande AJ, Reid H, Thomas E, Foster C, Thomas TC. Tourniquet Test for Dengue Diagnosis: Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016[citado 11 abril 2017]; 10(8): Disponible en: [e0004888.doi:10.1371/journal.pntd.0004888](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004888)
155. Van de Weg C, van Gorp E, Supriatna M, Soemantri A, Osterhaus A, Martina B. Evaluation of the 2009 WHO Dengue Case Classification in an Indonesian Pediatric Cohort. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 86(1): 166-170.

156. Rodríguez López J, Lastre Amell G, Camargo Infante J, Fuentes Ortega G, Bermejo Urzola J, Gutiérrez Nieto V. Adherencia de los pacientes a la Guía de Práctica Clínica (GPC_Dengue) en una clínica de Barranquilla (Atl, Col). *Cienc Innov Salud*. 2015; 3(20): 23-30.
157. Cavalcanti LP, Mota LA, Lustosa GP, Fortes MC, Mota DA Lima AA, et al. Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the state of Ceará, Brasil. *Ment Inst Oswaldo Cruz*. 2014; 109(1): 93-8.
158. Horstick O, Runge S. Reporting progress on the use of the WHO 2009 dengue case-classification: A review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015; 46(suppl1):49-54.
159. Tsai CY, Lee IK, Lee CH, Yang K, Liu JW. Comparisons of dengue illness classified based on the 1997 and 2009 World Health Organization dengue classification schemes. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013; 46: 271-281.
160. Lovera D, Araya S, Mesquita M, Avalos C, Ledesma S, Arbo A, et al. Prospective Applicability Study of the New Dengue Classification System for Clinical Management in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 933-935.
161. Leo YS, Gan V, Ng EL, Hao Y, Ng LC, Pok KY, et al. Utility of warning signs in guiding admission and predicting severe diseases in adult dengue. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 498.

162. Wiwanitki V, Mнусvanich P. Can hematocrit and platelet determination on admission predict shock in hospitalized children with dengue hemorrhagic fever= A clinical observation forma a small outbreak. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004; 10 (1). 65-7.
163. Premaratna R, Ragupathy A, Miththinda JK, de Silva HJ. Timing, predictors and progress of third space fluid accumulation during preliminary phase fluid resuscitation in adult patients with dengue. *Int J Infect Dis*. 2013. Doi: 10.1016Ij.ijid.2012.12.021. (epub ahead of print) .
164. Wiwanitkit V. Dengue fever: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8(7): 841-5.
165. Wiwanitki V. Accuracy and applicability of the revised WHO classification (2009) of dengue. *Infection*. 2013 41: 1047.
166. Halstead S. Dengue: The Syndromic Basis to Pathogenesis Research. Inutility of the 2009 WHO Case Definition. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(2):212-215.
167. Srikiatkachorn A, Rothman A, Gibbons R, Sittisombut N, Malasit P, et al. Dengue-How Best to Classify It. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 1-5.
168. Matta L, Barbosa M, Morales C. Características clínicas de pacientes que consultaron por dengue en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia 2013. *Biomédica* [serial on the Internet]. 2016 [20 febrero 2017; 36(4): Disponible en: <http://dx.doi.org/sci-hub.cc/10.7705/biomedica.v36i1.2627>.

169. Guzman MG, Kouri G, Martinez E, Bravo J, Riveron R, et al. Clinical and serologic study of Cuban children with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Bull Pan Am Health Organ.* 1987; 21: 270–279.
170. Kalayanarooj S. Dengue classification; current WHO vs the newly suggested classification for better clinical application? *J Med Assoc Thai.* 2011; 94:S74-84
171. Gan VC, Lye DC, Thein TL, Dimatatac F, Tan AS, Leo YS, et al. Implications of discordance in World Health Organization 1997 and 2009 dengue classifications in adult dengue. *PLoS One* 8. 2013:e60946.
172. Prasad D, Chandrakanta K, Jain A, Kumar R. Accuracy and applicability of the revised WHO classification (2009) of dengue in children seen at a tertiary healthcare facility in northern India. *Infection* 2013; 41: 775-782.
173. Rowe EK, Leo Y-S, Wong JGX, Thein T-L, Gan VC, et al. Challenges in Dengue Fever in the Elderly: Atypical Presentation and Risk of Severe Dengue and Hospital-Acquired Infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(4): e2777. Doi:10.1371/journal.pntd.0002777.
174. Macedo GA, Gonin MLC, Pone SM, Cruz OG, Nobre FF, et al. Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio

de Janeiro. PLoS ONE; 2014: 9(4):e86314.doi:10.1371/journal.Pone.0096314.

175. Zakaria Z, Zainordin N, Sim B, Zaid M, Haridan U, Aziz T, et al. An evaluation of the World Health Organization's 1997-2009 dengue classifications in hospitalized dengue patients in Malaysia. *J Infect Dev Citries*. 2014; 8(7):869-875.
176. Lugo S, Pavlicich V. Marcadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados. *Pediatr.(Asunción)*.2014;41(2):113-120.
177. Thein TL, Gan VC, Lye DC, Yung CF, Leo YS. Utilities and limitations of the World Health Organization 2009 warning signs for adult dengue severity. 2013. PLoS Negl Trop Dis. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0002023&type=printable>
178. Castro JC. Vigilancia epidemiológica de los casos de dengue tratados en el Hospital de Infectología “José Daniel Rodríguez Maridueña” en el periodo 2006 a 2010. Estudio VECTOR. Medicina [Bachelor thesis]. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil (UCSG). 2011.
179. Duarte M, Bastos L, Guaraldo L, Santana L, Brasil P. Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2015.1100534>

180. Sahana K, Sujatha R. Clinical Profile of Dengue Among Children According to Revised WHO Classification: Analysis of a 2012 Outbreak from Southern India. *Indian J Pediatr.*2015; 82(2): 109-113.
181. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatr.* 2011; 57: 451-6.
182. Chacko B, Subramanian G. Clinical, Laboratory and Radiological Parameters in Children with Dengue Fever and Predictive Factors for Dengue Shock Syndrome. *J Trop Pediatr.* 2008; 54 (2): 137-40.
183. Castro O. Utilidad de la nueva clasificación de casos de dengue en el manejo de pacientes hospitalizados: IPK, Cuba 2001-2012. En: archivo de ponencias: 14vo Curso Internacional de Dengue: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana: 2015.
184. Sampieri R, Fernández C, Baptista L. Metodología de la investigación. 6 ed. México: Mc Graw Hill;2014.
185. Ulin P, Robinson E, Tolley E. Investigación aplicada en salud pública. Métodos cualitativos. 1 ed. Washington, DC; Organización Panamericana de la Salud;2006.
186. Cabana M, Rand C, Powe N, Wu A, Wilson M, Abboud P, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. *JAMA.*1999; 282(15): 1458-1467.

187. Carrillo-Hernández M, Ruiz-Saenz J, Jaimes L, Gómez-Rangel, Martínez-Gutiérrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, Chikungunya, and Zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombia-Venezuelan border. *BMC Infect Dis.* 2018;18:61-72.
188. Puccioni-Sohler M, Roveroni N, Rosadas C, Ferry F, Peralta J, Tanuri A. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017; 75(2): 123-126.
189. Organización Mundial de la Salud. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis. 2016. Washington DC.
190. Low G, Ogston S, Yong M, Gan S, Chee H. Global dengue death before and after the new World Health Organization 2009 case classification: A systematic review and meta-regression analysis. *Act Trop.* 2018; 182:237-245.
191. Morra M, Altibi A, Iqtada S, Nhat L, Elawady S, Hallab A, et al. Definitions for warning signs and signs of severe dengue according to the WHO 2009 classification: Systematic of literature. *Rev Med Virol.* 2018; e1979.
192. Real-Cotto J, Briones-Lavayen A, Decker-Yáñez O, Hington-Chica F, Jiménez-Vasquez K, Vera-Lorenti F, et al. Estudio de clases de dengue: DCSA y DG en pacientes ingresados en el hospital de Infectología de Guayaquil. *Ciencia UNEMI.* 2016; 9 (17):101-107.

193. Thanacharwet V, Wattanathum A, Oer-aereemitr N, Jittmittraphap A, Sahassananda D, Monpassom C. Diagnostic accuracy of peripheral venous lactate and the 2009 WHO warning signs for identifying severe dengue in Thai adults: a prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2016;1(16):46.

CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR

9. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR

1. Santamaria R, Martinez E, Kratochwill S, Soria C, Tan LHD, Nuñez A, et al. Comparison and critical appraisal of dengue clinical guidelines and their use in Asia and Latin America. *International Health* 2009; 1; 133-40.
2. Barniol J, Gackowski R, Vega Barbato E, da Cunha R, Soria C, Salgado D, Martinez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multicentre-study in 18 countries. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11: 106.
3. Akbar N, Allende I, Balmaseda A, Coelho I, da Cunha R, Datta B, Soria C, Martinez E, et al. Regarding “Dengue-How Best to Classify It”. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1820-1821.
4. Soria C, González D, Izquierdo A, Martínez E. Contribución de Ecuador a la utilización de la clasificación de Dengue de OMS 2009. *Rev Med Trop*. 2017; 69 (2). Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/rt/printerFriendly/156/147>
5. Soria Segarra C, González D, Izquierdo A, Martínez E. Aplicación y aceptabilidad de la Guía Clínica de Dengue OMS-2009: la percepción de Ecuador. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2018. Jul-Ago [3 septiembre 2018]; 40 (4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2486/3939>

Participación en reuniones científicas dedicadas al tema de tesis

1. Variation and user friendliness of existing dengue clinical guidelines in Asia and Latin America. WHO Expert Meeting. Geneva, 2008
2. Data Analysis Meeting on Dengue Classification and Case Management: Implications on the DENCO and Dengue Validation Study. Investigador de Proyecto. La Habana –Cuba. 2009
3. Reunión de expertos en el 12vo curso internacional de dengue en el Instituto Pedro Kourí. Agosto 2011
4. Taller para la evaluación de impacto de la Nueva Clasificación de Dengue (NCD), en Latinoamérica y el Caribe. 15 y 16 agosto del 2013. La Habana-Cuba

Presentaciones en eventos científicos

1. Conferencista en el I Curso de Actualización en el Manejo Clínico del Dengue. Instituto de Medicina Infantil. Guayaquil. Ecuador. 2006.
2. Conferencista en el Seminario/Taller. “Cómo evitar o disminuir la muerte por dengue”. Machala. 2006
3. Ponente: Actualización en el manejo clínico del dengue. “III congreso internacional de especialidades clínicas y quirúrgicas aplicadas a la práctica diaria. Guayaquil 12 al 21 de febrero 2014
4. Expositor del tema: ¿Cómo prevenir las muertes por Dengue? “Congreso Latinoamericano de actualización en medicina clínica y quirúrgica 2016” 9 al 15 de abril 2016

CAPÍTULO 10. ANEXOS

10. ANEXOS

ANEXO 1 - CUESTIONARIOS UTILIZADOS

CUESTIONARIO 1

Sección 1

Marque con una X el casillero que corresponda.

1. Edad (años): _____

2. Sexo:

Masculino

Femenino

3. En qué nivel del sistema de atención a pacientes usted trabaja?

Nivel Primario de atención (centro/puesto de salud)

Nivel Secundario (hospital)

Nivel Terciario (hospital docente/universitario)

4. ¿Cuál es el nombre del trabajo que usted realiza? Seleccione el que sea más apropiado (debe leer todas las posibilidades antes de seleccionar).

Médico General

Pediatra

Medicina Interna

Interno/ residente/ año de servicio social

Médico de otra especialidad especifique_____

Director Médico

Enfermera General

Enfermera Infectóloga

Enfermera Pediátrica

Auxiliar de Enfermería

Otra enfermera especifique_____

Técnico de Laboratorio

Epidemiólogo o estadístico

5. En qué área o departamento de la unidad usted trabaja? (puede responder más de uno)

Departamento de Urgencias

Consulta externa

Área de hospitalización

Laboratorio

Departamento de Epidemiología

Ninguno de los anteriores especifique _____

Sección 2

6. Usted participa en la atención a enfermos con dengue (incluyendo la extracción de sangre o el completamiento de la ficha epidemiológica de notificación de caso) ?

SI

NO

Si no, DETENGASE AQUI

7. Cuántos casos sospechosos de dengue usted tuvo a su cuidado o participó en su atención?

<1

1-5

5-20

>20

Sección 3

8. Qué guía clínica se utiliza en su unidad? (si es que se utiliza alguna)

OMS

OPS

Ministerio de Salud

Una propia de la unidad

Otra (señale el nombre de la guía utilizada) _____

No sé DE SER ASI, SALTE A LA PREGUNTA 10

Ninguna guía DE SER ASI, SALTE A LA PREGUNTA 10.

9. Qué tiempo ha estado en uso la guía actual?

Al menos un año

Menos de un año

10. Dónde usted aprendió acerca del manejo de casos de dengue? (puede seleccionar más de una posibilidad)

Empíricamente (“sobre la marcha”)

Adiestramiento en servicio en la actual unidad de salud

Adiestramiento en servicio en su anterior unidad de salud

Durante sus estudios en la Escuela de Medicina o Enfermería

Nunca ha recibido adiestramiento en el manejo de casos de dengue

Otro: _____

Sección 4

11. Dónde están guardadas las Guías en la unidad (puede señalar más de una)?

En su puesto de trabajo

En la oficina del Supervisor o Jefe

Registros Médicos

Oficina de Epidemiología

Biblioteca

Otro: _____

12. Qué pruebas diagnósticas y recursos terapéuticos están disponibles en su unidad?

Tipo de prueba o tratamiento	?Está disponible en su unidad?	Si positivo, ¿también en las noches?	Si positivo, ¿en los fines de semana?	Si positivo, faltan los reactivos o suministros con frecuencia?
Hematocrito	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no
Recuento de plaquetas	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no
Pruebas de función hepática	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no
Radiografía de tórax	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no
Monitoreo de presión arterial	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no

Hidratación parenteral (IV)	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no
Ultrasonido abdominal	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no
Unidad de Cuidados Intensivos	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no

13. Cuáles son algunas barreras para la utilización de las guías? (puede señalar más de una)

Dificultad para acceder a los documentos (con las guías)

Guías muy complicadas

No disponibilidad de Pruebas diagnósticas

Tratamientos no disponibles

Falta de tiempo para poder seguir las guías

Falta de personal para poder cumplir las guías

Poco adiestramiento en la aplicación de las guías

Otra: _____

Sección 5

14. ¿Como trataría usted a un paciente de cinco años de edad con síntomas de fiebre por dengue? (Puede seleccionar más de una posibilidad)

- Rehidratación agresiva por via oral
- Aspirina o AINES para la fiebre y dolores
- Paracetamol (acetaminofén) para la fiebre y dolores
- Ingreso hospitalario para observación
- Seguimiento diario (ambulatorio)
- Remisión a un centro de mayor nivel resolutivo
- Educación para la salud al paciente y a su familia

15. ¿En cuál (es) de las siguientes situaciones usted recomendaría la rehidratación por vía intravenosa (IV)? (Seleccionar una o dos).

- Todos los pacientes sospechosos de dengue
- Si dolor abdominal intenso, vómitos frecuentes u otro signo clínico de alarma
- Si el hematocrito se eleva rápidamente
- Solamente en casos de choque

16. ¿Qué tipo de solución IV usted utiliza para la rehidratación de un paciente con dengue (puede señalar más de una)?

- Solución de Lactato Ringers o Hartmann
- Solución salina normal

Cualquier solución cristaloides disponible en la unidad

especifique cuál (es)? _____

Otra _____

17. ¿Cuándo usted remite a un paciente sospechoso de dengue a un centro de mayor nivel de atención? (puede seleccionar más de una posibilidad)

Si él o ella tiene fiebre y exantema

Si él o ella tiene vómitos persistentes

Si él o ella tiene extremidades frías y pegajosas

Si él o ella tiene sangramientos por la nariz u otra mucosa

Cualquier lactante sospechoso de dengue

Si él o ella tiene trombocitopenia importante

Si él o ella tiene dolor abdominal intenso

No criterio clínico previamente determinado

Otro _____

18. ¿Qué puede dificultar la remisión de un paciente con dengue a otro centro de mayor nivel de atención? (puede señalar más de una posibilidad)

La transportación es difícil y/o costosa

El centro de mayor nivel de atención usualmente está con hacinamiento de pacientes
y/o pocos facultativos

El centro de mayor nivel de atención no tiene suficientes suministros

El paciente o su familia no quieren ser remitidos

Otra _____

19. ¿Qué sugerencias daría usted para mejorar la atención de casos de dengue en su unidad?

CUESTIONARIO 2. (Posterior a la capacitación)

Se han introducido una clasificación revisada de dengue y una actualización de la guía clínica. Nos gustaría recibir sus opiniones acerca de la actual (FD/FHD/SSD) y la nueva (dengue con y sin signos de alarma, y dengue severo) clasificación y la guía de manejo de casos de pacientes con dengue. Por favor, conteste el siguiente cuestionario.

Cuestionario para el personal de salud que trata pacientes con dengue

Número de serie: _____

Institución en la que se realiza la investigación: _____

Encuestador (Nombre y firma): _____

Supervisor (Nombre y firma):

Lugar de la encuesta: _____

Fecha de la encuesta: _____

Sección 1 (Características del encuestado)

1. Edad del encuestado: _____ (en años)
2. Sexo: masculino femenino
3. ¿En qué nivel del sistema de salud trabaja usted?
 - a) Primer nivel de atención (Puesto, unidad de salud)
 - b) Segundo nivel (hospitales sin cuidados intensivos)
 - c) Tercer nivel (hospital con cuidados intensivos)

4. ¿Cuál es el título profesional con el que usted está contratado en su lugar de trabajo? Elija el más apropiado. Por favor lea todas las categorías antes de responder.

- a) Médico general
- b) Pediatra
- c) Internista
- d) Interno, residente o de servicio social
- e) Otra especialidad médica; escriba el nombre : _____
- f) Director médico
- g) Enfermera general
- h) Enfermera especialista en enfermedades infecciosas
- i) Enfermera pediátrica
- j) Otra especialidad de enfermería escriba la especialidad: _____
- k) Técnico de laboratorio
- l) Epidemiólogo/estadístico.

5. ¿En qué departamento desarrolla usted su trabajo primario dentro del sistema de salud?

(Marque todos los que aplican para Usted.)

- a) Departamento de urgencias
- b) Consulta ambulatoria
- c) Hospitalización
- d) Cuidados intensivos

- e) Laboratorio
- f) Departamento de epidemiología/estadística
- g) Ninguna de las mencionadas arriba
- h) Otros: escriba _____

6. ¿Participó usted en el entrenamiento del dengue a inicio del año?

- a) Si
- b) No

Sección 2. ¿Presta usted atención médica a pacientes con dengue?

7. Usted provee asistencia médica a enfermos con dengue en su posición incluyendo extracción de sangre o diligencia fichas de reporte epidemiológico:

- a) Si
- b) No

Si NO pare aquí

8. Aproximadamente cuántos pacientes con sospecha de dengue usted ha atendido en el último año?

- a) Ninguno
- b) 1 a 5
- c) 5 a 20
- d) >20

e) Trabajo aquí hace menos de un año

9. ¿Quién completa la ficha de reporte epidemiológico en su institución (marque todos los que apliquen)?

a. El médico

b. La enfermera

c. La enfermera epidemióloga

d. El estadístico

e. No se

f. Otros _____,

10. ¿Cuándo se llenan fichas de reporte epidemiológico de casos de dengue?

a. En la primera visita

b. Al momento de la admisión hospitalaria

c. En la mitad de la hospitalización

d. Al momento de alta del hospital

e. Durante las visitas de seguimiento posteriores al alta

f. Otros: _____

Sección 3. ¿Qué guía de clasificación están usando en su unidad?

11. ¿Qué guía clínica del dengue está utilizando en su institución?

a) Las de OMS/OPS

b) Las del Ministerio de Salud

- c) La guía de tratamiento introducida al inicio del año
- d) Otras _____ nombre la guía que está usando
- e) No estoy seguro si se usa una guía clínica (*pase a la pregunta 15*)
- f) No se utiliza ninguna guía clínica (*pase a la pregunta 15*)

12. ¿Está usted familiarizado con uno de los siguientes esquemas de clasificación del dengue?

- a. Clasificación FD/FHD/SSD
- b. Clasificación Dengue sin signos de alarma, Dengue con signos de alarma, Dengue severo
- c. Ninguno de ellos

13. ¿Es la clasificación revisada (dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue severo) es más fácil de aplicar que la actual FD/ FHD/SSD?

- a) Si
- b) No

comente las ventajas y desventajas de la actual y la nueva clasificación

Sección 4. Barreras para usar las guías de tratamiento y las capacidades de diagnóstico y tratamiento disponibles en su institución

14. ¿Cuáles son las barreras para el uso de las guías? (Marque todas las que correspondan)

- a. Guías de tratamiento de difícil acceso
- b. Guías muy complicadas
- c. Pruebas de diagnóstico no disponibles
- d. Tratamientos apropiados no disponibles
- e. Falta de tiempo para seguir las guías
- f. Falta de personal para llevar a cabo las guías
- g. Pobre uso de las guías de tratamiento
- h. Las guías de tratamiento no sirven
- i. Otros: _____

15. Qué pruebas de diagnóstico y tratamiento están disponibles en su institución?

Tipo de prueba o de tratamiento	¿Esta prueba está disponible en su lugar	Si la respuesta es Sí,	¿Está disponible en las noches la	¿Está disponible los fines de semana?	¿Están los reactivos o insumos para realizar la prueba o el

	de trabajo?	prueba?		tratamiento con frecuencia disponibles?
Hematocrito	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Plaquetas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Pruebas de función hepática	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Radiografía de tórax	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Ecografía	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Monitoreo de PA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Hidratación con líquidos IV	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Terapia con oxígeno	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Unidad de Cuidado Intensivo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Pruebas serológicas (IgM/IgG)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

PCR/Aislamiento de Viral	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
-----------------------------	---	---	---	---

Comentarios:

Sección 5. Patrón de referencia

19. ¿Cuándo remite usted a un paciente con sospecha de dengue desde el centro de salud al hospital? (Por favor marque todas las que correspondan)

Si el paciente tiene:

1. Fiebre o exantema
2. Vómitos persistentes
3. Extremidades frías y húmedas
4. Sangrado de nariz o mucosa
5. Sospecha de dengue
6. Trombocitopenia profunda
7. Dolor abdominal severo
8. Leucopenia
9. Sin criterio predeterminado, basado en el cuadro clínico
10. Otro _____

20. ¿Cuándo remite Usted a un paciente con dengue del hospital general al hospital con cuidados Intensivos?

- a) Fiebre o exantema
- b) Vómitos persistentes
- c) Extremidades frías y húmedas
- d) Sangrado de nariz o mucosa
- e) Sospecha de dengue
- f) Trombocitopenia profunda
- g) Dolor abdominal severo
- h) Leucopenia
- i) Sin criterio predeterminado, basado en el cuadro clínico
- j) Otro _____

Sección 6. Sugerencias para mejorar

21. ¿Qué sugerencia tiene usted para mejorar la guía de tratamiento clínico de dengue?

R:

22. ¿Qué sugerencias tiene usted para mejorar el sistema de clasificación del dengue?

ANEXO 2- LISTA DE CHEQUEO PARA REVISORES

Lista de chequeo #1 para los revisores de las historias clínicas (año 2005-2006)

La sección A se llena una sola vez por unidad:

Sección A (guía/ análisis de posters)

Nombre de la unidad _____

Persona de contacto o información _____

Número de historias clínicas en la unidad _____

¿Cuál guía clínica de dengue se usa en su unidad? Por favor reproducir la guía

OMS/Guía regional de la OMS

Guía del Ministerio de Salud

Guía de la unidad

Otras _____

Ninguna

Cuál poster para el diagnóstico/tratamiento de dengue se usa en su unidad? (Proporcionar una copia o foto para el poster)

a) OMS/Guía regional de la OMS

Guía del Ministerio de Salud

Guía de la unidad

Otras _____

Ninguna- PASAR A LA SECCION C

*Usa la guía/poster una clasificación alternativa al Sistema de la OMS de FD/FHD/SCD?

a) Si-Describir lo nombres y criterios para las diferentes clases de dengue abajo:

b) No

Sección B (chart análisis)

Número de Historia clínica _____

Unidad de Salud _____

Comparar el documento con información de la historia clínica. Si está presente, colocar una X en la celda de las columnas de la derecha. Centros de salud: usar sólo la primera visita clínica. Hospitales: usar sólo la nota de ingreso.

Síntomas	Etapa febril	Defervescencia
Fiebre	Si/no	Si/no
Cefalea	Si/no	Si/no
Artralgia	Si/no	Si/no
Mialgia	Si/no	Si/no

Dolor retroocular	Si/no	Si/no
Dolor abdominal(discreto)	Si/no	Si/no
Diarrea	Si/no	Si/no
Pérdida del apetito	Si/no	Si/no
Signos		
Rash	Si/no	Si/no
Petequia/equimosis	Si/no	Si/no
Epistaxis	Si/no	Si/no
Sangrado encías	Si/no	Si/no
Hematemesis	Si/no	Si/no
Melena	Si/no	Si/no
Hemorragia vaginal	Si/no	Si/no
Hematuria	Si/no	Si/no
Tos	Si/no	Si/no
Vómitos	Si/no	Si/no
Hepatomegalia	Si/no	Si/no
Ictericia	Si/no	Si/no
Disnea	Si/no	Si/no

Signos de alarma	Si/no	Si/no
Dolor abdominal intenso	Si/no	Si/no
Vómitos frecuentes	Si/no	Si/no
Descenso brusco de la temperatura	Si/no	Si/no
Diarreas frec y/o abundantes	Si/no	Si/no
Inquietud	Si/no	Si/no
Somnolencia	Si/no	Si/no
Postración excesiva	Si/no	Si/no
Palidez exagerada	Si/no	Si/no
Derrames serosos	Si/no	Si/no
Otros	Si/no	Si/no
Choque		
Piel sudorosa fría	Si/no	Si/no
Relleno capilar lento	Si/no	Si/no
Pulso débil	Si/no	Si/no
Cianosis	Si/no	Si/no
PP Normal > 30	Si/no	Si/no
PP > 20	Si/no	Si/no

PP \leq 20	Si/no	Si/no
P. sistólica $>$ 90	Si/no	Si/no
P. sistólica \leq 90	Si/no	Si/no
P. sistólica \leq 80	Si/no	Si/no
Rayos X	Si/no	Si/no
Efusión pleural	Si/no	Si/no
Neumonía	Si/no	Si/no
Edema pulmonary	Si/no	Si/no
Otros	Si/no	Si/no
Ultrasonido abdominal	Si/no	Si/no
Engrosamiento pared vesicular	Si/no	Si/no
Ascitis	Si/no	Si/no
Efusión pleural	Si/no	Si/no
Hepatomegalia	Si/no	Si/no
Otros	Si/no	Si/no

*Cómo puede este paciente ser clasificado de acuerdo al Sistema OMS?

FD (Dengue clásico)

FHD (Dengue hemorrágico)

SCD (Síndrome de choque por dengue)

*Cómo puede este paciente ser clasificado de acuerdo a la clasificación DENCO basada en el sistema leve, moderado, severo?

leve

moderado

severo

¿Qué clase de dengue se informó en la historia clínica del paciente?

FD (Dengue clásico)

FHD (Dengue hemorrágico)

SCD (Síndrome de choque por dengue)

leve

moderado

severo

Otro _____

*OMITIR si su unidad utiliza el Sistema de clasificación OMS:

¿Esta clasificación de dengue concuerda con la clasificación utilizada en su unidad?

Si

No. La guía de la unidad la habría clasificado como: _____

Sección C (comparando historias clínicas y guías):

¿Cuál estudio diagnóstico fue desarrollado de acuerdo a la historia clínica o al reporte epidemiológico?

*Cuál fue recomendado para este paciente de acuerdo a las guías de la unidad? (OMITIR LAS COLUMNAS DE LA DERECHA SI NINGUNA GUIA CLINICA SE UTILIZA EN LA UNIDAD)

Tipo de estudio diagnóstico	¿Realizado actualmente de acuerdo a la HC al reporte epidemiológico?	Resultado	*Recomendada por la guía usada en la unidad?
Hematocrito	si/no	1 _____ Hora: ____ 2 _____ Hora: ____ 3 _____ Hora: ____ 4 _____ Hora: ____ adicional: _____	si/no
Plaquetas	si/no	Escribir resultado _____	si/no
Serología dengue	si/no	Positivo/negativo	si/no

Contaje glóbulos blancos	si/no	Escribir resultado_____	si/no
Prueba torniquete	si/no	Positivo/negativo	si/no
Prueba de función hepática	si/no	AST_____	si/no
		ALT_____	
Rayos X torax	si/no	Escribir resultado_____	si/no
US abdominal	si/no	Primer registro_____	si/no
Monitoreo PA	si/no	Primer registro_____	si/no

Transferencia u otro tipo de tratamiento	¿Actualmente realizado de acuerdo a la historia clínica?	*Recomendado por la guía utilizada en la unidad?
Transferencia a una unidad de mayor nivel	si/no	si/no
Acetaminofen	si/no	si/no
Rehidratación oral	si/no	sino
Fluidos intravenoso	si/no SI si, tipo de fluido IV: _____ Tasa de fluido IV: _____ Peso del paciente _____ kg/lb	Si/no SI si, tipo de fluido IV: _____ Tasa de fluido IV: _____
Uso de mosquitero	si/no	si/no
Transferencia a UCI	si/no	si/no
Transfusión de sangre	si/no	si/no
Administración de oxígeno	si/no	si/no

Comentarios ejemplo: no existe ninguna reacción disponible para las pruebas de función hepática

¿Qué tratamiento o referencia fueron registrados en las historias clínicas?

*Cuál está recomendada para el paciente de acuerdo a la guía de la unidad? (OMITIR LA COLUMNA DE LA DERECHA SI NO SE UTILIZA NINGUNA GUIA CLINICA EN LA UNIDAD)

Comentarios: ejemplo: los familiares del paciente se reusan a la transferencia

*las secciones marcadas con * no necesitan ser respondidas por el revisor, pero deben ser respondidas por un investigador con experiencia *clínica*

Lista de chequeo #2 para revisores de las historias clínicas (2009)

Sección A: Unidad de Salud

Nombre de la Institución _____

Tipo de institución (marque solo uno):

Hospital Tercer nivel de atención

Hospital de segundo nivel de atención

Centro de salud

Otros, explique _____

Persona a contactar e información: _____

Sección B: Información demográfica

Identificación de paciente. _____

Edad del paciente: ____

Sexo del paciente ____

Persona que completa el formulario (iniciales o código): _____

Sección C: Signos y Síntomas en la historia clínica

(use en lo posible la historia clínica. los reportes epidemiológicos deben ser usados solo en los casos en los que no se tiene acceso a la historia clínica o esta no contiene la información necesaria)

NR. No registrado

Síntomas	¿Presente en la historia clínica?	¿Presente en la ficha epidemiológica?
Fiebre Día de inicio de los síntomas.....	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Dolor y malestar general	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Rash	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Leucopenia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Prueba del torniquete positiva	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Anorexia, nauseas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Dolor abdominal	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Vomitos persistentes	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Acumulación de fluidos sin distress respiratorio	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Acumulación de fluidos sin distress	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>

respiratorio		
Letargia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Hepatomegalia >2cm	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Shock	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Sangrado de mucosas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Sangrado severo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Compromiso de varios órganos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
AST or ALT >=1000		
CNS: alteración del nivel de conciencia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>
Corazón u otros órganos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>

2. Qué estudios diagnósticos fueron realizados de acuerdo a los datos del paciente en la historia clínica o en la ficha epidemiológica?

Estudio diagnóstico	Realizado ¿	Resultados
Hematocrito	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____

		<i>HCT aumentado:</i> <i>Si/no/desconocido</i> _____
Plaquetas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____ <i>Disminución de plaquetas?:</i> <i>Si/no/Desconocido</i> _____
Test del tourniquete	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/>
Contaje de glóbulos blancos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____ Fecha _____ Resultado: _____ <i>Disminución de GB:</i> <i>Si/no/Desconocido</i> _____
Ultrasonido abdominal	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	Escribir Resultado _____
Monitorio de la	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	Más baja PA reportada _____

PA		
Test de función hepática	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	AST _____ ALT _____
Rx standard de tórax	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	Escribir Resultado _____
Dengue IgM/IgG or PCR	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> escribir Resultado _____

NC: no conocido

Comentarios: _____

(ejemplo: no había reactivos disponibles para los test de función hepática)

3. Qué tratamientos fueron realizados de acuerdo a los mejores datos disponibles del paciente (de acuerdo a historia clínica o ficha de reporte epidemiológico)

La columna sombreada de la derecha debe ser completada por un investigador con experiencia clínica. Qué tratamientos son recomendados para este paciente de acuerdo a la guía de tratamiento/clasificación?

NA: no aplicable

Tipo de tratamiento	Administrado de acuerdo a la historia clínica?	Fue la decisión de acuerdo con la guía o esquema de clasificación?
Referido a un nivel mayor de atención en salud? (desde centro de salud a hospital)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si/No/NA acc. a la clasificación actual Si/No/NA acc. a la clasificación revisada
Referido a UCI?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si/No/NA acc. a la clasificación actual Si/No/NA acc. a la clasificación revisada
Tratamiento en casa	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si/No/NA acc. a la clasificación actual Si/No/NA acc. a la clasificación revisada
Rehidratación oral	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si/no

Fluidos intravenosos en las primeras 12 horas de admisión	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de 1 ^{era} terapia: _____ Tipo de fluido IV: _____ Goteo de fluido IV _____ Peso del paciente _____ kg/lb Edad del paciente: _____ (m/y)	Correcto/incorrecto/NA de acuerdo a la guía de tratamiento? Si No, Tipo de fluido IV recomendado. Fluido: _____ Goteo del fluido recomendado: _____
Acetaminofen	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Correcto/incorrecto/NA de acuerdo a la guía de tratamiento?
Transfusión sanguínea	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Correcto/incorrecto/NA de acuerdo a la guía de tratamiento?
Administración de oxígeno	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Correcto/incorrecto/NA de acuerdo a la guía de tratamiento?

Comments: _____ *(Ejemplo: la*

familia del paciente no acepta el ingreso al hospital)

Abstracto de la información

Qué clasificación de dengue fue reportada?	De acuerdo a la historia clínica	¿De acuerdo al clínico experto?
Fiebre de dengue/ DF		
Fiebre hemorrágica Dengue /DHF		
Síndrome de shock por Dengue / DSS		
<i>Dengue sin signos de alarma</i>		
<i>Dengue con signos de alarma</i>		
<i>Dengue severo</i>		

-¿En los casos donde no hubo acuerdo entre las clasificaciones, este resultado afectaría el tratamiento? Si No Comentario.....

.....

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS-AS PARTICIPANTES DE GRUPOS FOCALES

Buenos días, buenas tardes soy la Dra. Carmen Soria S, del Instituto de Medicina Infantil (IMEDIN) de Ecuador, y mi compañeros son los Dres. Arnaldo Izquierdo y Daniel González, del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” de La Habana, Cuba, trabando en conjunto con la colaboración de la Universidad de Oxford, Vietnam, estamos participando en una investigación consistente en validar la guía de la OMS-1997 sobre dengue, de manera que les realizaremos una entrevista a médicos y enfermeras que participen activamente en la atención de los pacientes con dengue. En esta ocasión realizaremos un grupo focal con duración aproximada de una hora.

Yo haré las preguntas y mi compañero/a tomara notas de lo que ustedes dicen. Sin embargo, para no perder detalles de la información que nos brinden la discusión será grabada, si ustedes lo autorizan. Sus nombres o cualquier otra identificación no aparecerá en el informe para guardar la privacidad de su información. Las grabaciones y transcripciones serán utilizadas únicamente por los investigadores y tendrán un uso exclusivo para este estudio. No se pagará ningún monto de dinero por las entrevistas, salvo un pequeño refrigerio que se ofrecerá durante la actividad. Si tienen alguna pregunta o desean alguna aclaración sobre la información anterior pueden hacerlo.

¡Muchas Gracias;

Yo, _____, ejerciendo mi libre poder de elección y mi voluntad expresa, por este medio doy mi consentimiento para participar en la investigación:

Validación y facilidad de uso de las Guías clínica de la OMS-1997 de dengue en Ecuador.

La misma es ejecutada por el Instituto de Medicina Infantil y el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” El objetivo del estudio es evaluar la utilidad y aplicación de las guías clínicas de dengue

Por tanto:

He sido consultado acerca de mí en dicha investigación, sin sufrir presión alguna y sin temor a represalias en caso de rechazar la propuesta. Inclusive, he sido informado de los posibles beneficios y/o inconvenientes de mi participación, se me ha dado la oportunidad de hacer todo tipo de preguntas, quedando satisfecho con las respuestas. La entrega de cualquier documento se realizó en presencia de un testigo que dará fe de este proceso.

Se me ha explicado que la información es de carácter confidencial; no serán divulgados o publicados, ni mi identidad ni los detalles personales de la información dada por mí, salvo al

investigador promotor u otra agencia reguladora que inspeccionarán y/o registrarán los resultados para asegurar la calidad y análisis de los datos.

En caso necesario puedo dirigirme a cualquiera de las siguientes personas:

Dra. Carmen Soria S.
IMEDIN
Pedro Moncayo 2929 y Francisco de Marcos
Teléfonos: 0997417005
Correo electrónico: carmita.soria@gmail.com

Participante

(Nombre escrito por participante)

(Firma)

(Fecha manuscrita por el participante)

Investigador:

(Nombre)

(Firma)

(Fecha manuscrita)

Testigo

(Nombre escrito por participante)

(Firma)

(Fecha manuscrita por el

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS-AS PARTICIPANTES DE GRUPOS FOCALES

Buenos días, buenas tardes soy la Dra. Carmen Soria S, del Instituto de Medicina Infantil (IMEDIN) de Ecuador, y mi compañeros son los Dres. Arnaldo Izquierdo y Daniel González, del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” de La Habana, Cuba, trabando en conjunto con la colaboración de la Universidad de Oxford, Vietnam, estamos participando en una investigación consistente en validar la guía de la OMS-1997 y la revisada del 2009 sobre dengue, de manera que les realizaremos una entrevistas a médicos y enfermeras que participen activamente en la atención de los pacientes con dengue. En esta ocasión realizaremos un grupo focal con duración aproximada de una hora.

Yo haré las preguntas y mi compañero/a tomara notas de lo que ustedes dicen. Sin embargo, para no perder detalles de la información que nos brinden la discusión será grabada, si ustedes lo autorizan. Sus nombres o cualquier otra identificación no aparecerá en el informe para guardar la privacidad de su información. Las grabaciones y transcripciones serán utilizadas únicamente por los investigadores y tendrán un uso exclusivo para este estudio. No se pagará ningún monto de dinero por las entrevistas, salvo un pequeño refrigerio que se ofrecerá durante la actividad. Si tienen alguna pregunta o desean alguna aclaración sobre la información anterior pueden hacerlo.

¡Muchas Gracias!

Yo, _____, *ejerciendo mi libre poder de elección y mi voluntariedad expresa, por este medio doy mi consentimiento para participar en la investigación:*

Validación **y** **aceptac**

ión de las Guías clínica de la OMS-1997 y de las Guías mejoradas en Ecuador.

La misma es ejecutada por el Instituto de Medicina Infantil y el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” El objetivo del estudio es evaluar la utilidad y aplicación de las guías clínicas de dengue

Por tanto:

He sido consultado acerca de mí en dicha investigación, sin sufrir presión alguna y sin temor a represalias en caso de rechazar la propuesta. Inclusive, he sido informado de los posibles beneficios y/o inconvenientes de mi participación, se me ha dado la oportunidad de hacer todo tipo de preguntas, quedando satisfecho con las respuestas. La entrega de cualquier documento se realizó en presencia de un testigo que dará fe de este proceso.

Se me ha explicado que la información es de carácter confidencial; no serán divulgados o publicados, ni mi identidad ni los detalles personales de la información dada por mí, salvo al investigador promotor u otra agencia reguladora que inspeccionarán y/o registrarán los resultados para asegurar la calidad y análisis de los datos.

En caso necesario puedo dirigirme a cualquiera de las siguientes personas:

Dra. Carmen Soria S.
IMEDIN
Pedro Moncayo 2929 y Francisco de Marcos
Teléfonos: 0997417005
Correo electrónico: carmita.soria@gmail.com

Participante

(Nombre escrito por participante)

(Firma)

(Fecha manuscrita por el participante)

Investigador:

(Nombre)

(Firma)

(Fecha manuscrita)

Testigo

(Nombre escrito por participante)

(Firma)

(Fecha manuscrita por el

ANEXO 4. FIGURAS

Las unidades y la cantidad de participantes fue la siguiente:

1. Hospital “Roberto Gilbert”

- Reunión inicial con directivos e infectólogos del centro con el objetivo de discutir el protocolo previo a la presentación del mismo a un colectivo mayor.
- Capacitación a 21 médicos especialistas y residentes y 2 enfermeras.



- Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”



- Hospital "Dr. Roberto Gilbert". Grupo focal 1.

-

-



- Hospital "Dr. Roberto Gilbert". Grupo focal 2.

2. Centro de Salud “Francisco Jácome” y subcentros (1ra reunión)

- 26 participantes, incluyendo médicos, enfermeras y promotores de salud.



Centro de Salud Francisco Jácome



Centro de Salud Francisco Jácome

3. Centro de Salud “Francisco Jácome” y subcentros (2da reunión)

- 32 participantes, incluyendo médicos, enfermeras y promotores de salud.



Centro de Salud Francisco Jácome



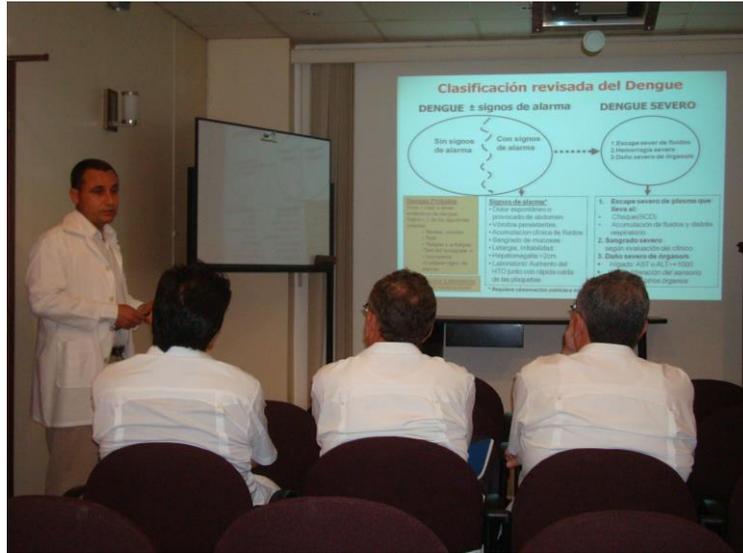
Centro de Salud Francisco Jácome



Centro de Salud Francisco Jácome

4. Hospital “Teófilo Dávila”. El Oro-Machala

- Lugar de la capacitación: IMEDIN
- 4 médicos, el director y 2 médicos asistenciales y el epidemiólogo, quienes en un segundo tiempo replicarán la capacitación en esa ciudad.
- Posteriormente esta capacitación se replicó a otros 31 profesionales de la salud de diferentes unidades de la provincia El Oro.



Hospital Teófilo Dávila



Hospital Teófilo Dávila



Hospital “Teófilo Dávila”. Provincia de El Oro. Machala



Hospital “Teófilo Dávila”. Provincia de El Oro. Machala

5. Hospital de Infectología “ José Rodríguez Maridueña”

- 1ra reunión con 36 participantes incluyendo médicos especialistas y residentes.
- 2da reunión con la participación de 27 enfermeras (licenciadas y auxiliares).



Hospital de Infectología



Hospital de Infectología



Centro Primario de Salud “Francisco Jácome”