

Coinfecciones y Curso Clínico No Usual en Pacientes Pediátricos con Dengue Atendidos en la
Clínica San Luis Durante el Periodo Comprendido entre el 2018 y el 2020

German David Gamboa Cely

Trabajo de Grado para Optar al Título de Especialista en Pediatría

Director:

Luis Miguel Sosa Ávila

Médico Infectólogo Pediatra

Asesor Epidemiológico:

Sergio Serrano

Magíster en Epidemiología

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Especialización en Pediatría

Bucaramanga

2024

Resumen

Título: Coinfecciones y Curso Clínico No Usual en Pacientes Pediátricos con Dengue Atendidos en la Clínica San Luis Durante el Periodo Comprendido entre el 2018 y el 2020¹.

Autor: German David Gamboa Cely²

Palabras Clave: Dengue; Severe Dengue; Pediatrics; Coinfection.

Introducción

La incidencia del dengue, enfermedad transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*, ha crecido globalmente, afectando principalmente a la población pediátrica. La presencia de coinfecciones y el desarrollo de cursos clínicos no usuales pueden complicar el diagnóstico y manejo del dengue, aumentando la severidad de la enfermedad.

Objetivo: Analizar las características clínicas y sociodemográficas de pacientes pediátricos hospitalizados con dengue confirmado, enfocándonos en la influencia de coinfecciones y presentaciones clínicas no usuales en la Clínica San Luis-Bucaramanga entre 2018 y 2020.

Métodos: Se condujo un estudio observacional analítico de corte transversal retrospectivo, revisando historias clínicas de pacientes menores de 18 años con dengue confirmado por serología. Se evaluaron las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas para identificar la presencia de coinfecciones y cursos clínicos no usuales.

Resultados: De 180 pacientes incluidos, 51.11% fueron femeninos con una edad media de 7.53 años. La mayoría presentó signos de alarma del dengue (93.89%), y el 53.89% consultaron en la fase febril. Las coinfecciones se observaron en 8.33% de los casos, y un 11.11% mostró un curso clínico no usual, principalmente manifestaciones hemorrágicas tempranas y fuga capilar. La estancia hospitalaria media fue de 3 días, con un 1.11% de mortalidad.

Conclusión: Los pacientes pediátricos con coinfecciones y curso clínico no usual de dengue presentan una mayor severidad de la enfermedad dado por manifestaciones clínicas y paraclínicas que evidencian mayor compromiso además una mayor proporción de pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivo y mayor estancia hospitalaria, subrayando la importancia de un enfoque diagnóstico y terapéutico integral para mejorar los desenlaces clínicos.

¹ Trabajo de grado

² Facultad de Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Pediatría. Director: Luis Miguel Sosa Ávila.

Médico Infectólogo Pediatra. Asesor Epidemiológico: Sergio Serrano. Magíster en Epidemiología.

Abstract

Title: Co-infections and Unusual Clinical Course in Pediatric Patients with Dengue Treated at Clínica San Luis During the Period from 2018 to 2020³.

Author: German David Gamboa Cely⁴

Keywords: Dengue; Severe Dengue; Pediatrics; Coinfection.

Introduction

The incidence of dengue, a disease transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito, has grown globally, primarily affecting the pediatric population. The presence of co-infections and the development of unusual clinical courses can complicate the diagnosis and management of dengue, increasing disease severity.

Objective: To analyze the clinical and sociodemographic characteristics of hospitalized pediatric patients with confirmed dengue, focusing on the influence of co-infections and unusual clinical presentations at Clínica San Luis-Bucaramanga between 2018 and 2020.

Methods: An observational, analytical, cross-sectional, retrospective study was conducted by reviewing the medical records of patients under 18 years old with serologically confirmed dengue. Sociodemographic, clinical, and paraclinical characteristics were evaluated to identify the presence of co-infections and unusual clinical courses.

Results: Of the 180 included patients, 51.11% were female with an average age of 7.53 years. The majority presented with dengue warning signs (93.89%), and 53.89% consulted during the febrile phase. Co-infections were observed in 8.33% of cases, and 11.11% showed an unusual clinical course, mainly early hemorrhagic manifestations, and capillary leakage. The average hospital stay was 3 days, with a 1.11% mortality rate.

Conclusion: Pediatric patients with co-infections and unusual clinical course of dengue exhibit greater disease severity, as evidenced by clinical and paraclinical manifestations indicating more extensive involvement, in addition to a higher proportion of patients requiring intensive care unit admission and longer hospital stays, underscoring the importance of a comprehensive diagnostic and therapeutic approach to improve clinical outcomes.

³ Thesis.

⁴ Faculty of Health. School of Medicine. Specialization in Pediatrics. Director: Luis Miguel Sosa Ávila. Pediatric Infectious Disease Physician. Epidemiological Advisor: Sergio Serrano. Master in Epidemiology.

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| Introducción | 9 |
| 1. Estado del Arte | 16 |
| 2. Marco Teórico | 19 |
| 2.1 Definición | 19 |
| 2.2 Características Clínicas | 19 |
| 2.3 Factores de Riesgo para Dengue Grave | 21 |
| 2.4 Curso Clínico No Usual | 21 |
| 2.4.1 <i>Prolongación de la Fiebre Más Allá de Siete Días</i> | 21 |
| 2.4.2 <i>Presentación Temprana de Signos de Fuga Capilar durante la Fase Febril</i> | 22 |
| 2.4.3 <i>Presentación Temprana de Manifestaciones Hemorrágicas durante la Fase Febril</i> | 23 |
| 2.4.4 <i>Presentación Temprana de Daño de Órganos durante la Fase Febril</i> | 23 |
| 2.5 Coinfección y Dengue | 24 |
| 2.6 Manejo del Dengue | 25 |
| 3. Pregunta de Investigación | 27 |
| 4. Objetivos | 28 |
| 4.1 Objetivo General | 28 |
| 4.2 Objetivos Específicos | 28 |
| 5. Metodología | 29 |
| 5.1 Diseño de Estudio | 29 |
| 5.2 Población | 29 |
| 5.3 Fuente de Información | 29 |

| | |
|---|----|
| 5.4 Criterios de Selección | 30 |
| 5.4.1 <i>Criterios de inclusión</i> | 30 |
| 5.4.2 <i>Criterios de exclusión</i> | 30 |
| 5.5 Diseño Muestral | 31 |
| 5.6 Procedimiento de Recolección de Información | 32 |
| 5.7 Procesamiento de la Información | 33 |
| 5.8 Operacionalización de Variables | 34 |
| 5.8.1. <i>Variables dependientes</i> | 34 |
| 5.8.1.1 Coinfección. | 34 |
| 5.8.1.2 Curso clínico no usual: | 35 |
| 5.8.2 <i>Variables independientes</i> | 36 |
| 5.9 Análisis Estadístico | 36 |
| 6. Consideraciones Éticas | 38 |
| 7. Conflicto de Interés | 39 |
| 8. Resultados | 40 |
| 8.1 Características de los Pacientes | 40 |
| 8.2 Análisis Bivariado de los Pacientes con CNU | 47 |
| 8.3 Análisis Bivariado de los pacientes con coinfección | 51 |
| 9. Discusión | 55 |
| 9.1 Limitaciones | 63 |
| 10. Conclusiones | 66 |
| Anexos | 82 |

Lista de Figuras

Figura 1. *Comportamiento epidemiológico, dengue, Colombia. A. canal endémico dengue 2018.*

B. Canal endémico dengue 2019. C. Canal endémico dengue 2020 13

Figura 2. *Hallazgos imagenológicos de los pacientes* **¡Error! Marcador no definido.**

Lista de Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. <i>Tamaño muestral según la prevalencia esperada y el error tolerable</i> | 32 |
| Tabla 2. <i>UFC dependiendo método de recolección de la muestra de orina</i> | 34 |
| Tabla 3. <i>Características sociodemográficas y antecedentes médicos de la población de estudio</i> | 40 |
| Tabla 4. <i>Características clínicas y paraclínicas de la población de estudio</i> | 42 |
| Tabla 5. <i>Características de los pacientes con Curso clínico no usual y coinfección</i> | 45 |
| Tabla 6. <i>Análisis bivariado de los pacientes con Curso no usual del dengue</i> | 48 |
| Tabla 7. <i>Análisis bivariado de los pacientes con coinfección</i> | 52 |

Lista de anexos

Anexo 1. tabla de operacionalización de variables

83

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado un incremento progresivo en la incidencia global de dengue en las últimas décadas estimando entre 100 a 400 millones de infectados cada año (1) con estudios de prevalencia que estiman cerca de 3.9 millones de personas en riesgo de contraer dengue en 128 países (2) de los cuales el 70% están en Asia (3). Un problema fundamental dentro del control de infección por el virus causante de la enfermedad ha sido la dispersión de mosquitos vectores en gran parte del mundo tropical y subtropical, sumado a la invasión de hábitats comunes de estos vectores y las pocas intervenciones encaminadas a la eliminación de los lugares de reproducción del estadio larvario del vector. Este vector, el mosquito *Aedes aegypti*, se ha adaptado a las zonas urbanas y se ha expandido drásticamente en los últimos años (4).

La atención médica de los pacientes con diagnóstico de dengue se considera un gran reto dado que la identificación temprana de casos de alto riesgo es difícil, a pesar de que la presentación grave no es la más frecuente, y aquellos sin signos de alarma pueden llegar a ser hospitalizados para observación. Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en 2021 sobre marcadores predictivos para un pronóstico temprano de severidad por dengue mencionó que el conteo plaquetario y los niveles de AST en las primeras 72 horas del inicio de la fiebre, son los marcadores más relevantes en la severidad (5). Igualmente, resaltan la problemática que acontece frente a la abrupta ocurrencia de complicaciones en esta patología y la dificultad en identificar oportunamente aquellos cuyo curso clínico será severo (5).

Dentro de esas manifestaciones están las neurológicas que tienden a ser benignas (6). Los principales hallazgos, en un estudio realizado en el Hospital Universitario de Santander (HUS)

correspondieron a encefalitis, encefalopatía (secundaria a choque y a hepatitis) y síndrome convulsivo (7). Esta investigación consideró que aquellos pacientes con fiebre hemorrágica por dengue cuyos cuadros de alteración de la conducta o conciencia resolvieran temprano podrían ser secundario al mismo cuadro febril y al metabólico y recomiendan que en las zonas endémicas aquellos pacientes que cursen con clínica neurológica con fiebre debe contemplarse como diagnóstico diferencial al dengue (7).

Méndez y González realizaron un estudio en la misma institución, Hospital Universitario de Santander, con objetivo de caracterizar el perfil clínico, de laboratorio y la evolución de la enfermedad en un periodo de 10 años (febrero de 1992 a febrero de 2002) en pacientes menores de 13 años. La muestra fue de 763 pacientes dentro de los cuales el 81% correspondieron a dengue grave (antes llamado dengue hemorrágico). Dentro de las principales manifestaciones clínicas y signos de alarma para choque se identificaron: dolor abdominal (57%), leucopenia (52%) y presencia de linfocitos atípicos (37.3%). Entre las manifestaciones inusuales se reportaron: hepatitis, encefalopatía, colecistitis acalculosa, insuficiencia renal aguda, síndrome hematófagocítico, infecciones sobreagregadas y enfermedades concomitantes (8).

Dentro de las manifestaciones inusuales causadas por el virus del dengue se han documentado los compromisos gastrointestinales (colecistitis aguda alitiásica y hepatitis aguda moderada). Por ejemplo, está el reporte de caso presentado por Marín y colaboradores quienes documentaron en Perú un paciente con este tipo de hallazgos por lo que recomendaron que se debiese considerar esta posible complicación en todo paciente con dengue que cursa con dolor en hipocondrio derecho de forma persistente asociado a náuseas y emesis. Mencionan la importancia de identificar otros diagnósticos diferenciales de abdomen agudo haciendo énfasis en que la colecistitis puede ser identificada mediante examen físico (hallazgo semiológico del signo de

Murphy) y el uso de imágenes diagnósticas como la ecografía abdominal. Además la cuantificación de transaminasas hepáticas pueden identificar la severidad del cuadro hepático (9).

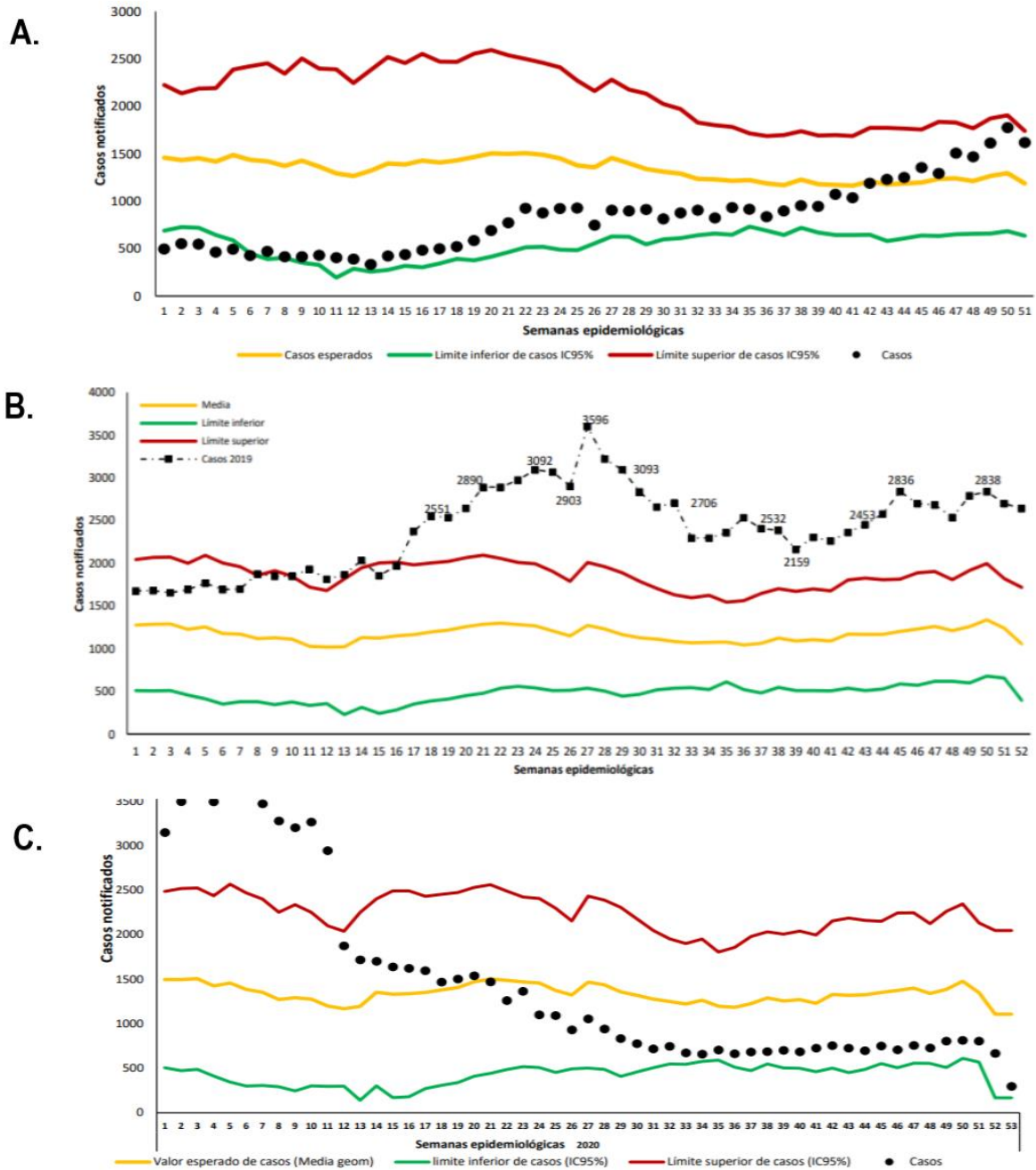
La aparición del SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, ha planteado por diversas autoridades sanitarias que la ocurrencia de coinfecciones entre este nuevo agente y el virus del dengue podrían presentarse en los lugares con presencia endémica de este último (10). Incluso la aparición de brotes de dengue en pleno desarrollo de la pandemia del COVID-19 se han documentado y han representado dificultades para los sistemas de salud de los países afectados (11). Para algunos autores el hecho de que ambas infecciones ocurran con manifestaciones sistémicas, incidan en cualquier grupo etario, tengan periodos febriles y críticos, además de provocar la muerte, hace que ambos patógenos deban ser tomados con precaución y con un énfasis adecuado en cuanto a sus diagnósticos diferenciales para no confundirlos (12). Estas dificultades en el diagnóstico están dadas en cuanto a que algunos estudios han mostrado que hasta un 25% de los pacientes con dengue confirmado tienen tos y un 20% síntomas respiratorios altos (13). De igual manera los pacientes que cursan con COVID-19 pueden tener fiebre con osteomalgias sin síntomas respiratorios predominantemente en población pediátrica (14,15). Otras de las dificultades que se viven en el actual contexto de la pandemia frente al diagnóstico del dengue está dado por posibles consecuencias como retrasos en los diagnósticos y tratamientos oportunos, compromiso en las medidas de mitigación vectorial, subregistro de casos, deterioro en las medidas de control y vigilancia (16).

Al revisar los canales endémicos de dengue durante los años 2018, 2019 y 2020 existen varios aspectos que vale la pena mencionar (**Figura 1**). El canal endémico de 2018 mostró que los casos de dengue estuvieron ligeramente por encima del límite inferior del canal durante las primeras 40 semanas y a partir de allí llegan a los casos esperados para que a partir de la semana

50 comienzan a acercarse al límite superior (17). Posteriormente al revisar el canal endémico de dengue para el año 2019 las primeras 8 semanas continúan muy cercanas al límite superior del canal y a partir de allí lo superan y se mantienen los casos el resto del año por encima (18). Finalmente frente al canal endémico de 2020 ocurre algo llamativo y es que los casos se mantienen por encima del límite superior y desde la semana epidemiológica 12, correspondiente al mes de marzo, inicia un paulatino descenso del número de casos de dengue incluso por debajo de los casos esperados y se mantienen en el límite inferior (19). El evento de dengue de 2020 con respecto al 2019 presentó un descenso de 36.8% (19).

Figura 1.

Comportamiento epidemiológico, dengue, Colombia. A. canal endémico dengue 2018. B. Canal endémico dengue 2019. C. Canal endémico dengue 2020



Tomado de <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemiologico.aspx>

Todos los hallazgos identificados en los registros de SIVIGILA permiten identificar las dificultades en los registros de dengue lo cual podría estar en concordancia con la disminución en las cifras que pueden observarse en los gráficos. Dadas las dificultades en diagnósticos simultáneos entre dengue y COVID-19, los nuevos retos que implica diferenciarlos, la posible disminución de los registros y la necesidad de continuar estudiando el curso clínico no usual de dengue además de las coinfecciones es que se realizó este estudio de forma retrospectiva con los casos identificados en el periodo comprendido entre 2018 y 2020.

De igual forma se ha documentado la presencia de coinfecciones por otros agentes infecciosos y la presencia de un curso clínico no usual en pacientes con diagnóstico de dengue. En efecto, la presencia de coinfecciones se ha relacionado con mayor severidad en las infecciones por dengue además de provocar hallazgos clínicos y paraclínicos no usuales en las fases iniciales, lo anterior identificado en una revisión sistemático con metaanálisis sobre predictores clínicos de dengue (20). Otras publicaciones resaltan el papel que puede tener en los niveles de AST, ALT, hemoglobina y plaquetas en fases tempranas al momento de las coinfecciones (21).

Por lo tanto, caracterizar a los pacientes que tengan este tipo de curso clínico no usual es una necesidad apremiante para los sistemas de salud sobre todo dado el incremento paulatino de infección por dengue en población pediátrica que sugiere un cambio en el perfil clínico y epidemiológico de esta enfermedad (22). La literatura académica alrededor de infección por dengue con curso clínico no usual es escasa, basta con recurrir a estrategias de búsqueda en bases de datos como LILACS donde se utilizan términos claves como “curso clínico no usual” o “curso clínico inusual” y “dengue” y no se identifica literatura. Lo anterior es similar en bases de datos como PubMed, recurriendo a palabras claves en inglés sin tampoco identificar literatura sobre ello. Algunas publicaciones se centran en reportes de caso, tal como hallazgos como miocarditis

asociada a síntomas tempranos como tos y lipotimia en fases iniciales de la infección, por lo cual los autores lo mencionan como “inusual” (23). Además de las coinfecciones, en los últimos años, se presentan casos de dengue con curso clínico no usual como: prolongación de la fase febril más allá de los siete días, presentación de signos de fuga capilar, de manifestaciones hemorrágicas y de daño de órganos durante la fase febril (24). Incluso, la llegada de la pandemia de COVID-19 como coinfección en casos de dengue, ha generado cambios en el curso clínico y favoreciendo la severidad del cuadro (25).

Por todo lo anterior, la escasa literatura alrededor del concepto de curso clínico no usual y la necesidad de establecer las características de estos pacientes es que se hace necesaria esta investigación. Todo ello con el propósito de optimizar el abordaje y la toma de decisiones en pacientes con sospecha de dengue. El eje de este trabajo corresponde al estudio del curso clínico no usual y la presencia de coinfecciones en pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue, lo cual difiere de las manifestaciones inusuales que pueden ocurrir en dengue.

En concordancia con lo mencionado previamente, esta investigación caracterizó de forma retrospectiva a los pacientes pediátricos atendidos entre 2018 y 2020, con caso confirmado de dengue mediante la prueba ELISA basada en la detección del antígeno NS1 o la serología del dengue basada en la detección de anticuerpos IgM, en cuanto a la presencia de coinfecciones y curso clínico no usual, por medio de la revisión de las historias clínicas de la Clínica San Luis. La decisión alrededor de un estudio retrospectivo va en sintonía con los sucesos ocurridos a raíz de la pandemia de la COVID-19.

1. Estado del Arte

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el dengue es una infección producida por un virus y transmitida por mosquitos hembra de las especies *Aedes aegypti* y *A. albopictus* (26). Los síntomas se presentan desde leves, con sintomatología similar a la gripa común, hasta convertirse en un cuadro potencialmente mortal llamado dengue grave. La preocupación en materia de salud pública tiene que ver con el aumento de las cifras de dengue en forma considerable en las últimas décadas, es así como alrededor de la mitad de la población del mundo corre el riesgo de contraer esta enfermedad. Hasta el momento no hay tratamiento específico del dengue ni del dengue grave, sin embargo, una detección oportuna y el acceso a la asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1% (27).

La OMS en reconocimiento de la importancia del dengue estableció la Estrategia Global para la Prevención y el Control del Dengue 2012-2020 cuyo objetivo fue la disminución de la morbilidad y la mortalidad por esta patología en un 50% y 25% respectivamente. Lamentablemente fenómenos como el calentamiento global, la urbanización y la globalización están favoreciendo el aumento de infectados con presencia de hasta 390 millones de casos al año (28). En el mundo, el dengue afecta en mayor proporción al continente americano, el este de Asia y las regiones pacíficas de Occidente con cerca de 96 millones de casos con manifestaciones clínicas y 500.000 hospitalizaciones anuales en las que aproximadamente el 2.5% son casos fatales (28).

Con respecto a los factores de riesgo que determinan la gravedad de la enfermedad en un estudio publicado por Anders y colegas se identificaron que los pacientes en el grupo de edad comprendido entre 6-10 años tenían el riesgo más elevado de desarrollar síndrome de choque por

dengue con un aumento de la mortalidad en aquellos más jóvenes y descenso de la misma con el aumento de la edad (OR= 0.52; IC95% 0.36-0.75 en pacientes entre 6-10 años y OR=0.27; IC95% 0.16-0.44 en aquellos entre 11-15 años con respecto al grupo de edad de entre 1-5 años) (29) lo cual podría corresponder que en la población pediátrica, especialmente en los más jóvenes, tienen menor capacidad de compensación de la extravasación del plasma capilar y así aumentar el riesgo de choque por dengue. Dentro de los factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de un cuadro clínico severo se incluyen: residencia en áreas de alta circulación de múltiples serotipos, presencia de comorbilidades (especialmente aquellas enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión, obesidad, patologías cardiovasculares y asma) y predisposición genética (30). De los anteriores factores de riesgo mencionados el principal de ellos para el desarrollo de dengue grave es la infección concomitante con otro serotipo con respecto a la inicial. Los pacientes pediátricos con dengue severo pueden cursar con disfunción miocárdica, el cual no es un hallazgo infrecuente en este tipo de dengue, produciendo un bajo gasto cardiaco con pobre respuesta a la infusión de líquidos endovenosos (31).

En dengue, la gravedad de la enfermedad está determinada principalmente por la fuga plasmática debido al aumento de la permeabilidad vascular y por las alteraciones en la hemostasis. En un primer momento se asumía que el compromiso de órganos vitales era secundario al choque o las hemorragias, pero desde hace varios años se han reportado en regiones del sudeste asiático y en las Américas cuadros atípicos de infección por dengue con compromiso de órganos específicos como el sistema nervioso central, hígado y miocardio que elevaban la mortalidad (32). De allí el aumento en presentaciones inusuales de la enfermedad con manifestaciones neurológicas y hepáticas (33) (34).

A pesar de los esfuerzos y las intervenciones en salud pública existentes dirigidas a disminuir la propagación del vector, aún sigue siendo un reto el control de la enfermedad en muchos países del trópico. El desafío consiste en tomar decisiones oportunas cuando existe riesgo de gravedad y reconocer el dengue de manera inicial entre las patologías comunes de la infancia a pesar de presentar signos clínicos inespecíficos (35).

2. Marco Teórico

2.1 Definición

El dengue es una infección aguda transmitida mediante la picadura de la hembra del mosquito del género *Aedes* y que es producida por un virus de ARN del género *Flavivirus*, con cuatro serotipos bien definidos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 pero con reciente hallazgo del DEN-5 en un paciente tailandés que fue confirmado con prueba serológica (36).

2.2 Características Clínicas

La infección puede cursar en forma asintomática o expresarse con espectro clínico amplio que incluye situaciones graves y no graves. Después del período de la incubación, la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación (37). A continuación, se definirá cada una de ellas de acuerdo con lo establecido por la OPS/OMS (38):

- Fase febril: Los pacientes cursan con fiebre alta que puede durar de 2 a 7 días que se acompaña con un eritema suave en rostro, cuello o tronco que coincide con el periodo febril o precediéndolo para luego a los 2-3 días ocurra la aparición de una erupción maculo papulosa de eritema intenso e islotes de piel sana (39). Adicionalmente presentan dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retro-ocular. Al igual se pueden presentar hemorragias menores como petequias y equimosis en la piel.

- Fase crítica: Ocurre aproximadamente entre los días 3 y 6 de la enfermedad con una duración de 24 a 48 horas en donde se manifiesta por fuga plasmática, hemorragias y choque con deterioro multiorgánico en las formas graves de la enfermedad (40).

- Fase de recuperación: Se da cuando el paciente sobrevive a la fase crítica, hay una mejoría del estado general, apetito, sintomatología gastrointestinal, se estabiliza el estado hemodinámico y aumenta la diuresis. En esta fase se presenta una reabsorción de líquidos con normalización en valores de glóbulos blancos, hematocrito y plaquetas (40).

Las manifestaciones más graves y el síndrome de shock por dengue ocurren en menos del 5% de los casos. Una nueva clasificación recomendada por la OMS desde 2009 es conocida como la clasificación revisada del dengue, 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. Establece la siguiente clasificación: dengue (con o sin signos de alarma) y dengue grave. Los pacientes que mejoran totalmente después de desaparecer la fiebre se consideran con dengue sin signos de alarma (41).

Por el contrario aquellos pacientes que cursa con alguno de los siguientes hallazgos: dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, diarrea, pérdida de líquidos al espacio extravascular (ascitis, edemas, derrame pleural), sangrado de mucosas, somnolencia y/o irritabilidad, hepatomegalia dolorosa >2 cm, incremento de hematocrito con rápida disminución de plaquetas, disminución en diuresis, caída brusca de la temperatura o hipotermia, hipotensión postural o lipotimia son clasificados como dengue con signos de alarma (42). Los que se deterioran progresivamente se consideran casos de dengue grave en donde se identifican situaciones como importante fuga de plasma con choque, acumulación de líquidos con distrés respiratorio, sangrado severo o daño importante órganos (42). El compromiso de órganos es por sí solo criterio de dengue

grave. Se pueden presentar hepatitis fulminantes, encefalitis y miocarditis. Las formas clínicas no tan frecuentes y llamadas manifestaciones atípicas o inusuales, involucran afectación de órganos o sistemas, presentándose encefalopatía, hepatopatía, miocardiopatía y afección renal entre otras (43).

2.3 Factores de Riesgo para Dengue Grave

Los estudios epidemiológicos han identificado la edad pediátrica (especialmente aquellos en el grupo de edad entre 6-10 años), el sexo femenino, el alto índice de masa corporal, el serotipo 2 y las variantes humanas de genes de la secuencia B relacionada con el polipéptido de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad humano de la clase I no clásicas (*MICA-MICB*) y genes de fosfolipasa C 1 épsilon (*PLCE1*) como factores de riesgo para el dengue grave (44). También se ha identificado que la reactivación cruzada de las células T de memoria con serotipos heterólogos (inmunidad heteróloga) produce un exceso de activación inmune y así una “tormenta de citocinas” que se correlaciona con la gravedad del cuadro (45).

2.4 Curso Clínico No Usual

2.4.1 Prolongación de la Fiebre Más Allá de Siete Días

La fiebre prolongada no es una característica infrecuente en la infección por dengue. Diversos estudios han documentado casos de pacientes con dengue que cursan con fiebre prolongada (mayor de 7 días). En estos estudios se ha encontrado asociación significativa de la

fiebre prolongada con la progresión tórpida del paciente hacia las formas clínicas más graves del dengue (46)(47).

También se ha logrado establecer una asociación independiente de gingivorragia, diarrea y dolor abdominal con la fiebre prolongada. Además, se destaca que entre los pacientes que desarrollan una infección nosocomial, aquellos que cursan con fiebre prolongada tuvieron una probabilidad significativamente mayor de desarrollar bacteriemia, neumonía e infección urinaria comparado con los que no la desarrollaron (46)(47). A su vez, Purkait, y colaboradores han encontrado hallazgos similares en India, estimando una prevalencia de fiebre prolongada en dengue del 35,45%, la cual fue particularmente observada en los casos de shock por dengue (48). De acuerdo con lo anterior, la fiebre prolongada debe alertar a los médicos sobre el aumento del riesgo de mortalidad y estar atento a otras infecciones concurrentes graves, que pueden indicar la necesidad de terapia antimicrobiana empírica.

2.4.2 Presentación Temprana de Signos de Fuga Capilar durante la Fase Febril

La literatura académica internacional ha identificado situaciones donde ocurren cursos clínicos inusuales que involucran signos de fuga capilar temprana. Una de estas menciones se identifica en el reporte de caso de panoftalmitis en un paciente con dengue ocurrido en India (49). Quien además de estos signos clínicos se asoció a una infección por *Staphylococcus epidermidis*. Otra publicación identificó dentro de los desencadenantes de las manifestaciones cardiovasculares la presentación temprana de fuga capilar (50).

2.4.3 Presentación Temprana de Manifestaciones Hemorrágicas durante la Fase Febril

Las manifestaciones hemorrágicas tempranas son otro tipo de hallazgos en el curso clínico no usual, algunas de ellas secundarias a los altos niveles prolongados de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y del tiempo de protombina (TP). Una revisión sistemática identificó los anteriores dos elementos como parte de las principales razones por las cuales ocurren estas manifestaciones clínicas tempranas (51). Incluso, algunos autores presentan la detección temprana de fuga capilar como signo de alarma ante posibles eventos subsecuentes de índole hemorrágica, por lo que se recomienda un seguimiento importante de estos pacientes (52).

2.4.4 Presentación Temprana de Daño de Órganos durante la Fase Febril

La presencia de daño en órgano blanco producto de la infección por dengue es una situación que ocurre en los casos severos (28). Aunque dentro los cursos no usuales pueden suceder eventos como son daños de ocurrencia temprana. Una publicación de 2005 hace mención a un cuadro de falla renal aguda en ausencia de sangrado o choque (53). Otras publicaciones más antiguas han identificado situaciones similares donde hay situaciones de compromiso de órgano blanco en etapas tempranas, parte de esas situaciones involucraron casos de encefalopatía y hepatitis fulminante (54). Otros reportes de casos en Francia hacen hincapié en nuevos casos de falla renal con requerimiento de hemodiálisis (55).

2.5 Coinfección y Dengue

La presencia de una o más infecciones incluido el dengue en países donde las enfermedades infecciosas son problemas comunes es habitual. Existen diferentes informes en la literatura sobre infecciones simultáneas con la infección por el virus del dengue. Entre ellos, se pueden mencionar infecciones por: *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Shigella sonnei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella lacunata*, *Staphylococcus aureus*, *Roseomonas* sp., *Haemophilus influenza*, *Candida tropicalis*, y virus del herpes (56) (57). Dependiendo de los estudios y de la gravedad del dengue, parece que del 0,18 al 7% de las infecciones por virus del dengue se asocian con bacteriemia concurrente (56).

De la misma manera, algunos estudios han indicado que el 5,5% de los pacientes con dengue grave tienen infecciones duales como infección del tracto urinario, diarrea o bacteriemia (58). Uno de los hallazgos identificados en las distintas epidemias de dengue, especialmente en niños, es la presencia de patrones de coinfecciones cambiantes con asociaciones a fiebre tifoidea (59) y leptospirosis (60).

La coinfección del virus del dengue y bacteriana puede pasarse por alto fácilmente en situaciones de dengue endémico o epidémico. De esta manera, See y colaboradores (61) documentaron la presencia de coinfección bacteriana en el 4% de los pacientes, de los cuales el 22,7 % tuvieron un hemocultivo positivo, 39,1% urocultivo positivo y en el 38.2% de los pacientes con coinfección desarrollaron neumonía bacteriana, cuyo germen predominante aislado (69,1%) fueron bacterias gram negativas.

Las epidemias recientes han visto un patrón cambiante de presentación del dengue en niños, especialmente en la presencia de coinfecciones como fiebre tifoidea y malaria, lo que dificulta la decisión clínica y, a menudo, induce a error en la impresión clínica inicial del médico. Una investigación realizada en el año 2016 por Pothapregada pudo describir coinfecciones en 19 casos (7,5%) y entre ellas, fiebre tifoidea en 10 casos, malaria en 4 casos, infección del tracto urinario en 4 casos y un caso con meningitis bacteriana aguda. Es importante que se reconozcan estas coinfecciones de inmediato, ya que pueden modificar la presentación clínica del dengue y pueden dar lugar a un diagnóstico y tratamiento equivocado o retrasado (62).

Existen diferentes informes en la literatura sobre infecciones duales del virus del dengue y bacterias como *Leptospira* spp, *Staphylococcus* spp y *Enterobacteriaceae* (63). Aunque los informes disponibles muestran que una parte significativa de las infecciones por virus del dengue podrían estar asociadas a una infección bacteriana, hasta la fecha hay muy pocos estudios que permitan definir con certeza la magnitud de este problema y se carece de estudios prospectivos poblacionales en pediatría.

2.6 Manejo del Dengue

En caso de dengue con signos de alarma se deben evaluar cuales de ellos están presentes para definir el mejor escenario de intervención. El manejo debe ser, primero iniciar la reanimación hídrica que el paciente demande. Segundo se debe establecer parámetros de evaluación máximo cada 1 a 2 hora. Tercero se deben instaurar medidas especiales que se requieran. Cuarto, evitar intervenciones innecesarias que conduzcan a sangrados. Y quinto, estabilizar el paciente antes de realizar la remisión a otro nivel de atención. Por último, es importante mencionar que todos los

pacientes hospitalizados deben tener pruebas serológicas para dengue (IgM) después del quinto día de síntomas (64).

3. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de Dengue que influyen en la presencia de coinfección o curso clínico no usual atendidos en la Clínica San Luis - Bucaramanga durante el periodo comprendido entre el año 2018 y el 2020?

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Analizar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes pediátricos hospitalizados por diagnóstico confirmado de dengue que influyen en la presentación del curso clínico no usual o coinfecciones incidentes atendidos en la clínica San Luis-Bucaramanga durante el periodo comprendido entre el año 2018 y el 2020.

4.2 Objetivos Específicos

- Estimar la prevalencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de dengue que presentaron coinfección.
- Estimar la prevalencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de dengue que presentaron curso no usual de la enfermedad.
- Caracterizar sociodemográfica y clínicamente a los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de dengue que presentaron coinfección y curso clínico no usual.
- Determinar los factores clínicos asociados al desarrollo de coinfección y curso no usual en los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de dengue.

5. Metodología

5.1 Diseño de Estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico de corte transversal, retrospectivo, puesto que se revisaron los registros de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de dengue que fueron atendidos entre los años 2018 a 2020 en un centro de referencia. En este estudio, se realizó una descripción detallada de los pacientes con dengue con coinfecciones o curso clínico no usual y, además, se determinaron la existencia de asociaciones entre los factores sociodemográficos y clínicos y estos desenlaces.

5.2 Población

Pacientes menores de 18 años que tuvieron diagnóstico confirmado de dengue mediante la prueba ELISA con base en la detección del antígeno NS1 o serología con base en la detección de anticuerpos IgM, atendidos en la Clínica San Luis, de la ciudad de Bucaramanga (Santander, Colombia), durante el periodo comprendido entre el año 2018 y el 2020.

5.3 Fuente de Información

Se utilizaron fuentes de información secundaria, ya que se tuvo en cuenta la información de los pacientes contenida en las historias clínicas electrónicas de la Clínica San Luis. Así mismo,

se obtuvo información de los paraclínicos realizados a los participantes, por medio de los registros de los resultados en las plataformas electrónicas de los laboratorios.

5.4 Criterios de Selección

5.4.1 Criterios de inclusión

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de dengue confirmado por serología.

5.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con historia clínica incompleta para caracterizar adecuadamente las fases del cuadro clínico o que no permita tener certeza de las coinfecciones o del curso clínico no usual.

- En el caso de coinfección, pacientes con cultivos positivos que el grupo médico tratante consideró contaminados y que por lo consiguiente no administró tratamiento antimicrobiano específico.

- Pacientes con registro en la historia clínica de estados de inmunosupresión, definidos por:

a. Tratamiento actual con terapia inmunosupresora con corticoides (excepto corticosteroides inhalados, tópicos, oftálmicos, dosis < 1mg/kg día en las últimas 2 semanas)

b. Enfermedades hematológicas en tratamiento con quimioterapia o con historia de trasplante de médula ósea o asplenia.

c. Inmunosupresión por historia de trasplante de órganos

d. Antecedente de infección por Virus de inmunodeficiencia humana con recuento de CD4 <350 células / mm³ o una carga viral del VIH detectable en el último año.

5.5 Diseño Muestral

Se realizó un diseño muestral probabilístico, donde la población fueron los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de dengue que fueron atendidos en una institución privada de la ciudad de Bucaramanga durante el periodo comprendido entre el año 2018 y el 2020. La muestra incluyó pacientes pediátricos de 0 a 18 años con diagnóstico confirmado de dengue atendidos la clínica San Luis de la ciudad de Bucaramanga durante los años 2018 y 2020, la unidad de análisis correspondió a cada uno de los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de dengue atendidos durante este periodo de tiempo y en la institución previamente mencionada. Para la selección de los individuos de la muestra, se realizó un muestreo aleatorio simple, mediante el cual se le asignó un número a cada individuo y se seleccionaron números al azar hasta completar el tamaño muestral.

La estimación del tamaño muestral se realizó teniendo en cuenta una prevalencia del 20% de síndrome febril prolongado (curso clínico no usual) en pacientes con diagnóstico de dengue (46). Se consideró un α : 0.05, una precisión del 6%, con estos datos se obtuvo un tamaño muestral de 171 participantes. La tabla 1 evidencia el tamaño muestral, según la prevalencia esperada y el error tolerable.

Tabla 1.*Tamaño muestral según la prevalencia esperada y el error tolerable*

| Error tolerable (%) | Prevalencia esperada en la población "x" (%) | | | | | | | | | | |
|---------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------------|------|-----|
| | 99 | 90 | 80 | 70 | 60 | 50 | 40 | 30 | 20 | 10 | 1 |
| 1 | 379 | 3342 | 5791 | 7465 | 8442 | 8763 | 8442 | 7465 | 5791 | 3342 | 379 |
| 2 | 95 | 1586 | 1514 | 4166 | 4731 | 2345 | 4731 | 4166 | 1514 | 1586 | 95 |
| 3 | 43 | 843 | 679 | 1861 | 2107 | 1056 | 2107 | 1861 | 679 | 843 | 43 |
| 4 | 24 | 485 | 383 | 1052 | 1187 | 597 | 1187 | 1052 | 383 | 485 | 24 |
| 5 | 16 | 316 | 246 | 676 | 761 | 383 | 761 | 676 | 246 | 316 | 16 |
| 6 | 11 | 224 | 171 | 471 | 529 | 267 | 529 | 471 | 171 | 224 | 11 |
| 7 | 8 | 167 | 126 | 348 | 389 | 196 | 389 | 348 | 126 | 167 | 8 |
| 8 | 6 | 130 | 96 | 267 | 298 | 150 | 298 | 267 | 96 | 130 | 6 |
| 9 | 5 | 105 | 76 | 212 | 236 | 119 | 236 | 212 | 76 | 105 | 5 |
| 10 | 4 | 86 | 62 | 172 | 191 | 96 | 191 | 172 | 62 | 86 | 4 |

*Fuente: elaboración propia***La casilla roja indica el tamaño muestral estimado para la investigación*

5.6 Procedimiento de Recolección de Información

La recolección de los datos se llevó a cabo por el investigador principal y un estudiante de pregrado de medicina. Previo a la recolección de los datos se solicitó la autorización al personal encargado de vigilancia epidemiológica de la institución para obtener la información referente a los casos de dengue notificados en la población pediátrica durante los años 2018 y 2020. Una vez se contó con la autorización, se solicitaron las bases de datos de los pacientes que fueron atendidos

durante este periodo de tiempo por diagnóstico confirmado de dengue según los códigos CIE-10 A90 y A91 atendidos en el servicio de hospitalización y UCI Pediátrica.

Posterior a revisar la base de datos, se procedió a seleccionar aleatoriamente los registros de historias clínicas para obtener la muestra calculada. Los datos referentes a las variables del estudio se extrajeron de las historias clínicas electrónicas de la institución con un usuario y clave previamente autorizados que no permita la modificación o adulteración de las historias clínicas. La manipulación y la extracción de estos datos se realizó en un computador designado por la institución. La información de las fuentes de datos fue registrada en un formulario de Excel que contenía las variables de interés a evaluar. Se mantuvo la anonimización de la información.

5.7 Procesamiento de la Información

La información extraída se consolidó en una base de datos en formato Microsoft Excel®. A cada participante se le asignó un código de identificación para ser registrado en la base de datos con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos y la anonimización. La base de datos sólo fue manipulada y almacenada por el investigador principal.

Para asegurar la calidad de la base de datos se verificó que no existieran duplicación de los registros, se revisó la correcta codificación de las variables cualitativas en cada observación y la correcta unidad numérica de las variables cuantitativas, así mismo se identificaron los datos faltantes en las observaciones tanto para las variables desenlaces de interés, como para las covariables.

5.8 Operacionalización de Variables

A continuación, se describen las variables dependientes e independientes del estudio. En el anexo 1 se encuentra tabulada la operacionalización de cada una de estas.

5.8.1. Variables dependientes

5.8.1.1 Coinfección. Cualquier diagnóstico clínico y/o paraclínico de infección bacteriana, viral, micótica o parasitaria que ocurra en cualquiera de las fases del dengue. Las coinfecciones fueron secundarias a:

Infección del tracto urinario: Diagnóstico de infección del tracto urinario por el médico tratante, justificada por la presencia de un urocultivo positivo durante la estancia hospitalaria. En la **tabla 2** se puede observar el número de unidades formadoras de colonias (UFC) según el método de recolección de orina para considerar el urocultivo positivo (65).

Tabla 2.

UFC dependiendo método de recolección de la muestra de orina

| Método | Urocultivo positivo |
|-------------------------|---|
| Chorro miccional limpio | $\geq 100\ 000$ UFC/ml de un germen |
| Bolsa adhesiva | $\geq 100\ 000$ UFC/ml de un germen |
| Cateterismo vesical | De 10 000 a 50 000 UFC/ml de un germen |
| Punción suprapúbica | Cualquier crecimiento de gérmenes Gram (-) y Gram (+) |

Adaptado de Urinary tract infections, American Academy of pediatrics

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

Neumonía: Diagnóstico de neumonía realizado por el médico tratante según las manifestaciones clínicas compatibles y la confirmación radiológica. Las manifestaciones clínicas de neumonía no grave comprendieron un cuadro clínico ≤ 14 días con: tos o dificultad para respirar con taquipnea o retracciones intercostales. En caso de neumonía grave, se incluye también los signos generales de peligro o la hipoxemia (66). Otras manifestaciones clínicas empleadas para el diagnóstico son: la fiebre, odinofagia, coriza, anorexia, cianosis, aleteo nasal, estertores (67). También se tomó en cuenta la taquipnea como criterio diagnóstico por parte del médico tratante, debido a que ha demostrado ser el mejor predictor de neumonía, comprobada por radiografía, en niños menores de cinco años (68). Se tuvo especial precaución con aquellos participantes que desarrollaron taquipnea e infiltrados alveolares secundarios a sobrecarga hídrica, evidenciada por una rápida mejoría clínica y radiológica ante la suspensión de líquidos o inicio de diuréticos, para no ser considerados con diagnóstico de neumonía.

Bacteriemia: Diagnóstico de bacteriemia con o sin foco aparente por el médico tratante justificado por la presencia de al menos dos hemocultivos positivos para el mismo microorganismo.

5.8.1.2 Curso clínico no usual: se definió el curso clínico no usual cuando ocurre alguna de las siguientes condiciones:

- Fiebre prolongada por más de 7 días en aquellos individuos en los que se descartó coinfección.
- Aparición de signos de fuga capilar durante la fase febril: choque, derrames serosos.
- Aparición de signos de manifestaciones hemorrágicas durante la fase febril: trombocitopenia menor de 100.000 mm^3 , hemorragias severas.
- Aparición de signos o hallazgos de laboratorio de daño de órganos durante la fase febril.

5.8.2 Variables independientes

Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

- Variables Sociodemográficas: edad, sexo, zona de procedencia, régimen de seguridad social, zona de residencia, raza, escolaridad.

- Variables clínicas: manifestaciones clínicas, signos de alarma, duración de la fiebre, clasificación del dengue, fase de la enfermedad, daño de órganos, antecedentes de enfermedades pulmonares, antecedentes de enfermedades infecciosas, antecedentes de enfermedades metabólicas, antecedentes prenatales, esquema de vacunación.

- Variables paraclínicas: hemograma (recuento de plaquetas, hematocrito, leucocitos), función hepática (ASAT y ALAT), tiempo de coagulación (PT y PTT), función renal (BUN y creatinina), reactantes de fase aguda (PCR y procalcitonina) y cultivos (hemocultivo, urocultivo, coprocultivo).

- Hallazgos en imágenes diagnósticas: ecografía, radiografía y ecocardiograma. Ver **Anexo 1** con la tabla de operacionalización de variables.

5.9 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se ejecutó mediante el software Stata/IC 16.1® (StataCorp LLC, College Station, EUA, 2019). Para el análisis univariado a las variables cualitativas se realizó el cálculo de las frecuencias absolutas y porcentuales, que fueron presentadas por medio de tablas de frecuencia. Para las variables de naturaleza cuantitativa se calcularon las medidas de tendencia central y se registraron la media y la desviación estándar para las variables paramétricas, y la

mediana y el rango Inter cuartil para las no paramétricas. La normalidad se probó por medio de la prueba de Shapiro Wilk.

Se estimó la prevalencia poblacional de coinfecciones y de dengue de curso no usual con sus respectivos intervalos de confianza al 95% tomando en cuenta el número de casos sobre el total de la población estudiada.

Se ejecutó un análisis bivariado en búsqueda de asociaciones de las variables independientes con variables dependientes coinfección y curso no usual. En el caso de la asociación con las variables cuantitativas independientes, inicialmente se probó normalidad y homocedasticidad, y posteriormente se evaluaron las asociaciones con la prueba t de Student para muestras independientes o U de Mann Whitney dependiendo de su distribución. Para las variables cualitativas independientes, se utilizó la prueba de Chi cuadrado de independencia dado el caso de que la variable fuese politómica o dicotómica con una frecuencia esperada > 5 , mientras que para las variables dicotómicas con una frecuencia esperada ≤ 5 se utilizó la prueba de Fisher. Se consideró una significancia estadística con un valor $p < 0,05$.

6. Consideraciones Éticas

El presente proyecto de investigación se desarrolló según las normas internacionales vigentes que buscan proteger a los participantes humanos en investigación médica y garantizar el cumplimiento de las disposiciones legales. De esta manera, esta investigación acogió las versiones actualizadas de la declaración de Helsinki, el informe Belmont (1978), las pautas del Consejo para las Organizaciones de Ciencias Médicas (CIOMS) y el código de Nuremberg. Según la resolución 8430 de 1993, estipulada por el Ministerio de Salud de Colombia, el presente proyecto es de riesgo mínimo dado a que se registraron datos retrospectivos obtenidos a partir de la información recolectada de historias clínicas y resultados de paraclínicos. No se realizó ningún tipo de intervención que implicara algún riesgo adicional a los participantes. Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Bioética Hospitalaria de la Clínica Materno Infantil San Luis en su sesión del 22 de marzo de 2023 y del Comité de Ética en Investigación Científica, CEINCI, de la Universidad Industrial de Santander con fecha de 18 de noviembre de 2022.

7. Conflicto de Interés

Se declara que no existe ningún conflicto de interés económico entre los investigadores, los participantes, e institución donde se llevó a cabo la investigación que pudieran comprometer la validez de la investigación o la publicación de los resultados.

8. Resultados

8.1 Características de los Pacientes

Se incluyeron un total de 180 pacientes, de los cuales el 51.11% (n=92) fueron de sexo femenino, tuvieron una media de edad de 7.53 ± 4.54 años, en su mayoría afiliados al régimen contributivo (76.11%, n= 137) y residentes en zonas urbanas (92.78%, n =167). Las enfermedades infecciosas fueron el antecedente médico más frecuente (6.67%, n =12) y en su mayoría los pacientes presentaron esquema de vacunación completa (98.33%, n =177) (**tabla 3**).

Tabla 3.

Características sociodemográficas y antecedentes médicos de la población de estudio

| Variable | N =180 | % (IC 95%) |
|--|-----------------|--------------------|
| <i>Características sociodemográficas</i> | | |
| Sexo | | |
| Masculino | 88 | 48.89 (41.6 - 56) |
| Femenino | 92 | 51.11 (43.8-58.4) |
| Edad, años \pm DE | 7.53 ± 4.54 | - |
| Régimen de seguridad social | | |
| Subsidiado | 37 | 20.56 (15.2-27.1) |
| Contributivo | 137 | 76.11 (69.27-81.8) |
| Especial | 5 | 2.78 (1.15-6.55) |
| Particular | 1 | 0.56 (0.07-3.9) |
| Zona de residencia | | |
| Rural | 13 | 7.22 (4.22-12.09) |

| | | |
|------------------------------------|-----|---------------------|
| Urbana | 167 | 92.78 (87.9-95.78) |
| <i>Antecedentes médicos</i> | | |
| Enfermedades infecciosas | 12 | 6.67 (3.80-11.42) |
| Enfermedad pulmonar crónica | 0 | - |
| Enfermedades metabólicas | 0 | - |
| Bajo peso al nacer | 1 | 0.56 (0.07-3.90) |
| Prematurez | 4 | 2.22 (0.08-5.82) |
| Esquema de vacunación | | |
| Completa | 177 | 98.33 (94.9 -99.46) |
| Incompleta | 3 | 1.67 (0.05-5.09) |

DE: desviación estándar

A nivel clínico, el 93.89% (n=169) pacientes presentaron dengue con signos de alarma y el 53.89% (n=97) consultaron en la fase febril de la enfermedad. Dentro de las manifestaciones clínicas que más frecuentemente se reportaron se encuentran: dolor abdominal intenso (55.56%, n=100), seguido de cefalea (39.44%, n=71), exantema (38.33, n= 69) e intolerancia a la vía oral (37.22%, n =67). El 91.67% (n=165) presentó trombocitopenia < 100000 mm³ y el 76.67% (n=138) presentó leucopenia < 4000 mm³ (**tabla 4**).

Adicionalmente, dentro de los hallazgos de laboratorio se observó un hematocrito promedio de 39.92 ± 4.54, una mediana de conteo plaquetario de 86000 (RIQ 61700-104500), una mediana de leucocitos de 3845 mm³ (RIQ 2685 -5200). En las pruebas de función hepática se observó una mediana de valores de AST de 138.4 (RIQ 77.2-235.5). El resto de los hallazgos de laboratorio se describen en la tabla 4 y en la figura 2 se describen los hallazgos imagenológicos de los pacientes.

Tabla 4.*Características clínicas y paraclínicas de la población de estudio*

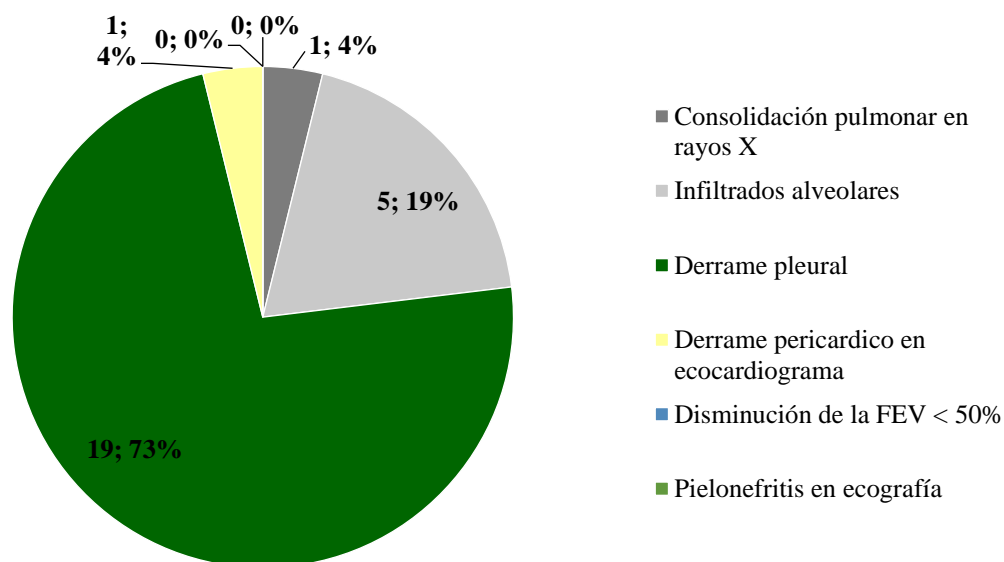
| Variable | N = 180 | % (IC 95%) |
|--|----------------|---------------------|
| <i>Características clínicas</i> | | |
| Clasificación del dengue | | |
| Sin signos de alarma | 2 | 1.11 (0.27-4.39) |
| Con signos de alarma | 169 | 93.89 (89.25-96.6) |
| Dengue grave | 9 | 5 (2.6-9.38) |
| Días con fiebre, (RIQ) | 5 (4-5) | - |
| Fase de la enfermedad en la que consultó | | |
| Febril | 97 | 53.89 (46.5-61.10) |
| Crítica | 82 | 45.56 (38.35-52.94) |
| Convalecencia | 1 | 0.56 (0.07-3.9) |
| Manifestaciones clínicas | | |
| Cefalea | 71 | 39.44 (32.5-46.83) |
| Dolor retroocular | 10 | 5.56 (2.99-10.07) |
| Artralgias | 9 | 5 (2.60-9.38) |
| Mialgias | 66 | 36.67 (29.88-44.01) |
| Exantema | 69 | 38.33 (31.45-45.70) |
| Postración | 21 | 11.67 (7.69-17.29) |
| Dolor abdominal intenso | 100 | 55.56 (48.16-62.71) |
| Intolerancia a la vía oral | 67 | 37.22 (30.41-44.58) |
| Diarrea | 46 | 25.56 (19.66-32.49) |
| Somnolencia/Irritabilidad | 7 | 3.89 (1.85-7.98) |
| Hipotensión postural | 3 | 1.67 (0.05-5.09) |
| Hepatomegalia dolorosa | 36 | 20 (14.74-26.55) |
| Disminución de la diuresis | 25 | 13.89 (9.52-19.81) |

| Variable | N = 180 | % (IC 95%) |
|---|-----------------------|---------------------|
| Hipotermia | 1 | 0.56 (0.07-3.9) |
| Hemorragia de mucosas | 31 | 17.22 (12.34-23.51) |
| Ascitis | 28 | 15.56 (10.92-21.67) |
| Edema | 18 | 10 (6.36-15.37) |
| Derrame pleural | 26 | 14.44 (9.98-20.43) |
| Leucopenia <4000 mm ³ | 138 | 76.67 (69.86-82.32) |
| Hemoconcentración (hto >20%) | 10 | 5.56 (2.99-10.07) |
| Trombocitopenia < 100.000 mm ³ | 165 | 91.67 (86.57-94.93) |
| Complicaciones graves | | |
| Choque | 5 | 2.78 (1.15-6.55) |
| Falla hepática | 6 | 3.33 (1.49-7.27) |
| Injuria renal aguda | 3 | 1.67 (0.05-5.09) |
| Falla cardiaca aguda | 1 | 0.56 (0.07-3.9) |
| Hemorragias severas | 2 | 1.11 (0.02-4.38) |
| Encefalopatía | 2 | 1.11 (0.02-4.38) |
| Hallazgos de laboratorio | | |
| Hto, %, ± DE | 39.92 ± 4.54 | - |
| Plaquetas, mm ³ , (RIQ) | 86000 (61700- 104500) | - |
| Leucocitos, mm ³ (RIQ) | 3845 (2685- 5200) | - |
| ALT, U/L (RIQ) | 80.8 (40.5- 155.4) | - |
| AST, U/L (RIQ) | 138.4 (77.2- 232.5) | - |
| PCR, mg/dl, ± DE | 4.71 ± 1088 | - |
| Procalcitonina, ng/L ± DE | 2.3 ± 2.48 | - |
| PT, segundos (RIQ) | 13.9 (12.3-15.3) | - |
| PTT, segundos (RIQ) | 39.6 (32.7-46.6) | - |
| BUN, mg/dL (RIQ) | 7.85 (5.2-11.5) | - |

| Variable | N = 180 | % (IC 95%) |
|---|-------------------|-------------------|
| Creatinina, mg/dL (RIQ) | 0.415 (0.33-0.56) | - |
| Desenlaces clínicos | | |
| Días de estancia hospitalaria (RIQ) | 3 (3-4) | - |
| estancia hospitalaria prolongada (> 9 días) | 3 | 1.67 (0.05-5.09) |
| Ingreso a UCI | 13 | 7.22 (4.22-12.09) |
| Muerte | 2 | 1.11 (0.02-4.38) |

RIQ= Rango intercuartil, ALT: aspartato alanino transferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, BUN: nitrógeno ureico, DE: desviación estándar, dL: decilitros, hto: hematocrito, L: litros, mcgr: microgramos, mg: miligramos, mm³: milímetros cúbicos, ng: nanogramos, PCR: proteína C reactiva PT: Tiempo de protrombina, PTT: tiempo de tromboplastina, RIQ: Rango intercuartil, UCI: unidad de cuidados intensivos, U: unidades internacionales

Figura 2. Hallazgos imagenológicos de los pacientes



19 pacientes (10.55%) presentaron complicaciones graves, de las cuales la falla hepática fue la más frecuente (3.33%, n =6), seguida del choque (2.78%, n=5). La mediana de días de

estancia hospitalaria fue de 3 días (RIQ 3-4), 3 pacientes (1.67%) presentaron estancia hospitalaria prolongada, 13 (7.22%) ingresaron a UCI y 2 (1.11%) murieron (**tabla 4**).

Con referencia a los pacientes que presentaron curso clínico no usual (CNU), se estimó una prevalencia de 11.11% (n=20) (IC95% 7.25-16.65). En su mayoría el tipo de CNU fue caracterizado por hemorragia temprana (47.83%, n=11), seguido de fuga capilar temprana (21.74%, n=5). Así mismo, la prevalencia de coinfección fue del 8.33% (n =15) (IC95%5.06-12.42). Las coinfecciones fueron secundarias principalmente a infecciones en piel (23.53%, n= 4). A un solo participante se le realizó hemocultivo, cuyo resultado fue positivo y a 3 pacientes se les realizó urocultivo, todos con resultados positivos. Ningún paciente tuvo toma de coprocultivo (**tabla 5**).

Tabla 5.

Características de los pacientes con Curso clínico no usual y coinfección

| Variable | N = 180 | % (IC 95%) |
|--|---------|---------------------|
| <i>CNU</i> | 20 | 11.11 (7.25-16.65) |
| Tipo de CNU | | |
| Fiebre > 7 días | 3 | 13.04 (7.8-18) |
| Fuga capilar temprana | 5 | 21.74 (12.1-31.9) |
| Hemorragia temprana | 11 | 47.83 (38-67.7) |
| Fiebre > 7 días + Hemorragia temprana | 1 | 4.35 (2.29-6.40) |
| Fase de la enfermedad en la que se presentó el CNU | | |
| Febril | 17 | 70.83 (61.92-79.75) |
| Crítica | 3 | 12.50 (5.35-19.65) |
| Convalecencia | 0 | - |
| <i>Coinfección</i> | 15 | 8.33 (5.06-12.42) |

| Variable | N = 180 | % (IC 95%) |
|--|---------|----------------------|
| Fase de la enfermedad en la que se presentó la coinfección | | |
| Febril | 8 | 53.33 (31.38-71.28) |
| Crítica | 4 | 26.67 (10.58-42.76) |
| Convalecencia | 3 | 20(4.37-35.63) |
| Foco infeccioso | | |
| No determinado | 0 | - |
| IVU | 2 | 11.76 (0.06 – 26.06) |
| Pulmonar | 2 | 11.76 (0.06 – 26.06) |
| Gastrointestinal | 1 | 5.88 (1.33 -11.99) |
| Sinusitis | 2 | 11.76 (0.06 – 26.06) |
| OMA | 1 | 5.88 (1.33 -11.99) |
| Piel | 4 | 23.53 (8.62-44.61) |
| Vaginal | 1 | 5.88 (1.33 -11.99) |
| CRUP | 1 | 5.88(1.33 -11.99) |
| IVU + Piel | 1 | 5.88 (1.33 -11.99) |
| Cultivos | | |
| Hemocultivo positivo | 1 | 0.56 (0.07-3.9) |
| Urocultivo positivo | 3 | 1.67 (0.05-5.09) |

CNU: Curso no usual, IVU: infección de vías urinarias, OMA: otitis media aguda

8.2 Análisis Bivariado de los Pacientes con CNU

El análisis bivariado se describe detalladamente en la tabla 6. El 65% (n =13) de los pacientes con CNU fueron de sexo masculino, sin diferencias significativas y la edad media de los pacientes sin CNU fue significativamente menor (5.95 ± 3.91 vs 7.72 ± 4.58 , $p < 0.001$). La proporción de pacientes con antecedente de enfermedades infecciosas fue significativamente mayor en pacientes con CNU, con una proporción de 25% (n=5) vs 4.38 % (n=7), $p < 0.001$, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el antecedente de prematurez entre los grupos ($p = 0.371$).

Clínicamente, según la clasificación del dengue, los pacientes sin CNU presentaron una mayor proporción de dengue con signos de alarma en comparación con los pacientes con CNU (96.25 % vs 75%), esta diferencia fue significativa ($p < 0.001$). Por el contrario, el número de días con fiebre fue significativamente mayor en los pacientes con CNU (7.2 ± 5.94 vs 4.71 ± 1.20 , $p < 0.001$) y la proporción de pacientes que consultaron en fase febril, fue significativamente mayor en los pacientes con CNU (80% vs 50.63%, $P < 0.001$).

Igualmente, hubo diferencias significativas en los pacientes con manifestaciones clínicas de ascitis, derrame pleural, edemas, intolerancia a la vía oral, irritabilidad / somnolencia, disminución de la diuresis y hemorragia de mucosas. La proporción de pacientes con complicaciones graves también fue significativamente mayor en pacientes con CNU, excepto por la proporción de pacientes que presentaron encefalopatía (**tabla 6**). De los pacientes con CNU un 25% (n=5), presentaron coinfección, siendo significativamente mayor al compararlo con los pacientes sin CNU.

Referentes a los hallazgos de laboratorio, la media de hematocrito fue significativamente más alta en pacientes sin CNU (40.19 ± 4.27 vs 37.81 ± 6.04 , $p = 0.0267$). Por el contrario, el promedio de transaminasas y el PTT fue significativamente mayor en pacientes con CNU. Al comparar los hallazgos radiológicos, la proporción de pacientes con derrame pleural (25%) y con consolidación pulmonar (5%) también fue significativamente mayor en los pacientes con CNU con un valor p de 0.005 y 0.026, respectivamente. Finalmente, los pacientes con CNU tienen peores desenlaces clínicos que los pacientes sin CNU, con diferencias significativas en la proporción de pacientes con estancia hospitalaria prolongada, ingreso a UCI y muerte (**tabla 6**).

Tabla 6.

Análisis bivariado de los pacientes con Curso no usual del dengue

| Variable | NO N=160 (%) | SI N=20 (%) | Valor p |
|---|-----------------|-----------------|------------------|
| <i>Características sociodemográficas</i> | | | |
| Sexo Masculino | 7 (46.88) | 13 (65) | 0.126 |
| Edad, años \pm DE | 5.95 ± 3.91 | 7.72 ± 4.58 | <0.001 |
| <i>Antecedentes médicos</i> | | | |
| Enfermedades infecciosas | 7 (4.38) | 5 (25) | 0.005 |
| Prematurez | 3 (1.88) | 1 (5) | 0.371 |
| <i>Características clínicas</i> | | | |
| Clasificación del dengue | | | |
| Sin signos de alarma | 2 (1.25) | 0 | |
| Con signos de alarma | 154 (96.25) | 15 (75) | <0.001 |
| Dengue grave | 4 (2.5) | 5 (25) | |
| Días con fiebre \pm DE | 4.71 ± 1.20 | 7.2 ± 5.94 | <0.001 |

| Variable | NO N=160 (%) | SI N=20 (%) | Valor p |
|--|-----------------|----------------|------------------|
| Fase de la enfermedad en la que consultó | | | |
| Febril | 81 (50.63) | 16 (80) | |
| Crítica | 79 (49.38) | 3 (15) | <0.001 |
| Convalecencia | 0 | 1 (5) | |
| Manifestaciones clínicas | | | |
| Dolor abdominal intenso | 89 (55.63) | 11 (55) | 0.958 |
| Ascitis | 21 (13.13) | 7 (35) | 0.011 |
| Derrame pleural | 19 (11.88) | 7 (35) | 0.006 |
| Intolerancia a la vía oral | 55 (34.38) | 12 (60) | 0.025 |
| Irritabilidad/somnolencia | 4 (2.5) | 3 (15) | 0.006 |
| Hipotensión postural | 3 (1.88) | 0 | 0.537 |
| Hepatoesplenomegalia | 29 (18.13) | 7 (35) | 0.138 |
| Edemas | 12 (7.5) | 6 (30) | 0.005 |
| Disminución de la diuresis | 18 (11.25) | 7 (35) | 0.004 |
| Hemorragia en mucosas | 19 (11.88) | 12 (60) | <0.001 |
| Hemoconcentración >20% | 8 (5) | 2 (10) | 0.357 |
| Trombocitopenia <100000 mm ³ | 148 (92.5) | 17 (85) | 0.253 |
| Leucopenia | 127 (79.37) | 11 (55) | 0.003 |
| Complicaciones graves | | | |
| Choque | 1 (0.63) | 4 (20) | <0.001 |
| Falla hepática | 2 (1.25) | 4 (20) | <0.001 |
| Injuria renal aguda | 0 | 3 (15) | <0.001 |
| Falla cardiaca aguda | 0 | 1 (5) | 0.005 |
| Hemorragias severas | 0 | 2 (10) | <0.001 |
| Encefalopatía | 1 (0.63) | 1 (5) | 0.078 |

| Variable | NO | SI | Valor p |
|--|----------------|-----------------|------------------|
| | N=160 (%) | N=20 (%) | |
| Coinfección | 10 (6.25) | 5 (25) | 0.004 |
| <i>Hallazgos de laboratorio</i> | | | |
| Hto, %, ± DE | 40.19± 4.27 | 37.81 ±6.04 | 0.0267 |
| Plaquetas, mm ³ , ± DE | 89761 ± 72947 | 105511± 78483 | 0.3679 |
| Leucocitos, mm ³ ± DE | 4270 ± 247 | 53035 ± 2638 | 0.0814 |
| ALT, U/L, ± DE | 133.71± 155.9 | 230.61 ± 272.88 | 0.0282 |
| AST, U/L ± DE | 196.5 ± 193.53 | 367.26 ± 269358 | 0.011 |
| PCR, mgr/dl, ± DE | 3.65 ± 11.11 | 9.6 ± 9.09 | 0.2758 |
| PT, segundos ± DE | 14.55 ± 5.83 | 16.51 ± 4.58 | 0.4 |
| PTT, segundos ± DE | 37 ± 12.76 | 50.28 ± 19.28 | 0.0367 |
| BUN, mg/dL ± DE | 9.60 ± 8.69 | 14.4 ± 17.30 | 0.2896 |
| Creatinina, mg/dL ± DE | 0.47 ± 0.18 | 0.71 ± 0.98 | 0.2215 |
| <i>Hallazgos radiológicos</i> | | | |
| Consolidación pulmonar en rayos X | 0 | 1(5) | 0.005 |
| Derrame pleural | 14 (8.75) | 5 (25) | 0.026 |
| <i>Desenlaces clínicos</i> | | | |
| Estancia hospitalaria prolongada (>9 días) | 1 (0.63) | 2 (10) | 0.002 |
| Ingreso a UCI | 8 (5) | 5 (25) | 0.001 |
| Muerte | 0 | 2 (10) | <0.001 |

ALT: aspartato alanino transferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, BUN: nitrógeno ureico, DE: desviación estándar, dL: decilitros, hto: hematocrito, IVU: infección de vías urinarias, L: litros, mcgr: microgramos, mg: miligramos, mm³: milímetros cúbicos, ng: nanogramos, OMA: otitis media aguda, PCR: proteína C reactiva PT: Tiempo de protrombina, PTT: tiempo de tromboplastina, RIQ: Rango intercuartil, UCI: unidad de cuidados intensivos, U: unidades internacionales

8.3 Análisis Bivariado de los pacientes con coinfección

La **Tabla 7** describe el análisis bivariado de los pacientes que presentaron coinfección. El 26.67% (n =4) de los pacientes con coinfección fueron de sexo masculino, sin diferencias significativas con los pacientes sin coinfección. La edad mediana de los pacientes fue significativamente menor ($p < 0.001$) en los pacientes con coinfección. Referente a los antecedentes, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin coinfección. Clínicamente, según la clasificación del dengue, la proporción de pacientes con dengue grave fue mayor en los pacientes con coinfección ($p=0.019$). Por otro lado, la proporción de pacientes que consultaron en fase febril fue significativamente mayor en los pacientes sin coinfección ($p=0.003$)

Así mismo, hubo diferencias significativas en los pacientes con manifestaciones clínicas de irritabilidad/somnolencia, edemas, hipotensión postural y leucopenia. La proporción de pacientes con complicaciones graves de lesión renal aguda y encefalopatía fue significativamente mayor en los pacientes con coinfección ($p < 0.001$) (**tabla 7**).

Referentes a los hallazgos de laboratorio, hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin coinfección en todos los paraclínicos evaluados. Al comparar los hallazgos radiológicos, la proporción de pacientes con derrame pleural fue mayor en los pacientes con coinfección ($p = 0.016$). Finalmente, los pacientes con coinfección tienen peores desenlaces clínicos con diferencias significativas en la proporción de pacientes con estancia hospitalaria prolongada e ingresos UCI (**tabla 7**).

Tabla 7.*Análisis bivariado de los pacientes con coinfección*

| Variable | NO N= 165 (%) | SI N= 15 (%) | Valor p |
|--|------------------|-----------------|------------------|
| <i>Características sociodemográficas</i> | | | |
| Sexo Masculino | 84 (50.90) | 4 (26.67) | 0.126 |
| Edad, años (RIQ) | 7 (5-7.9) | 2 (0-4.5) | <0.001 |
| <i>Antecedentes médicos</i> | | | |
| Enfermedades infecciosas | 10 (7.73) | 2 (16.66) | 0.588 |
| Prematurez | 3 (1.81) | 1 (6.67) | 0.761 |
| <i>Características clínicas</i> | | | |
| Clasificación del dengue | | | |
| Sin signos de alarma | 2 (1.21) | 0 | |
| Con signos de alarma | 157 (95.15) | 12(80) | 0.019 |
| Dengue grave | 6 (3.63) | 3 (20) | |
| Días con fiebre (RIQ) | 5 (4-5) | 5 (5-6.5) | 0.110 |
| Fase de la enfermedad en la que consultó | | | |
| Febril | 90 (54.54) | 7 (46.66) | |
| Crítica | 75 (45.46) | 7 (46.66) | 0.003 |
| Convalecencia | 0 | 1 (6.67) | |
| Manifestaciones clínicas | | | |
| Dolor abdominal intenso | 93 (56.36) | 7 (46.66) | 0.6511 |
| Ascitis | 23 (13.94) | 5 (33.33) | 0.1069 |
| Derrame pleural | 20 (12.12) | 6 (40) | 0.010 |
| Intolerancia a la vía oral | 61 (36.97) | 6 (40) | 1 |
| Irritabilidad/somnolencia | 3 (1.81) | 4 (26.67) | <0.001 |
| Hipotensión postural | 3 (1.81) | 4 (26.67) | <0.001 |

| Variable | NO | SI | Valor p |
|---|-------------|------------|------------------|
| | N= 165 (%) | N= 15 (%) | |
| Disminución de la diuresis | 22 (13.33) | 3 (20) | 0.745 |
| Hemorragia en mucosas | 27 (16.36) | 4 (26.67) | 0.5126 |
| Hepatoesplenomegalia | 31 (18.78) | 5 (33.33) | 0.3119 |
| Edemas | 12 (7.27) | 6 (40) | <0.001 |
| Hemoconcentración >20% | 10 (6.06) | 0 | 0.6947 |
| Trombocitopenia <100000 mm ³ | 151 (91.51) | 14 (93.33) | 1 |
| Leucopenia | 132 (80) | 6 (40) | 0.001 |
| Complicaciones graves | | | |
| Choque | 3 (1.81) | 2 (13.33) | 0.075 |
| Falla hepática | 4 (2.42) | 2 (13.33) | 0.133 |
| Injuria renal aguda | 1 (0.60) | 2 (13.33) | <0.001 |
| Falla cardiaca aguda | 0 | 1 (6.67) | 0.131 |
| Hemorragias severas | 1 (0.60) | 1 (6.67) | 0.391 |
| Encefalopatía | 0 | 2 (13.33) | <0.001 |
| Foco infeccioso | | | |
| No determinado | 1 (0.60) | 0 | |
| IVU | 0 | 2 (13.33) | |
| Pulmonar | 0 | 2 (13.33) | |
| Gastrointestinal | 0 | 1 (6.67) | |
| Sinusitis | 1 (0.60) | 2 (13.33) | |
| OMA | 0 | 1 (6.67) | 0.3058 |
| Piel | 0 | 4 (26.67) | |
| Vaginal | 0 | 1 (6.67) | |
| CRUP | 0 | 1 (6.67) | |
| IVU + Piel | 0 | 1 (6.67) | |

| Variable | NO | SI | Valor p |
|--|------------------|------------------|---------|
| | N= 165 (%) | N= 15 (%) | |
| Hemocultivo positivo | 0 | 1 (6.67) | 1 |
| Urocultivo positivo | 0 | 3 (20) | 0.819 |
| Hallazgos de laboratorio | | | |
| Hto, %, ± DE | 40.37 ± 4.22 | 35± 5.16 | <0.001 |
| | 86000 | 91700 | |
| Plaquetas, mm3, (RIQ) | (63800-104000) | (49000-215000) | <0.001 |
| | | 6670 | |
| Leucocitos, mm3 (RIQ) | 3640 (2570-5030) | (4300-8460) | <0.001 |
| | | 225.8 | |
| AST, U/L, (RIQ) | 126.9 (77.2-218) | (156.2-696.5) | <0.001 |
| | | 108.4 | |
| ALT, U/L (RIQ) | 72.8 (40-146.9) | (86.67-524.8) | <0.001 |
| PCR, mgr/dl, (RIQ) | 0 (0-0) | 6 (3-24) | 0.002 |
| PT, segundos (RIQ) | 13.6 (12.3-14.7) | 14.1 (13.9-15.5) | <0.001 |
| | | 47.48 | |
| PTT, segundos (RIQ) | 39.8 (32.7-46.6) | (38.1-43.2) | <0.001 |
| BUN, mg/dL (RIQ) | 7.9 (5.3-10.65) | 7.2 (5.65-12.4) | <0.001 |
| Creatinina, mg/dL ± DE | 0.46 (0.38-0.56) | 0.28 (0.22-0.41) | <0.001 |
| Hallazgos radiológicos | | | |
| Consolidación pulmonar en rayos X | 0 | 1 (6.67) | 0.131 |
| Derrame pleural | 20 (12.12) | 6 (40) | 0.016 |
| Desenlaces clínicos | | | |
| Estancia hospitalaria prolongada (>9 días) | 0 | 3 (20) | <0.001 |
| Ingreso a UCI | 9 (5.45) | 4 (26.67) | 0.011 |
| Muerte | 1 (0.60) | 1 (6.67) | 0.391 |

9. Discusión

En nuestro estudio, se incluyeron 180 pacientes, con una ligera mayoría de sexo femenino (51.11%) y una edad promedio de 7.53 años. Este perfil demográfico sugiere que el dengue afecta por igual a ambos géneros en la infancia y resalta la importancia de enfocar las medidas preventivas y de tratamiento en este grupo de edad. La mayoría de los pacientes estaban afiliados al régimen contributivo (76.11%) y residían en zonas urbanas (92.78%), lo que indica que el dengue es un problema relevante en áreas urbanizadas y podría estar relacionado con factores urbanos como la densidad de población y la presencia de criaderos de mosquitos. Además, el hecho de que las enfermedades infecciosas fueran el antecedente médico más frecuente (6.67%) y que la mayoría de los pacientes tuvieran un esquema de vacunación completo (98.33%) resalta la importancia de la vacunación y el control de enfermedades infecciosas en la prevención del dengue.

Este estudio sobre el dengue en pacientes pediátricos revela una prevalencia notable de signos de alarma, subrayando la severidad potencial de esta enfermedad en niños. Un hallazgo crítico es la influencia de las coinfecciones en el curso clínico no usual del dengue, manifestándose en una gama de presentaciones clínicas, desde síntomas atípicos hasta complicaciones severas. La mayor proporción de pacientes que presentaron dengue grave y complicaciones como lesión renal aguda y encefalopatía en el grupo con coinfección subraya la necesidad de un monitoreo cuidadoso y una gestión clínica proactiva. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar la posibilidad de coinfecciones en pacientes pediátricos con dengue, especialmente aquellos que muestran signos clínicos de irritabilidad/somnolencia, edemas, hipotensión postural y leucopenia, ya que estos indicadores podrían predecir un riesgo elevado de complicaciones graves.

Lo anterior se puede observar en trabajos que evidencian la coexistencia de infecciones de dengue y COVID-19 en Sudamérica, lo cual ha llevado a un incremento en las hospitalizaciones (69), y en hallazgos de la literatura internacional que reportan un número limitado de casos de dengue con coinfecciones que involucran otros patógenos. Dichas coinfecciones han estado vinculadas a cursos clínicos más complicados y peores resultados para los pacientes con dengue (70). Esto igualmente se identifica en múltiples reportes de caso que permiten identificar este tipo de situaciones donde la clínica y la severidad del dengue se ven deterioradas (71).

La variabilidad en la presentación clínica del dengue pediátrico es un fenómeno bien documentado, influenciado por factores regionales y genéticos, como se evidencia en los estudios de Feldstein y colaboradores (72). Los hallazgos de nuestro estudio sobre el dengue en pacientes pediátricos se alinean y a la vez contrastan con las conclusiones globales sobre los determinantes de la transmisión del dengue descritas en investigaciones recientes. En nuestro estudio, observamos una presencia significativa de coinfecciones y un curso clínico no usual en pacientes pediátricos con dengue, lo que sugiere la complejidad de la interacción entre factores biológicos y ambientales en la transmisión y manifestación de la enfermedad. Mientras que el análisis de Feldstein resalta la temperatura mínima y el tamaño de la población como factores clave en la transmisión del dengue, nuestros hallazgos sugieren que, en el contexto pediátrico, las coinfecciones pueden desempeñar un rol crítico en la progresión y severidad de la enfermedad. Esta diferencia podría deberse a la variabilidad en las respuestas inmunes de los niños y subraya la importancia de considerar aspectos específicos de la población en estudios epidemiológicos. Además, la falta de un efecto discernible de la riqueza y la conectividad en la transmisión del dengue, como se indica en el estudio global, plantea preguntas sobre el papel de los determinantes socioeconómicos en diferentes contextos geográficos y demográficos (72).

Existen publicaciones sobre clínica no usual en el dengue, en especial aquellas manifestaciones clínicas persistentes tras la recuperación de la fase aguda del dengue que revelan hallazgos significativos, especialmente en el contexto de la epidemia cubana de 2006. Los resultados de este estudio subrayan la asociación de los síntomas persistentes con factores inmunológicos y genéticos específicos, como la variante polimórfica HH y los altos títulos de IgG, además de las alteraciones en marcadores autoinmunes en un subconjunto de individuos sintomáticos. Estos hallazgos sugieren que las secuelas clínicas tras el dengue pueden tener una base autoinmune, potenciada por la presencia del polimorfismo del gen Fc γ RIIa. Esta evidencia apunta hacia la necesidad de una comprensión más profunda de la interacción entre la genética del huésped, la respuesta inmune y el desarrollo de síntomas persistentes, lo cual podría abrir nuevas vías para el tratamiento y manejo de pacientes después de la infección aguda por el virus del dengue, enfatizando la importancia de estrategias terapéuticas dirigidas a mitigar estos efectos a largo plazo (73).

Aunque las manifestaciones clínicas mayores de infecciones severas por DENV incluyen la fuga vascular, trombocitopenia y hemorragia, los mecanismos subyacentes aún no se comprenden completamente. La patogenia inmune desempeña un papel crucial, donde el aumento dependiente de anticuerpos de la eficiencia de la infección viral y la posible supresión de las respuestas antivirales mediadas por interferón tipo I, junto con la activación aberrante de células T y la sobreproducción de factores solubles, contribuyen al aumento de la permeabilidad vascular. Además, los autoanticuerpos inducidos por DENV contra células endoteliales, plaquetas y moléculas coagulantes conducen a su activación o disfunción anormal, posiblemente a través de la mimetización molecular entre proteínas DENV y proteínas del huésped. Lo anterior, permite identificar la diversidad de presentaciones clínicas del dengue (74).

Tanto nuestro estudio como las investigaciones sobre la coinfección DENV/ZIKV subrayan el impacto significativo de las coinfecciones en la modulación de la respuesta inmune en humanos, especialmente en áreas donde co-circulan el DENV y el ZIKV. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico más complejo y matizado para el dengue pediátrico en el contexto de coinfecciones.

La revisión de la literatura revela que la interacción entre los virus del dengue (DENV 1-4) y el virus del Zika (ZIKV) es clave para entender la dinámica de coinfecciones y sus efectos en pacientes pediátricos con dengue, según nuestros hallazgos. Estudios previos indican que la secuencia de infección por estos virus puede influir significativamente en la gravedad de las enfermedades subsiguientes, con la inmunidad a DENV potenciando la severidad de futuras infecciones por ciertos serotipos de DENV y ofreciendo protección contra otros, mientras que la inmunidad a DENV parece ser protectora contra futuras infecciones por Zika. Sin embargo, la infección secundaria por ZIKV ofrece inmunidad específica contra este virus, pero limitada protección cruzada contra DENV, sugiriendo un riesgo aumentado de enfermedad por dengue posterior. Este fenómeno podría ser fundamental para comprender las coinfecciones y las manifestaciones clínicas atípicas en nuestros pacientes pediátricos, apuntando hacia interacciones inmunológicas complejas entre DENV y ZIKV (75,76).

Los resultados de nuestro estudio sobre coinfecciones en pacientes pediátricos con dengue en un contexto de pandemia de COVID-19 ofrecen una perspectiva adicional sobre las complejidades de manejar infecciones virales concurrentes. El estudio filipino sobre coinfección de SARS-CoV-2 y dengue en niños demuestra que una proporción significativa de las infecciones por SARS-CoV-2 involucra coinfección con dengue (77). Curiosamente, la mayoría de los casos de coinfección presentaron síntomas más asociados con el dengue que con COVID-19, lo que

plantea desafíos en el diagnóstico y manejo clínico de estas coinfecciones. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la posibilidad de coinfecciones en pacientes pediátricos que presentan enfermedades febriles en regiones donde ambos virus son endémicos.

Además, la observación de que las tasas de COVID-19 severo y crítico fueron similares en los grupos con coinfección y monoinfección sugiere que la presencia del dengue no necesariamente exacerba la severidad de COVID-19 en niños (77). Este hallazgo es relevante para nuestro estudio, ya que subraya la necesidad de una vigilancia y un enfoque diagnóstico cuidadoso en regiones donde coexisten múltiples virus transmitidos por vectores y enfermedades respiratorias virales. La interacción entre estos virus y su impacto en la presentación clínica y la respuesta al tratamiento requiere una investigación más profunda, especialmente en lo que respecta a las implicaciones para las estrategias de vacunación contra COVID-19 y dengue.

Un estudio sobre el dengue en África (78) ofrece perspectivas relevantes que pueden compararse y contrastarse con los hallazgos de nuestra investigación sobre coinfecciones y curso clínico no usual en pacientes pediátricos con dengue. La publicación subraya la posible subestimación de la prevalencia del dengue en los países africanos. Esto resuena con nuestros hallazgos, donde las coinfecciones pueden haber contribuido a una presentación clínica más compleja y a un posible subdiagnóstico del dengue en pacientes pediátricos. Al igual que en África, donde el dengue a menudo se confunde con la malaria debido a presentaciones clínicas similares, en nuestro estudio, las coinfecciones podrían haber enmascarado o complicado el diagnóstico del dengue.

Tanto la situación del dengue en África (78) como nuestros hallazgos sobre coinfecciones en el dengue pediátrico destacan la necesidad de una mejor comprensión y diagnóstico de esta

enfermedad, teniendo en cuenta los factores genéticos, ambientales y socioeconómicos que pueden influir en su presentación y gravedad.

En la actualidad no está claro si el virus del dengue puede predisponer a una sobreinfección. Sin embargo, se han propuesto diversas hipótesis al respecto, como la inmunidad debilitada inducida por el virus del dengue, la neutropenia severa y la translocación microbiana observada durante la enfermedad. Además, el curso clínico de las infecciones duales puede empeorar por interacciones entre los patógenos, por el diagnóstico erróneo y retrasado debido a curso clínico no usual del dengue y por lo tanto, demora en el inicio de la terapia más adecuada (79).

Uno de los mecanismos propuestos para explicar estas coinfecciones sería la lesión de la barrera epitelial digestiva, posiblemente por daño endotelial o hemorragia intestinal, posibilitando que los patógenos allí encontrados ingresen a la circulación. En realidad, parece haber un predominio de microorganismos de la flora intestinal en tales casos (79).

Las coinfecciones pueden dificultar el diagnóstico de dengue o hacer sospechar que se trata de dengue con manifestaciones inusuales, retardando así el manejo precoz de la infección. La coinfección observada en otro estudio fue la mayor frecuencia de infección de piel y tejidos blandos, seguida de infecciones respiratorias. Las infecciones sobreagregadas se presentaron en pacientes con fiebre hemorrágica del dengue/choque después de la estabilización hemodinámica, la mayoría requirió manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos con procedimientos invasivos o reanimación; también, en pacientes que tuvieron estancias prolongadas por manifestaciones inusuales o complicaciones del dengue. La infección nosocomial más frecuente fue la neumonía seguida por la sepsis. Todos los pacientes con coinfecciones o infecciones sobreagregadas recibieron tratamiento adecuado con antibioticoterapia. En el primer informe que

menciona infecciones duales, se postula que las causas posibles en pacientes con dengue incluyen coincidencia de infecciones o predisposición por efectos inmunes del virus dengue (8).

Se ha descrito un efecto modulador de lipopolisacárido (LPS), la endotoxina gram negativa de la membrana externa, sobre la replicación del virus del dengue. Chen y col. observaron que cuando se añadió LPS a cultivos in vitro de monocitos y macrófagos humanos después de la infección por dengue, la replicación del virus del dengue aumentó y se prolongó. De igual manera, se ha demostrado que la infección simultánea de microorganismo potencia una respuesta inmune de tipo TH1 en el caso de coinfecciones por patógenos intracelulares, exacerbando las manifestaciones clínicas, la gravedad, las complicaciones e incluso la mortalidad por estas infecciones (80)

Una investigación retrospectiva de tres años sobre la fiebre del dengue en el sur de Pakistán (81) ofrece un marco de comparación valioso para nuestros hallazgos sobre coinfecciones y el curso clínico no usual en pacientes pediátricos con dengue. La alta incidencia de dengue en niños menores de 18 años en Pakistán, como se refleja en el estudio, es similar a lo observado en nuestra investigación. En nuestro estudio, también encontramos que la fiebre y el dolor abdominal eran presentaciones comunes, alineándose con los hallazgos de Pakistán donde la fiebre estaba presente en el 100% de los casos y el dolor abdominal en 35.5%. Sin embargo, en nuestra investigación, la presencia de coinfecciones introdujo variaciones en la presentación clínica, sugiriendo que factores como las condiciones socioeconómicas y la higiene pueden influir en la manifestación del dengue en diferentes regiones. En nuestro estudio la fase febril del dengue fue más comúnmente reportada en pacientes sin coinfección, lo que podría indicar diferencias en la presentación clínica o en la respuesta inmunológica entre los grupos con y sin coinfección. Además, las diferencias significativas en los hallazgos de laboratorio y radiológicos entre estos grupos proporcionan

evidencia objetiva de que las coinfecciones pueden alterar la patología y el curso clínico del dengue.

El estudio en Pakistán (81) reportó complicaciones como episodios de sangrado en el 31% de los niños, erupciones cutáneas en el 15%; coagulación intravascular diseminada en el 3% y efusión pleural en el 1%. Estas complicaciones son consistentes con las observadas en nuestro estudio, aunque la presencia de coinfecciones en nuestra población de estudio pudo haber contribuido a un aumento en la frecuencia y severidad de estas complicaciones. Interesantemente, ambos estudios reportaron resultados positivos en términos de supervivencia, lo que indica que, a pesar de las complicaciones, el dengue pediátrico puede ser manejado eficazmente con la atención adecuada. Para el caso de este proyecto, la asociación entre coinfecciones y desenlaces clínicos adversos, incluyendo una estancia hospitalaria prolongada y la necesidad de cuidados intensivos, resalta la carga que estas coinfecciones imponen tanto a los pacientes como a los sistemas de salud. Estos resultados enfatizan la importancia de estrategias de diagnóstico temprano y tratamientos integrados para pacientes con signos de coinfección.

La prevalencia del dengue en áreas con condiciones socioeconómicas limitadas, como se observa en el sur de Pakistán, resalta la importancia de abordar factores como la conciencia de salud pública, la higiene y las condiciones sanitarias en el manejo del dengue. En nuestro estudio, la coinfección y su impacto en el curso clínico del dengue también subrayan la necesidad de una mayor vigilancia y una mejor comprensión de las interacciones entre diferentes patógenos. Esto es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas, especialmente en regiones donde el dengue es endémico.

Otro elemento que debe ser tenido en cuenta en los análisis corresponde a la carga económica propia de la enfermedad. Un estudio sobre la carga económica del dengue (82) destaca

los costos significativos asociados con el tratamiento de esta enfermedad en países endémicos. En nuestra investigación, la presencia de coinfecciones en pacientes pediátricos con dengue podría implicar una carga económica adicional, ya que estas coinfecciones pueden complicar el tratamiento y prolongar la duración de la enfermedad. Este aspecto resalta la importancia de considerar las coinfecciones en la evaluación económica del dengue, particularmente en entornos con recursos limitados. Según el estudio, factores socioeconómicos como el nivel de ingresos y la educación influyen en la severidad del dengue. En nuestra investigación, observamos que el curso clínico del dengue puede variar significativamente debido a las coinfecciones. Esto sugiere que la educación sobre la prevención y el tratamiento temprano del dengue, especialmente en comunidades de bajos ingresos, podría ser crucial para reducir la severidad de la enfermedad y, por tanto, su impacto económico.

El estudio enfatiza que propagar el conocimiento sobre factores socioeconómicos y de salud puede prevenir el desarrollo de enfermedades graves a largo plazo. En nuestra investigación, esto podría traducirse en una mayor conciencia y educación promoviendo prácticas de prevención y un tratamiento temprano para minimizar las complicaciones graves y reducir los costos de tratamiento a largo plazo.

9.1 Limitaciones

Primero, la naturaleza retrospectiva de la investigación limita la capacidad para establecer relaciones causales entre las variables estudiadas. La dependencia de registros clínicos históricos puede introducir sesgos relacionados con la calidad y la integridad de los datos recopilados. A pesar de los esfuerzos por garantizar la precisión en la revisión de las historias clínicas, es posible

que la información incompleta o la variabilidad en la documentación clínica hayan afectado la precisión de los datos, especialmente en lo que respecta a la identificación de coinfecciones y el reconocimiento de cursos clínicos no usuales.

En segundo lugar, la selección de la muestra, aunque diseñada para ser representativa de los pacientes pediátricos atendidos por dengue en la clínica durante el periodo de estudio, podría no capturar la totalidad de la diversidad de presentaciones clínicas del dengue ni de las coinfecciones en una población más amplia o en otros contextos geográficos y temporales. Esta limitación afecta la generalización de los hallazgos a otros entornos donde las condiciones epidemiológicas, socioeconómicas y de salud pueden variar significativamente.

Tercero, aunque se han utilizado métodos estadísticos para analizar las asociaciones entre las variables de interés, la posibilidad de factores confusores no identificados o no medidos sigue presente. Especialmente en estudios observacionales, existe el riesgo de que variables no incluidas en el análisis puedan influir en los resultados, lo que requiere cautela al interpretar las asociaciones encontradas como indicativas de relaciones causales.

Finalmente, el estudio se centró en una única institución, lo que, si bien proporciona una visión detallada de las experiencias de los pacientes atendidos en este centro, limita la capacidad de extrapolar los resultados a otras poblaciones. La diversidad de prácticas clínicas, accesibilidad a los servicios de salud y patrones de circulación viral en diferentes regiones o instituciones podrían influir en la presentación y manejo del dengue, así como en la prevalencia y el impacto de las coinfecciones.

En conclusión, a pesar de que los hallazgos de este estudio aportan valiosa información sobre las coinfecciones y el curso clínico no usual en pacientes pediátricos con dengue, es fundamental considerar estas limitaciones al interpretar los resultados y al planificar

investigaciones futuras. Estudios adicionales, preferiblemente de diseño prospectivo y multicéntrico, serán necesarios para confirmar y expandir la comprensión de estas complejas interacciones en el contexto del dengue pediátrico.

10. Conclusiones

Este estudio sobre el dengue en pacientes pediátricos ha revelado hallazgos significativos, destacando la prevalencia de signos de alarma y la influencia de las coinfecciones en el curso clínico de la enfermedad.

La variabilidad en la presentación clínica del dengue pediátrico, influenciada por factores regionales, genéticos y ambientales, subraya la complejidad de esta enfermedad y su impacto en la población infantil.

Esta investigación demostró una prevalencia significativa tanto de coinfecciones como de un curso clínico no usual en pacientes pediátricos con dengue atendidos en la Clínica San Luis durante el periodo 2018-2020.

Esta observación resalta la importancia de la vigilancia y el diagnóstico precoz de condiciones concurrentes en el manejo del dengue pediátrico para mitigar la progresión a formas más graves de la enfermedad.

Encontramos que las coinfecciones en pacientes con dengue pueden llevar a presentaciones clínicas atípicas y posiblemente a un curso clínico más severo, relacionado con alteraciones en las respuestas inmunitarias. Esta observación es crucial para el diagnóstico y tratamiento del dengue en niños, especialmente en áreas donde co-circulan múltiples virus.

Se caracterizaron detalladamente las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con dengue, identificando patrones específicos asociados con la presencia de coinfecciones y un curso clínico no usual.

Este análisis provee una base sólida para el desarrollo de estrategias de prevención y manejo clínico adaptadas a las particularidades de esta población.

Además, los resultados de nuestro estudio resaltan la importancia de considerar las interacciones entre diferentes patógenos en el manejo del dengue pediátrico. La necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico más complejo y matizado para el dengue pediátrico en el contexto de coinfecciones se hace evidente. Este estudio contribuye a la comprensión del impacto de las coinfecciones en la severidad y el desenlace del dengue en pacientes pediátricos. Los hallazgos sugieren que una atención clínica meticulosa y un enfoque multidisciplinario son cruciales para el manejo de estos pacientes.

Futuras investigaciones deberían centrarse en elucidar los mecanismos subyacentes por los cuales las coinfecciones influyen la progresión del dengue y explorar estrategias óptimas para su manejo. El estudio identificó factores clínicos específicos relacionados con el aumento del riesgo de desarrollar coinfecciones y un curso clínico no usual en pacientes pediátricos con dengue. Estos hallazgos subrayan la necesidad de un enfoque clínico personalizado, considerando dichos factores para la toma de decisiones terapéuticas y el seguimiento de estos pacientes.

Finalmente, este estudio contribuye al entendimiento global del dengue en niños, proporcionando datos valiosos que podrían influir en futuras estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento. Es evidente que una mejor comprensión de las coinfecciones y sus impactos en la presentación y evolución del dengue es fundamental para mejorar los resultados clínicos en esta población vulnerable.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Fact Sheets. 2020 [cited 2021 Feb 13]. Dengue and severe dengue. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(8).
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(7446):504–7.
4. Kraemer MUG, Reiner RC, Brady OJ, Messina JP, Gilbert M, Pigott DM, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat Microbiol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Feb 13];4(5):854–63. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0376-y>
5. Thach TQ, Eisa HG, Hmeda A Ben, Faraj H, Thuan TM, Abdelrahman MM, et al. Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. Caimano MJ, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 Oct 5;15(10):e0009808. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009808>
6. Rodríguez J. Manifestaciones neurológicas del dengue. *Acta Neurológica Colomb*. 2008;24(1):S73-75.
7. Rodríguez J, Méndez A. Manifestaciones neurológicas del dengue hemorrágico en niños en el Hospital Universitario de Santander durante 1992 a 2006. Bucaramanga, Colombia. *Rev Médicas UIS*. 2008;21(3):9–18.

8. Méndez Á, González G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. *Biomedica* [Internet]. 2003;23(2):180–93. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1210>
9. Marín J, Vilcarromero S, Forshey BM, Celis-Salinas JC, Ramal-Asayag C, Morrison AC, et al. Compromiso gastrointestinal agudo en pacientes con dengue por serotipo 4. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2013;30(5):541–7. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000500012
10. Bicudo N, Bicudo E, Costa JD, Castro JALP, Barra GB. Co-infection of SARS-CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Mar 6];24(5):452–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866435/>
11. Miah A. Dengue outbreak during COVID-19 pandemic in Southeast Asian countries: overburdened the health care system. *Microbes Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 6];1(3):107–10. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact->
12. Díaz-Trujillo E, Batista-Cuenca M. Reflexión sobre la infección por dengue durante la pandemia de la COVID-19. *Rev Inf Científica* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Mar 6];99(4):307–9. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332020000400307
13. Epelboin L, Boullé C, Ouar-Epelboin S, Hanf M, Dussart P, Djossou F, et al. Discriminating Malaria from Dengue Fever in Endemic Areas: Clinical and Biological Criteria, Prognostic Score and Utility of the C-Reactive Protein: A Retrospective Matched-Pair Study in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 [cited 2021 Mar 6];7(9):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069477/>

14. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 6];48(3):445–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301099/>
15. Li L quan, Huang T, Wang Y qing, Wang Z ping, Liang Y, Huang T bi, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 6];92(6):577–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162702/>
16. Olive MM, Baldet T, Devillers J, Fite J, Paty MC, Paupy C, et al. The COVID-19 pandemic should not jeopardize dengue control. Dinglasan RR, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2021 Mar 6];14(9):1–7. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0008716>
17. Instituto Nacional de Salud (INS). INFORME DE EVENTO DENGUE, COLOMBIA, 2018 [Internet]. Bogotá D.C.; 2018. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DENGUE_2018.pdf
18. Instituto Nacional de Salud (INS). INFORME DE EVENTO DENGUE, COLOMBIA, 2019 [Internet]. Bogotá D.C.; 2019. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DENGUE_2019.pdf
19. Instituto Nacional de Salud (INS). INFORME DE EVENTO DENGUE, COLOMBIA, 2020 [Internet]. Bogotá D.C.; 2020. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DENGUE PE XIII 2020.pdf>
20. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis*

- Poverty [Internet]. 2021 Dec 9;10(1):123. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00908-2>
21. Kotepui M, Kotepui KU. Prevalence and laboratory analysis of malaria and dengue co-infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Dec 16;19(1):1148. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7488-4>
 22. Pires Neto R da J, Borges de Sá SL, Catunda Pinho S, Holanda Pucci F, Rodrigues Teófilo C, Dourado Evangelista P, et al. Dengue infection in children and adolescents: Clinical profile in a reference hospital in northeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Feb 13];46(6):765–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-1716-2013>
 23. Piedra Herrera BC, Acosta Piedra Y, Suárez Díaz T, Gómez Castellanos R, Díaz Albelo R, Piedra Herrera BC, et al. Miocarditis como forma de presentación de dengue: Informe de un caso. *CorSalud* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 27];12(4):458–62. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702020000400458&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
 24. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 Jul;21(7):1014–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920306010>
 25. El-Qushayri AE, Kamel AMA, Reda A, Ghozy S. Does dengue and COVID-19 co-infection have worse outcomes? A systematic review of current evidence. *Rev Med Virol* [Internet]. 2022 Feb 25; Available from: <https://doi.org/10.1002/rmv.2339>
 26. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Documento técnico para la implementación

- de intervenciones basado en escenarios operativos genéricos para el control del *Aedes aegypti* [Internet]. 1st ed. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2019 [cited 2021 Feb 13]. 1–49 p. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51654?locale-attribute=es>
27. Organización Mundial de la Salud (OMS). Organización Mundial de la Salud (OMS). [cited 2021 Feb 13]. Temas de salud - Dengue. Available from: <https://www.who.int/topics/dengue/es/>
 28. Wellekens K, Betrains A, De Munter P, Peetermans W. Dengue: current state one year before WHO 2010–2020 goals. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2020 Oct;1–9.
 29. Anders KL, Nguyet NM, Chau NVV, Hung NT, Thuy TT, Lien LB, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2011;84(1):127–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005500/>
 30. Rathore AP, Farouk FS, St. John AL. Risk factors and biomarkers of severe dengue. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Feb 13];43:1–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625720300407#:~:text=Risk factors for severe dengue,obesity%2C hypertension%2C and asthma.&text=Certain proteins and metabolites associated,prognostic biomarkers of severe dengue.>
 31. Khongphatthanayothin A, Lertsapcharoen P, Supachokchaiwattana P, La-orkhun V, Khumtonvong A, Boonlarptaveechoke C, et al. Myocardial depression in dengue hemorrhagic fever: Prevalence and clinical description. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2007;8(6):524–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906598/>
 32. Salgado DM, Panqueba CA, Vega MR, Garzón M, Castro D, Rodríguez JA. Mortalidad

- por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Infect Rev la Asoc Colomb Infectología* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Feb 14];12(1):21–7. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922008000100003
33. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomedica* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2021 Feb 14];26(1):61–70. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1395>
 34. Céspedes Lesczinsky M, Mendoza G, Díez M. Caso inusual de dengue. *Rev la Soc Bolív Pediatría*. 2012;51(1):15–8.
 35. Pavlicich V. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2016;87(2):143–56. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492016000200011
 36. Tamayo Escobar OE, García Olivera TM, Escobar Yéndez CNV, González Rubio CD, Castro Peraza CO. La reemergencia del dengue: un gran desafío para el sistema sanitario latinoamericano y caribeño en pleno siglo XXI. *MEDISAN Rev médica Santiago Cuba* [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Feb 14];23(2):308–24. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000200308
 37. Pérez-Gutiérrez N, Amador-León PA. Dengue: actualidades y estándares en el manejo clínico. Revisión de tema (Article in Press). *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Feb 14];1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.04.007>
 38. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). OPS/OMS. [cited 2021 Feb 14]. Dengue - Fases de la Enfermedad. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>
 39. Aldama Caballero A, Aldama Olmedo O, Rivelli Oddone V. Manifestaciones cutáneas del

- dengue. *Piel* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Feb 14];24(10):520–3. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-resumen-manifestaciones-cutaneas-del-dengue-S0213925109730345>
40. Baldi Mata G, Hernández Redondo S, Gómez López R. Actualización de la fiebre del Dengue. *Rev Médica Sinerg* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Feb 14];5(1):1–10. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7399386>
 41. Organización Mundial de la Salud (OPS), Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR). Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control [Internet]. 1st ed. Programa Regional de Dengue, Representación de Bolivia de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), editors. La Paz: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2009 [cited 2021 Feb 14]. 1–170 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44504/9789995479213_spa.pdf;jsessionid=5A74021DC1DDBDFF20FBADD7C20F3DED?sequence=1
 42. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Organización Panamericana de la Salud (OPS). AIEPI: Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia [Internet]. 2nd ed. Organización Panamericana de la Salud (OPS), editor. Bogotá D.C.: Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2016 [cited 2021 Feb 15]. 1–795 p. Available from: http://www2.udea.edu.co/webmaster/unidades_academicas/medicina/nacer/0813-aiiep-clinico-2016.pdf
 43. Aguilar-Urbina EW, Huamán-Rodríguez MR. Presentaciones atípicas de la infección por el virus del dengue: Una Revisión de la Literatura. *Rev Médica Trujillo* [Internet]. 2017

- Jul 24 [cited 2021 Feb 15];12(1):27–31. Available from: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1459>
44. Miranda Choque EA. Patogénesis del Dengue. *Horiz Med (Barcelona)* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Feb 15];13(3):51. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3716/371637130007.pdf>
45. Rothman AL. Immunity to dengue virus: A tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011 Aug 15 [cited 2021 Feb 15];11(8):532–43. Available from: www.nature.com/reviews/immunol
46. Ng DHL, Wong JGX, Thein TL, Leo YS, Lye DC. The significance of prolonged and saddleback fever in hospitalised adult dengue. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(12):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5147856/>
47. Karyanti MR, Uiterwaal CSPM, Hadinegoro SR, Jansen MAC, Heesterbeek JAPH, Hoes AW, et al. Clinical Course and Management of Dengue in Children Admitted to Hospital: A 5 Years Prospective Cohort Study in Jakarta, Indonesia. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020;38(12):E314–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30640199/>
48. Purkait R, Basu R. Prospective Study on Changing Clinical Spectrum of Dengue Infection in Pediatric Population in the 2016 Epidemic from a Tertiary Care Teaching Hospital in Eastern India. *IOSR J Dent Med Sci* [Internet]. 2017;16(8):52–7. Available from: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol16-issue8/Version-7/L1608075257.pdf>
49. Kumar V, Deorari V, Swaroop S, Biswas A. Panophthalmitis in a patient with dengue fever. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2019 Jun 3;12(6):e229588. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2019-229588>
50. Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, Screaton G, Wills B. Cardiovascular manifestations

- of the emerging dengue pandemic. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2014 Jun 8;11(6):335–45. Available from: www.nature.com/nrcardio
51. Adane T, Getawa S. Coagulation abnormalities in Dengue fever infection: A systematic review and meta-analysis. Donald C, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 Aug 18;15(8):e0009666. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009666>
 52. Nelwan EJ. Early Detection of Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever. *Acta Med Indones* [Internet]. 2018 Jul;50(3):183–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30333266>
 53. Nair VR, Unnikrishnan D, Satish B, Sahadulla MI. Acute Renal Failure in Dengue Fever in the Absence of Bleeding Manifestations or Shock. *Infect Dis Clin Pract* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Aug 27];13(3):142–3. Available from: https://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2005/05000/Acute_Renal_Failure_in_Dengue_Fever_in_the_Absence.11.aspx
 54. George R, Liam CK, Chua CT, Lam SK, Pang T, Geethan R, et al. Unusual clinical manifestations of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* [Internet]. 1988 Dec;19(4):585–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3238469>
 55. Hommel D, Talarmin A, Reynes JM, Hulin A. Acute Renal Failure Associated with Dengue Fever in French Guiana. *Nephron* [Internet]. 1999;83(2):183–183. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/45506>
 56. Trunfio M, Savoldi A, Viganò O, Monforte A d'Arminio. Bacterial coinfections in dengue virus disease: what we know and what is still obscure about an emerging concern. *Infection*. 2017;45(1):1–10.

57. Araújo SA, Moreira DR, Marcia J, Veloso R, Silva JO, Lucia V, et al. Case Report : Fatal Staphylococcal Infection following Classic Dengue Fever. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2010;83(3):679–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2929069/>
58. Tantawichien T. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adolescents and adults. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2012;32(1):22–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381442/>
59. Sharma Y, Arya V, Jain S, Kumar M, Deka L, Mathur A. Dengue and typhoid co-infection- study from a government hospital in North Delhi. *J Clin Diagnostic Res JCDR* [Internet]. 2014 Dec 5 [cited 2021 Feb 15];8(12):9–11. Available from: [/pmc/articles/PMC4316251/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316251/)
60. Núñez-Garbín A, Espinoza-Figueroa J, Sihuíncha-Maldonado M, Suarez-Ognio L. Coinfección por dengue y leptospirosis en una niña de la amazonía peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 15];32(1):179–82. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2015.v32n1/179-182/es>
61. See KC, Phua J, Yip HS, Yeo LL, Lim TK. Identification of Concurrent Bacterial Infection in Adult Patients with Dengue. *Am Soc Trop Med Hig*. 2013;89(4):804–10.
62. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M, Srinivasan S. Clinically Profiling Pediatric Patients with Dengue. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2016;8(3):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621562/>
63. Moreira J, Barros J, Lapouble O, Lacerda MVG, Felger I, Brasil P, et al. When fever is not malaria in Latin America: a systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2020 Dec 21;18(1):294. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01746-z>

64. Ministerio de la Protección Social, Organización Panamericana de la Salud (OPS). Anexo pediátrico. Guía clínica dengue. Convenio 637/09 OPS/OMS-MPS [Internet]. 1st ed. Ministerio de la Protección Social, Organización Panamericana de la Salud (OPS), editors. Bogotá D.C.: Ministerio de la Protección Social, Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2010. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Documents/Salud Pública/Ola invernal/Anexo Pediatrico Dengue.pdf>
65. Rojas Rosas LF, Ochoa García CL, Manotas C. Infección del Tracto Urinario. In: Lecompte Beltrán N, Londoño Velásquez LJ, editors. Programa de Educación Continua en Pediatría: precop [Internet]. 1st ed. Bogotá D.C.: DISTRIBUNA Editorial; 2020. p. 4–11. Available from: https://issuu.com/precopscp/docs/precop_vol._19_no.1_-_21-iv-2020
66. World Health Organization (WHO). Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities • EVIDENCE SUMMARIES • [Internet]. 1st ed. World Health Organization (WHO), editor. Geneva: World Health Organization (WHO); 2014 [cited 2021 Feb 15]. 1–34 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137319/9789241507813_eng.pdf;jsessionid=758C48DA67A8D1979F3488E253D9145B?sequence=1
67. Goodman D, Crocker ME, Pervaiz F, McCollum ED, Steenland K, Simkovich SM, et al. Challenges in the diagnosis of paediatric pneumonia in intervention field trials: recommendations from a pneumonia field trial working group. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Feb 15];7(12):1068–83. Available from: [/pmc/articles/PMC7164819/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34819191/)
68. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo JA, García García ML, Korta Murua J, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la

- comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2021 Feb 15];76(3):162.e1-162.e18. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-etiology-diagnostico-neumonia-adquirida-comunidad-articulo-S1695403311004875>
69. Fonseca SNS. Changing epidemiology of dengue fever in children in South America. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2023 Apr;35(2):147–54. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MOP.0000000000001220>
70. Lin YH, Chang TC, Yu WL, Chou W, Chen CM. Aspergillus coinfection in critically ill patients with severe dengue. *J Infect Public Health* [Internet]. 2023 Dec;16(12):1893–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034123003143>
71. Zhao Y, Wu X, Liao F. Severe Cerebral Falciparum Malaria with Dengue Coinfection: A Case Report. *Iran J Parasitol* [Internet]. 2018;13(2):323–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069218>
72. Feldstein LR, Brownstein JS, Brady OJ, Hay SI, Johansson MA. Dengue on islands: a Bayesian approach to understanding the global ecology of dengue viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2015 May;109(5):303–12. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/trv012>
73. García G, González N, Pérez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, et al. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2011 Jan;15(1):e38–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971210025166>
74. Wan SW, Lin CF, Yeh TM, Liu CC, Liu HS, Wang S, et al. Autoimmunity in dengue pathogenesis. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2013 Jan;112(1):3–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929664612005281>

75. Badolato-Corrêa J, Sánchez-Arcila JC, Alves de Souza TM, Santos Barbosa L, Conrado Guerra Nunes P, da Rocha Queiroz Lima M, et al. Human T cell responses to Dengue and Zika virus infection compared to Dengue/Zika coinfection. *Immunity, Inflamm Dis* [Internet]. 2018 Jun 28 [cited 2024 Jan 30];6(2):194–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282904/>
76. Katzelnick LC, Bos S, Harris E. Protective and enhancing interactions among dengue viruses 1-4 and Zika virus. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2020 Aug;43(2):59–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879625720300730>
77. Pantig FMT, Clemens SAC, Clemens R, Maramba-Lazarte CC, Madrid MAC. SARS-CoV-2 and Dengue Coinfection in Filipino Children: Epidemiology Profile, Clinical Presentation and Outcomes. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2023 Sep 14;42(9):787–91. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000003997>
78. Gainor EM, Harris E, LaBeaud AD. Uncovering the Burden of Dengue in Africa: Considerations on Magnitude, Misdiagnosis, and Ancestry. *Viruses* [Internet]. 2022 Jan 25;14(2):233. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/2/233>
79. Syue LS, Tang HJ, Hung YP, Chen PL, Li CW, Li MC, et al. Bloodstream infections in hospitalized adults with dengue fever: Clinical characteristics and recommended empirical therapy. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Feb 15];52(2):225–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S168411821830519X>
80. Arboleda M, Campuzano M, Restrepo BN, Cartagena G. Caracterización clínica de los casos de dengue hospitalizados en la E.S.E. Hospital “Antonio Roldán Betancur”, Apartadó, Antioquia, Colombia, 2000. *Biomed Rev del Inst Nac Salud* [Internet].

- 2006;26(2):286–94. Available from:
<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1418>
81. Hussain W, Shaikh M, Hanif M, Ashfaq M, Ahmed H, Nisa B u. Pattern and Outcome of Dengue Fever in a Pediatric Tertiary Hospital: A Retrospective Report. *Cureus* [Internet]. 2021 Mar 28;13(Dic):13–8. Available from: <https://www.cureus.com/articles/49207-pattern-and-outcome-of-dengue-fever-in-a-pediatric-tertiary-hospital-a-retrospective-report>
82. Lee JS, Mogasale V, Lim JK, Carabali M, Lee KS, Sirivichayakul C, et al. A multi-country study of the economic burden of dengue fever: Vietnam, Thailand, and Colombia. Althouse B, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 Oct 30;11(10):e0006037. Available from: http://www.ajtmh.org/content/89/5_Suppl_1/304.full.pdf+html%5Cnhttp://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71312900
http://ucelinks.cdlib.org:8888/sfx_ucsf?sid=EMBASE&issn=00029637&id=doi:&atitle=Dengue+vaccine+initiative+pro

Anexos

Anexo 1. tabla de operacionalización de variables

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|-------------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Coinfección | Cualquier diagnóstico clínico y paraclínico de infección bacteriana, viral, micótica o parasitaria que ocurra en cualquiera de las fases del dengue. Registrado en la historia clínica | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Sí: 1 |
| Curso clínico no usual | Cuando ocurren alguna de las siguientes condiciones: -Fiebre prolongada por más de 7 días, en pacientes en quien se haya descartado coinfección. -Aparición de manifestaciones graves durante la fase febril: trombocitopenia <100.000, hemorragia, choque, derrames serosos, daño de órganos. Registrado en la historia clínica | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Sí: 1 |
| Sexo | Sexo del participante | Cualitativa dicotómica | Nominal | Mujer: 0 Hombre: 1 |
| Edad | Edad en años y meses según la fecha de nacimiento | Cuantitativa continua | Razón | Años y meses |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|------------------------------------|--|---------------------------|--------------------------|---|
| Etnia | Pertenencia étnica del participante según el autorreconocimiento étnico del Censo 2018 | Cualitativa politómica | Nominal | Indígena: 0 Gitano: 1 Raizal:3 Palenquero:4 Afrocolombiano: 5 Ningún grupo: 6 Otro: 7 |
| Municipio de residencia | Municipio donde reside el participante | Cualitativa politómica | Nominal | Depende de los municipios descritos |
| Municipio de procedencia | Municipio de donde procede el participante | Cualitativa politómica | Nominal | Depende de los municipios descritos |
| Zona de residencia | Zona en donde reside el participante | Cualitativa dicotómica | Nominal | Rural: 0 Urbana: 1 |
| Régimen de seguridad social | Régimen de afiliación de seguridad social | Cualitativa politómica | Nominal | Subsidiado: 0 Contributivo:1 Especial: 2 |
| Escolaridad | Nivel de estudio del participante según clasificación del censo 2018 | Cualitativa politómica | Ordinal | Ninguna: 0 Primaria incompleta: 1 Primaria completa: 2 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|--|--|---------------------------|-------------------|---|
| | | | | Secundaria incompleta: 3 Secundaria completa: 4 |
| Clasificación del dengue | Clasificación del dengue en: sin signos de alarma, con signos de alarma, dengue grave | Cualitativa politémica | Ordinal | Dengue sin signos de alarma: 0 Dengue con signos de alarma: 1 Dengue grave: 2 |
| Fase de la enfermedad del dengue | Fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente presenta la coinfección o el curso no usual. Entre las fases están febril, crítica convalecencia. | Cualitativa politémica | Ordinal | Fase febril: 0 Fase crítica: 1 Fase de convalecencia: 2 |
| Días de fiebre | Número de días con presencia de temperatura xilar mayor o igual a 38° Centígrados | Cuantitativa continua | Razón | Grados centígrados |
| Presencia de Cefalea al momento del diagnóstico de dengue | Cefalea registrada en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | de Descripción operacional |
|---|---|------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Presencia de mialgias al momento del diagnóstico de dengue | mialgias registradas en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de dolor retro ocular al momento del diagnóstico de dengue | dolor retro ocular registrado en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de artralgias al momento del diagnóstico de dengue | Artralgias registradas en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de exantema al momento del diagnóstico de dengue | Exantema registrado en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de postración al momento del diagnóstico de dengue | Postración registrada en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|---|---|------------------------|-------------------|-------------------------|
| diagnóstico de dengue | | | | |
| Presencia de dolor abdominal continuo e intenso al momento del diagnóstico de dengue | dolor abdominal continuo e intenso registrado en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de intolerancia a la vía oral al momento del diagnóstico de dengue | Intolerancia a la vía oral registrada en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de diarrea al momento del diagnóstico de dengue | Diarrea registrada en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de somnolencia o irritabilidad | Somnolencia o irritabilidad registrada en la enfermedad actual de la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|---|---|---------------------------|-------------------|-------------------------|
| al momento del diagnóstico de dengue | | | | |
| Presencia de intolerancia a la vía oral al momento del diagnóstico de dengue | Intolerancia a la vía oral registrada en la enfermedad actual de la historia clínica o durante el seguimiento | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de hipotensión postural al momento del diagnóstico de dengue | hipotensión postural registrada en la enfermedad actual de la historia clínica o durante el seguimiento. Como hipotensión postural se tiene en cuenta la caída de la TAS ≥ 20 mmHg y/o TAD ≥ 10 mmHg durante los 3 primeros minutos del cambio de posición. | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de hepatomegalia dolorosa > 2 cm al momento del diagnóstico de dengue | Hepatomegalia dolorosa > 2 cm registrada en la enfermedad actual de la historia clínica o durante el seguimiento | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|--|---|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Disminución de la diuresis al momento del diagnóstico de dengue | Disminución de la diuresis registrada en la enfermedad actual de la historia clínica. Según KDIGO <0,5 ml/kg/h por 6-12 h | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de Hipotermia al momento del diagnóstico de dengue | Temperatura axilar < 35° C de registrada en la enfermedad actual de la historia clínica o durante el seguimiento | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de hemorragias en mucosas al momento del diagnóstico de dengue | Hemorragias en mucosas registradas en la enfermedad actual de la historia clínica o durante el seguimiento | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de leucopenia < 4000 mm³ al momento del diagnóstico de dengue | Leucopenia < 4000 mm ³ registrada al momento del diagnóstico o durante el seguimiento | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | de Descripción operacional |
|---|---|------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Hemoconcentración momento del diagnóstico de dengue | Ascenso del 20% del hematocrito al momento del diagnóstico o durante el seguimiento | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Trombocitopenia < 100.000 mm³ al momento del diagnóstico de dengue | Trombocitopenia <100.000 mcl al momento del diagnóstico o durante el seguimiento | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de ascitis | Presencia de ascitis durante el diagnóstico del dengue | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de edemas | Presencia de edemas durante el diagnóstico del dengue | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de derrame pleural | Presencia de derrame pleural durante el diagnóstico del dengue | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de hemorragias severas | Presencia de hemorragias consideradas como severas por el médico tratante durante el diagnóstico del dengue | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de choque | Presencia de choque durante el diagnóstico del dengue. Definido | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | de Descripción operacional |
|--|---|-------------|-------------------|----------------------------|
| | por la presencia de taquicardia o taquicardia y disminución de la Presión arterial media | | | |
| Presencia de daño hepático | Diagnóstico de compromiso hepático por el médico tratante, tomando en cuenta: la elevación de transaminasas y la presencia de coagulopatía irreversible con la administración de vitamina K con PTT > 15 s o INR \geq 1.5 con encefalopatía hepática o PTT \geq 20 s o INR \geq 2 sin encefalopatía | Cualitativa | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de daño renal | Presencia de enfermedad renal aguda por clasificación de AKIN, diagnosticada por el médico tratante | Cualitativa | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de daño cardiaco | Diagnóstico de falla cardiaca aguda realizado por el médico tratante. Evidenciada por signos y síntomas y por disminución en la FEV | Cualitativa | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Presencia de daño al sistema nervioso central | Diagnóstico de compromiso de SNC por el médico tratante. Definido por alteración del estado de conciencia, convulsiones no febriles, edema cerebral. | Cualitativa | Nominal | No: 0 Si: 1 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|---|--|------------------------|-------------------|--|
| Antecedente de enfermedad infecciosa | Historia previa de enfermedades infecciosas registradas en la historia clínica | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Antecedente de enfermedad pulmonar crónica | Historia previa de enfermedades pulmonares crónicas registradas en la historia clínica | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Antecedente de enfermedad metabólicas | Historia previa de enfermedades metabólicas registradas en la historia clínica | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Antecedente de bajo peso al nacer | Bajo peso al nacer registradas en la historia clínica | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Antecedente de prematurez | Antecedente de nacimiento prematuro registrado en la historia clínica | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si: 1 |
| Esquema de vacunación | Cumplimiento del esquema de vacunación completo para la edad | Cualitativa dicotómica | Nominal | Vacunación incompleta: 0 Vacunación completa: 1 |
| Hematocrito | Valor del hematocrito al momento del diagnóstico de dengue. Se define | Cuantitativa continua | Razón | Porcentaje |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | de Descripción operacional |
|--|---|------------------------|--------------------------|--|
| | el porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada | | | |
| Plaquetas | Recuento de plaquetas al momento del diagnóstico de dengue | Cuantitativa continua | Razón | Número de plaquetas por microlitro de sangre |
| Leucocitos | Recuento leucocitario al momento del diagnóstico de dengue | Cuantitativa continua | Razón | Número de leucocitos por mm ³ de sangre |
| Hemocultivos positivos | Registro en la historia clínica de 2 hemocultivos positivos para un mismo germen | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si:1 |
| Urocultivo positivo | Registro en la historia clínica de urocultivo positivo para un germen | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si:1 |
| Coprocultivo positivo | Registro en la historia clínica de coprocultivo positivo para un germen | Cualitativa dicotómica | Nominal | No: 0 Si:1 |
| Microorganismo aislado en hemocultivo | Tipo de microorganismo aislado en los hemocultivos | Cualitativa politómica | Nominal | Dependiendo de los microorganismos encontrados |
| Microorganismo aislado en urocultivo | Tipo de microorganismo aislado en el urocultivo | Cualitativa politómica | Nominal | Dependiendo de los microorganismos encontrados |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|--|--|---------------------------|-------------------|--|
| | | | | nismos encontrados |
| Microorganismo aislado en el coprocultivo | Tipo de microorganismo aislado en el coprocultivo | Cualitativa politómica | Nominal | Dependiendo de los microorganismos encontrados |
| Aspartato Alanino-transferasa (ALAT) | Valores que de ALAT al diagnóstico del dengue o durante la evolución | Cuantitativa continua | Razón | UI/L |
| Aspartato Aminotransferasa (ASAT) | Valores que de ASAT al diagnóstico del dengue o durante la evolución | Cuantitativa continua | Razón | UI/L |
| Proteína C reactiva (PCR) | Valor de PCR del paciente durante el diagnóstico de dengue. | Cuantitativa continua | Razón | Mg/L |
| Procalcitonina | Valor de PCR del paciente durante el diagnóstico de dengue. | Cuantitativa continua | Razón | ng/L |
| Tiempo de protombina (PT) | Valor del tiempo del PT durante el diagnóstico de dengue | Cuantitativa continua | Razón | segundos |
| Tiempo de Tromboplastina (PTT) | Valor del tiempo del PTT durante el diagnóstico de dengue | Cuantitativa continua | Razón | segundos |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | de Descripción operacional |
|--|--|-------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Nitrógeno uréico (BUN) | Valor de BUN durante el diagnóstico de dengue | Cuantitativa | Razón | Mg/dl |
| Creatinina | Valor de creatinina durante el diagnóstico de dengue | Cuantitativa | Razón | Mg/dl |
| Consolidaciones en radiografía de tórax | Hallazgo radiológico de consolidaciones neumónicas durante el diagnóstico de dengue | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |
| Infiltrados alveolares en radiografía de tórax | Hallazgo radiológico de infiltrados alveolares durante el diagnóstico de dengue | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |
| Derrame pleural en radiografía de tórax | Hallazgo radiológico de derrame pleural durante el diagnóstico de dengue | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |
| Derrame pericárdico en ecocardiograma | Hallazgo ecocardiográfico de derrame pericárdico | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |
| Disminución de fracción de eyección ventricular izquierda | Hallazgo ecocardiográfico de disminución de FEV < 50% durante el diagnóstico de dengue | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |

| Variable | Definición operacional | Naturaleza | Nivel de medición | Descripción operacional |
|--|--|--------------|-------------------|-------------------------|
| (FEVI) en ecocardiograma | | | | |
| Pielonefritis aguda | Hallazgos ecográficos sugestivos de pielonefritis aguda durante el diagnóstico de dengue | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |
| Días de estancia hospitalaria | Número de días de hospitalización por diagnóstico de dengue | Cuantitativa | Razón | Número de días |
| Estancia hospitalaria prolongada | Estancia hospitalaria mayor a 9 días por diagnóstico de dengue | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |
| Ingreso a unidad de cuidados intensivos | Paciente que requiera hospitalización en unidad de cuidados intensivos pediátricos | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |
| Muerte | Muerte por caso confirmado de dengue | Cualitativa | Nominal | No:0 Si: 1 |