

**ESTUDIO OBSERVACIONAL ANALÍTICO Y PROSPECTIVO DE
LAS MANIFESTACIONES PULMONARES CLÍNICO
RADIOLÓGICAS DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA DEL DENGUE
EN NIÑOS EN EL HURGV DE BUCARAMANGA, 2002**

ORLANDO AUGUSTO OLARTE ORTEGA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2004**

**ESTUDIO OBSERVACIONAL ANALÍTICO Y PROSPECTIVO DE LAS
MANIFESTACIONES PULMONARES CLÍNICO RADIOLÓGICAS DE LA
FIEBRE HEMORRÁGICA DEL DENGUE EN NIÑOS EN EL HURGV DE
BUCARAMANGA, 2002**

ORLANDO AUGUSTO OLARTE ORTEGA

**Trabajo de grado para optar al título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**DIRECTOR
JURG NIEDERBÄCHER
Médico Neumólogo Pediatra**

**Asesor Metodológico
JOSE FIDEL LATORRE
Médico Pediatra-Epidemiólogo**

**Asesores en Radiología
FEDERICO LUBINUS
ALEJANDRO VALDERRAMA
Médicos Radiólogos**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2004**

DEDICATORIA

A mi Esposa e Hijos, la razón de mi vida

A mis Padres y Hermanos, quienes me inculcaron el amor y el respeto por el ser humano.

A mis Maestros de Bucaramanga, Cali y Bogotá, quienes con su experiencia su conocimiento, su amistad, su ejemplo y consejos, me ayudaron a ser un mejor profesional y una mejor persona.

A mis Compañeros de Postgrado, amigos y sustento en momentos difíciles.

Al personal del Hospital Universitario Ramón González Valencia, el equipo que ante la adversidad busca con sacrificio el beneficio de los niños.

Al Doctor David A. Sus Gil (q.e.p.d.) la inspiración y el ejemplo que me motivo a ser Pediatra.

A mis Compañeros de Trabajo quienes por su confianza, apoyo y sacrificio de tiempo ayudaron a sacar adelante el proyecto.

Y a mis Pacientes y sus Padres, la motivación para progresar día a día en la búsqueda del conocimiento.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Jurg Niederbächer, director científico de la tesis, quien creyó en la importancia del trabajo y sacrificó parte de su tiempo para llevarlo a feliz término.

A los Doctores José Fildel Latorre y Lina Vera, Especialistas en Epidemiología, quienes con su conocimiento hicieron que el trabajo tuviera el respaldo científico sólido para lograr mejores resultados y una mejor validez.

A los Doctores Federico Lubinus y Alejandro Valderrama, Médicos Radiólogos importantes evaluadores y colaboradores del proyecto.

A la Doctora Angela Méndez, quien cada día me impulso y motivó para lograr la meta final y al Doctor Gerardo González, revisores y evaluadores de la tesis.

A Mercy Valbuena, Auxiliar de Radiología quien por su colaboración permitió la lectura y conservación de las placas radiográficas.

A los padres de los pacientes, quienes permitieron y autorizaron hacer de sus hijos partícipes del estudio.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. JUSTIFICACIÓN	2
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD	4
2.2 DEFINICIÓN Y ASPECTOS CONCEPTUALES	6
2.2.1 Antecedentes e importancia epidemiológica del dengue en el mundo y en Colombia	6
2.2.2 Antecedentes de manifestaciones respiratorias del dengue	9
2.2.3 Definición y descripción clínica	11
3. HIPÓTESIS	31
4. OBJETIVOS	32
4.1 OBJETIVO GENERAL	32
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOSQ	32
5. DISEÑO METODOLÓGICO	33
5.1 TIPO DE ESTUDIO	33
5.2 POBLACIÓN A ESTUDIO	33
5.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA	33

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	33
5.6 VARIABLES DEL ESTUDIO	34
5.7 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	42
5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
6. CRONOGRAMA	44
7. PRESUPUESTO	45
7.1 FUENTES DE FINANCIACIÓN	45
7.2 COSTO DE PERSONAL	46
7.3 COSTO DE EQUIPO	46
7.4 COSTO DE EQUIPO PROPIO	47
7.5 COSTO DE VIAJES	47
7.6 COSTOS ESTACIONARIOS	48
8. ASPECTOS ÉTICOS	49
9. RESULTADOS	51
9.1 ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS EN NIÑOS CON FHD-SCD, EN EL HURGV, BUCARAMANGA 2002	66
9.2 ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LA PRESENCIA DE OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	73
9.3 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS POR GRADO DE SEVERIDAD EN NIÑOS CON FHD-SCD EN EL HURGV,	74

BUCARAMANGA, 2002

9.4 CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR E INTRAOBSERVADOR EN LA LECTURA DE RADIOGRAFÍAS DE TÓRAX	78
9.5 ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS DEL CUADRO HEMÁTICO (HB-HCTO Y PLAQUETAS) Y PRESENCIA DE DERRAME PLEURAL	81
10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	91
10.1 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES SOBRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS PULMONARES EN PACIENTES CON FHD-SCD	91
10.2 CONCLUSIONES SOBRE HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN PACIENTES CON FHD-SCD	94
11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	96
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
BIBLIOGRAFÍA	93

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Casos de Dengue clásico en Colombia	8
Tabla 2. Casos de FHD en Colombia y Santander	8
Tabla 3. Operacionalización de las variables del estudio	34
Tabla 4. Presupuesto general por fuentes de financiación (Miles de pesos)	45
Tabla 5. Descripción del costo de personal (Miles de pesos)	46
Tabla 6. Descripción del costo del equipo a adquirir (Miles de pesos)	46
Tabla 7. Descripción y cuantificación del equipo propio (Miles de pesos)	47
Tabla 8. Descripción y justificación de los viajes (Miles de pesos)	47
Tabla 9. Materiales (Miles de pesos)	47
Tabla 10. Causas de exclusión de pacientes en el estudio clínico de manifestaciones pulmonares en niños hospitalizados con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	51
Tabla 11. Causas de exclusión de pacientes en el estudio de Manifestaciones Radiológicas en niños hospitalizados con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	52

Tabla 12.	Distribución por género y grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	52
Tabla 13.	Distribución por zona residencial y grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	53
Tabla 14.	Distribución por ciudad de residencia en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	54
Tabla 15.	Presencia de síntomas respiratorios previos al ingreso en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	55
Tabla 16.	Presencia de síntomas respiratorios previos al ingreso según grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	56
Tabla 17.	Presentación de signos y síntomas respiratorios durante la hospitalización en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	57
Tabla 18.	Presentación de signos y síntomas respiratorios por grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	60
Tabla 19.	Manifestaciones hemorrágicas en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	61
Tabla 20.	Manifestaciones hemorrágicas por grado de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	63
Tabla 21.	Otros parámetros clínicos evaluados en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	63

Tabla 22.	Otros parámetros clínicos según grado de severidad evaluados en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	64
Tabla 23.	Grados de severidad del dengue en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	65
Tabla 24.	Grados de severidad modificados en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	66
Tabla 25.	Análisis bivariado entre severidad de la enfermedad y presencia de manifestaciones clínicas en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	66
Tabla 26.	Análisis bivariado entre severidad de la enfermedad y presencia de manifestaciones hemorrágicas en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	70
Tabla 27.	Prueba de torniquete en niños hospitalizados con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	71
Tabla 28.	Análisis bivariado entre severidad de la enfermedad y la presencia de otras manifestaciones clínicas	73
Tabla 29.	Uso de líquidos endovenosos en niños hospitalizados con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	73
Tabla 30.	Hallazgos radiológicos por grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	75
Tabla 31.	Análisis bivariado entre la severidad de la enfermedad y la presencia de hallazgos radiológicos en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	77
Tabla 32.	Interpretación de valores de KAPPA	79

Tabla 33.	Acuerdos interobservador e intraobservador por índice de Kappa para hallazgos radiológicos	80
Tabla 34.	Asociación entre parámetros del cuadro hemático a 5° día de evolución de la enfermedad y presencia de derrame pleural derecho en radiografía de tórax de niños con diagnóstico de FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	82
Tabla 35.	Análisis bivariado entre la presencia de derrame pleural derecho y los parámetros de laboratorio al 5° día de evolución de la enfermedad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	83
Tabla 36.	Asociación de parámetros del cuadro hemático del 5° día de evolución de la enfermedad y presencia de derrame pleural izquierdo en radiografía de tórax de niños con diagnóstico de FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	84
Tabla 37.	Análisis bivariado entre la presencia de derrame pleural izquierdo y los parámetros de laboratorio al 5° día de evolución de la enfermedad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	85
Tabla 38.	Relación entre los parámetros del laboratorio al 5° día de evolución de la enfermedad y el grado de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	85
Tabla 39.	Area bajo la curva entre parámetros del cuadro hemático al 5° día de evolución de la enfermedad y presencia de derrame pleural derecho en radiografía de tórax en niños con diagnóstico de FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	86

Tabla 40. Area bajo la curva entre parámetros del cuadro hemático al 5° día de evolución de la enfermedad y presencia de derrame pleural izquierdo en radiografía de tórax de niños con diagnóstico de FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002 86

LISTA DE GRÁFICOS

		pág.
Gráfico 1.	Distribución por género y grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	53
Gráfico 2.	Distribución por zonas de residencia y grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	54
Gráfico 3.	Presencia de síntomas respiratorios previos al ingreso, según grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	56
Gráfico 4.	Presencia de síntomas respiratorios previos al ingreso, según grados de severidad en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	57
Gráfico 5.	Presentación de signos y síntomas respiratorios durante la hospitalización en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	59
Gráfico 6.	Manifestaciones hemorrágicas en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	62
Gráfico 7.	Otros parámetros clínicos evaluados en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	64
Gráfico 8.	Grados de severidad del dengue en niños con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	65
Gráfico 9.	Prueba de torniquete en niños hospitalizados con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002	72

Gráfico 10. Uso de líquidos endovenosos en niños hospitalizados con FHD-SCD, en el HURGV, Bucaramanga, 2002 74

LISTA DE FIGURAS

		pág.
Figura 1.	Curva ROC hemoglobina día 5° pulmón derecho	87
Figura 2.	Curva ROC hematocrito día 5° pulmón derecho	87
Figura 3.	Curva ROC plaquetas día 5° pulmón derecho	88
Figura 4.	Curva ROC hematocrito día 5° pulmón izquierdo	88
Figura 5.	Curva ROC plaquetas día 5° pulmón izquierdo	89

RESUMEN

TITULO: "ESTUDIO OBSERVACIONAL ANALÍTICO Y PROSPECTIVO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES CLÍNICO RADIOLÓGICAS DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA DEL DENGUE EN NIÑOS EN EL HURGV DE BUCARAMANGA, 2002" *

AUTOR: OLARTE ORTEGA, Orlando Augusto.**

PALABRAS CLAVES: Dengue Hemorrágico, Pediatría, Manifestaciones clínicas pulmonares, Radiología del tórax.

DESCRIPCION:

En Colombia, la Fiebre Hemorrágica del Dengue (FHD) es una enfermedad endémica de alto impacto epidemiológico. A nivel mundial y local se han realizado estudios descriptivos en adultos y niños, sobre el cuadro clínico y sus manifestaciones generales; particularmente se ha evaluado el compromiso hematológico, gastrointestinal, etc., reportándose eventualmente afectación del aparato respiratorio. El compromiso pulmonar en esta entidad, es de los más frecuentes y potencialmente puede conllevar a graves complicaciones e importante morbimortalidad. No existe investigación específica sobre manifestaciones pulmonares clínicas y radiológicas de acuerdo al grado de severidad en la población pediátrica afectada por esta enfermedad; para evaluar estos aspectos se realizó un estudio observacional analítico con recolección prospectiva de datos de una cohorte con diagnóstico confirmado de FHD.

El análisis de la información realizado sobre 61 pacientes que ingresaron al estudio clínico y 35 para el análisis radiológico, mostró como manifestaciones prodromicas: tos 21%, rinorrea 11% y dificultad respiratoria 6,5%. En pacientes hospitalizados se halló como principales signos y síntomas: disminución de ruidos respiratorios 59%, taquipnea 51%, matidez a la percusión de predominio derecho 41%, tos 28%, roncus 26% y desaturación de oxígeno 13%. Aproximadamente 50% tenían hallazgos al examen físico que sugerían derrame pleural, cifra similar a la determinación por radiología de este compromiso (56%).

Pacientes con dengue severo presentaron una probabilidad estadísticamente significativa mayor, de haber estado expuestos a las siguientes variables: cianosis 13,1 veces más (p:0,028), respiración ruidosa 9,22(p:0,013), tirajes intercostales 5,9(p:0,048), disminución de ruidos respiratorios bilaterales 5,9(p:0,048), disminución de ruidos y voz pulmón izquierdo 13,1(p:0,028), sibilancias 5,9(p:0,048), matidez a la percusión de hemitorax izquierdo 13,1(p:0,028), matidez a la percusión bilateral 13,1 p:0,028), desaturación de oxígeno 3,89(p:0,046). La radiografía de tórax no aporta datos estadísticamente significativos para predecir severidad del dengue, pero es útil para realizar tamizaje clínico y confirmar hallazgos auscultatorios.

* Trabajo de Investigación

** Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Especialización en Pediatría, NIEDERBÄCHER, Jurg.

ABSTRACT

Title: "ANALYTICAL OBSERVATIONAL AND PROSPECTIVE STUDY OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL PULMONARY MANIFESTATIONS OF DENGUE HEMORRHAGIC FEVER AT THE RAMON GONZALEZ VALENCIA UNIVERSITY HOSPITAL OF BUCARAMANGA IN 2002"*

Author:OLARTE ORTEGA, Orlando Augusto**

KEYWORDS Hemorrhagic dengue. Pediatrics. Pulmonary clinical manifestations. Thorax radiology.

DESCRIPTION:

In Colombia, the Dengue Hemorrhagic Fever (FHD) is considered as an endemic disease with high epidemiological impact. Descriptive studies in both adults and children have been conducted worldwide and locally in order to determine the clinical signs and the general manifestation of this disease. In particular, research has been focused on its impact at hematological, gastrointestinal and other levels. Eventually, affection of the respiratory system has been reported and described as being of high frequency that, in turn, might result in potentially serious complications and important figures of morbimortality. There is not any specific research on the clinical and radiological pulmonary manifestations according to the level of severity in pediatric population affected by this disease. Therefore, an analytical observational study with prospective collection of information of a cohort with a confirmed diagnosis for FHD was conducted in order to evaluate these aspects.

The analysis of the information collected from 61 patients who participated in the clinical study and 35 patients participating in the radiological study revealed the following prodromic manifestations: cough: 21% rhinorrhea 11% respiratory difficulty: 6.5 %. In hospitalized patients, the main signs and symptoms were: decrease of respiratory sounds 59%. Tachypnea 51%, dull sound in percussion that was predominant in the right side 41%, cough 28%, roncus 26% and oxygen desaturation 13%. Approximately 50% showed findings in the physical examination suggesting pleural spilt which is a similar figure found by radiology with regard to this lesion (56%).

Patients with severe dengue showed a greater significant probability of having been exposed to the following variables: cyanosis 13.1 times more ($p=0.028$); noisy respiration 9.22 times more ($p=0.013$); intercostals contractions 5.9 times ($p=0.048$); decrease of bilateral respiratory sounds 5.9 times ($p=0.048$); decrease of sound and voice of left lung 13.1 times ($p=0.028$); sybilances 5.9 times ($p=0.048$);dull sound at percussion of the left hemithorax 13.1 times ($p=0.028$); dull sound at bilateral percussion 13.1 times ($p=0.028$); oxygen desaturation 3.89 times ($p=0.046$). Thorax radiographic information does not provide any statistically significant data in order to predict the severity of dengue, although it is useful in t clinical discarding processes to confirm the findings by auscultation.

* Research work

** Faculty of Health. School of Medicine. Specialization in Pediatrics. NIEDERBÄCHER., Jurg

INTRODUCCIÓN

Según la OMS la prevalencia global de la infección del virus del Dengue ha crecido dramáticamente en las últimas décadas, siendo ahora endémica en más de 100 países en zonas tropicales y subtropicales de África, las Américas, el Este del Mediterráneo, el Sudeste de Asia y el Oeste del área del Pacífico. Actualmente dos quintas partes de la Población Mundial (cerca de 2500 millones de personas) tienen riesgo de adquirir la infección, la cual es considerada actualmente una enfermedad re-emergente (aumentó la incidencia después de haber sido controlada) ^(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16)

La infección por virus del dengue puede presentar casos asintomáticos ó febriles inespecíficos, la forma clínica denominada Dengue clásico ó fiebre del dengue (FD), el dengue hemorrágico ó fiebre hemorrágica del dengue (FHD) y el Síndrome del choque por dengue (SCD) ^(17,18,19)

Debido a la importancia de esta patología y su elevada prevalencia a nivel mundial y regional, el presente estudio tiene como objetivo evaluar las manifestaciones pulmonares clínicas y radiológicas de la FHD/SCD, para determinar su utilidad en el reconocimiento temprano de la enfermedad, dar un manejo médico adecuado y evitar así la presencia de complicaciones potencialmente letales si no se detectan oportunamente.

1. JUSTIFICACIÓN

En Colombia, el Dengue es una enfermedad endémica de alto impacto epidemiológico. Desde 1989 se reportó el primer caso de FHD y en 1990 la primera epidemia asociada a circulación del Dengue 1 y 2, siendo el Departamento de Santander el que más casos ha presentado hasta la fecha. Por este motivo, el Ministerio de Salud lo consideró la zona con mayor prevalencia del país^(5,6,20,21,22, 23,24).

Bucaramanga, es una ciudad con características geográficas y demográficas favorables para la transmisión de la enfermedad y nuestra institución, sitio privilegiado para el estudio de la patología debido al gran número de pacientes pediátricos que se hospitalizan con este diagnóstico, confirmándose serológicamente la mayoría de los casos.

Revisando la literatura médica existente, se encuentra que a nivel mundial y local se han realizado estudios descriptivos en adultos y en niños sobre el cuadro clínico y las manifestaciones generales de la FHD/SCD (síntomas y signos más frecuentes)^(22,25,26,27,28,29,30,31) y a nivel particular, se ha evaluado el compromiso hematológico, neurológico, gastrointestinal, etc, reportando eventualmente el compromiso del aparato respiratorio. Este es el caso de la investigación realizada en forma retrospectiva, en el HURGV en 1996, en donde se describieron algunas manifestaciones pulmonares generales de la enfermedad pero las conclusiones nunca se publicaron.

Otros trabajos hablan de algunas manifestaciones pulmonares en FHD/SCD, pero no estatifican por grados de severidad (I al IV), según la clasificación de la OMS, como ocurrió con el estudio Type 1 Dengue Fever epidemic in French Polinesia 2001, realizado por el Doctor Bruno Hubert y colaboradores, del Departamento de Salud de la Polinesia Francesa, en 1379 pacientes hospitalizados, de los cuales 633 (46%) tenían diagnóstico de FHD/SCD. En 392 enfermos (62%), se detectó derrame pleural y/o ascitis y observaron que era más frecuente en los casos de choque: 77% en SCD vs 50% en FHD⁽¹⁵⁾.

El compromiso pulmonar es uno de los más frecuentes y potencialmente puede conllevar a graves complicaciones y causa importante de morbimortalidad en pacientes con FHD-SCD^(29,32).

Debido a que no existe investigación específica sobre manifestaciones pulmonares clínicas y radiológicas de acuerdo al grado de severidad en pacientes con FHD/SCD, dada la alta prevalencia de la enfermedad en Colombia, y por ser nuestro Departamento el más afectado y el HURGV sitio importante de referencia de pacientes pediátricos del Nororiente Colombiano,

se decidió realizar el presente estudio observacional, analítico, prospectivo, de una cohorte sobre las Manifestaciones Pulmonares Clínico Radiológicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de dengue en un periodo de un año.

2. MARCO TEORICO

2.1 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

La publicación más temprana ha sido encontrada en una enciclopedia China de remedios y síntomas de enfermedades publicada durante el 265 a 420 D.C. (dinastía Chin) y formalmente editada en el 610 D.C. (Dinastía Tang). La enfermedad fue llamada envenenamiento de agua por los chinos y se pensó que estaba asociada con insectos voladores relacionados con el agua ^(33,34).

Los primeros relatos de enfermedad compatible con Dengue Febril Clásico en Latinoamérica y el Caribe ocurrieron en las Indias Francesas Occidentales (Martinica y Guadalupe) en 1635 y en el Darién Panameño en 1699, 144 años antes que las primeras epidemias reportadas de Fiebre del Dengue, que ocurrieron en 1779-1780 en Asia, África y Norte América ^(3,4,33,35,36). La primera descripción del cuadro clínico del Dengue fue hecha por el Dr Benjamín Rush en Filadelfia en 1780, quien la denominó "fiebre quebrantahuesos" ^(2,33,36,37,38,39). El término dengue se originó en América entre 1827 y 1828, luego de una epidemia en el Caribe que se caracterizaba por artralgias y Exantema ^(34,37,40). Los esclavos provenientes de África identificaron esta entidad como "dinga o dyenga", homónimo del swahili "Ki denga pepo" que significa ataque repentino (calambre o estremecimiento) provocado por un "espíritu malo" ^(7,33,34,38).

La ocurrencia simultánea de las mismas en los 3 continentes indican que la enfermedad y su vector han tenido una distribución mundial en los trópicos por más de 200 años ^(2,3,35).

Simultáneamente con la epidemia del Sudeste de Asia (tiempo después de la Segunda Guerra Mundial), se presentó una Pandemia global que se intensificó durante los 15 años siguientes y fue causada por múltiples serotipos (Hiperendemicidad) ^(3,4,6,36). La distribución geográfica del virus Dengue se expandió y la FHD emergió en la región Pacífica y Las Américas ^(3,4,6,35).

A pesar de haberse presentado varias epidemias y pandemias de Dengue, desde los años cincuenta, su incidencia aumentó considerablemente ^(2,3,25).

En 1954, en el Sudeste de Asia, principalmente en Tailandia y Filipinas se presentó una enfermedad que causó gran mortalidad especialmente en la población infantil y que fue descrita como una entidad aparentemente nueva, a la cual se denominó "Dengue Hemorrágico" ^(18,22,41,42). Luego se demostró que no era un síndrome de novo, puesto que en epidemias anteriores se habían presentado casos con gravedad y mortalidad importantes ^(18,22,38). Sólo hasta

1975 comenzó a producir hospitalizaciones y muerte entre niños de diferentes países ^(3,4,6,35).

En las Américas desde hace más de 200 años se han venido registrando enfermedades como el dengue, hasta la década de 1960, casi todos los brotes de la enfermedad se han producido a intervalos de uno o más decenios, aunque posteriormente los espacios se han acortado ⁽³⁴⁾.

En 1971 y 1973 el serotipo 2 y el serotipo 3 en 1975-77 produjeron una extensa epidemia en Colombia, donde no se había observado Dengue desde 1952 ^(2,4,6,34,43,44). En este periodo estos serotipos se volvieron endémicos en el Caribe ⁽³⁴⁾.

En 1977 ingresa a las Américas el Dengue-1, luego de su detección inicial en Jamaica, proveniente, probablemente de África, causando una pandemia devastadora en toda la región por un periodo de 16 años ^(2,4,6,34,43).

El Dengue-4 apareció en 1981, causando epidemias similares a las de 1977, el cual, en general, salvo contadas excepciones, se relaciona con una afección leve ^(2,4,6).

Antes de 1981, no se había reconocido brotes de DH en las Américas, a pesar de la circulación del virus del dengue en algunas partes de la región durante los años 1960 y 1970. Un pequeño número de casos sospechosos de DH o dengue severo habían sido reportado previamente; pero solo algunos de ellos completaban la definición de caso de OMS para DH/SSD, y la mayoría carecía de confirmación por laboratorio. En 1981 el primer brote epidémico de DH en América afectó a Cuba, con un total de 344,203 casos de dengue y 10,312 reportados como DH/SSD, estos casos fueron de grado II al IV según la clasificación de la OMS. Al final de la epidemia se reportó 158 fallecidos, 101 de los cuales ocurrieron en niños menores de 15 años. En un período de 3 meses un total de 116,143 personas fueron hospitalizadas ^(22,34,36,45,46).

Desde 1981, casos de DH han sido reportados en 25 países de las Américas cada año, menos en 1983. Pequeños brotes han sido reportados en México, Nicaragua, y Puerto Rico entre 1982 y 1988. No obstante en 1989, se presentó la segunda epidemia más importante de DH/SSD en las Américas y ocurrió en Venezuela, registrándose 3,108 casos de FHD, con 73 muertes.

Entre 1980 y 1990 se produjeron infecciones por dengue virus en Brasil, Bolivia, Ecuador, Perú y Paraguay, causados por serotipos 1 y 4 ^(2,4).

En 1993 Costa Rica y Panamá (los últimos 2 países libres de Dengue por varios decenios) fueron azotados por epidemias explosivas causadas por el serotipo 1 ^(2,4).

El Dengue-3 reapareció en la epidemia de Nicaragua en 1994, se confirmó simultáneamente en Panamá y circuló en 1995 en Costa Rica. En los 2 primeros países, por estudio de la envoltura viral se determinó que la cepa era nueva en el continente americano y genéticamente distinta a las aisladas previamente en la región, sin embargo, era de idéntico genotipo a la cepa que produjo graves epidemias en la India y Sri Lanka en los 80's, lo cual sugiere que este nuevo serotipo puede extenderse rápidamente en las Américas y causar graves epidemias de FHD ^(2,6).

2.2 DEFINICION Y ASPECTOS CONCEPTUALES

2.2.1 Antecedentes e Importancia Epidemiológica del Dengue en el Mundo y en Colombia. Cada año aparecen entre 50 y 80 millones de casos de infección por Dengue, de los cuales, en 1998, 727.363 ocurrieron en las Américas, y de éstos, 12.351 correspondieron a Fiebre Hemorrágica del Dengue, (más del doble del número de casos en la misma región durante 1995) ^(1,2,3,4,6,16,28,33). Actualmente la Fiebre del Dengue ó Dengue Clásico y la FHD/SCD son consideradas las enfermedades virales transmitidas por vectores más difundidas en el mundo y las más importantes desde el punto de vista medico ^(8,9,11,14,16,26,33,47).

Anualmente se hospitalizan 500.000 casos de FHD^(1,3,14,37), y de éste total, fallecen un 5% (promedio de 25.000 pacientes), de los cuales, la mayoría son niños ^(1,3,37). Sin tratamiento apropiado los casos fatales de FHD pueden llegar al 20%, pero con la terapia intensiva actual, se puede reducir a menos del 1% ⁽¹⁾.

Durante las epidemias, la tasa de ataque a susceptibles es de 40-50% pero pueden alcanzar 80-90% ⁽¹⁾.

La tasa de letalidad en las Américas es de 1,4%, sin embargo, los valores varían de un país a otro ⁽²⁾

En las Américas, la aparición de Dengue Hemorrágico Epidémico, se registró en 1981, por primera vez en Cuba, casi 30 años después que en Asia y con una tendencia marcadamente ascendente ^(2,3,25).

En los últimos 40 años, se ha convertido en un problema complejo de Salud Pública, por la aparición de varias pandemias e innumerables epidemias con repercusión a nivel sanitario, social y económico y por la evolución hacia su expresión mas grave la FHD y el SCD que en Latinoamérica tiene una mayor

incidencia en los niños menores de 4 años y los jóvenes entre 4-15 años (2,3,4,6,37).

El Gobierno Colombiano estableció una campaña que erradicó el *Aedes aegypti* de su territorio, siguiendo las recomendaciones del Consejo directivo de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP) en 1947. Esta campaña logró desaparecer el dengue endémico durante aproximadamente 20 años (44,48). Durante los años setenta los serotipos 2 y 3 causaron extensas epidemias en nuestro país, donde no se había observado dengue desde 1952, debido a descensos en las medidas de control antes adoptadas, lo cual permitió la reinfestación. (2,22,44,48).

En 1971 apareció el Dengue 2 en la Costa Atlántica afectando a una población cercana a las 500.000 personas (43,48); el serotipo 3 se transmitió en el interior del país en 1975 afectando a 400.000 personas (48). Entre 1977-78 el Dengue-1 circuló por el Valle del Río Magdalena y en el interior del territorio nacional, causando una gran epidemia, por lo que el Gobierno Nacional decide que esta enfermedad es de notificación obligatoria (43,48). El Dengue-4 aparece por la costa Atlántica en 1981 y se extiende por todos los departamentos. Desde entonces circulaban epidémicamente todos los serotipos excepto el 3 que desapareció luego de la epidemia de 1975 y 1977 (2,4,6,20,48).

Los primeros casos de FHD en nuestro país se presentaron en 1989, y la primera epidemia en 1990, siendo producida por virus Dengue 1 y 2. Desde ese momento se inicia una intensa vigilancia epidemiológica nacional. (20,37,42,49). En nuestro departamento, Santander, se describió el primer brote en Barrancabermeja en 1991. En 1992 se describió la epidemia inicial de niños en Bucaramanga (21,22).

Desde 1990 a 2002 se han confirmado 28.238 casos de FHD, siendo Santander la región con mayor prevalencia de la enfermedad en el país (20,37,50). En esta zona se estableció por estudios clínicos y epidemiológicos que circularon los serotipos DEN 1 y DEN-2 hasta 1999 (21,22), en 2000 y 2001 se aislaron DEN-2 y DEN-4 y a partir de Agosto de 2001, en el Centro de Investigaciones Tropicales de la UIS (CINTROP), se logró el aislamiento del serotipo DEN-3 en el suero de un paciente del área metropolitana de Bucaramanga (22,23,51). El número de casos totales de Dengue en Colombia se tabulan en la Tabla.1.

Tabla 1. Casos de Dengue Clásico en Colombia

AÑO	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
CASOS	17389	15103	20130	25585	27274	18398	29280	30552	57956	20322

Fuente: GONZALEZ, Ana María. Correlación clínica y paraclínica en pacientes con FHD en el servicio de Pediatría HURGV, 1999.

La incidencia de FHD en Colombia y Santander confirmada por la Oficina de Epidemiología del Ministerio de Salud y la Secretaría de Salud de Santander se puede observar en la Tabla 2. Se presume que existe subregistro por falta de notificación oportuna y que los datos son notablemente inferiores a la realidad (20,22,33,37,52).

Tabla 2. Casos de FHD en Colombia y Santander

	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	TOTAL
Casos COLOMBIA	39	99	494	302	568	1028	1757	3950	5276	1093	1824	6563	5245	28238
(tasa ataque *100000 hab.)	(2.24)	(6.55)	24.5		(20.8)	(55.9)	(60)	(129.3)	(92.4)					
SANTANDER	0	27	342	30	35	45	51	968	1007	350	494	763		4112

Fuente: GONZALEZ, Ana María. Correlación clínica y paraclínica en pacientes con FHD en el servicio de Pediatría HURGV, 1999.

En Bucaramanga, ciudad localizada en la Cordillera Oriental de los Andes Colombianos, a 1000 m sobre el nivel del mar, clima tropical con temperatura promedio de 22°C y aproximadamente 1'000.000 de habitantes en su área metropolitana (Municipios circunvecinos: Floridablanca, Girón y Piedecuesta), se han confirmado un gran número de casos de FHD desde 1992 cuando apareció como "nueva enfermedad" y desde ese momento se presenta en forma endemoepidémica (6,17,22,37,53).

Hasta Febrero de 2002 han sido atendidos 763 niños en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV), procedentes de áreas urbanas de Bucaramanga, de los municipios vecinos e incluso de otros Departamentos, por ser considerada una Institución de referencia del Nororiente del país para atención en tercer nivel en salud (6,17,22,37,53).

En el HURGV, el diagnóstico se confirma la infección del Virus del Dengue enviando las muestras de suero al Laboratorio Departamental para identificar anticuerpos mediante técnicas serológicas para inmunoglobulinas M y G (IgM e IgG antidengue) ⁽³⁷⁾. La positividad de la serología en un caso sospechoso de Dengue contribuye a confirmar el diagnóstico clínico ^(37,40,54).

En los últimos años el DC, la FHD y el SCD muestran un incremento en Colombia, principalmente en el departamento de Santander y su capital, lo cual ameriza priorizar su atención ^(20,22).

2.2.2 Antecedentes de manifestaciones respiratorias del dengue.

Múltiples estudios a nivel mundial y local han sido realizados para establecer el cuadro clínico de la FHD/SCD y en muchos de ellos se han descrito globalmente algunas de las manifestaciones respiratorias más frecuentemente encontradas entre las que se destacan la faringitis y la tos ⁽¹³⁾, el dolor de garganta en el periodo prodrómico, y en el periodo de fuga plasmática derrame pleural seroso, generalmente de predominio derecho, el cual si es voluminoso o bilateral puede producir dificultad respiratoria ^(38,45). Algunos pacientes presentan infiltrados alveolares difusos y taquipnea ^(38,55,56). Si se administran rápidamente los cristaloides pueden aparecer signos de "dificultad respiratoria del adulto" ^(25,45,57). Este síndrome se ha descrito más frecuentemente en niños, pero desde 1982, más del 50% de las muertes por esta causa han ocurrido en pacientes mayores de 15 años ⁽⁵⁷⁾.

El edema pulmonar se presenta cuando no se suspenden los LEV al terminar la fase de reabsorción (6^o -7^o día de la enfermedad) o cuando se complica por insuficiencia renal y se manifiesta por taquipnea, disnea e hipoxemia y a la auscultación hay roncus y crepitantes ^(38,42,57).

En Tailandia, Nimmarinitya et al describieron en 1969 algunas manifestaciones respiratorias entre ellas faringitis en el 98.9% de los pacientes, tos en 21.5%, rinitis en 12.8% ^(30,31,45).

En casos complicados se ha detectado hemoptisis como manifestación de hemorragia pulmonar, que se ha comprobado en autopsias de pacientes fallecidos, asociado a signos de edema y derrame pulmonar. ^(18,32,38,45,54).

El estudio de FHD con síndrome del choque en niños cubanos en 1981, realizado por Guzmán M, Kouri G, Martínez E, Bravo J et al, demostró un inusual y alto porcentaje de niños con antecedente personal y familiar de asma, por lo cual los autores plantean la teoría que esta patología pueden predisponer al desarrollo de FHD/SCD. Además se documentó poliserositis y en los casos graves predominó el hidrotórax y la ascitis ⁽⁵⁸⁾.

Un estudio realizado en Puerto Rico entre 1994 y 1998 mostró hemoptisis en 1.8% de los pacientes jóvenes (entre 1-18 años), 3.2% en adultos (19-64 años) y 1% en ancianos (≥ 65 años), así como efusión pleural o abdominal en 10.5% de los lactantes (< 1 año), en 3% de los jóvenes, en 1.2% de los adultos y 2.2% de los ancianos ⁽⁵⁹⁾.

En la investigación clínica de 200 pacientes adultos en Cuba, realizado en el Hospital General de Santiago de Cuba, en 1997, por el Dr Modesto González Coriñas et al encontró el asma como antecedente importante en 33 pacientes (16.5% de los casos) y consideraron que podría ser un factor de riesgo para FHD-SCD. Reportaron como síntomas respiratorios la tos en 34 pacientes (17%) y expectoración en 11 (5,5%). Además evidenciaron derrame pleural en 47 pacientes (23,5% de los enfermos) ⁽²⁵⁾.

En el estudio de Vargas Caballero et al sobre las características clínicas de la fiebre del dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba en el año de 1997, 9 de 77 pacientes presentaron tos (11.6%) pero no se reportaron otras manifestaciones pulmonares ⁽²⁶⁾.

En el trabajo Dengue hemorrágico Emergencia Pediátrica en el Huila en 246 pacientes con diagnóstico FHD, realizado en el año de 1997 ⁽⁶⁰⁾, se encontró que 54% de los pacientes tuvieron signos de dificultad respiratoria y en 98 casos (40%), se evidenció derrame pleural en la radiografía de tórax por lo que los autores recomiendan realizar estudios imagenológicos para demostrar fuga vascular tempranamente.

En el estudio denominado Perfil clínico epidemiológico del dengue hemorrágico en 25 niños atendidos en el Hospital Materno Infantil de Puerto Rico, en 1998 se encontró tos en el 24% de los pacientes, rinorrea y congestión nasal en el 8%. En las autopsias realizadas a los 3 pacientes que fallecieron se evidenció derrame pleural en 2 de ellos y edema y hemorragia intraalveolar pulmonar en 1 ⁽⁶¹⁾.

En el estudio epidemiología de la infección aguda por virus del dengue sintomática e inaparente, realizado en escuelas primarias de Tailandia entre los años 1998 y 2000 se documentó como manifestaciones respiratorias rinorrea en el 35% de los pacientes y tos en el 43% ⁽⁴¹⁾.

En el estudio Dengue Hemorrágico en niños: Diez años de experiencia clínica realizado en nuestra institución se evidenció hidrotórax en 80 de 763 pacientes, 13 presentaron edema pulmonar y 1 síndrome de dificultad respiratoria que requirió ventilación mecánica. Se observaron infecciones respiratorias concomitantes en 10 pacientes: 6 altas y 4 neumonías y 3 pacientes tenían enfermedades respiratorias asociadas (2 con asma y 1 enfermedad adenomatoidea quística) y 2 de los pacientes fallecidos presentaron hemorragia pulmonar ⁽²²⁾.

En el 2001 se describió en Venezuela un caso de neumonitis intersticial severa en una paciente de 21 años, presentando tos seca y dificultad respiratoria ⁽⁶²⁾.

1.1.3 Definición y Descripción Clínica

• ETIOLOGIA

Tanto el dengue clásico como el hemorrágico son producidos por el Virus del Dengue. Este es un virus RNA, un virión esférico, monocatenario, de 40-50 nm de diámetro con genoma trenzado positivo de RNA ^(5,9,13,33,43,54,63). Tiene una membrana compuesta por glicoproteínas que determinan la antigenicidad ⁽³³⁾, y una envoltura lipídica proveniente de las membranas celulares del huésped. Está rodeado por una cápside eicosaédrica del núcleo y es lábil a 56° C (10 minutos), a la luz ultravioleta, el formaldehído, los detergentes y desinfectantes ^(4,63).

Pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Togaviridae* ^(4,5,13,25,33,34,36,39,42,47,64) y es transmitido a los humanos a través de la picadura de la hembra infectada de un artrópodo que en nuestra latitud es el *Aedes aegypti*, y que característicamente se alimenta entre 2-4 horas después del amanecer y 3 a 4 horas antes de su puesta ^(1,4,20,43,45,63). Igualmente puede ocurrir transmisión vertical aunque en una proporción muy baja ⁽⁶³⁾.

El virus del dengue se replica en el citoplasma celular, después de un período de latencia de 12 a 16 horas (células de vertebrados) ⁽³⁴⁾. El período de incubación es de 3 a 14 días (promedio 4 a 7 días) ^(38,45).

El aislamiento del virus, se realizó por primera vez en Japón en 1943 y fue hecho por Kimura y Hotta. Posteriormente en el año 1945, Sabin descubrió una nueva cepa de dengue en Nueva Guinea a la cual denominó 2, por presentar características serotípicas diferentes a la Nipona. Algunos años más tarde en 1956, durante la primera epidemia de dengue hemorrágico ocurrido en el mundo, Hammon y colaboradores aislaron los serotipos 3 y 4 a partir de sangre humana y de mosquitos ⁽³⁴⁾.

El Dengue y la FHD son producidos por uno de las cuatro especies llamadas **SEROTIPOS**: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 ^(4,5,11,15,33,36,39,41,43,63,65) los cuales por ser distintos antigénicamente, y por su heterogenicidad inmunológica y biológica se han denominado "complejo del virus del dengue" ⁽³⁶⁾.

La identificación de los serotipos es posible por el uso de anticuerpos monoclonales para el serotipo específico ⁽⁴⁾. Se han documentado extensas variaciones genéticas en las cadenas de los flavivirus por medio de análisis de la secuencia de nucleótidos. Esta técnica provee una herramienta importante

para la diferenciación de los virus lo cual lleva a que un solo serotipo se divida en varios subgrupos genéticos denominados **GENOTIPOS** ^(4,34). El DEN-1 y el DEN-2 tienen cinco genotipos, el DEN-3 cuatro y el DEN-4 dos ⁽⁴⁾.

La relación entre esas diferencias genéticas y entre los virus y la transmisión epidémica o la expresión de la enfermedad es incierta ⁽⁴⁾. Aunque todos los 4 serotipos pueden producir casos de FHD, el DEN-2 y DEN-3 son los más frecuentemente asociados a enfermedad severa ^(33,54).

Debido a la mutabilidad del genoma se observan variables llamadas subtipos y topotipos (un serotipo puede tener hasta 14 topotipos) y las investigaciones actuales sugieren diferencias en su virulencia ^(36,42).

La infección por uno de los serotipos del virus del Dengue produce inmunidad específica de por vida para ese serotipo (Inmunidad homotípica), por lo que se pueden encontrar anticuerpos que impiden la aparición de un nuevo cuadro clínico al mismo serotipo que produjo la infección (Anticuerpos homólogos denominados anticuerpos neutralizantes), y una protección cruzada temporal y parcial por al menos 2-12 meses contra los otros serotipos (Inmunidad heterotípica), producida por anticuerpos con comportamiento Heterólogo ^(1,25,34,42). Los individuos expuestos teóricamente pueden infectarse con todos los 4 serotipos ^(4,25).

Como consecuencia de esto una infección entre los 2 y 9 meses producido por un serotipo distinto origina una forma modificada, más benigna y de corta duración de la enfermedad. Sin embargo, esta misma circunstancia, es decir, una segunda infección por otro serotipo, mas allá de los nueve meses, produce una enfermedad mucho más grave que la primera.

Los anticuerpos IgM contra el virus dengue son producidos transitoriamente tanto en la infección primaria como en la secundaria y su detección indica una infección activa o reciente. Los anticuerpos IgG contra el dengue también se producen tanto en la infección primaria como la secundaria, pero la cantidad producida en la secundaria es mucho mayor que en la primaria

- **EL VECTOR**

El dengue es la enfermedad viral más importante transmitida por artrópodos en todo el mundo ^(6,7,14,33,34,39,66). En 1881, el mosquito *Aedes aegypti*, cobra resonancia mundial, a través de los estudios realizados por el médico cubano Carlos J. Finlay, quien anuncia que este mosquito es el agente transmisor de la Fiebre Amarilla, y en 1906 otro investigador, Bancroft, publica las primeras evidencias que el *A. aegypti* también es el vector del Dengue. Se cree que fue

transportado del viejo al nuevo mundo en barriles de agua que transportaban los barcos durante las primeras exploraciones y colonizaciones. ⁽³⁴⁾.

El vector más conocido es el *Aedes Aegypti*, una especie del subgénero *Stegomyia*, al parecer originario de África y que abunda en áreas tropicales (entre las latitudes 30° Norte y 20° al Sur) en alturas que varían entre los 0 y los 2000 m sobre el nivel del mar, siendo su hábitat, predominantemente domiciliario ya que la hembra necesita alimentarse de sangre humana para su reproducción, para realizar la oviposición, por lo que este mosquito se halla a menos de 100 m de las viviendas. ^(4,5,7,9,33,34,36,39,42,45,66). En la Amazonía Colombiana y Brasileña se ha detectado la presencia del *Aedes albopictus*, vector secundario involucrado en la transmisión de la enfermedad ^(34,37,44,64,67).

Un ciclo de transmisión epidémica puede ocurrir en comunidades rurales o islas, donde la población humana es pequeña y el virus introducido rápidamente infecta la mayoría de individuos susceptibles en estas áreas, incrementa la inmunidad del grupo ocasionando que el virus desaparezca de la población.

El ciclo de transmisión de la enfermedad más importante desde el punto de vista de salud pública es el ciclo endémico/epidémico en grandes centros urbanos de los trópicos. Los virus son mantenidos en un ciclo *A.aegypti*-humano-*A.aegypti* con períodos epidémicos y frecuentemente cocirculan varios serotipos virales en la misma ciudad (hiperendemicidad) ⁽³⁴⁾.

El ciclo mosquito-humano-mosquito, inicia cuando la hembra del *Aedes* se alimenta con la sangre de varios individuos virémicos (portadores del virus del dengue, el cual permanece en la circulación periférica del humano infectado por 2-7 días, aproximadamente el tiempo que dura la fiebre), iniciándose la replicación viral en la glándula salivar. El vector adquiere en un promedio entre 3 y 10 días, la capacidad de transmitir la enfermedad por el resto de su vida a otros individuos susceptibles (más o menos 2 meses) ^(1,4,34,39,42,43,68), y a la próxima generación de mosquitos por transmisión vertical transovarial ^(1,7,42,66).

El vector infesta recipientes naturales o artificiales que se encuentran en casas o cerca de poblados humanos. Debido a esta estrecha relación con el hombre el *A. Aegypti* es esencialmente un mosquito urbano. Sin embargo, en Brasil, México y Colombia han reportado significativas infestaciones rurales, en algunas oportunidades a muchos kilómetros del centro urbano y cerca a la ruta vehicular. El *A. aegypti* aparentemente invade áreas rurales en estado de huevo o larva, y a través de recipientes domésticos pueden ser transportados a lugares habitados de zonas rurales en depósitos de agua ^(34,66).

El ciclo de vida de *A. aegypti* comprende: el huevo, cuatro estadios larvales, un estadio de pupa y el adulto. Se reproduce en aguas relativamente limpias, principalmente sitios de almacenamiento o depósitos de aguas lluvias

colocando los huevos (menores de 1 mm de largo y de color blanco inicialmente), en la superficie de las mismas y completando el desarrollo embrionario en 48 horas. A partir de este instante, los huevos pueden resistir periodos de desecación y temperaturas extremas, con sobrevivencia de 7 meses a 1 año y cuando el nicho ecológico sea favorable, se producirá la eclosión del embrión. El ciclo completo de huevo a adulto, se completa en óptimas condiciones de temperatura y alimentación en 10 días ^(5, 27,40). El intervalo entre la succión de la sangre y la puesta de los huevos puede ser tan corto como 3 días ⁽³⁹⁾.

El adulto emergente, es un mosquito negro, con diseños blanco-plateados formados por escamas claras, que se disponen simulando la forma de una "lira", en el dorso del tórax y mostrando un anillado característico en las patas ^(4,34,66)

El índice poblacional del mosquito es más alto en estaciones o periodos lluviosos y tiene un área de vuelo limitada, máximo de 200 m, y característicamente pica en horas diurnas y en múltiples oportunidades ^(4,7,33,36,66).

• **EL HUÉSPED**

Existen solamente tres huéspedes naturales para el virus del dengue: El hombre, algunos primates y los mosquitos Aedes. Sin embargo, los seres humanos son los únicos capaces de expresar clínicamente la infección por virus dengue.

La enfermedad es más frecuente en niños, encontrándose en todas las series un mayor porcentaje de presentación en menores de 15 años ⁽²⁾. Existe un leve predominio del género femenino en los estudios realizados en Asia, sin embargo en estudios Latinoamericanos parece no existir diferencias ^(2,22). Se cree que las mujeres desencadenan una mayor respuesta inmune, lo cual las hace susceptibles a desarrollar las formas más graves de la enfermedad.

Es más frecuente en la raza blanca y aunque resulte paradójico se ha asociado a un buen estado nutricional por que desencadenan una mejor respuesta inmune. Es posible que antígenos de histocompatibilidad (HLA) puedan asociarse a resistencia o susceptibilidad a las formas graves del dengue ⁽³⁶⁾

• **FACTORES DE RIESGO PARA DENGUE**

Colombia tiene una extensión total de 1.138.000 km² de los cuales 900.000 km² se encuentran por debajo de los 1.800 m sobre el nivel del mar,

habitando allí 20'000.000 de personas expuestas al vector *Aedes aegypti* (transmisor del dengue en nuestro país) ⁽²⁰⁾. Es importante destacar que en la ciudad de Málaga, capital de la Provincia de García Rovira en el departamento de Santander, se han detectado casos de Dengue hemorrágico a pesar de encontrarse ubicada a 2.200 m sobre el nivel del mar ⁽⁴⁵⁾ y en la India también se han detectado casos en poblaciones a mas de 2000 m ⁽⁶⁶⁾

El vector *Aedes albopictus*, segundo en importancia en Asia ⁽⁴⁰⁾, se ha detectado en Estados Unidos y algunos países de Latinoamérica así como también en 2 países de Europa y 1 de Africa ⁽¹⁾. En Colombia se detectó en la ciudad de Leticia desde marzo de 1998 ^(20,44,50,67).

La transmisión de la enfermedad es intra y peridomiciliaria, predominantemente urbana ^(4,20) y se relaciona con la alta concentración de población humana y del vector ^(4,20).

Fenómenos migratorios por desplazamiento forzado, ubicación poblacional en anillos de miseria urbanos sin adecuada disposición de servicios públicos, principalmente, el suministro de agua potable que obliga su almacenamiento en recipientes destapados y la falta de recolección de basuras (tarros, llantas, botellas), y las deficiencias en saneamiento ambiental son los principales determinantes de la multiplicación de los vectores.

Durante muchos años se ha debatido acerca de la patogenia de la enfermedad producida por el virus del dengue en su forma de dengue hemorrágico y síndrome de shock. Actualmente se cree es debida a un proceso inmunológico.

A partir de la experiencia cubana se postuló la hipótesis referida a la participación de otros factores en la interrelación huésped-parásito y su relación directa con los factores de riesgo para la presentación de las formas graves de la enfermedad. Kouri y colaboradores emitieron la "Hipótesis Integral"⁽⁶⁹⁾, en la cual consideraban que para la aparición del dengue hemorrágico/síndrome de shock por dengue, es necesario que coexistan factores de tres tipos:

⇒ **FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS:**

- **Presencia de una masa crítica de población susceptible:** Esta masa es la población que posee anticuerpos heterólogos. Si en una región circulan virus DEN 1 y 2 por ejemplo, un gran porcentaje de la comunidad tendrá anticuerpos contra esos serotipos, pero no protección contra los otros 2

- **Presencia de alta densidad del vector:** La forma de calcular la densidad de infestación del *A. Aegypti*, en un lugar determinado, se realiza a través del llamado *Índice aédico*, que es una cantidad expresada en porcentaje. Convencionalmente índices aédicos por debajo de 2% no significan riesgo de transmisión, pero por encima de 5% el riesgo de transmisión es inminente.

- **Intervalo de tiempo entre dos infecciones:** Por la existencia de la inmunidad relativa de los anticuerpos heterólogos, es necesario que el intervalo tenga como mínimo 9 meses, y como máximo aún no existe aún consenso.

- **Secuencia del virus infectante.** Para que exista este factor de riesgo debe existir una segunda infección.(en Tailandia se ha demostrado una asociación con la secuencia DEN-1 y DEN-2 y en Indonesia y Malasia la secuencia 1-3 asociada a cuadros severos) ^(26,54,69)

- **Alta circulación del virus:** Esta alta circulación resulta en una alta tasa de ataque y en consecuencia alto número de personas enfermas.

⇒ **FACTORES VIRALES:**

Entre los factores de riesgo virales necesarios para la aparición de una epidemia de DH/SSD están:

- **El serotipo que está circulando:** La mayor presencia relativa en la presentación de DH/ SSD es el virus Dengue 2, aunque con los otros serotipos también se han descrito epidemias de dengue hemorrágico ^(4,37,69).

- **La virulencia de la cepa circulante:** Para algunos autores, el factor de riesgo más importante para la presentación de DH/SSD es la patogenicidad o virulencia" de la cepa, de tal manera que las cepas originarias del Asia se han asociado con grandes epidemias y algunas cepas podrían tener la capacidad de causar enfermedad hemorrágica, a diferencia de algunas cepas nativas americanas cuya infección secundaria por dengue 2 no causa DH/SSD ^(4,69).

➤ **FACTORES INDIVIDUALES:**

- **La edad:** En la experiencia cubana, y en otras series mundiales la edad de mayor riesgo, la constituyó aquel grupo que está por debajo de los 15 años^(4,43,68,69).
- **La raza:** Aparentemente hay mayor protección en la raza negra y mayor en caucásicos.
- **Preexistencia de anticuerpos al virus del dengue:** Como reportó Halstead, la preexistencia de anticuerpos es factor de riesgo más importante para DH/SSD y fue reiteradamente encontrado en los brotes cubanos. El 98% de pacientes adultos y niños exhibieron una respuesta serológica secundaria.
- **Enfermedad Crónica:** En Cuba se identificó que el asma, la anemia de células falciformes y posiblemente la diabetes mellitus eran factores de riesgo del individuo para formas severas de dengue. En Cuba la proporción de casos fatales de DH/SSD en los pacientes con asma fue el doble que los pacientes sin asma.
- **Estado Nutricional:** La presencia de un buen estado nutricional facilitaría la presentación de formas graves de la enfermedad ⁽⁴³⁾.

● **FACTORES PROTECTORES**

El principal factor protector para evitar las enfermedades transmitidas por vectores (ETV), es la educación sanitaria de la comunidad, buscando crear conciencia en la adopción de hábitos y prácticas que logren suprimir la cadena de multiplicación de los vectores, tales como la recolección de objetos inservibles donde se pueda almacenar agua, y el lavado periódico de las albercas ^(1,2,20).

El único método para controlar y prevenir el Dengue y la FHD es combatir el mosquito vector ^(1,10), por lo tanto es importante inculcar conductas de autocuidado como el uso de mosquiteros, anejo de puertas y ventanas y uso de repelentes. Así mismo promover la protección individual, mejorar el suministro de agua en cantidad, calidad y regularidad suficiente durante todo el año para eliminar la necesidad de uso de depósitos ^(1,20).

También son importantes la vigilancia epidemiológica activa, la educación de la comunidad médica para reconocer y tratar de manera adecuada los casos de dengue, FHD y SCD y los planes de emergencia para hacer frente a las epidemias ⁽³⁹⁾. El control del vector se puede implementar además del manejo del medio ambiente por métodos químicos y de control biológico ^(1,39), siendo el primero costoso, transitorio y variable en su efectividad ⁽¹⁰⁾.

Debido a que no existe ningún medicamento antiviral específico y que el control del vector es la única vía que permite disminuir la transmisión del dengue (aunque es costoso y difícil de mantener) ^(10,11), desde hace 4 décadas se está trabajando en la elaboración de vacunas, la cual idealmente debe proteger contra los 4 serotipos para evitar el fenómeno de inmunoamplificación. Actualmente hay 2 bastante prometedoras: Una desarrollada en la Universidad Mahidol en Bangkok, Tailandia y otra en el Walter Reed Army Institute of Research en Silver Spring, Maryland, basadas en virus vivos atenuados. La Primera está a punto de obtener la licencia y la segunda en etapa final de ensayos clínicos ^(9,10,33,70).

• **PATOGENESIS**

Luego de la introducción del virus a través de la piel por la picadura del mosquito, se inicia la incubación en un periodo entre 2 a 5 días aunque puede ser mayor (7-14 días) ^(4,18), luego de los cuales el paciente puede o no experimentar síntomas, dependiendo de la virulencia, el serotipo, la edad, el estado de inmunidad y otros factores ^(4,69). Esta variabilidad clínica extrema no ha sido aún explicada pero podría ser multifactorial ⁽⁴⁾. El virus inoculado invade los monocitos, ya que el principal sitio de replicación en el hombre es a través de la línea fagocítica mononuclear ^(4,54) y desde allí, éstas células se encargan de diseminarlo a diferentes órganos como hígado, bazo, intestino, médula ósea, pulmón, piel y otros ⁽⁶⁾. Circula en la sangre de los humanos infectados por 2 a 7 días, aproximadamente el tiempo que permanece febril, periodo en el cual se debe mantener el aislamiento vectorial ⁽¹⁾.

Entre las hipótesis que han intentado explicar la patogénesis de la FHD y SCD están:

La preexistencia de anticuerpos heterólogos no neutralizantes del virus del dengue contra un serotipo, producidos como consecuencia de una infección anterior o adquirida transplacentariamente favorece la infección y replicación de un segundo virus diferente (infección secundaria heterotípica o secuencial) en las células mononucleares ^(4,25,54), produciendo un incremento del número de células infectadas, las cuales pueden ser destruidas por efecto propio de la infección o por una respuesta inmunológica amplificada, y que conlleva a una mayor producción de citocinas y liberación de una serie de mediadores

químicos, responsables de los cambios en la permeabilidad vascular, la hipovolemia, el choque y las anormalidades en la hemostasia ^(4,15,18,54).

Se ha sugerido que la patogénesis de la FHD y SCD ocurre, sobre todo, mediante la eliminación inmune de células infectadas y que éste evento se produce principalmente en las infecciones secundarias ⁽⁵⁴⁾, sin embargo, se han observado epidemias FHD/SCD en infecciones primarias.

La hipótesis de la "facilitación inmunológica mediada por anticuerpos", descrita por Halstead, propone que la célula blanco del virus del dengue es el monocito o fagocito mononuclear, en cuyo interior se produce la replicación viral.

Durante la infección primaria en cuanto ingresa el virus al huésped susceptible se une a receptores de superficie del monocito e ingresa dentro de la célula donde se multiplica, pero cuando se produce una infección secundaria (de un serotipo distinto a la infección primaria) los virus se unen a anticuerpos heterófilos no neutralizantes formando un complejo virus dengue-anticuerpo (IgG) el cual se une al receptor Fc de la superficie celular que facilita su ingreso dentro de la célula y ocasiona una alta replicación viral, elevada viremia y la agresión del virus a una gran cantidad de células mediante un fenómeno denominado inmunoamplificación o amplificación dependiente de anticuerpos. Esta respuesta inmune ocasiona la activación de linfocitos T y monocitos mediante la producción de linfocinas tales como interferón gamma (INF g), factor de necrosis tumoral alfa (TNF a) y otras interleuquinas produciendo hemorragia, lisis celular y fundamentalmente el incremento de la permeabilidad capilar como evento crucial en las manifestaciones clínicas del DH/SSD. Aunque esta hipótesis puede ser un factor de riesgo importante, no todos los individuos que tienen una respuesta secundaria de anticuerpos desarrollan cuadros severos cuando son infectados con un segundo serotipo ^(15,34,37,54).

Las hipótesis más recientes asumen que los virus dengue (que se replican selectivamente en huéspedes vertebrados o invertebrados), desarrollan variaciones genómicas que confieren un incremento en la virulencia y potencial epidémico ^(4,15,25,54,69).

Estas observaciones permitieron a Rosen y Cols explicar los casos severos y fatales en infecciones asociadas con un solo serotipo. Rosen postula que el cuadro FHD/SCD puede desencadenarse por variantes del virus que tienen un mayor potencial patogénico y que las altas tasas de mutación de los virus RNA hacen posible que variantes de algún serotipo particular tengan una mayor virulencia, lo cual ha ocurrido en infecciones primarias con serotipo 1 en Puerto Rico, serotipo 2 en la Isla de Niue y con serotipo 3 en Tailandia ⁽⁵⁴⁾.

El cambio fisiopatológico principal que determina la gravedad de la enfermedad en la FHD y que lo distingue del Dengue Clásico es la extravasación del

plasma, por aumento de la permeabilidad vascular puesto de manifiesto por incremento del hematocrito y una hemoconcentración ascendente, la presencia de derrames en cavidades (ascitis, derrame pleural y pericárdico, etc.) y el choque ^(25,54).

El sistema vascular, es el principal sitio de lesión en el dengue complicado (FHD-SCD), produciéndose fuga de agua, electrolitos y proteínas plasmáticas y en caso de perpetuarse sin tratamiento adecuado lleva a hipovolemia y choque. La lesión vascular puede producirse por agresión celular directa del virus, por mediadores inmunológicos como monoquinas, citoquinas y factores del complemento, los cuales inducen disfunción de las células endoteliales produciendo aumento de la permeabilidad ^(4,18,39,46,55). La recuperación ocurre dentro de 24-48 h por lo que los mecanismos de fuga capilar son autolimitados⁽¹⁸⁾.

- **CARACTERÍSTICAS CLINICAS DEL DENGUE**

- **Fiebre del dengue ó dengue clásico.**

La Fiebre del Dengue (FD) (dengue clásico) en lactantes y preescolares, puede parecer una enfermedad febril inespecífica asociada a rash ^(1,2,6,7,20,26,45,54), mientras que en escolares y adultos pueden presentar un síndrome febril leve o la enfermedad clásica incapacitante que inicia con elevación de la temperatura (puede ser tan alta como 40-41°C, y persiste durante 2-7 días), y en algunos casos estar precedida por un moteado eritematoso y escalofrío. Se asocia con cefalea frontal y dolor retroorbital, mialgias principalmente en la parte baja de la espalda, brazos y piernas, artralgias en hombros y rodillas, debilidad y anorexia ^(1,2,4,6,7,20,25,26,54). Un rash evanescente macular o macupapular, puede aparecer alrededor del tercer día, en el 50% de los casos, sobre tórax, cara y superficies de flexión y puede persistir por 2 a 3 días más ^(4,6). Menos frecuentemente se han descrito alteraciones del gusto, tos, rubor facial, e inyección conjuntival ^(1,4).

Cuando ocurre la defervescencia generalmente disminuyen o desaparecen los síntomas y este momento es anunciado por un segundo rash intenso y eritematoso, urente o pruriginoso que puede ser seguido de descamación, el cuál es más frecuente en pacientes con dx de FHD. ^(1,4,38).

- **Fiebre hemorrágica del Dengue (FHD).**

Afecta a niños de mayor edad. Puede presentarse con los signos y síntomas de la FD. La enfermedad clásica progresa a un cuadro más complejo a partir del

tercer al sexto día, generalmente en la defervescencia de la fiebre, caracterizado por sed intensa, emesis, epigastralgia, sensibilidad en hipocondrio derecho y dolor abdominal generalizado ^(6,54). Los casos típicos de esta enfermedad se caracterizan por 4 manifestaciones clínicas fundamentales: Fiebre alta, fenómenos hemorrágicos, hepatomegalia y, eventualmente, insuficiencia circulatoria ^(25,54). La FHD se define como una enfermedad aguda febril con evidencia de sangrado (petequias espontáneas principalmente en miembros inferiores axilas, paladar blando y región lateral del tórax ⁽⁶⁾, y menos frecuentemente otros signos de sangrado como epistaxis, gingivorragia, hematemesis, melenas o hematuria o sangrado en sitios de venopunción ^(6,54), trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) y extravasación plasmática manifestada por hemoconcentración, poliserositis (principalmente ascitis y derrame pleural derecho, y en menor porcentaje pericarditis e hidrocele) ^(18,38,45,54) o hipoproteïnemia ^(1,4,20). En niños es frecuente la hepatomegalia (40-60%) y es más constante en casos severos. No suele presentarse ictericia pero a menudo el cuadro se confunde con hepatitis ⁽⁶⁾. En casos severos puede presentarse falla hepática ⁽¹⁾.

Un descenso en las plaquetas asociado con elevación del hematocrito sugiere el desarrollo de FHD o la posibilidad del SCD ⁽⁴⁾.

Es frecuente en casos de FHD, evidenciar entre el quinto y el séptimo día de la enfermedad el segundo exantema denominado "islas blancas en mar rojo" ^(4,18,38), cuyas características principales son:

- Rash maculopapular y petequial
- Altamente pruriginoso
- Localización principal: Miembros inferiores
- Patrón: escarlatiniforme (con islas de piel normal).
- Duración: 2-4 días

Los hallazgos frecuentes de laboratorio pueden ser leucopenia, neutropenia, linfocitosis típica o atípica, trombocitopenia y elevación de las transaminasas. Los tiempos de coagulación TT, TP y TPT pueden prolongarse y los niveles de Fibrinógeno disminuyen. Los productos de degradación de la fibrina pueden aumentar ⁽⁴⁾.

En los casos leves a moderados de la FHD, los síntomas disminuyen o desaparecen luego de ceder la fiebre, (usualmente al cuarto o quinto día) ^(1,20,54), pero es en ese momento, cuando las complicaciones por alteración de la permeabilidad vascular y las manifestaciones hemorrágicas pueden aparecer de forma leve o predominante en el cuadro clínico, siendo comunes la aparición de petequias, púrpuras, gingivohemorragias, epistaxis, metrorragias y sangrado del tracto gastrointestinal. La hematuria es infrecuente ^(4,20,22). La

convalecencia puede durar varias semanas y se caracteriza por debilidad, déficit de atención y depresión ⁽⁴⁾.

◦ **Síndrome del choque por dengue (SCD)**

En los casos severos, en el curso de la FHD pueden presentarse signos por aumento en la permeabilidad capilar que conducen a choque hipovolémico ⁽⁶⁾. Los síntomas en el SCD son similares a la FHD, pero la condición del paciente empeora súbita y bruscamente luego de unos pocos días de fiebre ⁽⁵⁴⁾. La temperatura desciende seguida de signos de falla circulatoria entre ellos la caída de la presión de pulso (≤ 20 mm Hg), hipotensión, llenado capilar lento, pulsos rápidos e imperceptibles, frialdad distal, alteración del estado de conciencia, por lo que el enfermo entra rápidamente en un estado hipovolemia que lo puede llevar a morir en 12-24 h principalmente por congestión pulmonar o falla cardíaca o recuperarse rápidamente con una terapia apropiada de reemplazo de volumen con líquidos endovenosos ^(1,2,4,6,20,45,54). Sin embargo puede presentarse choque recurrente, definido como reaparición de falla circulatoria luego de la mejoría y complicarse con acidosis metabólica y hemorragia del tracto digestivo lo cual conlleva un peor pronóstico ^(4,54).

Los signos de alarma para SCD son dolor abdominal severo y progresivo, el cual es una característica frecuente y que está presente antes del comienzo del choque, el cual puede ser producido por cuadros de hepatitis, pancreatitis o colecistitis acalculosa ⁽⁷¹⁾ entre otros y que se confunde con cuadros de abdomen agudo quirúrgico por la defensa abdominal que suscita la ascitis, vómito abundante y persistente, cambios abruptos en la temperatura (fiebre-hipotermia), alteración en el nivel de la conciencia (irritabilidad, somnolencia) ^(4,6,20,54).

La mortalidad ocurre usualmente al cuarto o quinto día de la enfermedad. Los hallazgos de laboratorio son similares a los de FHD pero más severos; la hiponatremia dilucional y la hipoproteinemia se correlacionan con enfermedad severa ⁽⁴⁾.

Los signos de pobre pronóstico en FHD/SCD son choque profundo o recurrente, falla respiratoria, leucocitosis elevada en ausencia de una infección bacteriana secundaria ⁽⁴⁾.

El test del torniquete es positivo en el 50% de los pacientes y puede presentarse en ausencia de FHD. ⁽⁴⁾

- **Manifestaciones clínicas poco frecuentes y complicaciones de la FHD-SCD**

El riesgo aumentado de mortalidad está dado por la presencia de hemorragias severas, principalmente del TGI, compromiso hepático severo, cardiomiopatía y encefalopatía ^(6,54). Los lactantes pueden presentar convulsiones en la fase febril, paresia transitoria con hiporreflexia, alteración del estado de conciencia por encefalopatía primaria, todos ellos con LCR normal y secundarios a la capacidad neurotrópica de algunos serotipos del virus dengue ^(54,72,73). Se ha descrito encefalopatía secundaria a desequilibrio hidroelectrolítico y metabólico o a encefalopatía hepática aguda, coma o hemorragia del SNC. El choque no corregido puede llevar a acidosis metabólica, Hemorragias severas, CID, hepatitis fulminante y en fase terminal a insuficiencia renal o falla de múltiples órganos⁽⁶⁾.

Se ha descrito también la transmisión vertical en recién nacidos ^(33,35,40,74,75).

También se ha documentado la presencia de síndrome hematófagocítico asociado a presentaciones clínicas atípicas de FHD ^(8,22,53).

- **DEFINICIONES DE LA ENFERMEDAD SEGÚN OMS**

- **Fiebre de Dengue**

Enfermedad aguda con fiebre de duración 2-7 días y dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas inusuales y leucopenia ^(4,13,17,22,34,40,51,76,77,78).

- **Caso de Dengue Hemorrágico**

Para el diagnóstico del dengue hemorrágico la OMS recomienda que los 4 siguientes criterios deben estar presentes ^(4,9,13,15,19,22,33,34,40,51,77,78):

- **Fiebre alta y continua de 2 a 7 días de duración ó antecedente reciente de fiebre**
- **Manifestaciones hemorrágicas, que incluyan por lo menos una de las siguientes:**
 - ▷ Prueba del torniquete positivo

- ▷ Petequias
- ▷ Equimosis o púrpura
- ▷ Hemorragia de las mucosas, tracto gastrointestinal, lugares de punción u otros.
- **Trombocitopenia (100,000/mm³ ó menos)**
- **Extravasación de plasma debida al aumento de permeabilidad capilar que se manifiesta por al menos uno de los siguientes signos:**
 - ▷ Hematocrito inicial $\geq 20\%$ (por encima del correspondiente a esa edad, sexo y población), ó un nivel del hematocrito más alto de lo normal para la edad ($>45\%$ para niños hasta la edad de 18 años; para adultos, $>$ de 50% para hombres y $>$ 47% para mujer)
 - ▷ Descenso del hematocrito $\geq 20\%$ después del tratamiento
 - ▷ Signos habitualmente asociados a la extravasación de plasma: Efusión serosa (pleural o abdominal: hidrotórax-ascitis), hipoalbuminemia ($<$ de 25g/lit antes de los 2 años y $<$ 30 gr/lit luego de los 2 años). En ausencia de hipoalbuminemia, se tendrá en cuenta la hipoproteinemia (≤ 50 gr/lit).

Es importante mencionar que muchas veces es difícil evaluar a los pacientes con el hematocrito. Cuando aparece un paciente con compromiso hemorrágico usualmente no se tiene el dato basal del hematocrito, sin embargo puede servir para realizar el seguimiento de la evolución del paciente.

○ **Síndrome del Choque por Dengue**

Los cuatro criterios anteriores, más evidencia de colapso circulatorio, dado por la existencia de al menos 1 de los siguientes criterios ^(4,13,15,19,22,33,34,40,42,51,54,77,78):

- ▷ Pulso rápido y débil: La frecuencia de pulso desproporcionalmente elevada en comparación con el nivel de hipertermia
- ▷ Estrechamiento de la presión de pulso: Presión diferencial disminuida (≤ 20 mm Hg) o bien hipotensión ortostática ó hipotensión para la edad (Presión Sistólica ≤ 80 mm Hg si la edad es menor de 5 años o Presión Sistólica $<$ de 90 mm Hg si el paciente tiene una edad ≥ 5 años)

- ▷ Piel fría y húmeda
- ▷ Alteración del estado mental.

- **Caso Probable**

Al menos 1 de los siguientes ^(13,22,34,39): Soporte serológico de muestra simple en suero con títulos $\geq 1:1280$ por Inhibición de Hemoaglutinación, medición IgG por ELISA ó tests positivo de anticuerpos IgM. Ocurrencia al mismo tiempo y lugar de casos confirmados de fiebre del dengue

- **Caso Confirmado**

Caso compatible con la descripción clínica que se confirma por al menos uno de los siguientes ^(13,15,34,39):

- ▷ Aislamiento e identificación del Virus del Dengue por cultivo o determinación de la secuencia genómica por RT/PCR a partir de muestras de suero o autopsias.
- ▷ Detección de virus del dengue en tejidos, suero, LCR, por inmunohistoquímica, inmunofluorescencia o ELISA.
- ▷ Aumento al cuádruple de los títulos de IgG (test de inhibición de la hemaglutinación) o incremento de anticuerpos específicos IgM para virus del dengue.
- ▷ Aislamiento específico de IgM (MAC-ELISA)

- **Grados de Severidad de FHD** ^(12,15,19,22,33,37,40,42,43,51,78)

- ▷ Grado I: Fiebre acompañada de síntomas generales constitucionales y como única manifestación hemorrágica un test de torniquete positivo
- ▷ Grado II: manifestaciones de grado I más sangrado espontáneo
- ▷ Grado III: Falla o colapso circulatorio
- ▷ Grado IV: Choque profundo (pulso y presión arterial imperceptibles).
- ▷ NOTA: Los grados III y IV se consideran SCD

○ **Prueba del Torniquete Positiva**

Tiene un VPP del 90% ^(17,40,76). Se realiza insuflando el manguito del tensiómetro hasta una presión Media (2 veces la presión diastólica + sistólica)/3 durante 5 minutos y luego retirar. Si aparecen 3 o más petequias por cm² o veinte (20) o más petequias por pulgada cuadrada (2.5x2.5 cm) en el antebrazo o la mano, en los 15 minutos siguientes a la liberación del tensiómetro, la prueba es positiva ^(4,6,7,19,20,34,38,40,42).

● **PARACLINICOS E IMÁGENES DIAGNOSTICAS PARA SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON FHD**

La OMS y el Ministerio de Salud de Colombia recomiendan realizar los siguientes paraclínicos para el seguimiento y control de la evolución en pacientes con FHD ^(20,33,54):

- ▷ **HEMATOCRITO SERIADO:** Es una guía útil para el tratamiento, pues la hemoconcentración suele preceder a las alteraciones de la presión sanguínea y del pulso y refleja el grado de extravasación del plasma y la necesidad de administrar líquidos por vía endovenosa.
- ▷ **RECUENTO DE PLAQUETAS:** Para seguimiento y vigilancia diaria

Según evolución clínica solicitar los siguientes:

- ▷ **PROTEINEMIA:** Buen indicador de fuga plasmática, ya que no se altera con la administración de líquidos
- ▷ **TRANSAMINASAS: GOT-GPT-GGT:** Si hay hepatomegalia u otro signo de afectación hepática
- ▷ **EGO y PRUEBAS DE FUNCION RENAL:** Cuando se requiera
- ▷ **PRUEBAS DE COAGULACIÓN en CID y falla hepática:** TP-TPT-fibrinógeno
- ▷ **ELECTROLITOS SERICOS Y GASES ARTERIALES** en SCD
- ▷ **RX TÓRAX Y/O ECOGRAFIA PULMONAR DE BASES PULMONARES Y/O ECOGRAFIA ABDOMINAL:** Para confirmación e inicio de tratamiento inmediato en caso de sospecha clínica de colecciones serosas ^(7,20,33,54).
- ▷ **RECOLECCIÓN DE SUERO PARA DENGUE:** A partir del sexto día de la fiebre para detección de anticuerpos

- **DIAGNOSTICO POR LABORATORIO ESPECIALIZADO DEL DENGUE HEMORRAGICO.**

El suero es la muestra de Elección tanto para la detección virológica como serológica. ⁽³⁷⁾

Dos patrones de respuesta serológica pueden ser observados en infección aguda por dengue: Una respuesta primaria es vista en individuos quienes no tienen inmunidad a Flavivirus. Un patrón de serorespuesta secundaria ocurre en individuos con infección aguda por dengue que hayan tenido una infección previa por Flavivirus ⁽³⁴⁾.

En los primeros días de la enfermedad hay una alta tasa de replicación viral, por lo que el virus puede aislarse de la sangre a partir de la aparición de los síntomas y hasta más o menos el séptimo día, encontrándose la mayor concentración al tercer día. ⁽³⁷⁾

Durante la fase aguda de la enfermedad se desarrollan los anticuerpos IgM, los cuales se identifican hasta 90 días después del inicio de los síntomas, siendo el día once, el momento en el que el 98-100% de los casos son positivos ^(6,37). En el caso de infección primaria por dengue los anticuerpos IgG son detectables en muy baja cantidad durante los primeros días de la enfermedad, presentándose el título más elevado entre los días 18 y 21 de iniciado el cuadro clínico ^(6,37). Cuando ocurre una segunda infección los anticuerpos de la clase IgG, se encuentran en títulos muy altos en los primeros días de inicio de los síntomas ⁽⁶⁾.

En la infección primaria, la muestra inicial da títulos alrededor de 1:20 encontrándose en la segunda muestra títulos no mayores a 1:1280. En caso de infección secundaria, los títulos de la muestra inicial son semejantes, pero en la segunda muestra, en fase de convalecencia, se encuentran títulos generalmente por encima de 1:2560 ^(9,43).

- **Técnica de ELISA de Captura IgM (MAC-ELISA).**

Esta técnica es la utilizada por el Laboratorio Departamental de Salud de Santander, sitio de remisión de las muestras de los pacientes del presente estudio.

La detección de anticuerpos IgM contra el virus dengue por ELISA es el más útil e importante método para el diagnóstico de dengue. Indica infección activa o reciente, más no permite identificar el serotipo causal. Anticuerpos IgM antiviral dengue son producidos transitoriamente durante la infección primaria y secundaria. Los anticuerpos se desarrollan rápidamente y en la mayoría de

pacientes aparece IgM detectable anti-dengue al 6to día, disminuyendo en promedio entre los 30 y 60 días después del inicio de la enfermedad.

La técnica MAC-ELISA, emplea Inmunoglobulinas anti IgM humanas fijadas en la fase sólida (placa de micro titulación). Se forma un complejo Ag-Ac se adiciona las inmunoglobulinas marcadas con enzima peroxidasa. Para la cuantificación de la actividad enzimática se adiciona sustrato produciendo coloración.

La detección de IgM por el método MAC-ELISA tiene una sensibilidad de 10-78% (CL-95: 75-81%) en muestras no seriadas y de más de 97% (LC-95: 96-98%) en muestras seriadas, comparado con la combinación IHA, detección de IgM y aislamiento viral. La especificidad sería del 98% y es mejor que la de la IHA ⁽⁴²⁾. Igualmente presenta un 94% de coincidencia con los resultados de inhibición de la hemoaglutinación en muestra única durante la fase aguda de la enfermedad. ^(4,34,37).

La muestra debe ser tomada al sexto día de inicio de la fiebre. Si es tomada antes pueden ocurrir falsos negativos debido a que no se han formado aún los anticuerpos. Al quinto día de la enfermedad comienzan a aparecer los anticuerpos IgM en el 80% de los pacientes; hacia el sexto día se incrementan cerca del 93% y alcanzan el 99% después del décimo día del inicio de la enfermedad ^(37,79). Si existen resultados negativos cuestionables por cuadro clínico o datos epidemiológicos contradictorios se deberá realizar la IgM antidengue en muestras pareadas El primer suero deberá obtenerse lo más rápido posible después de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. La segunda muestra de suero deberá tomarse entre la segunda y cuarta semana después de la primera muestra ^(7,34,42,79)

El punto de corte se determina en cada laboratorio. En nuestro caso el valor de la densidad óptica es de 0.3, alcanzando una sensibilidad entre 90-97% y una especificidad del 93%, usando la IH como estándar ⁽⁵²⁾.

○ **Técnica de inhibición de la hemaglutinación (IH)**

Es la prueba estándar de la OMS para confirmar y clasificar las infecciones por dengue ⁽⁴²⁾. Utiliza la capacidad del virus Dengue para aglutinar eritrocitos de ganso. Esta prueba detecta tanto anticuerpos IgM e IgG. La sensibilidad es de 53% (LC-95: 50-56%) en muestras de admisión no seriadas y 99% (CL-95: 98-99%) en muestras seriadas ⁽⁴²⁾. La IH determina y cuantifica la presencia de anticuerpos totales. Un alza al cuádruple de los títulos es considerada como diagnóstica, lo que implica que se requieren muestras seriadas (de fase aguda y fase convaleciente). Cuando se toma una sola muestra, se ha determinado que pacientes convalecientes con primoinfecciones habitualmente tienen títulos $\leq 1:640$ y los pacientes con una infección secundaria $\geq 1:2560$ ⁽⁴²⁾. Títulos de

anticuerpos de IH mayor ó igual 1:1280 es un criterio ampliamente aceptado para clasificar un caso como infección secundaria ⁽³⁴⁾.

◦ **Técnica de ELISA de Captura IgG (GAC-ELISA)**

Es útil para el diagnóstico de Dengue. La detección de IgG anti-dengue indica la fase de convalecencia de una infección reciente. La técnica GAC-ELISA, emplea Inmunoglobulinas anti IgG humanas fijadas en la fase sólida (placa de micro titulación), luego de formar el complejo Ag-Ac se adiciona las inmunoglobulinas marcadas con enzima peroxidasa y para la cuantificación de la actividad enzimática se adiciona sustrato produciendo coloración ⁽³⁴⁾. Títulos \geq a 100 son considerados como positivos ⁽⁴²⁾.

◦ **Aislamiento viral:**

El virus es detectable en sangre circulante durante el periodo febril mediante cultivo del virus o por RCP, la cual es la forma más rápida.

▪ **Aislamiento viral en cultivos tisulares y mosquitos:**

Existen 4 sistemas biológicos para el aislamiento viral: Inoculación en ratón lactante, cultivo en líneas celulares de mamíferos, inoculación en mosquitos y cultivo en células de mosquito⁽³⁷⁾.

Los dos métodos tradicionales para el aislamiento primario del virus dengue son la inoculación en ratones recién nacidos y cultivos celulares. La inoculación intracerebral en ratones recién nacidos es considerado actualmente el método de aislamiento menos sensible y el más sensible, las líneas celulares continuas de mosquitos ^(14,34).

▪ **Identificación del Virus del Dengue por reacción de cadena de Polimerasa-Transcriptasa Inversa**

Por PCR el virus se puede identificar durante la primera semana de iniciado el cuadro. Entre las ventajas de usar este método para detectar e identificar con rapidez el virus del dengue en muestras clínicas están el que permite una amplificación rápida y selectiva de una secuencia corta del genoma viral y provee un rápido diagnóstico de serotipo específico ^(7,20,37). El método es sensible, reproducible y permite detectar RNA de muestras biológicas tanto en humanos como en mosquitos ^(14,34). El proceso es menos riguroso que el cultivo celular y sus resultados no se afectan por los anticuerpos. Puede detectar

infecciones duales (diferentes serotipos), simultáneamente ⁽³⁷⁾. Usando el aislamiento viral y la IFI como estándar de oro, se encontró que tiene una sensibilidad de 100% para detectar serotipos 3 y 4, 94% para el serotipo 1 y 93% para el serotipo 2; una especificidad de 78%, un valor predictivo positivo de 69% y un valor predictivo negativo de 100% ^(34,37)

○ **Interpretación de pruebas de laboratorio.**

Para confirmar la presencia de enfermedad de Dengue-FHD, se deben tener en cuenta parámetros clínicos y los siguientes paraclínicos ^(20,54):

- ▷ Seroconversión o aumento de 4 veces los títulos de anticuerpos totales por la técnica de inhibición de la hemaglutinación, neutralización, IgM o similares.
- ▷ Evidencia de infección viral aguda: por aislamiento, detección de RNA por PCR o detección del antígeno circulante en sangre por ELISA o de antígeno depositado en hígado por técnicas inmunohistoquímicas, como inmunoperoxidasa.

NOTA:

- ▷ Una sola prueba reactiva de IgM tomada después del sexto día no necesariamente confirma infección activa por dengue ya que puede ser una infección adquirida tres meses atrás o más.
- ▷ Una sola prueba no reactiva de IgM tomada después del sexto día descarta la infección por dengue.
- ▷ Una seroconversión a IgM confirma la infección activa por dengue.

3. HIPOTESIS

La presencia de manifestaciones clínicas y radiológicas pulmonares está asociada a mayor grado de severidad de la fiebre hemorrágica dengue en niños menores de 13 años.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la asociación entre los diferentes grados de severidad de la fiebre hemorrágica dengue y la presencia de manifestaciones clínicas pulmonares, paraclínicas (hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas) y radiológicas en niños atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Ramón González Valencia durante el año 2002.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ▷ Establecer la presencia clínica de signos y síntomas pulmonares prehospitalización en pacientes con diagnóstico de FHD.
- ▷ Describir los signos y síntomas clínicos en pacientes con FHD.
- ▷ Determinar la frecuencia de las manifestaciones clínicas pulmonares por grados de severidad de la enfermedad.
- ▷ Determinar la frecuencia de las manifestaciones radiológicas pulmonares por grados de severidad de la enfermedad.
- ▷ Establecer la asociación entre los hallazgos clínicos (signos y síntomas) pulmonares y la severidad de la enfermedad.
- ▷ Establecer la asociación entre los hallazgos paraclínicos (hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas) y la severidad de la enfermedad.
- ▷ Establecer la asociación entre los hallazgos paraclínicos (hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas) y su relación con hallazgos radiológicos en pacientes con FHD.
- ▷ Establecer la asociación entre los hallazgos radiológicos y la severidad de la enfermedad.
- ▷ Determinar el compromiso de la saturación de oxígeno por grados de severidad de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de FHD.
- ▷ Establecer la concordancia interobservador e intraobservador en la lectura de radiografías de tórax en pacientes con FHD-SCD.

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, analítico, prospectivo, en una cohorte de pacientes con diagnóstico de FHD.

5.2 POBLACION A ESTUDIO

Todo paciente menor de 13 años, con sospecha clínica de Fiebre Hemorrágica del Dengue según los criterios y la clasificación definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ingresó al Servicio de Urgencias de Pediatría del HURGV durante el año 2002.

5.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Participaron en el estudio todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que no tenían ningún criterio de exclusión, que ingresaron al Servicio de Urgencias de Pediatría del HURGV desde el 1º de Enero de 2002 al 31 de Diciembre del mismo año.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para seleccionar los pacientes a incluir en el estudio, se utilizaron los criterios de la OMS para el diagnóstico de la FHD o para el diagnóstico de SCD definidos anteriormente. Solo se tuvieron en cuenta para el estudio los pacientes a quienes se les confirmó el diagnóstico de Dengue por prueba de ELISA.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Enfermedad pulmonar diagnosticada en los 30 días anteriores a la enfermedad actual, o enfermedad pulmonar congénita o crónica (fibrosis quística, TBC, displasia broncopulmonar, asma, etc).

- ▷ Malformaciones congénitas del tracto respiratorio.
- ▷ Malformaciones y cardiopatías congénitas.
- ▷ Enfermedades linfomieloproliferativas.

5.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se utilizó como fuente de recolección de datos la anamnesis y evaluación física del paciente, el interrogatorio a la persona adulta responsable del menor y también se tomó información de las historias clínicas de los pacientes que tuvieron sospecha de síndrome febril trombocitopénico debido a dengue hemorrágico.

Tabla 3. Operacionalización de las variables del Estudio

Nombre	Definición operativa	Escala de medición
SOCIODEMOGRAFICAS		
Edad	Número de años cumplidos	En años. De razón.
Género	Según el dato de la HC	Masculino/Femenino. Nominal.
Procedencia	Por municipio según el dato de la HC.	Nominal.
Zona de residencia	Por área de residencia según el dato de la HC	Rural/Urbana. Nominal.
ANTROPOMETRICAS		
Estado nutricional	Se determina por el indicador peso/edad.	Ordinal. Sobrepeso/Normal/ Desnutrido

Continuación de la Tabla 3

Nombre	Definición operativa	Escala de medición
CLÍNICAS DE LA FHD		
Temperatura	Temperatura axilar tomada con termómetro de mercurio durante 1.5 minutos.	En grados centígrados. De razón.
Rash	Exantema morbiliforme ⁽¹⁸⁾ .	Positivo/Negativo. Nominal.
Prueba del torniquete	Según definición de la OMS	Positiva/Negativa. Nominal
Petequias	Lesiones producidas por extravasación de sangre a los tejidos, menores de 0.5 cm de diámetro que no desaparecen a la digito presión, localizadas en cualquier parte del cuerpo ^(80,81) .	Positivo/Negativo. Nominal
Equimosis	Lesiones producidas por extravasación de sangre a los tejidos, mayores a 0,5cm de diámetro en forma de placas, que no desaparecen a la digito presión y localizadas en cualquier parte del cuerpo ⁽⁸⁰⁾ .	Positivo/Negativo. Nominal.
Epistaxis	Evidencia de sangrado por fosas nasales ^(81,82) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Gingivorragia	Evidencia de sangrado en las encías ^(81,82) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Hematuria	Presencia de 5 o más hematíes por campo en uroanálisis por micción espontánea ^(81,82) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Hematemesis	Presencia de vómito de sangre procedente de vías digestivas altas ^(81,82,83) .	Positivo/Negativo. Nominal
Melenas	Deposición con sangre procedente de vías digestivas bajas ^(81,82,83,84) .	Positivo/Negativo. Nominal.

Continuación de la Tabla 3

Nombre	Definición operativa	Escala de medición
Hemoptisis	Expulsión de sangre que proviene de las vías respiratorias o del pulmón, generalmente acompañadas de tos o carraspeo, usualmente clara, de color rojo vivo, espumosa (con burbujas de aire) y sin contenido alimenticio ni coágulos ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Rinorrea	Presencia de secreción mucosa nasal ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Tos	Respuesta refleja a estímulos que irritan receptores de laringe, tráquea, grandes bronquios ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Expectoración	Proceso de lograr arrojar por la boca las flemas y secreciones del árbol traqueobronquial ^(82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Cianosis	Presencia de coloración azul o violácea localizada en la labios, lengua mucosa oral, uñas ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Respiración ruidosa.	Vibraciones producidas por flujo de aire a través de la vía aérea que causan turbulencia. Se oyen por aumento en su intensidad sin necesidad del uso del estetoscopio ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Murmullo vesicular.	Intensidad de los ruidos respiratorios normales ^(81,82,85) .	Aumentado/Normal/ Disminuido. Ordinal.
Tirajes intercostales	Signo clínico que consiste en el fuerte hundimiento de los espacios entre las costillas ^(81,82) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Aleteo nasal	Signo clínico en el que se observa una inusual dilatación de las fosas nasales secundaria a dificultad respiratoria ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.

Continuación de la Tabla 3

Nombre	Definición operativa	Escala de medición
Quejido audible	Signo clínico que consiste en una respiración "quejumbrosa" o luctuosa audible a distancia o con el estetoscopio, durante la espiración ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Retracción subxifoidea	Observación hundimiento visible en la zona inferior al apéndice xifoides ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Disbalance toraco-abdominal	Movimientos respiratorios dinámicos divergentes ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Tirajes subcostales o supraclaviculares	Signo clínico que consiste en la observación de hundimiento visible en la zona inferior de las caja torácica, por debajo de las últimas costillas o en el espacio supraclavicular ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Transmisión torácica de ruidos respiratorios y voz	Según reporte de auscultación pulmonar ^(81,82,85) .	Aumentada/Normal Disminuida. Ordinal.
Frote pleural	Ruidos discontinuos, ásperos, crepitantes carrasposos, similar al frotar dos cueros y percibidos en inspiración o en ambas fases de la respiración ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Sibilancias	Ruidos continuos de tono relativamente elevado ≥ 400 Hz, como silbidos por flujo de aire a través de bronquios estrechos, pueden ser percibidos en espiración, inspiración o en ambas fases respiratorias ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Roncus	Ruidos continuos de tono relativamente bajo, ≤ 200 Hz, como ronquidos que se producen por obstrucción del flujo de aire debido a bronquios estrechos ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.

Continuación de la Tabla 3

Nombre	Definición operativa	Escala de medición
Soplo tubárico	Ruido semejante al que se escucha al auscultar la zona de la tráquea o en la zona de bronquios fuente y que representa la presencia de un fenómeno de consolidación pulmonar ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Estridor laríngeo	Ruido de tonalidad áspera, que generalmente se ausculta en inspiración, con característica oscilatoria y que generalmente representa obstrucción de la vía aérea extratorácica ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Estertores crepitantes	Ruidos discontinuos, cortos, numerosos, de escasa intensidad, similares al frotar el cabello entre los dedos cerca del oído y que ocurren generalmente durante inspiración ^(81,82,85) .	Positivo/Negativo. Nominal.
Percusión	Intensidad, tono y duración relativa del sonido ⁽⁸¹⁾ .	Matidez/Timpanismo/ Normal. Nominal.
Dolor torácico	Según reporte de la HC.	Positivo/Negativo. Nominal.
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones que tiene el paciente en un minuto. El criterio de normalidad depende de la edad, así ^(81,85,86) : Menores de 2 meses: hasta 60/min. 2 meses-1 año: hasta 50/min 1año-5años: hasta 40/min 6 años-11 años: hasta 22/min Mayor o igual a 12 años: hasta 18/min.	En respiraciones por minuto. De razón.

Continuación de la Tabla 3

Nombre	Definición operativa	Escala de medición
Saturación de oxígeno	Se consigna el porcentaje de saturación de oxígeno medido a nivel del miembro inferior con un oxímetro de pulso marca PALCO LABORATORIES MODELO 305. Se considera normal para la ciudad de Bucaramanga un valor mayor o igual al 92%.	En porcentaje. De razón.
Requerimiento de oxígeno suplementario	Según reporte de la HC sobre uso de oxígeno por desaturación del paciente.	Nominal. Positivo/Negativo.
Presión arterial	Según el reporte de la HC.	En mm Hg. De razón.
Frecuencia cardíaca	Número de latidos cardíacos que tiene el paciente en un minuto. El criterio de normalidad depende de la edad, así ^(81,87) : Recién Nacido: 140±50 1-6 meses: 130±45 6-12 meses: 115±40 12-24 meses: 110±40 2-6 años: 105±35 6-12 años: 95±30 > 12 años: 82±25	En latidos por minuto. De razón.
Estado al egreso	Según reporte de la HC	Nominal. Vivo/Muerto
LABORATORIO		
Recuento de plaquetas	Número diario de plaquetas.	De razón.
Hemoglobina	Según reporte diario del hemograma	De razón.
Hematocrito	Según reporte diario del hemograma	De razón.
Recuento de leucocitos	Según reporte diario del hemograma	De razón.
Porcentaje de polimorfo nucleares	Según reporte diario del hemograma	De razón.
Porcentaje de linfocitos	Según reporte diario del hemograma	De razón.

Continuación de la Tabla 3

Nombre	Definición operativa	Escala de medición
Porcentaje de células de Turk	Según reporte diario del hemograma	De razón.
RADIOLOGIA		
Infiltrados pulmonares	<p>Según reporte de la lectura de la radiografía de tórax. Grupo de imágenes radiodensas donde normalmente existía transparencia pulmonar ^(88,89).</p> <p>Pueden ser</p> <p>○ INTERSTICIALES: Comprometen el intersticio y pueden ser :</p> <p>LINEALES: Producen patrón lineal parecido a una red</p> <p>RETICULAR FINO O VIDRIO DESPULIDO: Produce múltiples imágenes difusas similares a flóculos finos o granos de sal</p> <p>RETICULAR GRUESO: Grandes espacios quísticos, de 1 ó más cm de diámetro</p> <p>MICRONODULARES: Patrón producido cuando algunas lesiones esféricas se acumulan dentro del intersticio, de forma homogénea y bien circunscrita con tamaño menor a 1 mm</p> <p>○ ALVEOLARES: Comprometen el espacio aéreo y como características principales están</p> <p>▷ Producen sombras acinares (roseta de maíz),</p>	Ninguno/Intersticiales / Alveolares/Mixtos. Nominal.

	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Presentan broncograma aéreo (se dibujan grupos de alvéolos, los bronquios periféricos) ▷ Tienden a coalescer ▷ Tienen bordes mal definidos <p>○ MIXTOS: Los que no se puedan diferenciar entre intersticial o alveolar o tengan componente de ambos tipos de infiltrado</p>	
Signos de consolidación	Según reporte de la lectura de la radiografía de tórax.	Positivo/Negativo. Nominal.
Derrame pericárdico	Líquido libre en cavidad pericárdica ^(88,89) Según reporte de la lectura de la radiografía de tórax	Positivo/Negativo. Nominal.
Derrame pleural	Líquido libre en cavidad pleural, observado en la radiografía como área de densidad homogénea, que forma menisco en zonas declives ^(88,89) . Según reporte de la lectura de la radiografía de tórax.	Positivo/Negativo. Nominal.
Edema pulmonar	Opacificación del espacio alveolar perihiliar generalmente bilateral ^(84,88) . Según reporte de la lectura de la radiografía de tórax.	Positivo/Negativo. Nominal.
Atelectasia	Pérdida de volumen de un segmento, un lóbulo o todo el pulmón. La imagen cumple las siguientes características: Aumento de densidad homogénea, disminución del volumen, alteración en la forma del segmento pulmonar afectado con desplazamiento de las estructuras torácicas de vecindad hacia el espacio que ocupaba previamente el pulmón colapsado	Positivo/negativo Nominal

Continuación de la Tabla 3

Nombre	Definición operativa	Escala de medición
Cardiomegalia	Crecimiento del tamaño cardíaco definido por la medición del índice cardiotorácico mayor de 0.55	
Severidad de la FHD (Variable dependiente)	Según criterios de la OMS	Grados I, II, III, IV. Ordinal.

1.7 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

A todos los pacientes menores de 13 años a quienes durante su hospitalización en el servicio de Pediatría del HURGV en el año 2002 tuvieron sospecha clínica de FHD, según criterios de la OMS, se les diligenció el formato establecido para registrar la información sobre la evolución diaria de los parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio que se analizarán en la presente investigación.

La recolección de la información la hizo el investigador interrogando y examinando a cada paciente desde su ingreso hasta su egreso hospitalario y complementando la información con el interrogatorio a los familiares, con la revisión de las historias clínicas y con la revisión de la ficha clínico epidemiológica "CASO DENGUE" de la Secretaría de Salud de Santander y de la Información suministrada por el Laboratorio Departamental de Salud.

Las pruebas de laboratorio fueron realizadas por el Laboratorio Clínico del HURGV, desde el momento del ingreso. Las pruebas de serología para dengue por medición de anticuerpos IgM mediante la prueba de MAC-ELISA se tomaron durante la hospitalización de los pacientes a partir del 6º día del inicio de la enfermedad y fueron procesadas por el Laboratorio departamental de la Secretaría de Salud de Santander.

Para establecer la asociación entre los hallazgos radiológicos y la severidad de la FHD, se usó la información existente de los pacientes a quienes se les haya realizó placa radiográfica PA y lateral de Tórax al 1º - 2º día de la defervescencia en el servicio de Radiología del HURGV y con una adecuada técnica radiológica. Las placas Radiográficas fueron interpretadas por 2 radiólogos de diferentes instituciones y un neumólogo pediatra, que estaban enmascarados al nombre, la sintomatología y la presunción diagnóstica de los pacientes.

Para la realización del presente estudio se contó con la información recolectada en los formatos diligenciados en forma prospectiva durante el año 2002.

1.8 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se generó una base de datos a partir de la información recolectada utilizando el software de EPI-INFO versión 6.01 de libre uso y distribución. Se hizo descripción de las características clínicas, de laboratorio y radiológicas de los pacientes mediante un análisis univariado calculando las medidas de tendencia central y variabilidad correspondientes a cada variable.

Después se hizo un análisis bivariado, teniendo como variable dependiente el grado de severidad de la FHD, para establecer su asociación con la presencia de manifestaciones clínicas y radiológicas pulmonares y los exámenes de laboratorio (recuento de plaquetas y hemograma). Se elaboró las tablas de frecuencia y gráficos correspondientes.

6. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6	MES 7
Diseño y planeación del proyecto	* * * *						
Diseño de formatos de recolección		* *					
Revisión del protocolo por parte de los asesores		* *					
Recolección de la información			* * * * *	*			
Realización base de datos			* * * *				
Sistematización y control de calidad				* * * * *			
Limpieza base de datos					* *		
Análisis de datos					* *	* * * * *	* *
Preparación documento final							* * * *
Entrega del documento final							*

7. PRESUPUESTO

7.1 FUENTES DE FINANCIACIÓN

Tabla 4. Presupuesto general por fuentes de financiación (Miles de Pesos)

ITEM	TOTAL
PERSONAL (Tabla 5)	17400,00
EQUIPO (Tablas 6 y 7)	2475,00
VIAJES (Tabla 8)	7500,00
MATERIALES (Tabla 9)	289,00
BIBLIOGRAFIA	300,00
PUBLICACIONES CIENTÍFICAS E INFORME FINAL	400,00
TOTAL	28364,00

7.2 COSTO DE PERSONAL

Tabla 5. Descripción del Costo de Personal (Miles de Pesos)

INVESTIGADOR	Publicaciones científicas (#) Nacional Internacional	Función en el proyecto	Dedicación (Tiempo/mes)	TOTAL
MD Residente de Pediatría	0 internacional 3 Nacional	Investigador principal	0.25 x 7	7000,00
MD Neumólogo Pediatra	0 internacional 24 Nacional	Tutor	0.25 x 5	5000,00
MD Pediatra Magister Epidemiología	0 internacional 3 Nacional	Asesor epidemiología	0.25 x 3	3000,00
MD Radiólogo	5 internacional 6 Nacional	Lectura rayos X de tórax	0.25 x 1	1000,00
MD Radiólogo	Internacional Nacional	Lectura rayos X de tórax	0.25 x 1	1000,00
Auxiliar de digitación		Digitación formatos	1 x 1	400,00
TOTAL				17400,00

7.3 COSTO DE EQUIPO

Tabla 6. Descripción del Costo del Equipo a adquirir (Miles de Pesos)

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	TOTAL
Software STATA 8.0	Análisis estadístico de los datos	2000,00
TOTAL		2000,00

7.4 COSTO DEL EQUIPO PROPIO

Tabla 7. Descripción y cuantificación del equipo propio (Miles de Pesos)

EQUIPO	COSTO (Instituciones participantes)
Computador (1)	375,00
Impresora (1)	100,00
TOTAL	475,00

7.5 COSTO DE VIAJES

Tabla 8. Descripción y justificación de los viajes (Miles de Pesos)

LUGAR	Justificación	PASAJES (\$)	ESTADIA (\$)	DIAS	TOTAL
Cartagena, Junio de 2005	Congreso Colombiano de Pediatría	1000,00	1500,00	5	2500,00
Cartagena, Octubre de 2004	Congreso Colombiano de Radiología	1000,00	1500,00	5	2500,00
Cartagena, Agosto 25-28 de 2004	Congreso de Neumología Pediátrica	1000,00	1500,00	5	2500,00
TOTAL					7500,00

7.6 COSTOS ESTACIONARIOS

Tabla 9. Materiales (Miles de Pesos)

MATERIALES	COSTO UNITARIO	#	COSTO
Formatos de recolección	0,40	100	40,00
Tablas	5,00	1	5,00
Lápices	1,00	2	2,00
Lapiceros	1,00	2	2,00
Diskettes	2,00	5	10,00
Resma de papel	25,00	2	50,00
Tinta de impresora	90,00	2	180,00
TOTAL			289,00

8. ASPECTOS ETICOS

Este protocolo fue inicialmente evaluado y aprobado por el comité de Postgrado del Departamento de Pediatría de la Universidad Industrial de Santander (UIS). A su vez, las consideraciones e implicaciones éticas de la investigación fueron evaluadas y aprobadas por el comité de Etica Médica de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander – Hospital universitario Ramón González Valencia.

La propuesta no contempló voluntarios; los sujetos que se incluyeron en el estudio correspondieron a pacientes menores de 13 años, de ambos géneros, que acudieron al servicio de Urgencias del Servicio de Pediatría del HURGV y a quienes de rutina se manejó según los protocolos establecidos para el manejo de la enfermedad en niños.

De acuerdo con la resolución 008430, artículo 11 y parágrafo primero del Ministerio de Salud de Colombia en la que se hace referencia a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, este proyecto es clasificado como sin riesgo puesto que a las personas estudiadas no se les hizo ninguna intervención adicional a las establecidas y recomendadas por la OMS y el Ministerio de Protección Social para el manejo del dengue.

Con el propósito de utilizar la información de cada paciente con fines investigativos, se tuvo en cuenta la aceptación mediante el consentimiento informado de hospitalización, según lo establecido en el artículo 15 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, mediante el cual se disponen las normas de investigación en el país

Al adulto responsable de cada menor se le dio una explicación sobre el estudio y se le solicitó su consentimiento para recoger la información sobre la evolución de la enfermedad del paciente, aclarando que según su potestad podrían retirarse del mismo cuando así lo considerara oportuno. También se solicitó a la dependencia correspondiente el permiso para revisar las historias clínicas de los pacientes y registrar en el formato de recolección de información los datos pertinentes para la investigación

El estudio se realizó también de acuerdo con las recomendaciones dadas para la investigación biomédica en humanos adoptadas por la 18ª. Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en 1964 y revisiones posteriores ⁽⁹⁰⁾.

En este trabajo se buscó el beneficio de los niños y niñas participantes, se salvaguardó la confidencialidad y autonomía de los pacientes usando códigos para identificarlos en la base de datos y debido a la confiabilidad de la

información los resultados se ciñeron a la verdad y no se dieron a conocer en forma individual.

9. RESULTADOS

Durante los 12 meses del desarrollo del protocolo (Enero 1 a Diciembre 31 de 2002), se presentaron 80 casos sospechosos de FHD-SCD. Se le realizó serología IgM para Dengue a 70 pacientes, siendo positiva en 67 de los mismos y negativa en 3. A los otros 10 casos o no se les tomó muestra ó se extravió el resultado.

De los 67 pacientes con IgM POSITIVA se incluyeron 61 pacientes en el análisis clínico sobre manifestaciones pulmonares en la presente investigación y se retiró a 6 según los criterios de ingreso o exclusión al estudio. (Ver Tabla 10).

Tabla 10. Causas de exclusión de pacientes en el Estudio Clínico de Manifestaciones Pulmonares en niños hospitalizados con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002

Número de Pacientes	Causa de Exclusión
1	Paciente mayor de 13 años-asmático
5	No se tomó IgM ó se extravió resultado
1	Se diagnosticó B/N, No se tomó IgM
1	No se realizó IgM. Salió del estudio por presentar Celulitis en Hemitórax derecho
1	Biopsia hepática sin signos de Dengue. No se tomó IgM. Se diagnosticó sepsis
1	Sale del estudio por antecedente de Linfoma de Burkitt Retroperitoneal estadio IV, con compromiso SNC
2	Sale del estudio por reporte Elisa IgM (-)
1	Sale del estudio por reporte Elisa IgM (-). Se diagnosticó PTA
1	No se tomó IgM-Presentó Convulsión TCG y broncoaspiración
1	No se tomó IgM: Diagnóstico TBC
2	No se realizó recolección de datos ni Historia Clínica
1	Se excluye del estudio por Dx de Asma moderada persistente
1	No se hospitalizó- Dx de Asma leve persistente

De los 61 pacientes que ingresaron al estudio clínico, no tenían Radiografía de Tórax 18, se les realizó RxT a 43, y de éstos se excluyó a 8. (Ver Tabla 11). Finalmente participaron en el análisis radiológico del estudio 35 casos comprobados de FHD-SCD.

Tabla 11. Causas de exclusión de pacientes en el Estudio de Manifestaciones Radiológicas en niños hospitalizados con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002

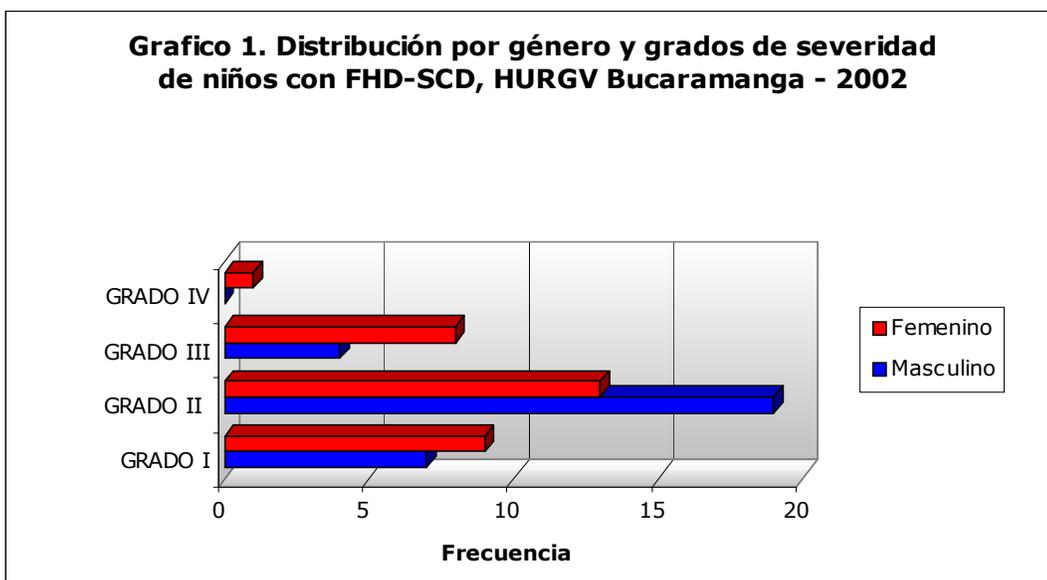
Número de Pacientes	Causa de Exclusión
18	No se tomó RxT
1	RxT tomados al tercer día de defervescencia y Técnica Radiológica inadecuada
2	RxT tomados al cuarto día de defervescencia
1	RxT tomados al octavo día de defervescencia
4	Placa con Técnica radiológica inadecuada

En total ingresaron 61 pacientes al estudio clínico; no se encontró diferencias significativas en la estratificación del dengue en cuanto a distribución por género (Ver Tabla 12).

Tabla 12. Distribución por género y grados de severidad de niños con FHD-SCD, HURGV Bucaramanga-2002

GENERO	GRADO I (FRECUENCIA)	GRADO II (FRECUENCIA)	GRADO III (FRECUENCIA)	GRADO IV (FRECUENCIA)	TOTAL
Masculino	7 (43.75%)	19 (59.38%)	4 (33.33%)	0 (0.00%)	30 (49.18%)
Femenino	9 (56.25%)	13 (40.62%)	8 (66.67%)	1 (100.00%)	31 (50.82%)
Total	16 (100.00%)	32 (100.00%)	12 (100.00%)	1 (100.00%)	61 (100.00%)

Respecto a la edad de los participantes en el protocolo, se encontró un promedio de 5,26 años con una desviación estándar de 3.34, siendo el menor de 0.1 años y el mayor de 11 años.



La distribución por zona de residencia mostró un predominio de vivienda en zona urbana (Ver Tabla 13).

Tabla 13. Distribución por zona residencia y grados de severidad en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002

ZONA DE RESIDENCIA	GRADO I (Frecuencia/%)	GRADO II (Frecuencia/%)	GRADO III (Frecuencia/%)	GRADO IV (Frecuencia/%)	TOTAL
Urbana	13 (81.25)	29 (90.62)	11 (91.67)	1 (100.00)	54 (88.52)
Rural	3 (18.75)	3 (9.38)	1 (8.33)	0 (0.00)	7 (11.48)
Total	16 (100.00)	32 (100.00)	12 (100.00)	1 (100.00)	61 (100.00)

En cuanto a la distribución por ciudad de residencia podemos observar que un gran porcentaje de los pacientes pertenecen a Bucaramanga o su área metropolitana, sin embargo, por ser el HURGV, una institución de tercer nivel y centro de referencia para el Nororiente del país también se hospitalizaron casos provenientes de otros municipios de Santander y de otros Departamentos (Ver Tabla 14).

Gráfico 2. Distribución por zonas de residencia y grados de severidad en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga - 2002

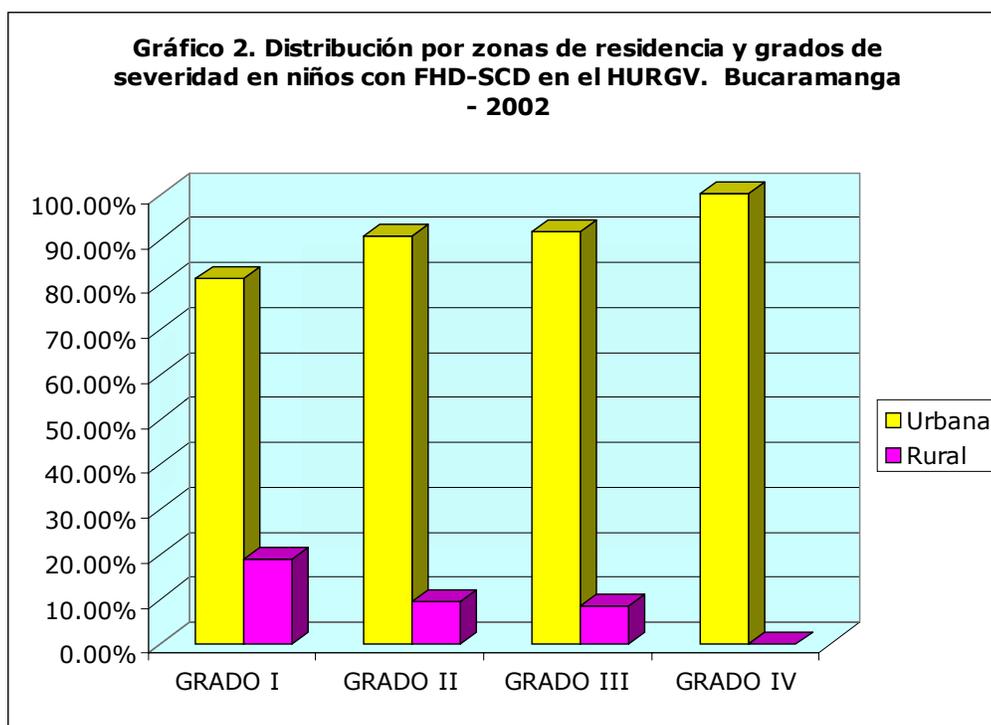


Tabla 14. Distribución por ciudad de residencia en niños con FHD-SCD HURGV. Bucaramanga-2002

CIUDAD DE RESIDENCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Bucaramanga	27	44.26
Floridablanca	10	16.39
Girón	6	9.84
Piedecuesta	4	6.56
Lebrija	3	4.92
Barrancabermeja	2	3.28
Santa Rosa (Sur de Bolívar)	2	3.28
Cimitarra	1	1.64
El Playón	1	1.64
Puerto Wilches	1	1.64
San Gil	1	1.64
La Esperanza (Norte de Santander)	1	1.64
Pelaya (Cesar)	1	1.64
Puerto Boyacá (Boyacá)	1	1.64
TOTAL	61	100.00

El promedio de días en que los pacientes asistieron a la consulta de urgencias del HURGV desde el inicio de la enfermedad fue de 4.39 días, con una desviación estándar de 1.53. El paciente que asistió más precozmente lo hizo al día 1 del inicio de los síntomas y el que acudió más tarde a los 9 días de evolución. Es de anotar, que algunos de los niños enfermos fueron hospitalizados inicialmente en hospitales de Primero ó Segundo nivel antes de ser remitidos a nuestra Institución.

Para ser incluidos en el protocolo de investigación, los pacientes con sospecha clínica de la enfermedad debían tomarse una serología Elisa para dengue, la cual debía ser positiva. En promedio, la toma de la muestra se realizó a los 6.43 días del inicio de la enfermedad, con una desviación estándar de 0.85. La muestra más tempranamente recolectada se realizó a los 6 días y la más tardía a los 10 días.

Los síntomas respiratorios previos al ingreso y según los grados de severidad del dengue, presentes en pacientes con diagnóstico FHD-SCD pueden verse en las Tablas 15 y 16

Tabla 15. Presencia de síntomas respiratorios previos al ingreso en niños con FHD-SCD en el HURGV, Bucaramanga-2002

SÍNTOMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Tos previa	13	21.31 %
Rinorrea	07	11.48 %
Dificultad Respiratoria	04	6.56 %

Tabla 16. Presencia de síntomas respiratorios previos al ingreso, según grados de severidad, en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

SINTOMA	TOS		RINORREA		DIFICULTAD RESPIRATORIA	
	Sí (Frec)	No (Frec)	Sí (Frec)	No (Frec)	Sí (Frec)	No (Frec)
GRADO I	5 (31.25%)	11 (68.75%)	2 (12.50%)	14 (87.50%)	1 (6.25%)	15 (93.75%)
GRADO II	4 (12.50%)	28 (87.50%)	3 (9.38%)	29 (90.62%)	1 (3.12%)	31 (96.88%)
GRADO III	4 (33.33%)	8 (66.67%)	2 (16.67%)	10 (83.33%)	1 (8.33%)	11 (91.67%)
GRADO IV	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)
TOTAL	13 (21.31%)	48 (78.69%)	7 (11.48%)	54 (88.52%)	4 (6.56%)	57 (93.44%)

Gráfico 3. Presencia de síntomas respiratorios previos al ingreso, según grados de severidad, en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga - 2002

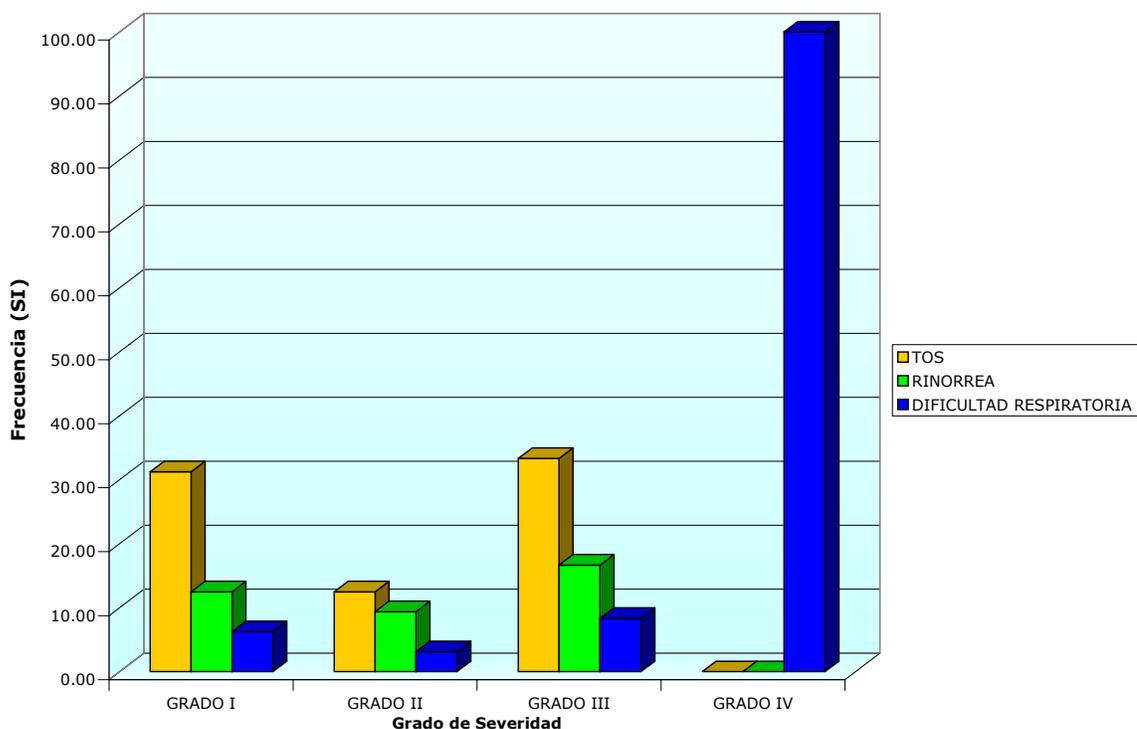
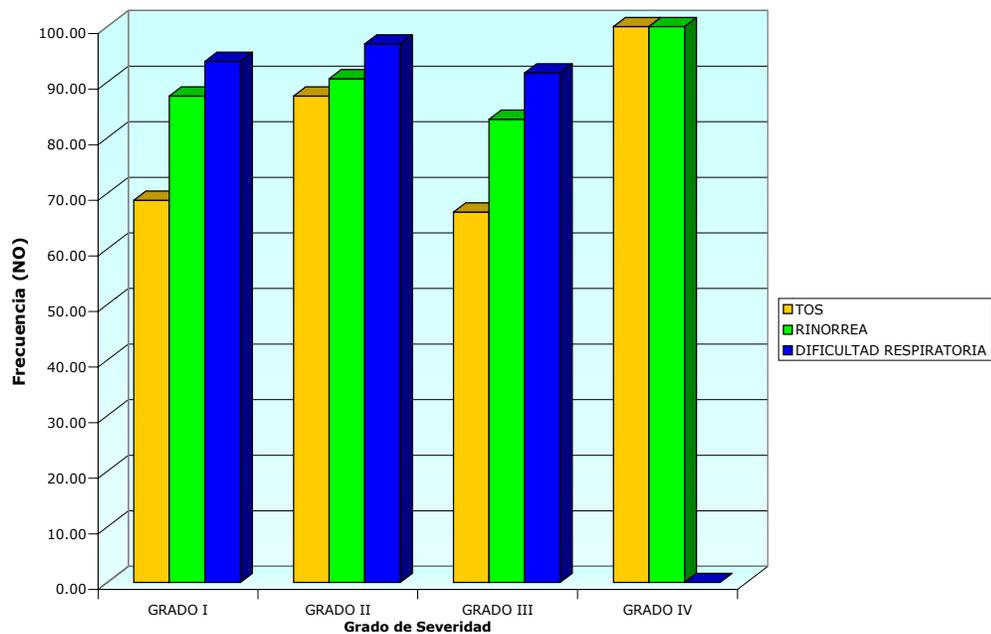


Gráfico 4. Presencia de síntomas respiratorios previos al ingreso, según grados de severidad, en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga - 2002



La descripción de los signos y síntomas clínicos respiratorios durante la hospitalización en niños con FHD-SCD en Bucaramanga 2002, puede verse en la Tabla 17.

Tabla 17. Presentación de signos y síntomas respiratorios durante la hospitalización en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

SIGNO	SÍ (%)	NO (%)
TOS	17 (27.87%)	44 (72.13%)
RINORREA	3 (4.92%)	58 (95.08%)
EXPECTORACION	0 (0.00%)	61 (100.00%)
HEMOPTISIS	0 (0.00%)	61 (100.00%)
CIANOSIS	4 (6.56%)	57 (93.44%)
RESPIRACIÓN RUIDOSA	6 (9.84)	55 (90.16%)
TIRAJES INTERCOSTALES	5 (8.20%)	56 (91.80%)
ALETEO NASAL	2 (3.28%)	59 (96.72%)
QUEJIDO AUDIBLE	1 (1.64%)	60 (98.36%)

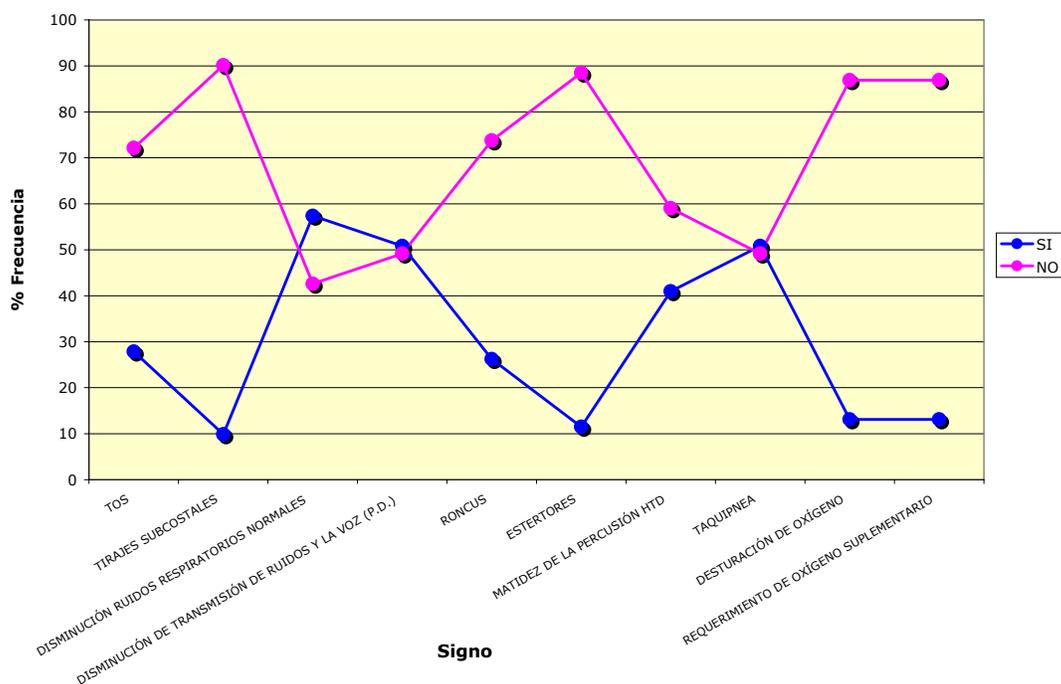
Continuación Tabla 17..

SIGNO	SÍ (%)	NO (%)
RETRACCIÓN SUBXIFOIDEA	1 (1.64%)	60 (98.36%)
DISBALANCE TORACO ABDOMINAL	2 (3.28%)	59 (96.72%)
TIRAJES SUBCOSTALES	6 (9.84%)	55 (90.16%)
USO DE MUSCULOS ACCESORIOS	0 (0.00%)	61 (100.00%)
DISMINUCIÓN RUIDOS RESPIRATORIOS NORMALES (murmullo vesicular) PULMON DERECHO	35 (57.38%)	26 (42.62%)
DISMINUCIÓN RUIDOS RESPIRATORIOS NORMALES PULMON IZQUIERDO	6 (9.84%)	55 (90.16%)
DISMINUCIÓN RUIDOS RESPIRATORIOS NORMALES BILATERALES	5 (8.20%)	56 (91.80%)
DISMINUCIÓN DE TRANSMISIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ PULMON DERECHO	31 (50.82%)	30 (49.18%)
DISMINUCIÓN DE TRANSMISIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ PULMON IZQUIERDO	4 (6.56%)	57 (93.44%)
DISMINUCIÓN DE TRANSMISIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ BILATERALES	3 (4.92%)	58 (95.08%)
AUMENTO DE TRANSMISIÓN DE RsRs (pectoriloquia-egofonía)	2 (3.28%)	59 (96.72%)
FROTE PLEURAL	0 (0.00%)	61 (100%)
SIBILANCIAS	5 (8.20%)	56 (91.80%)
RONCUS	16 (26.23%)	45 (73.77%)
SOPLO TUBARICO	0 (0.00%)	61 (100%)
ESTRIDOR LARINGEO	0 (0.00%)	61 (100%)
ESTERTORES	7 (11.48%)	54 (88.52%)
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN HTD	25 (40.98%)	36 (59.02%)

Continuación Tabla 17..

SIGNO	SÍ (%)	NO (%)
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN HTI	4 (6.56%)	57 (93.44%)
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN BILATERAL	4 (6.56%)	57 (93.44%)
PERCUSIÓN NORMAL HTD	36 (59.02%)	25 (40.98%)
PERCUSIÓN NORMAL HTI	57 (93.44%)	4 (6.56%)
PERCUSIÓN NORMAL BILATERAL	57 (93.44%)	4 (6.56%)
TIMPANISMO A LA PERCUSION	0 (0.00%)	61 (100.00%)
DOLOR TORACICO	4 (6.56%)	567 (93.44%)
TAQUIPNEA	31 (50.82%)	30 (49.18%)
DESATURACIÓN DE OXIGENO	8 (13.11%)	53 (86.89%)
REQUERIMIENTO DE OXIGENO SUPLEMENTARIO	8 (13.11%)	53 (86.89%)

Gráfico 5. Presentación de Signos y Síntomas Respiratorios durante la Hospitalización en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002



Es importante resaltar que los 8 pacientes que se desaturaron durante la hospitalización, lo hicieron entre el 6º y 7º día de la enfermedad y requirieron oxígeno hasta el día 12 de la misma.

Tabla 18. Presentación de signos y síntomas respiratorios por grados de severidad en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002

GRADO DE SEVERIDAD	GRADO I (Frecuencia / %)		GRADO II (Frecuencia / %)		GRADO III (Frecuencia / %)		GRADO IV (Frecuencia / %)		TOTAL	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
TOS	6 (37.50)	10 (62.50)	5 (15.62)	27 (84.38)	6 (50.00)	6 (50.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	17 (27.87)	44 (72.13)
CIANOSIS	1 (6.25)	15 (93.75)	0 (0.00)	32 (100.00)	2 (16.67)	10 (83.33)	1 (100.00)	0 (0.00)	4 (6.56%)	57 (93.44)
RESPIRACIÓN RUIDOSA	1 (6.25)	15 (93.75)	1 (3.12)	31 (96.88)	3 (25.00)	9 (75.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	6 (9.84)	55 (90.16)
TIRAJES INTERCOSTALES	2 (12.50)	14 (87.50)	0 (0.00)	32 (100.00)	2 (16.67)	10 (83.33)	1 (100.00)	0 (0.00)	5 (8.20)	56 (91.80)
ALETEO NASAL	0 (0.00)	16 (100.00)	0 (0.00)	32 (100.00)	1 (8.33)	11 (91.67)	1 (100.00)	0 (0.00)	2 (3.28)	59 (96.72)
QUEJIDO AUDIBLE	0 (0.00)	16 (100.00)	0 (0.00)	32 (100.00)	0 (0.00)	12 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (1.64)	60 (98.36)
RETRACCIÓN SUBXIFOIDEA	0 (0.00)	16 (100.00)	0 (0.00)	32 (100.00)	0 (0.00)	12 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (1.64)	60 (98.36)
DISBALANCE TORACO ABDOMINAL	0 (0.00)	16 (100.00)	1 (3.12)	31 (96.88)	0 (0.00)	12 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	2 (3.28)	59 (96.72)
TIRAJES SUBCOSTALES	1 (6.25)	15 (93.75)	2 (6.25)	30 (93.75)	2 (16.67)	10 (83.33)	1 (100.00)	0 (0.00)	6 (9.84)	55 (90.16)
DISMINUCIÓN RUIDOS RESPIRATORIOS NORMALES (murmullo vesicular) PULMON DERECHO	9 (56.25)	7 (43.75)	17 (53.12)	15 (46.88)	8 (66.67)	4 (33.33)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (57.38)	26 (42.62)
DISMINUCIÓN RUIDOS RESPIRATORIOS NORMALES PULMON IZQUIERDO	2 (12.50)	14 (87.50)	1 (3.12)	31 (96.88)	3 (25.00)	9 (75.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	6 (9.84)	55 (90.16)
DISMINUCIÓN RUIDOS RESPIRATORIOS NORMALES BILATERALES	1 (6.25)	15 (93.75)	1 (3.12)	31 (96.88)	3 (25.00)	9 (75.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	5 (8.20)	56 (91.80)
DISMINUCIÓN DE TRANSMISIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ PULMON DERECHO	7 (43.75)	9 (56.25)	15 (46.88)	17 (53.12)	8 (66.67)	4 (33.33)	1 (100.00)	0 (0.00)	31 (50.82)	30 (49.18)

Continuación de la Tabla 18

GRADO DE SEVERIDAD	GRADO I (Frecuencia / %)		GRADO II (Frecuencia / %)		GRADO III (Frecuencia / %)		GRADO IV (Frecuencia / %)		TOTAL	
DISMINUCIÓN DE TRANSMISIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ PULMON IZQUIERDO	0 (0.00)	16 (100.00)	1 (3.12)	31 (96.88)	3 (25.00)	9 (75.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	4 (6.56)	57 (93.44)
DISMINUCIÓN DE TRANSMISIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ BILATERALES	0 (0.00)	16 (100.00)	0 (0.00)	32 (100.00)	3 (25.00)	9 (75.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	3 (4.92)	58 (95.08)
AUMENTO DE TRANSMISIÓN DE RsRs (pectoriloquia-egofonía)	0 (0.00)	16 (100.00)	2 (6.25)	30 (93.75)	0 (0.00)	12 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	2 (3.28)	59 (96.72)
SIBILANCIAS	0 (0.00)	16 (100.00)	2 (6.25)	30 (93.75)	2 (16.67)	10 (3.33)	1 (100.00)	0 (0.00)	5 (8.20)	56 (91.80)
RONCUS	4 (25.00)	12 (75.00)	6 (18.75)	26 (81.25)	5 (41.67)	7 (58.33)	1 (100.00)	0 (0.00)	16 (26.23)	45 (73.77)
ESTERTORES	2 (12.50)	14 (87.50)	4 (12.50)	28 (87.50)	1 (8.33)	11 (91.67)	0 (0.00)	1 (100.00)	7 (11.48)	54 (88.52)
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN HTD	5 (31.25)	11 (68.75)	14 (43.75)	18 (56.25)	5 (41.67)	7 (58.33)	1 (100.00)	0 (0.00)	25 (40.98)	36 (59.02)
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN HTI	1 (6.25)	15 (93.75)	0 (0.00)	32 (100.00)	3 (25.00)	9 (75.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	4 (6.56)	57 (93.44)
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN BILATERAL	1 (6.25)	15 (93.75)	0 (0.00)	32 (100.00)	3 (25.00)	9 (75.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	4 (6.56)	57 (93.44)
DOLOR TORACICO	1 (6.25)	15 (93.75)	2 (6.25)	30 (93.75)	1 (8.33)	11 (91.67)	0 (0.00)	1 (100.00)	4 (6.56)	57 (93.44)
TAQUIPNEA	7 (43.75)	9 (56.25)	16 (50.00)	16 (50.00)	8 (66.67)	4 (33.33)	0 (0.00)	1 (100.00)	31 (50.82)	30 (49.18)
DESATURACIÓN DE OXIGENO	3 (18.75)	13 (81.25)	1 (3.12)	31 (96.88)	3 (25.00)	9 (75.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	8 (13.11)	53 (86.89)
REQUERIMIENTO DE OXIGENO SUPLEMENTARIO	3 (18.75)	13 (81.25)	1 (3.12)	31 (96.88)	3 (25.00)	9 (75.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	8 (13.11)	53 (86.89)

Tabla 19. Manifestaciones hemorrágicas en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002

SIGNO	SI (%)	NO (%)
MELENAS	7 (11.48%)	54 (88.52%)
HEMATEMESIS	9 (14.75%)	52 (85.25%)
HEMATURIA	1 (1.64%)	60 (98.36%)
GINGIVORRAGIA	4 (6.56%)	57 (93.44%)
EPISTAXIS	14 (22.95%)	47 (77.05%)
EQUIMOSIS	6 (9.84%)	55 (90.16%)
PETEQUIAS	27 (44.26%)	34 (55.74%)
PRUEBA TORNIQUETE	41 (70.69%)	17 (29.31%)

Gráfico 6. Manifestaciones Hemorrágicas en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002

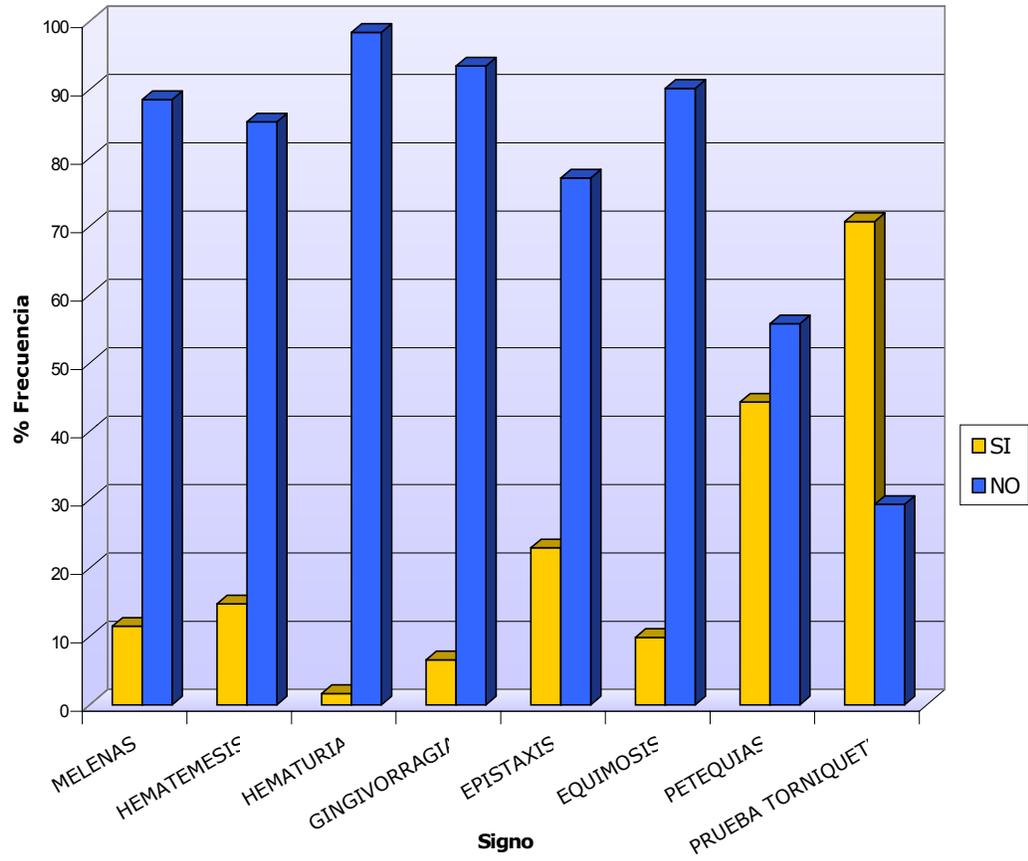


Tabla 20. Manifestaciones hemorrágicas por grado de severidad en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

GRADO DE SEVERIDAD	GRADO I No. (%)		GRADO II No. (%)		GRADO III No. (%)		GRADO IV No. (%)		TOTAL No. (%)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
SIGNO	0	16	3	29	3	9	1	0	7	54
MELENAS	(0.00)	(100.00)	(9.38)	(90.62)	(25.00)	(75.00)	(100.00)	(0.00)	(11.48)	(88.52)
HEMATEMESIS	0	16	4	28	4	8	1	0	9	52
	(0.00)	(100.00)	(12.50)	(87.50)	(33.33)	(66.67)	(100.00)	(0.00)	(14.75)	(85.25)
HEMATURIA	0	16	0	32	1	11	0	1	1	60
	(0.00)	(100.00)	(0.00)	(100.00)	(8.33)	(91.67)	(0.00)	(100.00)	(1.64)	(98.36)
GINGIVORRAGIA	0	16	4	28	0	12	0	1	4	57
	(0.00)	(100.00)	(12.50)	(87.50)	(0.00)	(100.00)	(0.00)	(100.00)	(6.56)	(93.44)
EPISTAXIS	0	16	11	21	3	9	0	1	14	47
	(0.00)	(100.00)	(34.38)	(65.62)	(25.00)	(75.00)	(0.00)	(100.00)	(22.95)	(77.05)
EQUIMOSIS	0	16	4	28	1	11	1	0	6	55
	(0.00)	(100.00)	(12.50)	(87.50)	(8.33)	(91.67)	(100.00)	(0.00)	(9.84)	(90.16)
PETEQUIAS	0	16	20	12	6	6	1	0	27	34
	(0.00)	(100.00)	(62.50)	(37.50)	(50.00)	(50.00)	(100.00)	(100.00)	(44.26)	(55.74)
PRUEBA TORNIQUETE	16	0	18 (62.07)	11	6	6	1	0	41	17
	(100.00)	(0.00)		(37.93)	(50.00)	(50.00)	(100.00)	(0.00)	(70.69)	(29.31)

Tabla 21. Otros parámetros clínicos evaluados en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

PARAMETRO	SI (%)	NO (%)
USO DE LEV	37 (60.66%)	24 (39.34%)
FIEBRE	35 (57.38%)	26 (42.62%)
TAQUICARDIA	6 (9.84%)	55 (90.16%)
HIPOTENSION ARTERIAL	13 (21.31%)	48 (78.69%)
APARICION DE RASH	22 (36.07%)	39 (63.93%)
DNT	2 (3.28%)	59 (96.72%)
MORTALIDAD	1 (1.64%)	60 (98.36%)

Gráfico 7. Otros parámetros clínicos evaluados en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002

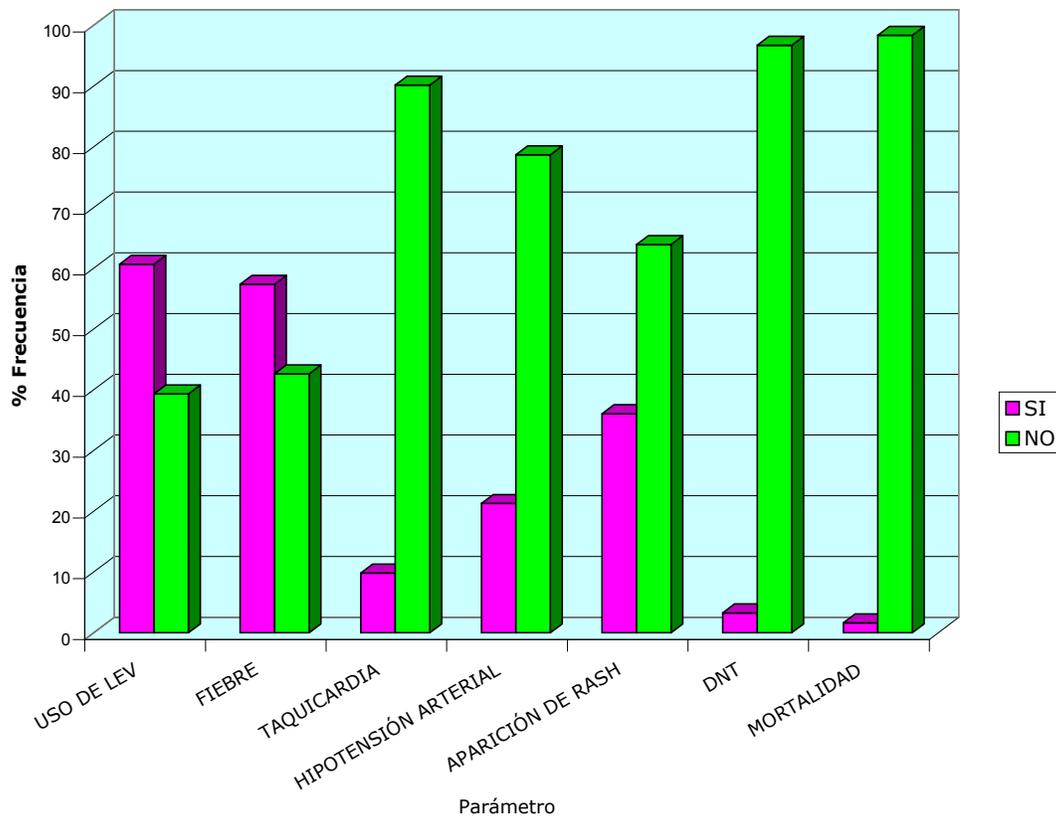


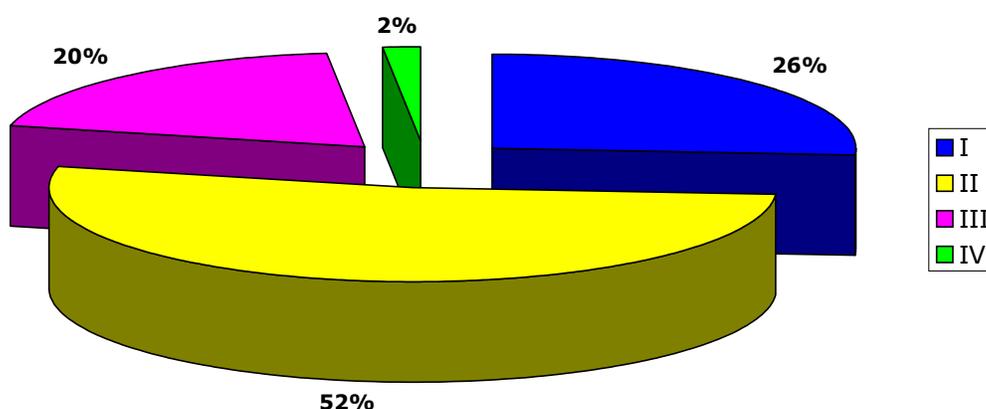
Tabla 22. Otros parámetros clínicos según grado de severidad evaluados en niños con FHD-SCD, Bucaramanga-2002

GRADO DE SEVERIDAD	GRADO I (Frecuencia/ %)		GRADO II (Frecuencia/ %)		GRADO III (Frecuencia / %)		GRADO IV (Frecuencia / %)		TOTAL	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
PARAMETRO										
USO DE LEV	7 (43.75)	9 (56.25)	17 (53.12)	15 (46.88)	12 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	37 (60.66)	24 (39.34)
FIEBRE	8 (50.00)	8 (50.00)	13 (40.62)	19 (59.38)	5 (41.67)	7 (58.33)	0 (0.00)	1 (100.00)	26 (42.62)	35 (57.38)
TAQUICARDIA	1 (6.25)	15 (93.75)	3 (9.38)	29 (90.62)	2 (16.67)	10 (83.33)	0 (0.00)	1 (100.00)	6 (9.84)	55 (90.16)
HIPOTENSIÓN ARTERIAL	0 (0.00)	16 (100.00)	0 (0.00)	32 (100.00)	12 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	13 (21.31)	48 (78.69)
APARICIÓN DE RASH	3 (18.75)	13 (81.25)	14 (43.75)	18 (56.25)	4 (33.33)	8 (66.67)	1 (100.00)	0 (0.00)	22 (36.07)	39 (63.93)

Tabla 23. Grados de severidad del dengue en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	16	26.23%
II	32	52.46%
III	12	19.67%
IV	1	1.64%

Gráfico 8. Grados de severidad del dengue en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002



Para poder establecer asociaciones en cuanto a los signos y síntomas en niños con FHD-SCD, se decidió agrupar a los pacientes según grado de severidad en 2 grupos: Pacientes clasificados como Grado I-II se consideran NO SEVEROS y los de grado III y IV (pacientes con shock) como SEVEROS (Ver Tabla 24)

Tabla 24. Grados de severidad modificados en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I-II (No severos)	48	(78.69 %)
III-IV (Severos)	13	(21.31 %)

9.1 ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS EN NIÑOS CON FHD-SCD EN EL HURGV. BUCARAMANGA-2002

Para establecer asociación entre severidad de la enfermedad y presencia de manifestaciones clínicas se realizó un análisis bivariado cuyos resultados podemos observar en la Tabla 25.

Tabla 25. Análisis bivariado entre severidad de la enfermedad y presencia de manifestaciones clínicas en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	OR Crudo	IC 95%	Valor de P
GÉNERO			
Masculino	1.00		
Femenino	2.66	0.72 , 9.83	0.143
EDAD EN AÑOS	1.04	0.86 , 1.25	0.694
ZONA DE PROCEDENCIA			
Urbana	1.00		
Rural	0.58	0.06 , 5.33	0.633
TOS PREVIA			
No	1.00		
Sí	1.93	0.48 , 7.68	0.353
RINORREA HIALINA			
No	1.00		
Sí	1.56	0.27 , 9.17	0.620
DIFICULTAD RESPIRATORIA PREVIA			
No	1.00		
Sí	4.18	0.53 , 33.05	0.175

Continuación de la Tabla 25

MANIFESTACIONES CLINICAS	OR Crudo	IC 95%	Valor de P
RINORREA DURANTE LA HOSPITALIZACION No Sí	1.00 1.92	0.16 , 22.96	0.608
TOS DURANTE HOSPITALIZACION No Sí	1.00 2.88	0.80 , 10.38	0.105
CIANOSIS No Sí	1.00 14.1	1.33 , 149.9	0.028
RESPIRACIÓN RUIDOSA No Sí	1.00 10.22	1.62 , 64.97	0.013
TIRAJES INTERCOSTALES No Sí	1.00 6.9	1.02 , 46.85	0.048
DISBALANCE TORACO ABDOMINAL No Sí	1.00 3.92	0.23 , 67.26	0.347
TIRAJES SUBCOSTALES No Sí	1.00 4.5	0.79 , 25.66	0.09
DISMINUCIÓN RsRS PULMON DERECHO No Sí	1.00 1.90	0.51 , 7.04	0.334
DISMINUCIÓN RsRS PULMON IZQUIERDO No Sí	1.00 4.5	0.79 , 25.66	0.09
DISMINUCIÓN RsRS BILATERALES No Sí	1.00 6.9	1.02 , 46.85	0.048
DISMINUCIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ PULMON DERECHO No Sí	1.00 2.66	0.72 , 9.83	0.143

Continuación de la Tabla 25

MANIFESTACIONES CLINICAS	OR Crudo	IC 95%	Valor de P
DISMINUCIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ PULMON IZQUIERDO			
No	1.00		
Sí	14.1	1.33 , 149.91	0.028
SIBILANCIAS			
No	1.00		
Sí	6.9	1.02 , 46.85	0.048
RONCUS			
No	1.00		
Sí	3.26	0.89 , 11.86	0.074
ESTERTORES			
No	1.00		
Sí	0.58	0.06 , 5.33	0.633
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN HTD			
No	1.00		
Sí	1.31	0.38 , 4.49	0.670
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN HTI			
No	1.00		
Sí	14.1	1.33 , 149.91	0.028
MATIDEZ A LA PERCUSIÓN BILATERAL			
No	1.00		
Sí	14.1	1.33 , 149.91	0.028
DOLOR TORACICO			
No	1.00		
Sí	1.25	0.12 , 13.12	0.852
TAQUIPNEA			
No	1.00		
Sí	1.74	0.50 , 6.09	0.387
DESATURACION DE OXIGENO			
No	1.00		
Sí	4.89	1.03 , 23.27	0.046
DIAS DE REQUERIMIENTO DE OXIGENO	1.40	0.95 , 2.07	0.089

Los pacientes con dengue severo (G III ó G IV) podrían tener una probabilidad mayor de haber estado expuestos a las siguientes variables, pero las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas:

- **GÉNERO FEMENINO** 1.66 veces más.
- **DIFICULTAD RESPIRATORIA PREVIA AL INGRESO** 3.18 veces más.
- **TOS** durante la hospitalización 1.88 veces más.
- **TIRAJES SUBCOSTALES** 3.5 veces más.
- **DISMINUCIÓN DE RUIDOS RESPIRATORIOS EN EL PULMÓN IZQUIERDO** 3.5 veces más
- **DISMINUCIÓN DE TRANSMISIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ EN PULMÓN DERECHO** 1.66 veces más.
- **RONCUS** 2.26 veces más.
- Si el paciente **REQUIERE OXÍGENO** durante la hospitalización, por cada día de necesidad de oxígeno suplementario se aumenta el riesgo 1.4 veces.

Los pacientes con dengue severo (G III ó G IV) presentaron una probabilidad estadísticamente significativa, mayor de haber estado expuestos a las siguientes variables:

- **CIANOSIS** durante algún momento de la hospitalización 13.1 veces más (OR: 14.1 IC 95%: 1.33 , 149.9. p: 0.028).
- **RESPIRACIÓN RUIDOSA** durante algún momento de la hospitalización 9.22 veces más (OR: 10.22 IC 95%: 1.62 , 64.97. p: 0.013).
- **TIRAJES INTERCOSTALES** 5.9 veces más (OR: 6.9 IC 95%: 1.02 , 46.85. p: 0.048).
- **DISMINUCIÓN DE RUIDOS RESPIRATORIOS BILATERALES** en algún momento de la hospitalización 5.9 veces más (OR: 6.9 IC 95%: 1.02 , 46.85. p: 0.048).
- **DISMINUCIÓN DE RUIDOS Y LA VOZ EN EL PULMÓN IZQUIERDO** en algún momento de la hospitalización 13.1 veces más (OR: 14.1 IC 95%: 1.33 , 149.91. p: 0.028).
- **SIBILANCIAS** en algún momento de la hospitalización 5.9 veces más (OR: 6.9 IC 95%: 1.02 , 46.85. p: 0.048).
- **MATIDEZ A LA PERCUSIÓN DE HEMITORAX IZQUIERDO** en algún momento de la hospitalización 13.1 veces más (OR: 14.1 IC 95%: 1.33 , 149.91. p: 0.028).
- **MATIDEZ A LA PERCUSIÓN BILATERAL** en algún momento de la hospitalización 13.1 veces más (OR: 14.1 IC 95%: 1.33 , 149.91. p: 0.028).

- **DESATURACION DE OXIGENO** en algún momento de la hospitalización tiene 3.89 veces más (OR: 4.89 IC 95%: 1.03 , 23.27. p: 0.046).

No se encontró asociación entre las siguientes variables y el grado de severidad: Edad, zona de procedencia, presencia de rinorrea previa al ingreso, tos previa, rinorrea durante la hospitalización, desbalance toraco abdominal, disminución de ruidos respiratorios pulmón derecho, estertores, matidez a la percusión de hemitórax derecho, dolor torácico y taquipnea.

Entre 48 pacientes con dengue clasificado como GI y GII (no severo), ninguno tuvo presencia de aleteo nasal, quejido audible, retracción subxifoidea, disminución de ruidos de la voz bilaterales, timpanismo a la percusión, frote pleural, soplo tubárico, estridor laríngeo, expectoración, hemoptisis ni uso de músculos accesorios.

Tabla 26. Análisis bivariado entre severidad de la enfermedad y presencia de manifestaciones hemorrágicas en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

MANIFESTACIONES HEMORRAGICAS	OR crudo	IC 95%	Valor de P
MELENAS			
No	1.00		
Sí	6.67	1.27 , 35.03	0.025
HEMATEMESIS			
No	1.00		
Sí	6.88	1.51 , 31.29	0.013
EPISTAXIS			
No	1.00		
Sí	1.01	0.24 , 4.32	0.990
EQUIMOSIS			
No	1.00		
Sí	2.00	0.32 , 12.36	0.456
PETEQUIAS			
No	1.00		
Sí	1.63	0.48 , 5.60	0.435
TORNIQUETE			
No	1.00		
Sí	0.38	0.10 , 1.36	0.137

Los pacientes con dengue severo (G III ó G IV) presentaron una probabilidad estadísticamente significativa, mayor de haber estado expuestos a las siguientes manifestaciones hemorrágicas:

- **MELENAS** durante algún momento de la enfermedad 5.67 más (OR: 6.67 IC 95%: 1.27 , 35.03. p: 0.025).
- **HEMATEMESIS** durante algún momento de la enfermedad 5.88 veces más (OR: 6.88 IC 95%: 1.51 , 31.29. p: 0.025).

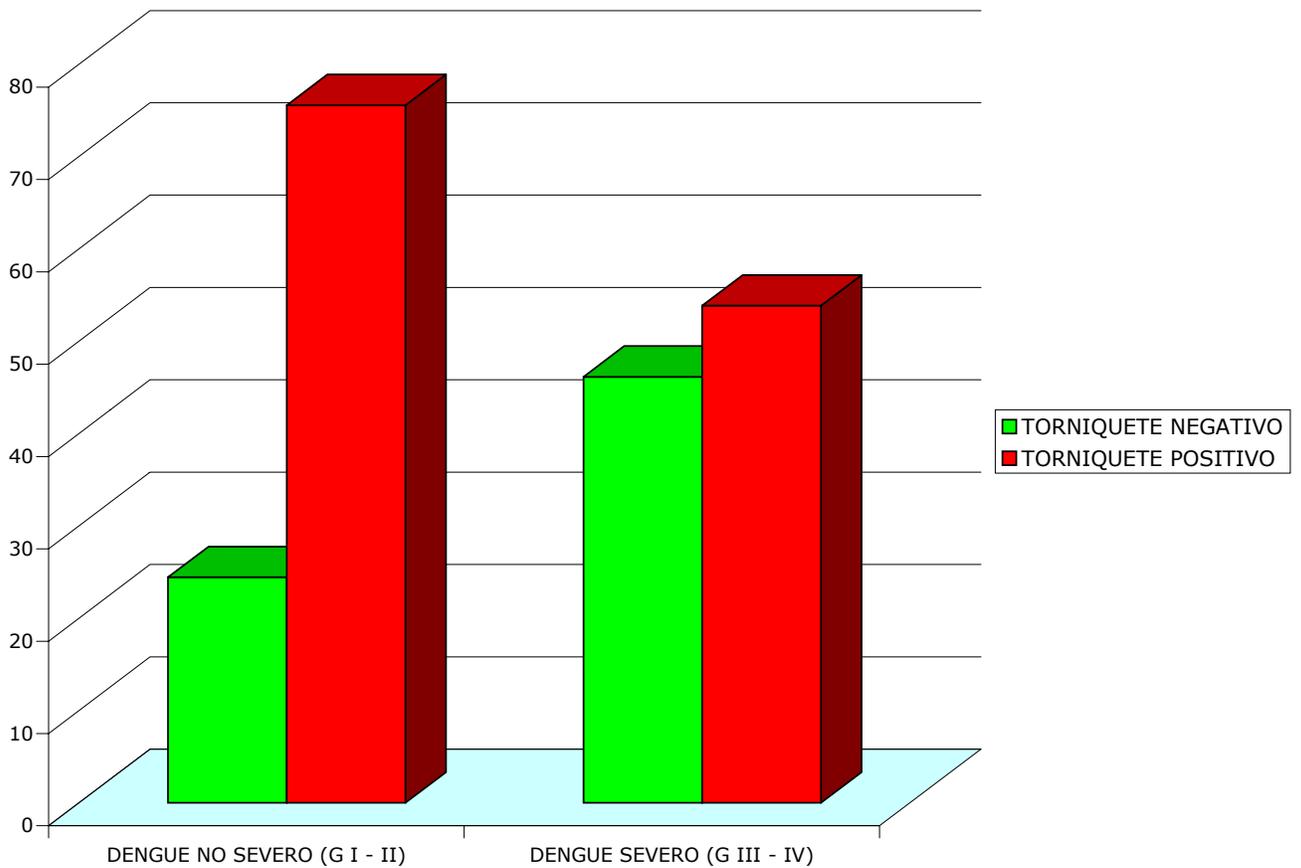
No se encontró asociación entre las siguientes manifestaciones hemorrágicas y el grado de severidad: Petequias, equímosis, epistaxis.

De los 48 pacientes con dengue no severo (G I – II), ninguno presentó hematuria. Sólo la presentó 1 paciente de dengue severo, por lo tanto no se pudo establecer asociación.

Tabla 27. Prueba de torniquete en niños hospitalizados con FHD-SCD, HURGV. Bucaramanga 2002

	TORNIQUETE NEGATIVO	TORNIQUETE POSITIVO	TOTAL
DENGUE NO SEVERO (G I – II)	11 (24.44%)	34 (75.56%)	45 (100.00%)
DENGUE SEVERO (G III – IV)	6 (46.15%)	7 (53.85%)	13 (100.00)
TOTAL	17 (29.31%)	41 (70.49%)	58 (100.00%)

Gráfico 9. Prueba de torniquete en niños hospitalizados con FHD-SCD, HURGV. Bucaramanga-2002



De los 61 pacientes incluidos en el estudio clínico, no se les realizó prueba de torniquete a 3 de ellos. Existió una mayor proporción de pacientes con prueba de torniquete positiva en los grados I y II que en III y IV. Al establecer asociación podemos observar que el tener una PRUEBA DE TORNIQUETE POSITIVA no tiene una asociación significativa con la severidad del dengue. (OR: 0.38 IC 95%: 0.10 , 1.36. p: 0.137)

9.2 ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y PRESENCIA DE OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las siguientes manifestaciones clínicas y el grado de severidad de la enfermedad: Aparición de rash, fiebre, taquicardia o desnutrición en los pacientes hospitalizados con FHD – SCD.

Tabla 28. Análisis bivariado entre severidad de la enfermedad y la presencia de otras manifestaciones clínicas

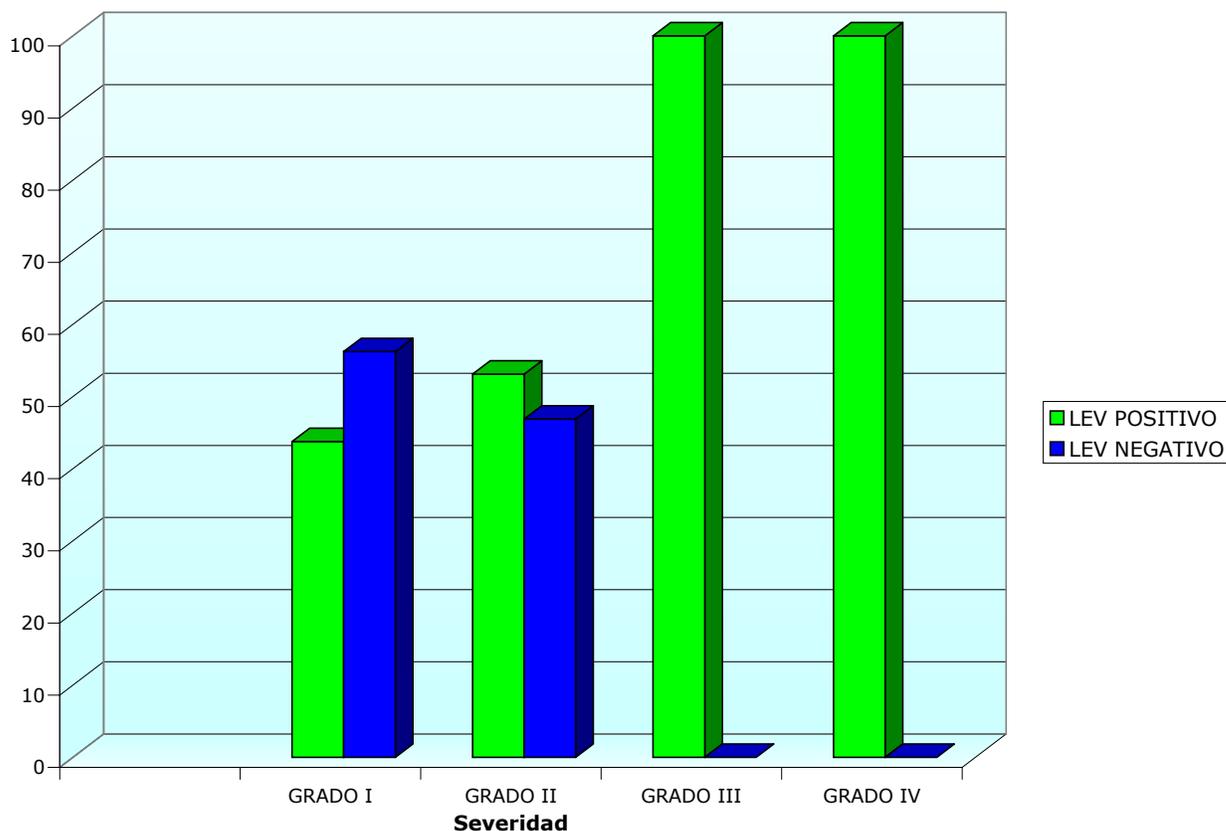
MANIFESTACION CLINICA	OR crudo	IC 95%	Valor de P
RASH			
No	1.00		
Sí	1.14	0.32 , 4.04	0.839
FIEBRE			
No	1.00		
Sí	0.80	0.23 , 2.82	0.733
TAQUICARDIA			
No	1.00		
Sí	2.00	0.32 , 12.36	0.456
DESNUTRICION			
No	1.00		
Sí	3.92	0.23 , 67.26	0.347

Tabla 29. Uso de líquidos endovenosos en niños hospitalizados con FHD-SCD, HURGV. Bucaramanga 2002

SEVERIDAD	LEV POSITIVO	LEV NEGATIVO	TOTAL
GRADO I	7 (43.75%)	9 (56.25%)	16 (100.00%)
GRADO II	17 (53.12%)	15 (46.88%)	32 (100.00%)
GRADO III	12 (100.00%)	0 (0.00%)	12 (100.00%)
GRADO IV	1 (100.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)
TOTAL	37 (60.66%)	24 (39.34%)	61 (100.00%)

Todos los pacientes hospitalizados y clasificados en estadios III y IV de la enfermedad recibieron LEV. De los 48 GI y GII 24 recibieron LEV y 24 no.

Gráfico 10. Uso de líquidos endovenosos en niños hospitalizados con FHD-SCD, HURGV, Bucaramanga-2002



9.3 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS POR GRADO DE SEVERIDAD EN NIÑOS CON FHD-SCD EN EL HURGV. BUCARAMANGA 2002

Para establecer la asociación entre los hallazgos radiológicos y los grados de severidad del dengue, se estableció que se considera un resultado positivo o negativo para cada uno de los parámetros valorados cuando 2 de los 3 evaluadores estaban de acuerdo. Para valorar estos hallazgos tuvimos en cuenta la presencia de los diferentes tipos de infiltrados posibles de observar en la radiografía de tórax: intersticiales (lineales, reticulares finos, micronodulares, intersticiales gruesos), alveolares y mixtos para cada

ubicación anatómica segmentaria en cada lóbulo pulmonar. Estos resultados pueden observarse en la Tabla 30.

Tabla 30. Hallazgos radiológicos por grado de severidad en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga 2002

GRADO DE SEVERIDAD	GRADO I (Frecuencia / %)		GRADO II (Frecuencia / %)		GRADO III (Frecuencia / %)		GRADO IV (Frecuencia / %)		TOTAL	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo sup der	2 (20.00)	20 (80)	4 (21.05)	15 (78.95)	1 (20.00)	4 (80.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	8 (22.86)	27 (77.14)
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo med der	2 (20.00)	8 (80.00)	6 (31.56)	13 (68.42)	0 (0.00)	5 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	9 (5.71)	26 (4.29)
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo inf der	2 (20.00)	8 (80.00)	6 (31.56)	13 (68.42)	1 (20.00)	4 (88.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	10 (28.57)	25 (71.43)
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo sup izq	2 (20.00)	8 (80.00)	4 (21.05)	15 (78.95)	1 (20.00)	4 (80.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	8 (22.86)	27 (77.14)
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo inf izq	2 (20.00)	8 (80.00)	6 (31.56)	13 (68.42)	1 (20.00)	4 (88.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	10 (28.57)	25 (71.43)
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob sup der	1 (10.00)	9 (90.00)	3 (15.79)	16 (84.21)	1 (20.00)	4 (80.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	6 (17.14)	29 (82.86)
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob med der	1 (10.00)	9 (90.00)	5 (26.32)	14 (73.68)	1 (20.00)	4 (80.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	8 (22.86)	27 (77.14)
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob inf der	1 (10.00)	9 (90.00)	3 (15.79)	16 (84.21)	0 (0.00)	5 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	5 (14.29)	30 (85.71)
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob sup izq	1 (10.00)	9 (90.00)	2 (10.53)	17 (89.47)	0 (0.00)	5 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	4 (11.43)	31 (88.57)
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob inf izq	1 (10.00)	9 (90.00)	3 (15.79)	16 (84.21)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	4 (11.43)	31 (88.57)
Infiltrados intersticiales micronodulares lob sup der	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Infiltrados intersticiales micronodulares lob med der	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Infiltrados intersticiales micronodulares lob inf der	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Infiltrados intersticiales micronodulares lob sup izq	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Infiltrados intersticiales micronodulares lob inf izq	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Infiltrados intersticiales gruesos lob sup der	2 (20.00)	8 (80.00)	1 (5.26)	18 (96.74)	1 (20.00)	4 (80.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	5 (14.29)	30 (85.71)
Infiltrados intersticiales gruesos lob med der	2 (20.00)	8 (80.00)	1 (5.26)	18 (96.54)	1 (20.00)	4 (80.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	5 (14.29)	30 (85.71)
Infiltrados intersticiales gruesos lob inf der	2 (20.00)	8 (80.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	2 (5.71)	33 (94.29)
Infiltrados intersticiales gruesos lob sup izq	1 (10.00)	9 (90.00)	1 (5.26)	18 (94.74)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	2 (5.71)	33 (94.29)

Continuación de la Tabla 30

GRADO DE SEVERIDAD	GRADO I (Frecuencia / %)		GRADO II (Frecuencia / %)		GRADO III (Frecuencia / %)		GRADO IV (Frecuencia / %)		TOTAL	
Infiltrados intersticiales gruesos lob inf izq	2 (20.00)	8 (80.00)	1 (5.26)	18 (96.74)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	3 (8.57)	32 (100.00)
Infiltrados alveolares lob sup der	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Infiltrados alveolares lob med	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	1 (20.00)	4 (80.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Infiltrados alveolares lob inf der	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Infiltrados alveolares lob sup izq	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Infiltrados alveolares lob inf izq	0 (0.00)	10 (100.00)	1 (5.26)	18 (94.74)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Infiltrados mixtos lob sup der	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	1 (20.00)	4 (80.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Infiltrados mixtos lob med der	1 (10.00)	9 (90.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Infiltrados mixtos lob inf der	2 (20.00)	8 (80.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	2 (5.71)	33 (94.29)
Infiltrados mixtos lob sup izq	0 (0.00)	10 (100.00)	1 (5.26)	18 (94.74)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Infiltrados mixtos lob inf izq	1 (10.00)	9 (90.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Signos de consolidación pulmón derecho	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Signos de consolidación pulmón izquierdo	0 (0.00)	10 (100.00)	1 (5.26)	18 (94.74)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Derrame pericárdico	0 (0.00)	10 (100.00)	1 (5.26)	18 (94.74)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Derrame pleural derecho	4 (40.00)	6 (60.00)	10 (52.63)	9 (47.37)	3 (60.00)	2 (40.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	17 (48.57)	18 (51.43)
Derrame pleural izquierdo	1 (10.00)	9 (90.00)	1 (5.26)	18 (94.74)	1 (20.00)	4 (80.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	3 (8.57)	32 (91.43)
Edema pulmonar	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Atelectasia lobar	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Atelectasia segmentaria	1 (10.00)	9 (90.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Cardiomegalia	0 (0.00)	10 (100.00)	1 (5.26)	18 (94.74)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (2.86)	34 (97.14)
Atrapamiento de aire	1 (10.00)	9 (90.00)	1 (5.26)	18 (94.74)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	2 (5.71)	33 (94.29)
Adenopatías parahiliares derechas	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)
Adenopatías parahiliares izquierdas	0 (0.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	35 (100.00)

Al observar las diferentes manifestaciones radiológicas de la FHD-SCD podemos encontrar que es frecuente la aparición de infiltrados de tipo intersticial, principalmente los lineales y reticulares. Ocasionalmente pueden observarse infiltrados intersticiales micronodulares y casi nunca alveolares. Además es frecuente la observación de derrame pleural, siendo derecho en 17

pacientes (48.57%) e izquierdo en 3 (8.57%), lo cual serviría para corroborar los hallazgos clínicos sobre signos de ocupación por derrame observados en aproximadamente el 50% de los pacientes.

Tabla 31. Análisis bivariado entre la severidad de la enfermedad y la presencia de hallazgos radiológicos en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

HALLAZGOS RADIOLOGICOS	OR Crudo	IC 95%	Valor de P
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo sup der NO SI	1.00 1.91	0.28 , 13.08	0.507
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo med der NO SI	1.00 0.525	0.52, 5.21	0.582
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo inf der NO SI	1..00 1.31	0.19 , 8.62	0.777
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo sup izq NO SI	1.00 1.91	0.28 , 13.08	0.507
Infiltrados intersticiales lineales Lóbulo inf izq NO SI	1.00 1.31	0.19 , 8.62	0.777
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob sup der NO SI	1.00 3.12	0.42 , 23.06	0.264
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob med der NO SI	1.00 1.91	0.28, 13.08	0.507
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob inf der NO SI	1.00 1.25	0.11 , 13.67	0.855

Continuación de la Tabla 31

HALLAZGOS RADIOLOGICOS	OR Crudo	IC 95%	Valor de P
Infiltrados intersticiales reticulares finos lob sup izq NO SI	1.00 1.73	0.14 , 20.23	0.661
Infiltrados intersticiales gruesos lob sup der NO SI	1.00 4.33	0.54 , 34.54	0.166
Infiltrados intersticiales gruesos lob med der NO SI	1.00 4.33	0.54 , 34.54	0.166
Derrame pleural derecho NO SI	1.00 1.07	0.18 , 6.21	0.939
Derrame pleural izquierdo NO SI	1.00 2.7	0.20 , 35.74	0.451

Al realizar el análisis bivariado entre la severidad de la enfermedad y la presencia de hallazgos radiológicos en niños con FHD-SCD no se encontró asociación estadísticamente significativa para ninguno de los parámetros evaluados por Radiografía de Tórax.

9.4 CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR E INTRA OBSERVADOR EN LA LECTURA DE RADIOGRAFÍAS DE TÓRAX.

Para establecer el acuerdo en la lectura e interpretación de las radiografías de tórax en pacientes con diagnóstico confirmado de FHD-SCD, se realizó la medición de índices Kappa.

Aunque no existen acuerdos internacionales sobre la interpretación del valor de Kappa, nos basamos en estos valores según Altman (100). (Ver Tabla 32)

Tabla 32. Interpretación de valores de KAPPA

VALOR DE KAPPA	INTERPRETACION
< 0.20	Pobre
0.21 - 0.40	Leve
0.41 - 0.60	Moderado
0.61 - 0.80	Bueno
0.81 - 1.00	Muy bueno

Para este autor aunque se fijan estos parámetros, en general se podría decir que con valores de Kappa > de 0.50 podríamos hablar de un acuerdo en la lectura de radiografías aceptable, aunque aclara que debe prevalecer la clínica y los resultados dependen del contexto y parámetros fijados, del tamaño de la muestra y la distribución total de los resultados como positivos o negativos (100).

Inicialmente se exploró el acuerdo por índice de kappa para los hallazgos radiológicos para los infiltrados de tres tipos: intersticiales, alveolares y mixtos en los diferentes segmentos anatómico radiológico pulmonares en cada uno de los hemitórax pero de esta forma no se pudo establecer acuerdo interobservadores ni intraobservador pues los **valores fueron muy pobres (Kappa < 0.20)**; en otros casos el **valor del índice de kappa fué 0** (no hay acuerdo mejor que el dado por el azar) ó **el valor de kappa fue negativo** (el acuerdo es peor que el dado por el azar).

Por lo tanto decidimos evaluar el acuerdo interobservador e intraobservador agrupando los 3 tipos de infiltrados según su aparición en cada pulmón sin tener en cuenta su distribución anatómica y los otros parámetros radiológicos que se investigaron en el presente estudio, cuyos resultados pueden observarse en la Tabla 33.

Tabla 33. Acuerdos interobservador e intraobservador por índice de kappa para hallazgos radiológicos en radiografías de tórax de niños con diagnóstico confirmado de FHD-SCD, HURGV – Bucaramanga, 2002.

Hallazgo radiológico	Kappa Interobservador 1-2-3 (% acuerdo)	Kappa Interobservador 1-2 (% acuerdo)	Kappa Interobservador 1-3 (% acuerdo)	Kappa Interobservador 2-3 (% acuerdo)	Kappa Intraobservador (% acuerdo)
Infiltrados Intersticiales pulmón derecho	0.0260	0.0541 (51.43%)	0.1566 (77.14%)	0.1546 (57.14%)	0.2350 (77.14%)
Infiltrados Intersticiales pulmón izquierdo	-0.070	0.0483 (48.57%)	0.1206 (71.43%)	0.1139 (54.29%)	0.2792 (74.29%)
Infiltrados alveolares pulmón derecho	0.1600	0.3558 (91.43%)	0.0000 (94.29%)	0.0000 (91.43%)	1.0 (100%)
Infiltrados alveolares pulmón izquierdo	0.3137	0.6535 (97.14%)	0.0000 (94.29%)	0.0000 (97.14%)	0.0000 (97.14%)
Infiltrados mixtos pulmón derecho	0.1284	0.0678 (68.57%)	0.2730 (80.00%)	0.0909 (77.14%)	0.3558 (91.43%)
Infiltrados mixtos pulmón izquierdo	-0.0528	0.0667 (65.71%)	-0.0553 (67.71%)	-0.0500 (82.86%)	1.0 (100.00%)
Signos de Consolidación pulmón derecho	-0.0286	0.0000 (94.44%)	-0.0385 (91.67%)	0.0000 ((97.22%)	0.0000 (97.22%)
Signos de Consolidación pulmón izquierdo	0.4906	0.0000 (97.22%)	1.0 (100.00%)	0.0000 (97.22%)	1.0 (100.00%)
Derrame pericárdico	0.5806	1.0 (100.00%)	0.4783 (94.44%)	0.4783 (94.44%)	0.7209 (94.44%)
Derrame pleural pulmón derecho	0.6285	0.6111 (80.56%)	0.7778 (88.89%)	0.5150 (75.00%)	0.8861 (94.44%)
Derrame pleural pulmón izquierdo	0.4990	0.6364 (99.94%)	0.2105 (86.11%)	0.5263 (91.67%)	0.5385 (88.89%)

Continuación de la Tabla 33

Hallazgo radiológico	Kappa Interobservador 1-2-3 (% acuerdo)	Kappa Interobservador 1-2 (% acuerdo)	Kappa Interobservador 1-3 (% acuerdo)	Kappa Interobservador 2-3 (% acuerdo)	Kappa Intraobservador (% acuerdo)
Edema pulmonar	-0.0286	0.0000 (97.22%)	0.0000 (94.44%)	-0.0385 (91.67%)	0.0000 (94.44%)
Atelectasia segmentaria	0.1612	-0.0435 (88.89%)	1.0 (100.00%)	-0.0435 (88.89%)	0.0000 (97.22%)
Cardio megalia	0.1612	0.0000 (97.22%)	0.0000 (88.89%)	0.3721 (91.67%)	0.8421 (97.22%)
Atrapa miento de aire	0.5312	0.5385 (88.89%)	0.4545 (88.89%)	0.6400 (94.44%)	-0.0385 (91.67%)

Podemos observar que existe un aceptable índice de acuerdo al realizar la observación radiológica intraobservador (neumólogo pediatra) y que es mejor el índice de acuerdo entre los 2 radiólogos que entre cada uno de los radiólogos y el neumólogo pediatra.

9.5 ASOCIACION ENTRE PARAMETROS DEL CUADRO HEMATICO (HB-HCTO Y PLAQUETAS) Y PRESENCIA DE DERRAME PLEURAL

Los pacientes ingresaban al estudio en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad, por lo tanto fue difícil que se tuviera una cantidad suficiente de muestra de paraclínicos para establecer el seguimiento diario de la evolución de los mismos en relación con las manifestaciones clínicas pulmonares y radiológicas de la enfermedad. Por lo tanto y dado que en general la mayoría de los autores encuentran el mayor compromiso del valor de la Hemoglobina, el Hematocrito (por hemoconcentración) y disminución del recuento de las plaquetas al momento de la defervescencia (generalmente al 5° - 6° día de la enfermedad) y debido a que en nuestro estudio un aceptable número de pacientes tenía en común exámenes completos en este momento de la evolución de la enfermedad decidimos realizar la observación al 5° día de transcurrida la patología y los resultados pueden observarse en las Tablas 34, 35, 36 y 37.

Igualmente se decidió establecer la relación entre los valores de hemoglobina y hematocrito y el recuento plaquetario al 5° día de la enfermedad y su relación con los grados de severidad del dengue (GI-II: Dengue leve y GIII-IV: Dengue severo). Los resultados pueden verse en la Tabla 38

Se analizó también el área bajo la curva ROC del nivel de Hemoglobina, hematocrito y plaquetas para el día quinto de la enfermedad como prueba diagnóstica de derrame pleural, cuyos resultados pueden verse en las Tablas 39 y 40 y las Figuras 1, 2, 3, 4 y 5.

Tabla 34. Asociación entre parámetros del cuadro hemático a 5° día de evolución de la enfermedad y presencia de derrame pleural derecho en radiografía de tórax de niños con diagnóstico de FHD-SCD, HURGV – 2002.

Parámetro del cuadro hemático	Derrame pleural (+) Promedio (IC 95%)	N° pacientes evaluados	Derrame pleural (-) Promedio (IC 95%)	N° pacientes evaluados	Valor de p
Hb	14.16 (13.1 , 15.2)	08	12.2 (11.3 , 13.1)	11	0.002
Hcto	42.4 (39.2 , 45.6)	08	36.3 (33.7 , 38.8)	11	0.0016
Plaquetas	43044 (22700 , 63388)	09	60230 (46794 , 73666)	13	0.0573

Los pacientes con derrame pleural derecho al 5° día de la evolución del dengue tienen una hemoglobina mayor (en promedio 1.953 gramos más alta) respecto a los que no tienen derrame. Siendo esta diferencia encontrada estadísticamente significativa (**valor de p 0.002**).

Los pacientes con derrame pleural derecho al 5° día de la evolución del dengue tienen un hematocrito mayor (en promedio 6.10 % más alto) respecto a los que no tienen derrame. Siendo esta diferencia encontrada estadísticamente significativa (**valor de p 0.0016**).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el recuento de plaquetas al 5° día y la presencia de derrame pleural derecho.

Tabla 35. Análisis bivariado entre la presencia de derrame pleural derecho y los parámetros de laboratorio al 5° día de evolución de la enfermedad en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

Parámetro del cuadro hemático	OR Crudo	IC 95%	Valor de p
Hemoglobina			
No	1.00		
Sí	3.26	1.16 , 9.13	0.024
Hcto			
No	1.00		
Sí	1.55	1.04 , 2.30	0.03
Plaquetas			
No	1.00		
Sí	0.99	0.99 , 1.00	0.124

Por cada aumento de 1 gramo en la hemoglobina al día 5° de evolución del dengue se aumenta el riesgo de presentar derrame pleural derecho en 2.26 veces.

Por cada aumento de 6% del hematocrito al día 5° de evolución del dengue se aumenta el riesgo de presentar derrame pleural derecho en 0.55 veces.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la disminución del número de plaquetas al 5° día de evolución del dengue y la presencia de derrame pleural derecho.

Tabla 36. Asociación entre parámetros del cuadro hemático al 5° día de evolución de la enfermedad y presencia de derrame pleural izquierdo en radiografía de tórax de niños con diagnóstico de FHD-SCD, HURGV - 2002

Parámetro del cuadro hemático	Derrame pleural (+) Promedio (IC 95%)	N° pacientes evaluados	Derrame pleural (-) Promedio (IC 95%)	N° pacientes evaluados	Valor de p
Hb	15.3 (14.3 , 16.3)	03	12.6 (11.9 , 13.2)	16	0.0013
Hcto	46 (41.0 , 50.9)	03	37.5 (35.4 , 39.5)	16	0.0011
Plaquetas	24333 (-5303 , 53959)	03	57757 (46438 , 69077)	19	0.0137

Los pacientes con derrame pleural izquierdo al 5° día de la evolución del dengue tienen una hemoglobina mayor (en promedio 2.73 gramos más alta) respecto a los que no tienen derrame. Siendo esta diferencia encontrada estadísticamente significativa (**valor de p 0.0013**).

Los pacientes con derrame pleural izquierdo al 5° día de la evolución del dengue tienen un hematocrito mayor (en promedio 8.5 % más alto) respecto a los que no tienen derrame. Siendo esta diferencia encontrada estadísticamente significativa (**valor de p 0.0011**).

Los pacientes con derrame pleural izquierdo al 5° día de la evolución del dengue tienen un recuento de plaquetas menor (en promedio 33424 más bajas) respecto a los que no tienen derrame. Siendo esta diferencia encontrada estadísticamente significativa (**valor de p 0.0137**).

Tabla 37. Análisis bivariado entre la presencia de derrame pleural izquierdo y los parámetros de laboratorio al 5° día de evolución de la enfermedad en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

Parámetro del cuadro hemático	OR Crudo	IC 95%	Valor de p
Hemoglobina No Sí	1.00		
Hcto No Sí	1.00 3.14	0.68 , 14.46	0.142
Plaquetas No Sí	1.00 0.99	0.99 , 1.00	0.062

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el aumento de la hemoglobina y el hematocrito o la disminución del recuento plaquetario al 5° día de evolución del dengue y la presencia de derrame pleural izquierdo.

Tabla 38. Relación entre los parámetros de laboratorio al 5° día de evolución de la enfermedad y el grado de severidad en niños con FHD-SCD en el HURGV. Bucaramanga-2002.

Parámetro del cuadro hemático	Grados I-II (leve) Promedio (IC)	Número de pacientes	Grados III-IV (severo) Promedio (IC)	Número de pacientes	Valor de p
Hemoglobina	12.48 (11.76 , 13.20)	28	11.93 (9.96 , 13.89)	07	0.7515
Hematocrito	37.36 (35.18 , 39.15)	28	35.43 (29.09 , 41.76)	07	0.7793
Recuento de plaquetas	60435 (48033 , 72837)	31	84500 (-6024 , 175024)	08	0.8569

El recuento de plaquetas, y los valores de hemoglobina y hematocrito al quinto día de evolución del dengue no tienen relación con el grado de severidad de la enfermedad. No se estableció diferencias estadísticamente significativas.

Igualmente podemos observar que pacientes con dengue severo tienen un promedio de hemoglobina y hematocrito más bajo y un recuento plaquetario más alto que los de dengue leve al quinto día de evolución de la enfermedad.

Tabla 39. Area bajo la curva entre parámetros del cuadro hemático al 5° día de evolución de la enfermedad y presencia de derrame pleural derecho en radiografía de tórax de niños con diagnóstico de FHD-SCD, HURGV - 2002

Parámetro del Cuadro Hemático	Area bajo la curva pulmón derecho (IC 95%)	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad
Hemoglobina	0.8750 (0.71 , 1.00)	≥ 13.2	87.50 %	81.82 %
Hematocrito	0.8550 (0.72 , 1.00)	≥ 40	75.00 %	82.82 %
Recuento de plaquetas	0.3419 (0.07 , 0.60)	≥58000	44.44 %	61.54 %

Tabla 40. Area bajo la curva entre parámetros del cuadro hemático al 5° día de evolución de la enfermedad y presencia de derrame pleural izquierdo en radiografía de tórax de niños con diagnóstico de FHD-SCD, HURGV - 2002

Parámetro del Cuadro Hemático	Area bajo la curva pulmón izquierdo (IC 95%)	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad
Hemoglobina	1.0000 (1.00 , 1.00)	≥ 12.9	100.00 %	100.00 %
Hematocrito	0.9792 (0.92 , 1.00)	≥ 44	100.00 %	93.75 %
Recuento de plaquetas	0.1053 (0.00 , 0.24)	≥80000	66.67 %	10.53 %

Figura 1. Curva ROC hemoglobina día 5 pulmón derecho

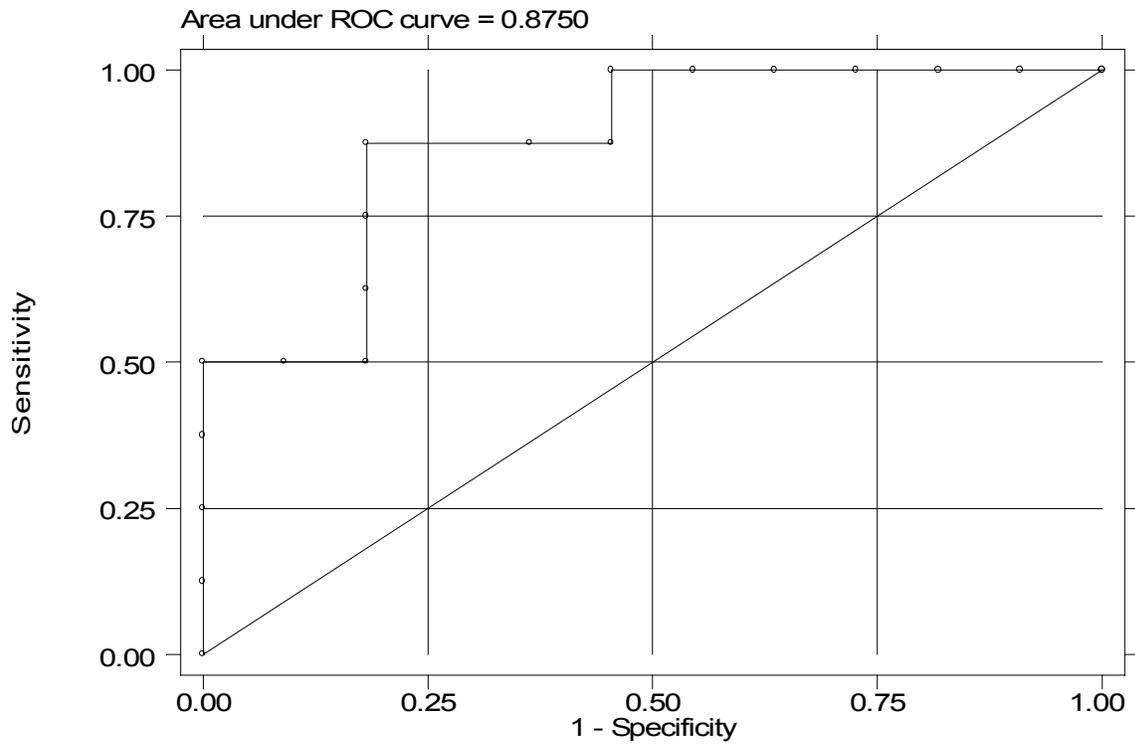


Figura 2. Curva ROC hematocrito al día 5 pulmón derecho

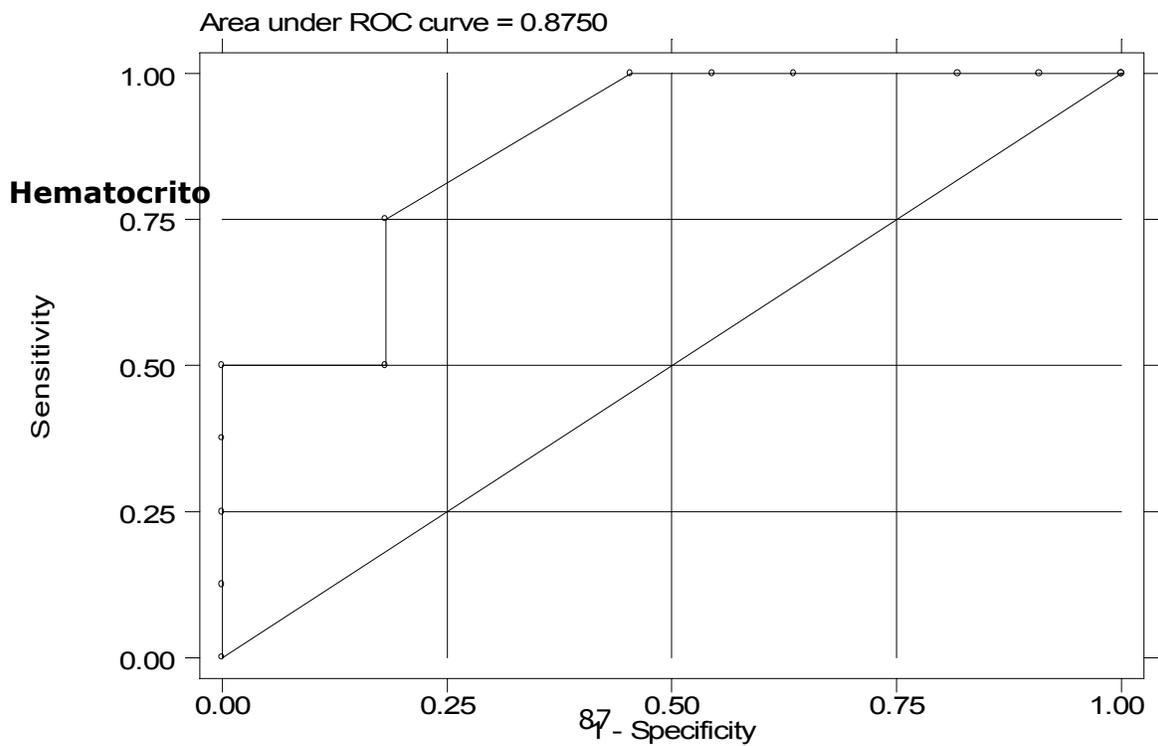


Figura 3. Curva ROC plaquetas al día 5 pulmón derecho

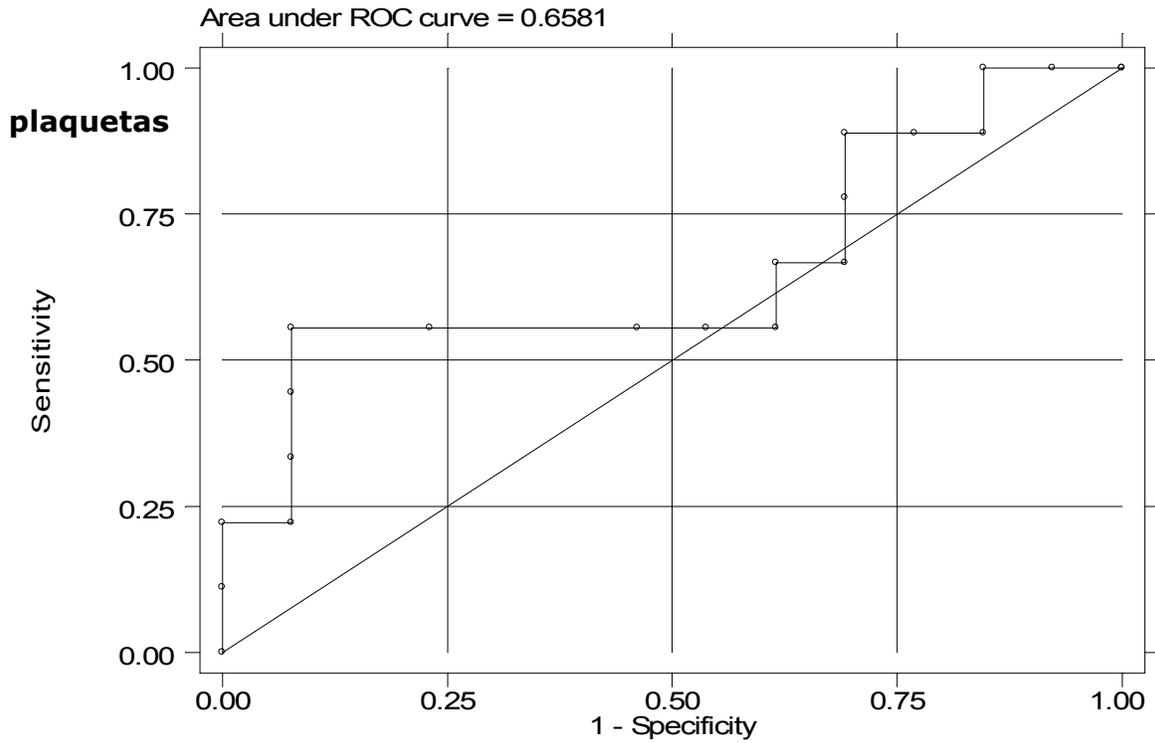


Figura 4. Curva ROC hematocrito día 5 pulmón izquierdo

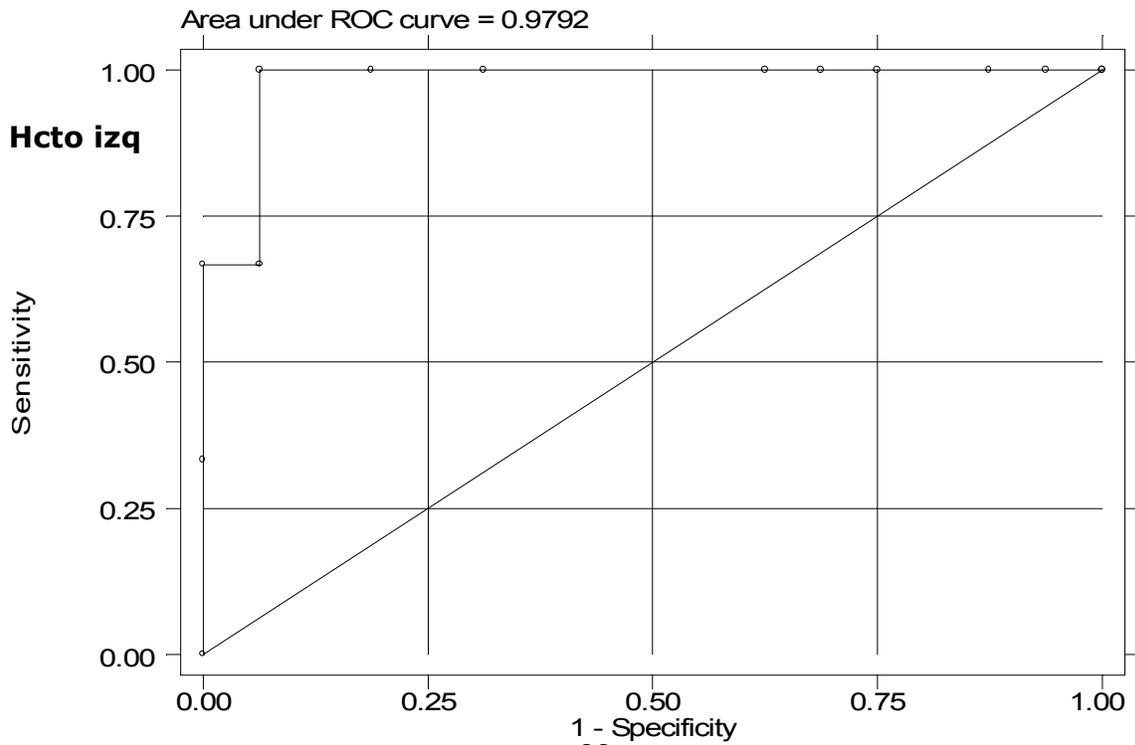
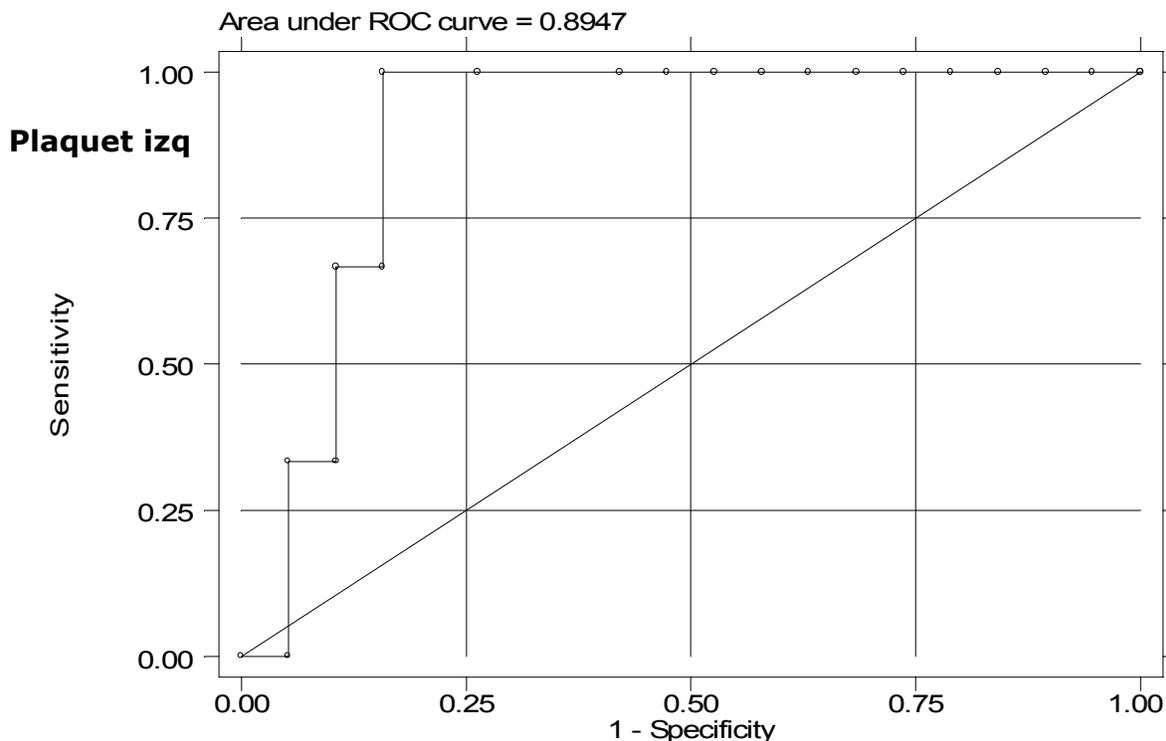


Figura 5. Curva ROC plaquetas al día 5 pulmón izquierdo



El tener una Hemoglobina ≥ 13.2 gr/dl al 5° día de evolución de la enfermedad tiene una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 81.82% como prueba diagnóstica para derrame pleural derecho.

El tener un hematocrito $\geq 40\%$ al 5° día de evolución de la enfermedad tiene una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 81.82% como prueba diagnóstica para derrame pleural derecho.

El tener un recuento de plaquetas ≥ 58000 al 5° día de evolución de la enfermedad tiene una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 81.82% como prueba diagnóstica para derrame pleural derecho.

El tener una Hemoglobina ≥ 12.9 gr/dl al 5° día de evolución de la enfermedad tiene una sensibilidad del 100.00 % y una especificidad del 100.00 % como prueba diagnóstica para derrame pleural izquierdo.

El tener un Hematocrito ≥ 44.5 al 5° día de evolución de la enfermedad tiene una sensibilidad del 100.00 % y una especificidad del 93.75 % como prueba diagnóstica para derrame pleural izquierdo.

El tener un recuento de plaquetas ≥ 80000 al 5° día de evolución de la enfermedad tiene una sensibilidad del 100.00 % y una especificidad del 93.75 % como prueba diagnóstica para derrame pleural izquierdo.

10. DISCUSION Y CONCLUSIONES

10.1 DISCUSION Y CONCLUSIONES SOBRE MANIFESTACIONES CLINICAS PULMONARES EN PACIENTES CON FHD-SCD

El dengue hemorrágico es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio ^(20,21,22,23,24). A nivel mundial y local se han realizado estudios descriptivos en adultos y en niños sobre el cuadro clínico y las manifestaciones generales de la FHD/SCD (síntomas y signos más frecuentes) ^(22,25,26,27,28,29,30,31). De las manifestaciones en sistemas específicos se ha evaluado el compromiso hematológico, neurológico, gastrointestinal, etc., reportando eventualmente la afectación del aparato respiratorio. Entre las publicaciones que hablan de algunas manifestaciones pulmonares en FHD/SCD, no se estratifican por grados de severidad (I al IV), por ejemplo en el estudio de Hubert y colaboradores se detectó derrame pleural y/o ascitis y observaron que era más frecuente en los casos de choque: 77% en SCD vs 50% en FHD ⁽¹⁵⁾.

El compromiso pulmonar es uno de los más frecuentes y potencialmente puede conllevar a graves complicaciones y causa importante de morbimortalidad en pacientes con FHD-SCD ^(29,32).

En el presente estudio se hizo un seguimiento prospectivo sobre las manifestaciones pulmonares, clínicas y radiológicas de niños hospitalizados con confirmación serológica de dengue hemorrágico y se estableció la asociación con los diferentes grados de severidad del mismo.

Ingresaron 61 pacientes al estudio clínico y participaron en el análisis radiológico del estudio 35 casos comprobados de FHD-SCD. Existió un leve predominio del género femenino (50.82%) vs el masculino (49.18%) y aunque no es tan marcada la diferencia, otros autores como *Halstead* ⁽⁷⁷⁾, *Moraes* ⁽¹⁰¹⁾ en Río de Janeiro y *Kouri* ⁽¹⁰²⁾ Nicaragua han encontrado porcentajes más elevados; sin embargo la primacía del proceso en uno u otro género es observacional, pues ambos son susceptibles de padecer la infección.

La población de niños más comprometida fue la urbana (88.52%), al igual que lo descrito en otras series ⁽²²⁾. Lo cual está de acuerdo con los hábitos urbanos del *Aedes aegypti*, único vector demostrado en nuestro departamento ^(14,22).

La procedencia de los pacientes fue la siguiente: Bucaramanga (44.26%), Area Metropolitana de Bucaramanga (32.79%), otros municipios de Santander (14.76%) y de otros departamentos (8.2%).

En esta investigación se encontró tos (21%), rinorrea (11%) y dificultad respiratoria (6.5%) como manifestaciones prodrómicas ; en otros informes de adultos se ha descrito odinofagia ⁽³⁸⁾, tos(21%-34%)^(25,45,91), expectoración (5%) ⁽²⁵⁾ rinitis (13%) ^(45,91). Un estudio epidemiológico realizado en niños escolares en Tailandia mostró tos en 43% y rinorrea en 35% de los pacientes y otro en niños del Hospital Materno Infantil tos en 24% y rinorrea en 8% ⁽⁶¹⁾.

También se ha reportado como probable factor de riesgo de sufrir FHD-SCD el antecedente de asma ^(22,25,92) .

En los pacientes hospitalizados del presente estudio se halló como principales síntomas y signos: disminución de ruidos respiratorios en 59% especialmente en el pulmón derecho, taquipnea en 51%, matidez a la percusión en 41% también de predominio derecho, tos en 28% de los niños, roncus en el 26%, desaturación de oxígeno en 13% de los pacientes. Algunos de esos hallazgos se han descrito previamente en adultos, especialmente cuando están con suplenia de cristaloides y en la fase de redistribución hídrica, sugiriendo distrés respiratorio ^(25,32,45,57); y se deberán tener en cuenta, porque se estableció que algunos de ellos se asocian con progresión hacia severidad. No se encontró como signos o síntomas expectoración, hemoptisis, uso de músculos accesorios, frote pleural, soplo tubárico, estridor ni timpanismo; que a excepción de la expectoración, tampoco han sido descritos en otros trabajos.

Aproximadamente el 50 % de los pacientes tenían hallazgos al exámen físico que sugerían derrame pleural, y al revisar todas las radiografías incluidas en el estudio se encontraron signos radiológicos de derrame pleural en el 56% de ellas, cifras superiores a las encontradas durante la epidemia de 1997 en Cuba donde se encontró por ecografía derrame pleural en el 23.5% de los pacientes ⁽²⁵⁾.

La manifestaciones hemorrágicas más frecuentes fueron prueba de torniquete positiva en el 71%, petequias en 44%, epistaxis en 23%, hematemesis en 15%. Hallazgos similares en otras publicaciones ^(25,38,45,91).

Aproximadamente el 80% de los pacientes se clasificaron dentro de los GI y GII (leves) del dengue. El restante estaba dentro de los GIII y GIV (severos). Durante la epidemia de Dengue tipo 1 en la polinesia francesa en el año 2001 los porcentajes fueron de 56% y 44% respectivamente ⁽¹⁵⁾. Un estudio ⁽⁴⁸⁾ realizado en nuestro país en 1990 mostró una distribución para Grados I-II del 70% y para III y IV 20% en 1991 97% y 3% y en 1992 88% y 12% respectivamente. Los doctores Méndez y González encontraron una distribución de 70.7% para grados I-II y 29.3 para grados III y IV en el estudio de 10 años de experiencia clínica en esta misma institución ⁽²²⁾. La variabilidad en el porcentaje de severidad puede deberse a la ubicación geográfica pues existen algunos serotipos que producen cuadros más complicados y estos se distribuyen en diferentes regiones del país.

Sólo se documentó un caso de mortalidad, en un paciente clasificado como G IV de severidad, de 1 mes de edad, manejado previamente en Hospital de segundo nivel de otro Departamento durante 7 días, con diagnóstico de B/N y EDA disintérica. Es remitido al HURGV al 8° día de evolución de la enfermedad e ingresa en choque refractario a tratamiento con GRE, plaquetas, plasma, soporte inotrópico y antibióticos de amplio espectro por sobreinfección aparente. Se manejó en UCIP y fallece al día 10 del ingreso.

Las siguientes características demográficas y clínicas observadas durante el estudio se podrían relacionar con riesgo aumentado de padecer dengue severo; pero las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas, posiblemente por el reducido tamaño de la muestra: género femenino, dificultad respiratoria previa al ingreso, tos, tirajes subcostales, disminución de transmisión de ruidos respiratorios y de la voz en pulmón derecho, roncus, y necesidad de oxígeno. No se obtuvieron reportes similares en la literatura.

Las siguientes características clínicas observadas durante el estudio se asociaron con mayor riesgo de padecer dengue severo, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas: cianosis, respiración ruidosa, tirajes intercostales, disminución de ruidos respiratorios bilaterales, disminución de ruidos y la voz en el pulmón izquierdo, sibilancias, matidez a la percusión de hemitorax izquierdo, matidez a la percusión bilateral, desaturación de oxígeno. Se sugiere que los pacientes que presenten estos hallazgos, deben ser monitorizados más estrictamente. Se recalca que la oximetría de pulso puede ser un parámetro muy importante en la predicción de severidad de dengue, hipótesis que se está convalidando en un trabajo prospectivo en curso. Igualmente la oxigenoterapia es pilar importante en el tratamiento de pacientes con compromiso respiratorio en Dengue.

No se encontró asociación entre las siguientes variables y el grado de severidad: Edad, zona de procedencia, presencia de rinorrea previa al ingreso, tos previa, rinorrea durante la hospitalización, desbalance toraco abdominal, disminución de ruidos respiratorios pulmón derecho, estertores, matidez a la percusión de hemitórax derecho, dolor torácico y taquipnea. Se podría inferir que encontrar estos eventos, no predice la severidad del dengue; pero esta conclusión puede ser incorrecta, si se tiene en cuenta el tamaño reducido de la muestra.

Entre los pacientes con dengue leve ninguno tuvo presencia de aleteo nasal, quejido audible, retracción subxifoidea, disminución de ruidos de la voz bilaterales, timpanismo a la percusión, frote pleural, soplo tubárico, estridor laríngeo, expectoración, hemoptisis ni uso de músculos accesorios.

Las manifestaciones clínicas hemorrágicas que aumentan el riesgo de padecer Dengue Severo, con diferencias estadísticamente significativas son: melenas y hematemesis. En adultos se ha encontrado que si ocurren en forma masiva, se

asocian a choque prolongado y si no se reconocen a tiempo se complica el curso de la enfermedad ^(38,55).

No se encontró asociación entre las siguientes manifestaciones hemorrágicas y el grado de severidad: Petequias, equimosis, epistaxis y prueba de torniquete, dado que estos signos hacen parte de los criterios para definición de Dengue hemorrágico.

Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores de Hb, Hcto y recuento de plaquetas evaluados al 5º día de evolución de la enfermedad y el grado de severidad del Dengue. Se pudo observar que pacientes clasificados como dengue severo tenían valores más bajos de Hb y Hcto y recuentos plaquetarios más altos.

10.2 CONCLUSIONES SOBRE HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN PACIENTES CON FHD-SCD

En esta investigación la radiografía de tórax no aporta datos estadísticamente significativos para predecir severidad del dengue, probablemente por el escaso número de pacientes incluidos en el estudio, pero es de utilidad para realizar tamizaje clínico y confirmar hallazgos auscultatorios. Las razones pueden ser varias: Divergencia en la lectura entre los observadores, tamaño pequeño de la muestra, momento de la toma del examen. Sin embargo es llamativo que el mayor compromiso se refiere al pulmón derecho (por ejemplo derrame pleural en 48%) y que cuando se analiza con el análisis bivariado en el contexto clínico, el hecho de encontrar afectado dicho lado, encamina a pensar que el cuadro no va a ser severo.

En otras series se ha descrito el compromiso derecho (15%) ⁽²⁵⁾ y una mayor asociación entre la magnitud del derrame y la gravedad de la enfermedad. Las explicaciones parecieran ser anatómicas (drenaje linfático?), pero podrían relacionarse con una excesiva administración de líquidos en fase de redistribución ^(25,38,45,91),

Tal como se ha descrito anteriormente al HURGV de Bucaramanga, solo llegan los pacientes más graves de FHD-SCD, por lo tanto los resultados de la presente investigación no son los de todos los pacientes con dengue, sino de los que llegan al tercer nivel de complejidad.

No se les pudo realizar RxT a todos los pacientes con diagnóstico comprobado de FHD-SCD que ingresaron al estudio clínico, por diversas circunstancias. Como los pacientes que llegan al HURGV son los más graves, pudieron quedarse por fuera del análisis otros pacientes, lo cual puede generar sesgo.

Es importante comentar que aproximadamente el 56% de los pacientes tenían signos radiológicos de derrame pleural cifra superior a las reportadas por otras series en nuestro país ⁽⁶⁰⁾.

Al realizar el análisis bivariado entre la severidad de la enfermedad y la presencia de hallazgos radiológicos en niños con FHD-SCD no se encontró asociación estadísticamente significativa para ninguno de los parámetros evaluados por Radiografía de Tórax.

Al realizar el índice Kappa para establecer acuerdo interobservador e intraobservador en la lectura de las radiografías de tórax de los pacientes con diagnóstico comprobado de FHD-SCD, se obtuvieron valores bajos lo cual puede deberse a varios factores:

Escaso número de pacientes a los que les realizó radiografía de tórax. La distribución entre los hallazgos POSITIVOS ó NEGATIVOS fue muy desigual lo cual se manifiesta en una disminución del índice Kappa.

Al establecerse acuerdo entre 3 observadores para la interpretación de hallazgos radiológicos para determinada enfermedad obtenemos una medida con mayor poder estadístico que el realizado entre 2 observadores pero tiende a dar valores de Kappa más bajos.

Se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores más altos de Hb y Hcto en pacientes con derrame pleural derecho al quinto día de evolución de la enfermedad, con **valores de p de 0.002 y 0.0016** respectivamente, lo cual corrobora los fenómenos de fuga capilar y hemoconcentración que ocurren en esta patología principalmente en el periodo de la defervescencia. No se encontró esta misma relación con el mayor descenso del número de plaquetas y derrame pleural derecho al quinto día de la enfermedad **valor de p 0.0573**

Se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores más altos de Hb y Hcto y los recuentos plaquetarios menores en pacientes con derrame pleural izquierdo al quinto día de evolución de la enfermedad, con **valores de p de 0.0013, 0.0011 y 0.0137.**

Los niveles de Hb \geq a 12.9 gr/dl, de Hcto \geq a 44.5% o los recuentos plaquetarios \geq a 80.000 plaquetas al 5° día de evolución de la enfermedad tienen una excelente sensibilidad y especificidad diagnóstica como predictores de derrame pleural izquierdo en este momento de la enfermedad.

Los niveles de Hb \geq a 13.2 gr/dl, de Hcto \geq a 40% o los recuentos plaquetarios \geq a 58.000 plaquetas al 5° día de evolución de la enfermedad tienen una aceptable sensibilidad y especificidad diagnóstica como predictores de derrame pleural derecho en este momento de la enfermedad.

11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Entre las limitaciones potenciales para el desarrollo del presente trabajo de investigación encontramos las siguientes:

Al HURGV de Bucaramanga y a las instituciones de tercer nivel, solo llegan los pacientes más graves de FHD-SCD, por lo tanto los resultados de la presente investigación no son los de todos los pacientes con dengue, sino de los que llegan al Tercer nivel de complejidad.

No se les pudo realizar RxT a todos los pacientes con diagnóstico comprobado de FHD-SCD que ingresaron al estudio clínico, por diversas circunstancias. Como los pacientes que llegan al HURGV son los más graves, pudieron quedarse por fuera del análisis otros pacientes lo cual puede generar sesgo de selección.

Una limitación potencial del estudio para establecer los cambios radiológicos es no haber tomado radiografías secuenciales.

También fue limitante para el análisis de los paraclínicos y su relación con la presencia de cambios radiológicos y severidad de la enfermedad, el hecho de no poder contar con un número elevado de pacientes que tuvieran exámenes el mismo día de la evolución de la enfermedad debido a que ingresaban al estudio en diferentes momentos y no permanecían hospitalizados el mismo número de días.

Como el dengue cíclicamente presenta picos epidémicos cada 3-4 años ^(11,22), los cuales se han presentado en Santander durante los años 1997-1998 y 2001 e inicios del 2002 ⁽²²⁾, el número de pacientes que llegan por año a la institución puede no ser comparable para transpolar los resultados a los demás años, o la muestra obtenida en el período de doce meses puede ser insuficiente para llegar a algunas conclusiones, como sucedió en este trabajo.

Se requiere establecer parámetros definidos para realizar la lectura radiológica en pacientes con FHD-SCD.

Aunque existe un aceptable conocimiento por parte del personal de salud de nuestro departamento para el diagnóstico oportuno de la enfermedad, se recomienda la realización de actividades de educación continuada que refuercen los conocimientos para el manejo de casos complicados, pues la mortalidad aumenta con el retardo en el inicio del manejo ⁽²²⁾. Igualmente debe realizarse vigilancia epidemiológica permanente.

La identificación temprana de pacientes con FHD permite observar anticipadamente la evolución de las manifestaciones que preceden a las complicaciones, siendo el compromiso respiratorio importante causa de morbimortalidad, en especial cuando se pasa a la fase de SCD.

En este trabajo se han descrito parcialmente algunos signos y síntomas relacionados con el compromiso pulmonar de esta patología, sin embargo no se ha determinado cuales podrían ser patognomónicos. Algunos proporcionan información para establecer un diagnóstico temprano y así disminuir las consecuencias de un manejo inadecuado o inoportuno. Al obtener estos datos podremos estar atentos al seguimiento y evolución de nuestros pacientes para dar un manejo integral a través de una estrategia que resulte costo-efectiva.

Como conclusión final se deben realizar estudios multicéntricos prospectivos, que amplíen el tamaño de la muestra y que permitan establecer parámetros de severidad a tener en cuenta, para la mejor atención de los pacientes con dengue hemorrágico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Fact sheet N° 117 Abril 2002. Online: www.who.int/inf-fs/en/fact117.html
2. Organización Panamericana de la Salud. Resurgimiento del Dengue en las Américas. Boletín Epidemiológico de la Organización Panamericana de la Salud. 18 (2). Online: www.paho.org/Spanish/SHA/epibul_95-98/bs972ree.htm
- 3 GUBLER DJ. Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever: The Emergence of a Global Health Problem. EID 1995; 1(2): 1-4
- 4 ISTURIZ RE, GUBLER DJ, DEL CASTILLO JB. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in Latin-American and the Caribbean. Infectious Disease Clinics Of North America 2000; 14 (1): 121-134
- 5 GONZALEZ MS, ROJAS DP, VANEGAS CA et al. Perfil del dengue en la ciudad de Villavicencio durante 1998. Médicas UIS 1999; 13 (5): 299-302
- 6 GONZÁLEZ G, CABRALES CC, RINCÓN B. Dengue Hemorrágico. Médicas UIS 1998; 12 (6): 327-332
- 7 SEIJO A. El dengue como problema de salud pública. Arch.argent.pediatr2001;99 (6): 10-21
- 8 NIMMANNITYA S. Dengue hemorrhagic fever: Disorders of hemostasis. Bangkok, Thailand. October 28-29 1999.
- 9 KAUNERT I, ROBINSON M, KUHNLE U. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and prevention. Journal Of Pediatrics 1997; 131 (4): 516-523
- 10 GUZMÁN MG. Dengue vaccine, advances and challenges. The Lancet Inf Dis, 2001; 2: 33-42
- 11 GUZMÁN MG, KOURI G, BRAVO JR. La emergencia de la fiebre hemorrágica del dengue en las Américas. Reemergencia del dengue. Rev Cubana Med Trop 1999;51(1):5-13

- 12 THI N, THANG CX, KNEEN R, WILLS B et al: Acute management of Dengue Shock Syndrome: A randomized Double Blind Comparison of 4 Intravenous Fluid Regimens in the First Hour. CID 2001;32:204-213
- 13 GIBBONS RV, VAUGHN DW. Dengue: an escalating problem. BMJ 2002;324(29):1563-6
- 14 HARRIS E, GUY T, SMITH L, SELLE J et al. Typing of Dengue Viruses in Clinical Specimens and Mosquitoes by Single-Tube Multiplex Reverse Transcriptase PCR. Journal of Clinical Microbiology 1998;36(9):2634-9
- 15 Hubert Bruno. French Public Health Institute. Type 1 Dengue Fever in French Polynesia-2001.
- 16 MONATH TP. Commentary: Early indicators in acute dengue infection. The Lancet 1997; 350(9093):5
- 17 World Health Organization. Dengue Hemorrhagic fever: Diagnosis, treatment and control. 2nd Edition. Geneva: WHO: 1997
- 18 GONZÁLEZ G, MÉNDEZ A. Dengue: Una enfermedad con múltiples manifestaciones. Médicas UIS 2000; 14 (2): 60-4
- 19 GEORGE R, LUM L, et al. Consensus statement on the management of dengue infection in the pediatric population. Chapter of Paediatrics, Academy of Medicine of Malaysia. Online: www.hkt.net.my/library/aamdengue.html
- 20 Servicio de Salud de Colombia. Guía de atención del Dengue. Resolución número 00412 de 2000. Online: www.cepis.ops-oms.org/bvsair/e/repindex/ repi78/pagina/text/fulltext/guia.pdf
- 21 GONZÁLEZ G, MÉNDEZ A. Dengue Hemorrágico en niños. Estudio de la epidemia de 1992 en Bucaramanga. Pediatría 1994; 29 (1): 33-41
- 22 MÉNDEZ A, GONZÁLEZ G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. Biomédica 2003; 23:180-93.
- 23 Ministerio de Salud, Colombia. Prevención y control del dengue. Sivigila, Boletín epidemiológico semanal, 2001; N° 42. Disponible en URL: Online: http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2001/BOLE42_2001.htm

- 24 Ministerio de Salud, Colombia. Eventos de notificación: Tendencia del primer trimestre del 2002. Sivigila, Boletín epidemiológico semanal, 2002; N° 27. Disponible en URL: Online: http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2002/BOLE27_02.htm
- 25 GONZÁLEZ M, GONZÁLEZ DU, CEPEROL J et al. Dengue Hemorrágico. Estudio clínico de 200 pacientes. Rev Cubana Med 1999; 38 (1): 13-18
- 26 VARGAS ME, PORTUONDO TM, PALACIOS H. Características Clínicas de la Fiebre de Dengue en niños durante el brote Epidémico en Santiago de Cuba. 2001. Rev Cubana Med trop; 53 (1): 20-3
- 27 HUBERT B. Type 1 Dengue fever epidemic in French Polynesia – 2001. Online : www.spc.int/phs/PPhSN/Outbreak/Reports/Dengue2001-FP%20-20English.pdf
- 28 JELINEK J, MÜHLBERGER N, et al. Epidemiology and clinical features of imported Dengue Fever in Europe: Sentinel Surveillance Data from TropNetEurop. CID 2002;35:1047-52
- 29 KALAYANAROOJ S, VAUGHN DW, NIMMANNITYA S et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J Infect Dis 1997; 176: 31321
- 30 NIMMANNITYA S. Dengue hemorrhagic fever in Thailand, Southeast Asian. J Trop Med Public Health 1987;18:291-294.
- 31 NIMMANNITYA S. Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian. J Trop Med Public Health 1987;18:392-397.
- 32 LIAM CK, YAP BH, LAM SK. Dengue fever complicated by pulmonary hemorrhagic manifesting as haemoptysis. J. Trop Med Hyg 1998; 96 (3): 197-200.
- 33 GONZÁLEZ G, MÉNDEZ A. Dengue. Programa de Educación Continua en Pediatría. PRECOP. Sociedad Colombiana de Pediatría 2002. Año 2. Módulo 1: 5-19
- 34 CASAPIA M, VALENCIA P. Dengue clásico y dengue Hemorrágico. Ministerio de Salud, Oficina General de epidemiología e Instituto Nacional de Salud del Perú. Lima, 2000

- 35 CHYE JK, LIM CT, et al. Vertical transmission of dengue. Clin Infect Dis 1997; 25(6):1374-7
- 36 GONZÁLEZ G. Síndrome del choque del Dengue. Médicas UIS 1995;9:181-6
- 37 GONZÁLEZ, Ana María: Correlación clínica y paraclínica en pacientes con Fiebre Hemorrágica del Dengue en el servicio de Pediatría HURGV. 1999 Trabajo Tesis de Grado para optar al título de Pediatra del HURGV año 2000.
- 38 GONZÁLEZ G, MÉNDEZ A. Dengue Espectro Clínico. Tribuna Médica 1999; 99: 203-18
- 39 Dengue en las Américas. Online: www.cepis.ops-oms.org/bvsasv/e/fulltext/dengue1/dengue1.html
- 40 Consensus statement on the management of dengue infection in the pediatric population. Chapter of Pediatrics, Academy of Medicine of Malaysia Online: hkt.net.my/library/aamdengue.html
- 41 ENDY T, CHUNSUTTIWAT S, et al. Epidemiology of Inapparent and Symptomatic Acute Dengue Virus Infection: A Prospective Study of Primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. American journal Of epidemiology 2002; 156 (1): 40-52
- 42 BEDOYA BI, HENDRIKX E, et al.. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia: Dengue y Fiebre Amarilla. Convenio ISS-ASCOFAME. 6-42 p.
- 43 SALGADO, D. Dengue Hemorrágico características clínicas. Temas de Pediatría Nestlé 1994; 122: 1-38
- 44 RESTREPO, BN, et al.Efectos del virus del dengue durante el embarazo. Medellín, Colombia. Infectio 2002;6(4):197-203 p.
- 45 MARTÍNEZ, E. Dengue y Dengue Hemorrágico: aspectos clínicos. Salud pública de México 1995; 37: 29-44
- 46 KOURI, G, et al. Haemorrhagic dengue in Cuba: History of an epidemic. Bulletin of the Pan-American Health Organization

- 47 NOGUEIRA, RM, MIAGOSTOVICH, MP, FILIPPIS, AM, et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, Río de Janeiro 2001; 96 (7):925-6
- 48 BOSHELL J, GROOT H, GACHARNA M et al. Dengue en Colombia. Biomédica 1986; 6 (3-4): 101-105
- 49 DE LA HOZ F, RIVAS F, VELANDIA M et al. Dengue Hemorrágico en Colombia. Resultados de la vigilancia. Médicas UIS 1992; 6: 173-6
- 50 Boletín Epidemiológico Semanal. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. 2002. Ministerio de Salud Colombia. Instituto Nacional de Salud. Enero 6-12.
- 51 HARNOD D, CHANG H, WANG TL. Dengue fever versus bioterrorism. Ann
- 52 Oficina de Epidemiología Secretaría de Salud de Santander-Laboratorio Departamental de Salud Pública. Comunicación personal.
- 53 RUEDA E, MÉNDEZ A, GONZÁLEZ G. Síndrome Hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico. Biomédica 2002; 22:160-6
- 54 RAMOS C, GARCÍA H, VILLASECA J. Fiebre Hemorrágica y Síndrome de Choque por Dengue. Salud Pública de México 1993; 35 (1): 39-55
- 55 GEORGE R, LUM LC. Clinical spectrum of dengue infection. In: Gubler DJ, Kuno G. (eds). Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford, UK: CAB international, 1997: 89-113.
- 56 LAFERL H. Pleural effusion and ascitis on return from Pakistan (case report). Lancet 1997; 350: 1072.
- 57 LUM LC, THONG MK, et al. Dengue associated adult respiratory distress syndrome. Ann Trop Paediatr 1995; 15 (4): 335-9
- 58 GUZMÁN M, KOURI G, MARTÍNEZ E, et al. Clinical and serologic study of Cuban children with Dengue hemorrhagic fever. Bol Of Sanit Panam 1998; 104 (3): 235-43
- 59 GARCÍA EJ, RIGAU JG. Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. Pan Am J public Health 2003;13(6):362-368

- 60 SALGADO D, RODRÍGUEZ A, VEGA R. Dengue hemorrágico Emergencia Pediátrica en el Huila. Online: www.encolombia.com/pediatria34299_dengue6.htm
- 61 CONTRERAS A, VILLATORO G. Perfil clínico epidemiológico del dengue hemorrágico en niños atendidos en el Hospital Materno Infantil 1998
- 62 CASTILLO Z, ROSALES C, FERRI V et al. Neumonitis Intersticial severa en dengue. Reporte de 1 caso. Sociedad Venezolana de Infectología. Boletín 1991. Enero 2000.
- 63 Centro del Laboratorio para el control de la enfermedad: Dengue. Salud Canadá, 2001
- 64 Ministerio da Saúde. Governo do Brasil 2002. Dengue: Aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Serie A. Normas e Manuais Técnicos Nº 176. En: www.saude.gov.br
- 65 CDC Dengue Fever Home Page 2003. Online: [www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/Disaster Med 2002;1 Suppl 1: S44-S58](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/Disaster%20Med%202002;1%20Suppl%201:S44-S58)
- 66 Fundación de estudios epidemiológicos. Distribución del *Aedes aegypti* Dengue, enfermedad emergente 1999;2(2): 1-8
- 67 VÉLEZ ID, QUIÑÓNEZ ML, SUÁREZ M et al. Presencia de *Aedes albopictus* en Leticia, Amazonas, Colombia. Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud de Colombia 1998;18:192-98
- 68 HALSTED, Scott. The pathogenesis of Dengue. Am J Of Epidemiology 1981; 114: 632-647
- 69 KOURI G Et al Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. 1981 Bull WHO; 87: 375-380; 1989.
- 70 HALSTEAD S, DEEN J. The future of dengue vaccines. Lancet 2002;360:1243-45
- 71 LIANG WU K, CHANGCHIEN CS, MOU C, et al. Dengue fever with acalculous cholecystitis 2003. Am. J. Trop.Med.Hyg; 68 (6):657-660

- 72 SOLOMON T, DUNG NM, VAUGHN DW et al. Neurological Manifestations of Dengue Infection. *The Lancet* 2000; 355: 1053-59
- 73 RIGAU-PEREZ JG, CLARK GG, GLUBER DJ et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1998; 352:971-7
- 74 THAITHUMYANON P, THISYAKORN U, et al. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis* 1994; 18(2):248-9
- 75 BOUSSEMART T, et al. Prenatal transmission of dengue: Two new cases. *J. Perinatol* 2001;21(4):255-7
- 76 Organización Mundial de la salud. Dengue Hemorrágico: Diagnóstico, tratamiento y lucha. Ginebra, suiza: OMS, 1987; 1-62
- 77 HALSTEAD SB. Dengue Hemorrhagic fever: A public health problem and a field for research. *Bull WHO* 1980; 58: 1-21
- 78 WHO. Dengue Hemorrhagic Fever: Diagnosis, treatment and control. Geneva: WHO, 1986
- 79 GLUBBER DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microb Reviews* 1998; 11: 480-96
- 80 FERRANDIZ C, et al. Bases del diagnóstico dermatológico. *Dermatología Clínica*. Segunda Edición. Madrid: Harcourt, 2001;11-19.
- 81 BATES, B, HOKELMAN RA, THOMPSON JE. *Propedéutica Médica*. Quinta Edición. Filadelfia; McGraw Hill, 1992.
- 82 SURÓS J, SURÓS A. Aparato Respiratorio. *Semiología Médica y técnica exploratoria*. Séptima Edición. Barcelona: Salvat 1989; 73-200.
- 83 FASSLER S, OLARTE M, SERRANO C. *Semiología digestiva*. Principios básicos para la obtención y comprensión de los síntomas y signos del aparato digestivo. Hemorragia digestiva: Bogotá: Instituto de Gastroenterología 1990
- 84 RESTREPO R, GUTIÉRREZ JE, SOTO JA. *Fundamentos de Medicina: radiología e imágenes diagnósticas*. Medellín; Corporación para investigaciones biológicas,2000.

- 85 HILMAN B. Pediatric Respiratory Diseases: Diagnosis and treatment. Philadelphia: Saunders 1993
- 86 BEHRMAN R, KLIEGMAN R, HARBIN A. Tratado de Pediatría. Decimosexta edición. México D.F.: Mc Graw-Hill 2001
- 87 NICHOL DG, et al. Manual de Urgencias en Pediatría. Golden-Hour-Johns Hopkin Hospital: Mosby Year Book Wolfe Publishing, 1992;4
- 88 CAMARGO C, et al. Radiología Básica. Tórax normal. Bogotá: Celsus,2001;19-106
- 89 GENEREUX GP. Pattern Recognition in diffuse lung disease. A Review of theory and practice. Medical Radiography and Photography 1985;61(1-2)
- 90 World Medical Association. Declaration of Helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects. Helsinki, Finlandia : WMA, 1964.
- 91 NIMMARANITYA S et al. Am I Trop Med 1969;18: 954-971.
- 92 GUZMAN MG, et al. Dengue 2 virus enhancement in asthmatic and non asthmatic individual. Mem Inst Oswaldo Cruz 1992 ; 87 (4) : 559-64.
- 93 ALTMAN DOUGLAS G. Practical Statistics for Medical Research. England; Chapman and Hall edits, 1994; 396-439.
- 94.MORAES L, BAETA S, COSTA M: Encuesta serológica sobre el dengue entre escolares de Río de Janeiro , Brasil, 1986 y 1987. Bol of Sanit Panam 1991; 111 (6):525-32.
- 95 KOURI G, et al. Epidemiología del dengue en Nicaragua, 1985. rev Inst Med Trop Sao Paulo 1991;33(5):365-71.
- 95 CHAI L, et al. Risk Factors for hemorrhage in severe dengue infection. Journal of Pediatrics 2002; 140 (5): 629-31
- 96 NAVARRETE J, VÁZQUEZ JL, VÁZQUEZ JA. Epidemiología del Dengue y Dengue Hemorrágico en Instituto Mexicano del Seguro Social. Revista Peruana de Epidemiología 2002; 10 (7): 1-6

- 97 Dengue. Massachusetts Department Of Public Health, Division of Epidemiology And Immunization. 2001
- 98 OROZCO N, et al. Incidencia del dengue en niños y adolescentes. Rev Cubana Med Trop 2001;53(1):16-9
- 99 ALONSO JM, et al. Circulación del Dengue en la Ciudad de Posadas Argentina 1999.
- 100 Massachusetts Department of Public Health, División of Epidemiology and Immunization. Dengue January 2001: 1-4
- 101 Dengue and Dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. Pan American Health Organization, Scientific publication N. 548 (1994).

BIBLIOGRAFIA

ALONSO JM, et al. Circulación del Dengue en la Ciudad de Posadas Argentina 1999.

ALTMAN DOUGLAS G. Practical Statistics for Medical Research. England; Chapman and Hall edits, 1994; 396-439.

BATES, B, HOKELMAN RA, THOMPSON JE. Propedéutica Médica. Quinta Edición. Filadelfia; McGraw Hill, 1992.

BEDOYA BI, HENDRIKX E, et al.. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia: Dengue y Fiebre Amarilla. Convenio ISS-ASCOFAME. 6-42 p.

BEHRMAN R, KLIEGMAN R, HARBIN A. Tratado de Pediatría. Decimosexta edición. México D.F.: Mc Graw-Hill 2001

BOSHELL J, GROOT H, GACHARNA M et al. Dengue en Colombia. Biomédica 1986; 6 (3-4): 101-105

BOUSSEMART T, et al. Prenatal transmission of dengue: Two new cases. J. Perinatol 2001;21(4):255-7

BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. Dengue: Aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Serie A. Normas e Manuais Técnicos Nº 176. Online: www.saude.gov.br

CAMARGO C, et al. Radiología Básica. Tórax normal. Bogotá: Celsus,2001;19-106

CASAPIA M, VALENCIA P. Dengue clásico y dengue Hemorrágico. Ministerio de Salud, Oficina General de epidemiología e Instituto Nacional de Salud del Perú. Lima, 2000

CASTILLO Z, ROSALES C, FERRI V et al. Neumonitis Intersticial severa en dengue. Reporte de 1 caso. Sociedad Venezolana de Infectología. Boletín 1991. Enero 2000.

CDC Dengue Fever Home Page 2003. Online: www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/Disaster Med 2002;1 Suppl 1: S44-S58

Centro del Laboratorio para el control de la enfermedad: Dengue. Salud Canadá, 2001

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Boletín Epidemiológico Semanal. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. 2002. Enero 6-12.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Eventos de notificación: Tendencia del primer trimestre del 2002. Sivigila, Boletín epidemiológico semanal, 2002; N° 27. Disponible en URL: Online: http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2002/BOLE27_02.htm

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Prevención y control del dengue. Sivigila, Boletín epidemiológico semanal, 2001; N° 42. Disponible en URL: Online: http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2001/BOLE42_2001.htm

Consensus statement on the management of dengue infection in the pediatric population. Chapter of Pediatrics, Academy of Medicine of Malaysia Online: hkt.net.my/library/aamdengue.html

CONTRERAS A, VILLATORO G. Perfil clínico epidemiológico del dengue hemorrágico en niños atendidos en el Hospital Materno Infantil 1998

CHAI L, et al. Risk Factors for hemorrhage in severe dengue infection. Journal of Pediatrics 2002; 140 (5): 629-31

CHYE JK, LIM CT, et al. Vertical transmission of dengue. Clin Infect Dis 1997; 25(6):1374-7

DE LA HOZ F, RIVAS F, VELANDIA M et al. Dengue Hemorrágico en Colombia. Resultados de la vigilancia. Médicas UIS 1992; 6: 173-6

Dengue and Dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. Pan American Health Organization, Scientific publication N. 548 (1994).

Dengue en las Américas. Online: www.cepis.ops-oms.org/bvsasv/e/fulltext/dengue1/dengue1.html

Dengue. Massachusetts Department Of Public Health, Division of Epidemiology And Immunization. 2001

ENDY T, CHUNSUTTIWAT S, et al. Epidemiology of Inapparent and Symptomatic Acute Dengue Virus Infection: A Prospective Study of Primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. American journal Of epidemiology 2002; 156 (1): 40-52

FASSLER S, OLARTE M, SERRANO C. Semiología digestiva. Principios básicos para la obtención y comprensión de los síntomas y signos del aparato digestivo. Hemorragia digestiva: Bogotá: Instituto de Gastroenterología 1990

FERRANDIZ C, et al. Bases del diagnóstico dermatológico. Dermatología Clínica. Segunda Edición. Madrid: Harcourt, 2001;11-19.

Fundación de estudios epidemiológicos. Distribución del *Aedes aegypti* Dengue, enfermedad emergente 1999;2(2): 1-8

GARCÍA EJ, RIGAU JG. Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. Pan Am J public Health 2003;13(6):362-368

GENEREUX GP. Pattern Recognition in diffuse lung disease. A Review of theory and practice. Medical Radiography and Photography 1985;61(1-2)

GEORGE R, et al. Consensus statement on the management of dengue infection in the pediatric population. Chapter of Paediatrics, Academy of Medicine of Malaysia. Online: [www. hkt.net.my/library/aamdengue.html](http://www.hkt.net.my/library/aamdengue.html)

------. Clinical spectrum of dengue infection. In: Gubler DJ, Kuno G. (eds). Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford, UK: CAB international, 1997: 89-113.

GIBBONS RV, VAUGHN DW. Dengue: an escalating problem. BMJ 2002;324(29):1563-6

GLUBBER DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microb Reviews 1998; 11: 480-96

GONZÁLEZ G, CABRALES CC, RINCÓN B. Dengue Hemorrágico. Médicas UIS 1998; 12 (6): 327-332

GONZÁLEZ G, MÉNDEZ A. Dengue Espectro Clínico. Tribuna Médica 1999; 99: 203-18

------. Dengue Hemorrágico en niños. Estudio de la epidemia de 1992 en Bucaramanga. *Pediatría* 1994; 29 (1): 33-41

------. Dengue. Programa de Educación Continua en Pediatría. PRECOP. Sociedad Colombiana de Pediatría 2002. Año 2. Módulo 1: 5-19

------. Dengue: Una enfermedad con múltiples manifestaciones. *Médicas UIS* 2000; 14 (2): 60-4

GONZÁLEZ G. Síndrome del choque del Dengue. *Médicas UIS* 1995;9:181-6

GONZÁLEZ M, et al. Dengue Hemorrágico. Estudio clínico de 200 pacientes. *Rev Cubana Med* 1999; 38 (1): 13-18

GONZALEZ MS, et al. Perfil del dengue en la ciudad de Villavicencio durante 1998. *Médicas UIS* 1999; 13 (5): 299-302

GONZÁLEZ, Ana María: Correlación clínica y paraclínica en pacientes con Fiebre Hemorrágica del Dengue en el servicio de Pediatría HURGV. 1999 Trabajo Tesis de Grado para optar al título de Pediatra del HURGV año 2000.

GUBLER DJ. Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever: The Emergence of a Global Health Problem. *EID* 1995; 1(2): 1-4

GUZMÁN M, et al. Clinical and serologic study of cuban children with Dengue hemorrhagic fever. *Bol Of Sanit Panam* 1998; 104 (3): 235-43

GUZMAN MG, et al. Dengue 2 virus enhancement in asthmatic and non asthmatic individual. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992 ; 87 (4) : 559-64.

------. La emergencia de la fiebre hemorrágica del dengue en las Américas. Reemergencia del dengue. *Rev Cubana Med Trop* 1999;51(1):5-13

GUZMÁN MG. Dengue vaccine, advances and challenges. *The Lancet Inf Dis*, 2001; 2: 33-42

HALSTEAD S, DEEN J. The future of dengue vaccines. *Lancet* 2002;360:1243-45

------. Dengue Hemorrhagic fever: A public health problem and a field for research. *Bull WHO* 1980; 58: 1-21

----- . The pathogenesis of Dengue. Am J Of Epidemiology 1981; 114: 632-647

HARNOD D, CHANG H, WANG TL. Dengue fever versus bioterrorism. Ann

HARRIS E, et al. Typing of Dengue Viruses in Clinical Clinical Specimens and Mosquitoes by Single-Tube Multiplex Reverse Transcriptase PCR. Journal of Clinical Microbiology 1998;36(9):2634-9

HILMAN B. Pediatric Respiratory Diseases: Diagnosis and treatment. Philadelphia: Saunders 1993

HUBERT B. Type 1 Dengue fever epidemic in French Polynesia – 2001. Online : www.spc.int/phs/PPHSN/Outbreak/Reports/Dengue2001-FP%20-20English.pdf

----- .French Public Health Institute. Type 1 Dengue Fever in French Polynesia-2001.

ISTURIZ RE, GUBLER DJ, DEL CASTILLO JB. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in Latin-American and the Caribbean. Infectious Disease Clinics Of North America 2000; 14 (1): 121-134

JELINEK J, MÜHLBERGER N, et al. Epidemiology and clinical features of imported Dengue Fever in Europe: Sentinel Surveillance Data from TropNetEurop. CID 2002;35:1047-52

KALAYANAROOJ S, VAUGHN DW, NIMMANNITYA S et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J Infect Dis 1997; 176: 31321

KAUNERT I, ROBINSON M, KUHNLE U. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and prevention. Journal Of Pediatrics 1997; 131 (4): 516-523

KOURI G, et al Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. 1981 Bull WHO; 87: 375-380; 1989.

----- . Epidemiología del dengue en Nicaragua, 1985. rev Inst Med Trop Sao Paulo 1991;33(5):365-71.

----- . Haemorrhagic dengue in Cuba: History of an epidemic. Bulletin of the Pan-American Health Organization

LAFERL H. Pleural effusion and ascitis on return from Pakistan (case report). Lancet 1997; 350: 1072.

LIAM CK, YAP BH, LAM SK. Dengue fever complicated by pulmonary hemorrhagic manifesting has haemoptysis. J. Trop Med Hyg 1998; 96 (3): 197-200.

LIANG WU K, et al. Dengue fever with acalculous cholecystitis 2003. Am. J. Trop.Med.Hyg; 68 (6):657-660

LUM LC, et al. Dengue associated adult respiratory distress syndrome. Ann Trop Paediatr 1995; 15 (4): 335-9

MARTÍNEZ, E. Dengue y Dengue Hemorrágico: aspectos clínicos. Salud pública de México 1995; 37: 29-44

Massachussets Department of Public Health, División of Epidemiology and Inmunization. Dengue January 2001: 1-4

MÉNDEZ A, GONZÁLEZ G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. Biomédica 2003; 23:180-93.

MONATH TP. Commentary: Early indicators in acute dengue infection. The Lancet 1997; 350(9093):5

MORAES L, BAETA S, COSTA M: Encuesta serológica sobre el dengue entre escolares de Río de Janeiro , Brasil, 1986 y 1987. Bol of Sanit Panam 1991; 111 (6):525-32.

NAVARRETE J, VÁZQUEZ JL, VÁZQUEZ JA. Epidemiología del Dengue y Dengue Hemorrágico en Instituto Mexicano del Seguro Social. Revista Peruana de Epidemiología 2002; 10 (7): 1-6

NICHOL DG, et al. Manual de Urgencias en Pediatría. Golden-Hour-Johns Hopkin Hospital: Mosby Year Book Wolfe Publishing, 1992;4

NIMMANNITYA S. Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian. J Trop Med Public Health 1987;18:392-397.

------. Dengue hemorrhagic fever in Thailand, Southeast Asian. J Trop Med Public Health 1987;18:291-294.

------. Dengue hemorrhagic fever: Disorders of hemostasis. Bangkok, Thailand. October 28-29 1999.

NIMMARANITYA S et al. Am J Trop Med 1969;18: 954-971.

NOGUEIRA, RM, MIAGOSTOVICH, MP, FILIPPIS, AM, et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, Río de Janeiro 2001; 96 (7):925-6

OFICINA DE EPIDEMIOLOGÍA SECRETARÍA DE SALUD DE SANTANDER- Laboratorio Departamental de Salud Pública. Comunicación personal.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Dengue Hemorrágico: Diagnóstico, tratamiento y lucha. Ginebra, suiza: OMS, 1987; 1-62

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Resurgimiento del Dengue en las Américas. Boletín Epidemiológico de la Organización Panamericana de la Salud. 18 (2). Online: www.paho.org/Spanish/SHA/epibul_95-98/bs972ree.htm

OROZCO N, et al. Incidencia del dengue en niños y adolescentes. Rev Cubana Med Trop 2001;53(1):16-9

RAMOS C, GARCÍA H, VILLASECA J. Fiebre Hemorrágica y Síndrome de Choque por Dengue. Salud Pública de México 1993; 35 (1): 39-55

RESTREPO R, GUTIÉRREZ JE, SOTO JA. Fundamentos de Medicina: radiología e imágenes diagnósticas. Medellín; Corporación para investigaciones biológicas,2000.

RESTREPO, BN, et al.Efectos del virus del dengue durante el embarazo. Medellín, Colombia. Infectio 2002;6(4):197-203 p.

RIGAU-PEREZ JG, CLARK GG, GLUBER DJ et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Lancet 1998; 352:971-7

RUEDA E, MÉNDEZ A, GONZÁLEZ G. Síndrome Hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico. Biomédica 2002; 22:160-6

SALGADO D, RODRÍGUEZ A, VEGA R. Dengue hemorrágico Emergencia Pediátrica en el Huila. Online: www.encolombia.com/pediatrica34299_dengue6.htm

SALGADO, D. Dengue Hemorrágico características clínicas. Temas de Pediatría Nestlé 1994; 122: 1-38

SEIJO A. El dengue como problema de salud pública. Arch.argent.pediatr2001;99 (6): 10-21

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Servicio de Salud de Colombia. Guía de atención del Dengue. Resolución número 00412 de 2000. Online: www.cepis.ops-oms.org/bvsair/e/repindex/ repi78/pagina/text/fulltext/guia.pdf

SOLOMON T, DUNG NM, VAUGHN DW et al. Neurological Manifestations of Dengue Infection. The Lancet 2000; 355: 1053-59

SURÓS J, SURÓS A. Aparato Respiratorio. Semiología Médica y técnica exploratoria. Séptima Edición. Barcelona: Salvat 1989; 73-200.

THAITHUMYANON P, et al. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. Clin Infect Dis 1994; 18(2):248-9

THI N, et al: Acute management of Dengue Shock Syndrome: A randomized Double Blind Comparison of 4 Intravenous Fluid Regimens in the First Hour. CID 2001;32:204-213

VARGAS ME, PORTUONDO TM, PALACIOS H. Características Clínicas de la Fiebre de Dengue en niños durante el brote Epidémico en Santiago de Cuba.2001. Rev Cubana Med trop; 53 (1): 20-3

VÉLEZ ID, et al. Presencia de Aedes albopictus en Leticia, Amazonas, Colombia. Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud de Colombia 1998;18:192-98

WHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Fact sheet N° 117 Abril 2002. Online: www.who.int/inf-fs/en/fact117.html

WHO. Dengue Hemorrhagic Fever: Diagnosis, treatment and control. Geneve: WHO, 1986

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue Hemorrhagic fever: Diagnosis, treatment and control. 2nd Edition. Geneve: WHO: 1997

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Declaration of Helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects. Helsinki, Finlandia : WMA, 1964.