

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL ESTADÍO FINAL DE CASOS FATALES  
POR DENGUE EN NIÑOS DE SANTANDER**

**HELGA PAOLA CÁCERES CORREDOR**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA  
BUCARAMANGA  
2018**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL ESTADÍO FINAL DE CASOS FATALES  
POR DENGUE EN NIÑOS DE SANTANDER**

**HELGA PAOLA CÁCERES CORREDOR**

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

Director

**LUIS ÁNGEL VILLAR CENTENO**

Medico Cirujano

Especialista En Microbiología y Parasitología Médica

Magister Epidemiología Clínica

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**BUCARAMANGA**

**2018**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a Sebastian, Santiago y Fabian, los tres hombres de mi vida, porque siempre me brindaron su apoyo y confianza... este esfuerzo es también de ellos. Gracias por creer en mí.

## AGRADECIMIENTOS

- A Dios por acompañarme y guiarme en todos los proyectos de mi vida y por permitirme ser un instrumento al servicio de la humanidad, especialmente de los niños.
- A mi esposo Fabian y a mis dos hijos, ellos son mi motor y mi mayor motivación, sin su amor, ayuda y apoyo no habría sido posible llegar hasta aquí.
- A mi papá que me cuida desde el cielo, a mi mamá que siempre ha sido incondicional y ejemplo de mujer y resiliencia; a mi hermana Nicole por ser mi compañera de vida y alentarme a seguir adelante.
- A mi director de tesis, Dr. Luis Ángel Villar, por compartir conmigo su conocimiento, por creer en mí y permitirme ser parte de su grupo de trabajo.
- A todo el grupo del Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la UIS, por su trabajo en equipo y apoyo, especialmente a Janeth Flórez.
- Al Dr. Luis Alfonso Díaz, por su paciencia y ayuda incondicional en la elaboración de este trabajo.
- A todos mis profesores del departamento de Pediatría UIS, por sus enseñanzas, su amistad y entrega; por ellos aprendí a amar aún más la pediatría. También a Mónica por su amistad y colaboración en todo momento.
- A mis compañeros de residencia, con quienes compartí una etapa de mi vida inolvidable, por su complicidad, apoyo y aliento.

- A mis pacientes, por permitirme aprender de ellos, por regalarme sonrisas y también las lágrimas por aquellos que ya partieron.
- A mis amigas de siempre, Lina, Silvia, Luz
- A mis R mayores: Ida, Liz, Ehimy, Jose, Angélica y Victor, gracias por su amistad.
- Al grupo de urgencias pediatría HUS: pediatras, enfermeras, Andre y Rosario

## CONTENIDO

	Pág.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
1. ESTADO DEL ARTE EN DENGUE	23
1.1 ETIOLOGÍA	23
1.2 ANTECEDENTES	23
1.3 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA	25
1.3.1 Manifestaciones Clínicas	26
1.3.2 Formas Graves	28
1.4 DEFINICIONES OPERATIVAS	29
1.5 REVISION SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	31
2. OBJETIVOS	37
2.1 OBJETIVO GENERAL	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3. METODOLOGÍA	38
3.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	40
3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	40
3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA	41
3.5 DEFINICIONES	41
3.6 MANEJO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	46
3.7 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	46
4. RESULTADOS	48
4.1 DATOS DEL INGRESO	48

4.2 DATOS DE LA HOSPITALIZACIÓN	57
4.2.1 Signos Clínicos en Día -2 y Día -1	58
4.2.2 Signos Vitales en Día -2 y Día -1	62
4.2.3 Manejo de Líquidos de las Últimas 48 Horas	71
4.2.3.1 Líquidos Ingresados en las Últimas 48 Horas	71
4.2.3.1.1 Velocidad Goteo de Líquidos Endovenosos en las Últimas 48 Hrs	72
4.2.3.1.2 Tipo de Líquidos Infundidos	74
4.2.3.1.3 Uso de Cargas de Líquidos en las Últimas 48 Horas	74
4.2.3.1.4 Requerimiento de Hemoderivados en las Últimas 48 Horas	75
4.2.3.2 Líquidos Eliminados en las Últimas 48 Horas	76
4.2.3.3 Balance de Líquidos en las Últimas 48 Horas	79
4.2.4 Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda y Sobrecarga Hídrica	82
4.2.4.1 Día -2	82
4.2.4.2 Día -1	82
4.2.5 Método de Ventilación en Últimas 48 Horas	84
4.2.6 Soporte Inotrópico	85
4.2.7 Uso de Antibióticos Durante Últimas 48 Horas	86
4.2.8 Uso de Corticoides en las Últimas 48 Horas	86
4.3 DATOS RADIOLÓGICOS DÍA -2 Y DÍA -1	86
4.4 EVALUACIÓN DE LABORATORIO	88
4.4.1 Hemograma	88
4.4.1.1 Leucocitos	88
4.4.2 Balance Electrolítico	93
4.4.2.1 Sodio y Potasio	93
4.4.3 Función Renal	95
4.4.4 Función Hepática	95
4.4.5 Gasometría	98
4.4.6 Hallazgos en Parcial de Orina de las Últimas 48 Horas	101
4.4.7 Albúmina Sérica	101
4.4.8 Proteína C Reactiva	101

4.4.9 Cultivos	102
5. DISCUSIÓN	105
6. CONCLUSIÓN	116
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118
BIBLIOGRAFÍA	125
ANEXOS	134

## LISTADO DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Variables relacionadas con mortalidad por Dengue	35
Tabla 2. Descripción de antecedentes de los pacientes evaluados	52
Tabla 3. Antecedentes farmacológicos de los pacientes estudiados	52
Tabla 4. Hepatomegalia al ingreso en pacientes evaluados	54
Tabla 5. Signos clínicos encontrados en la muestra de pacientes al ingreso a la hospitalización	56
Tabla 6. Anomalías al examen físico de los días -2 y -1	59
Tabla 7. Llenado capilar más prolongado en día -2 y -1	61
Tabla 8. Menor llenado capilar en día -2 y -1	62
Tabla 9. Presión arterial sistólica	63
Tabla 10. Presión arterial diastólica	64
Tabla 11. Presión de pulso	65
Tabla 12. Frecuencia cardíaca últimas 48 horas	66
Tabla 13. Frecuencia respiratoria en las últimas 48 horas	67
Tabla 14. Temperatura corporal últimas 48 horas	67
Tabla 15. Temperatura últimas 48 horas	68
Tabla 16. Saturación O <sub>2</sub> últimas 48 horas	70
Tabla 17. Volumen (ml) líquidos administrados	72
Tabla 18. Velocidad goteo LEV (cc/kg/hr)	73
Tabla 19. Líquidos eliminados por orina (ml)	77
Tabla 20. Gasto urinario (cc/kg/hr)	78
Tabla 21. Balance de líquidos (mililitros)	79
Tabla 22. % Sobrecarga hídrica por Kg peso	81
Tabla 23. Sobrecarga hídrica vs Dificultad respiratoria en día -2	82
Tabla 24. Sobrecarga hídrica vs Dificultad respiratoria en día -1	83
Tabla 25. Sobrecarga hídrica vs Derrame pleural en últimas 48 horas	84

Tabla 26. Hallazgos imagenológicos en los pacientes en el día -2 y día -1	87
Tabla 27. Descripción de hallazgos en serie roja del hemograma	89
Tabla 28. Clasificación de los pacientes según valor de hemoglobina	89
Tabla 29. Descripción de hallazgos en serie blanca del hemograma	90
Tabla 30. Resumen comportamiento de recuento de leucocitos en las últimas 4 horas	90
Tabla 31. Valores de plaquetas para día -2 y día -1	92
Tabla 32. Distribución según severidad de la trombocitopenia	93
Tabla 33. Valores de creatinina sérica para los dos últimos día de vida	95
Tabla 34. Pruebas de función hepática en los pacientes para los dos días	97
Tabla 35. Distribución de pacientes según grado de alteración hepática	98

## LISTADO DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Edad en años cumplidos de los pacientes incluidos	48
Figura 2. Distribución por género de los pacientes incluidos	48
Figura 3. Distribución de pacientes por departamento de procedencia	49
Figura 4. Distribución de pacientes por municipio de residencia	50
Figura 5. Tipo de afiliación a seguridad social de los pacientes estudiados	50
Figura 6. Institución de salud donde ocurrió la defunción de los pacientes estudiados	51
Figura 7. Síntomas al ingreso	53
Figura 8. Número de días de fiebre al ingreso a hospitalización	54
Figura 9. Tipo de manifestaciones hemorrágicas al ingreso a hospitalización	55
Figura 10. Peso al ingreso de los pacientes evaluados	57
Figura 11. Días de hospitalización previo a defunción	57
Figura 12. Presencia de signos clínicos de fuga plasmática en día -2 (izquierda) y en el día -1 (derecha)	58
Figura 13. Palpación de borde hepático por debajo de reja costal en día -2 y día -1	61
Figura 14. Presión arterial sistólica	63
Figura 15. Presión arterial diastólica	64
Figura 16. Presión de pulso	65
Figura 17. Frecuencia cardíaca últimas 48 horas	66
Figura 18. Temperatura corporal últimas 48 horas	68
Figura 19. Clasificación según temperatura últimas 48 horas	69
Figura 20. Proporción de pacientes con hipotermia – normotermia-hipertermia	69
Figura 21. Saturación O <sub>2</sub> últimas 48 horas	70

Figura 22. Proporción de pacientes con desaturación en las últimas 48 horas de vida	71
Figura 23. Volumen (ml) líquidos administrados	72
Figura 24. Velocidad goteo LEV (cc/kg/hr)	73
Figura 25. Tipo de líquidos infundidos en últimas 48 horas	74
Figura 26. Uso de cargas de cristaloides	75
Figura 27. Tipo de hemoderivado transfundido en últimas 48 horas	76
Figura 28. Líquidos eliminados por orina (ml)	77
Figura 29. Gasto urinario (cc/kg/hr)	78
Figura 30. Balance de líquidos (mililitros) en últimas 48 horas	79
Figura 31. Balance hídrico diario en los dos últimos días por paciente	80
Figura 32. % Sobrecarga hídrica por Kg peso	81
Figura 33. Relación de pacientes con dificultad respiratoria y sobrecarga hídrica	84
Figura 34. Tipo de ventilación en las últimas 48 horas	85
Figura 35. Clasificación por recuento neutrófilos	91
Figura 36. Clasificación por recuento linfocitos	92
Figura 37. Trastornos del sodio en la población	94
Figura 38. Trastornos del potasio en la población	94
Figura 39. Cambios en el pH sanguíneo en los últimos dos días	99
Figura 40. Distribución de pacientes según trastorno ácido base	100
Figura 41. Valores de lactato por gasometría para los dos días	100
Figura 42. Valores de PaO <sub>2</sub> en últimas 48 horas de vida	102
Figura 43. Valores de PaCO <sub>2</sub> en últimas 48 horas de vida	103
Figura 44. Valores séricos de albúmina sérica en las últimas 48 horas de vida	103
Figura 45. Valores de Proteína C Reactiva en los últimos dos días de vida	104

## LISTADO DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo A. Listado variables cuantitativas	134
Anexo B. Listado variables cualitativos	139
Anexo C. Instrumento para la recolección de datos	144

## RESUMEN

**TÍTULO:** CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL ESTADÍO FINAL DE CASOS FATALES POR DENGUE EN NIÑOS DE SANTANDER\*

**AUTOR:** HELGA PAOLA CÁCERES CORREDOR\*\*

**PALABRAS CLAVE:** MORTALIDAD, DENGUE FATAL, DENGUE SEVERO

### DESCRIPCIÓN:

**Objetivos:** Caracterizar las condiciones clínicas, radiológicas y de laboratorio de las últimas 48 horas de pacientes menores de 18 años fallecidos por dengue en dos instituciones de Santander durante el período 2009-2016

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo retroelectivo de casos de mortalidad por dengue en menores de 18 años en el Hospital Universitario de Santander y Clínica Materno Infantil San Luis de Bucaramanga que fallecieron por dengue confirmado mediante RT-PCR, histopatología o IgM, hospitalizados en las últimas 48 horas de vida.

**Resultados:** Se recolectaron 17 pacientes. La distribución por sexo fue similar (53% masculino, 47% femenino). Los síntomas al ingreso más frecuentes fueron: fiebre (94.12%), vómito (52.94%), dolor abdominal (29.41%). Solo un paciente estuvo afebril; en el 23.52% la fiebre duró 7 ó más días. Los signos más frecuentes al ingreso fueron: hepatomegalia (58.82%), dificultad respiratoria (52.94%) y edemas (52.94%). Cerca de la mitad se presentaron con hemorragias, con predominio en la piel: petequias (35.29%), equimosis (18.75%). En las últimas 48 horas se presentó más frecuentemente: dificultad respiratoria (94.11%), signos de fuga plasmática (71%) y hepatomegalia (52.94%). Sólo un paciente tuvo sobrecarga hídrica mayor del 10%. En los laboratorios predominó la anemia (61.53%), neutrofilia (53.84%), trombocitopenia severa (53.84%), prolongación de tiempos de coagulación (TP: 92.30%, TPT 69.23%) y la acidosis metabólica (58.82%). Se destaca la coexistencia de neumonía en 7 pacientes (41.17%). En la radiología se encontró: derrame pleural derecho (35.29%), ascitis (17.65%) e infiltrados intersticiales pulmonares (17.65%).

**Conclusión:** Los casos de mortalidad en nuestra serie se presentaron con los signos clínicos y de laboratorio clásicamente descritos. La frecuencia de neumonía como coinfección fue predominante en nuestro estudio.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Especialización en Pediatría. Director: Dr. Luis Ángel Villar Centeno.

## ABSTRACT

**TITLE:** CLINICAL CHARACTERIZATION OF LATE STAGE OF LETHAL CASES OF DENGUE IN CHILDREN IN SANTANDER\*

**AUTHOR:** HELGA PAOLA CÁCERES CORREDOR\*\*

**KEY WORDS:** Mortality, Fatal Dengue, Severe Dengue

### DESCRIPTION:

**Objectives:** To describe the clinical, radiologic and laboratory features of the last 48 hours of dengue cases in patients up to 18 years of age, whom died in two institutions of Santander between 2009-2016.

**Materials and Methods:** Descriptive retroelective study of dengue mortality cases in children up to 18 years of age in the Hospital Universitario de Santander and Clínica Materno Infantil San Luis of Bucaramanga, whom died with dengue diagnosis confirmed by RT PCR, histopathology or IgM, hospitalized in their last 48 hours of life.

**Results:** Total sample of 17 patients. The sex distribution was similar (53% male, 47% female). To admission the most frequent symptoms were: fever (94.12%), vomit (52.94%), and abdominal pain (29.41%). One patient was afebrile; in 23.52% the duration of fever was 7 days or more. The most frequent signs were: hepatomegaly (58.82%), respiratory distress (52.94%) and edemas (52.94%). Almost half had bleedings, predominantly in skin: petechias (35.29%), ecchymosis (18.75%). In the last 48 hours there were more frequently: respiratory distress (94.11%), plasma leakage signs (71%) and hepatomegaly (52.94%). One patient had fluid overload superior to 10%. In laboratory features, there were more frequently anemia (61.53%), neutrophilia (53.84%), severe thrombocytopenia (53.84%), alterations in PT (92.30 %,) and PTT (69.23%) and metabolic acidosis (58.82%). It was relevant the presence of coinfection, pneumonia in 7 patients (41.17%). In radiologic characterization, there were right pleural effusion (35.29%), ascites (17.65%) and interstitial infiltrates in lungs (17.65%).

**Conclusion:** The mortality cases in this study had the classic signs and symptoms and laboratory features described in the literature. The frequency of pneumonia was predominant in our study.

---

\* Specialization's Thesis

\*\* Industrial University of Santander, School of Health, Specialization in Pediatrics. Director: Luis Angel Villar Centeno.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Colombia es uno de los países en América, con más afectación por la enfermedad por dengue. Se calcula que a nivel mundial alrededor de tres mil millones de personas viven en áreas endémicas y se encuentran en riesgo de enfermar o morir por dengue. Se estima cerca de 100 millones de casos de dengue, 500.000 casos de dengue grave y 25.000 muertes anuales en el mundo<sup>1</sup>. El impacto negativo en el desarrollo socioeconómico de los países, dados por la carga de enfermedad, los costos en el control y el efecto de las epidemias hacen que el dengue sea un problema prioritario en salud pública en los más de 100 países donde hay transmisión<sup>2</sup>.

En el continente americano la incidencia del dengue ha aumentado 30 veces en los últimos 50 años, y entre el 2008 y el 2012 se notificaron más de 1,2 millones de casos anualmente, incluidos 28.233 casos graves y 1.000 muertes. En el 2013 la carga de morbilidad fue la más elevada que jamás se haya registrado, con la epidemia de mayor magnitud en la historia del continente: un total de 2,3 millones de casos (37.898 casos graves y 1.318 muertes)<sup>3</sup>.

El año 2010 fue considerado el año epidémico con mayor impacto en salud de la región de las Américas superando el millón seiscientos mil casos de dengue y Colombia fue uno de los países con más casos en el continente; el dengue representa un grave problema de salud pública en más del 80% del territorio nacional, situado a una altitud menor de los 2.200 metros sobre el nivel del mar, con predominio de transmisión urbana en diferentes escenarios de transmisión. La población en riesgo de dengue en nuestro país es cercana a los 23.000.000 de personas. Se consideran municipios endémicos más de 700 municipios de las áreas tropicales del país y el 80% de la carga de la enfermedad se presenta en 100 de estos municipios endémico donde en los últimos años se ha visto un cambio en el patrón de transmisión a hiperendemia<sup>4</sup>. Así mismo, el porcentaje de

casos severos de dengue en Colombia ha cambiado a través del tiempo, encontrando un máximo de 38.3 casos por 1000.000 personas en el 2010. Entre 2001 – 2007 la mayoría de muertes por dengue se dio en Colombia (225, o 73%) entre los países de la zona andina <sup>1</sup>.

Acerca de la letalidad relacionada con dengue, se ha reportado un aumento progresivo, con tasas en el 2002 del 2.2% hasta del 3.9% en el 2012. Respecto a la distribución por grupos de edad, en el período del 2004-2010, se reportó mayor incidencia en niños menores de 4 años y en la población de 5-14 años <sup>5</sup>. En lo corrido del año 2015, para Colombia, teniendo en cuenta los datos publicados por el Instituto Nacional de Salud, de los casos notificados como dengue, el 1,5% de éstos corresponden a dengue grave, y el 40.9% de los casos de dengue grave se concentra en menores de 14 años <sup>6</sup>.

Es así, como a pesar de los múltiples esfuerzos para controlar el carácter endémico del dengue en áreas tropicales y subtropicales en todo el mundo, las estrategias para el control del vector no han sido suficientes; en este contexto se han desarrollado varias propuestas de vacunas contra el dengue. En Asia y Latinoamérica se desarrolló un estudio clínico para evaluar la eficacia del esquema vacunal de 3 dosis contra Dengue. Recientemente se publicaron los primeros resultados de esta vacuna tetravalente en los 5 países de Latinoamérica que participaron en este estudio fase 3, donde se identificó una eficacia del 50.3% para el serotipo 1, 42.3% para el serotipo 2, 74% para el serotipo 3 y 77.7% para el serotipo 4. Es de resaltar la participación de nuestro país con 9 centros de referencia. Sin embargo, a pesar de los resultados satisfactorios y que en otros países ha sido aprobada para niños mayores de 9 años, ésta no ha sido aprobada aún para su uso en niños.<sup>7</sup>

Por otro lado, en la literatura se han reportado diferentes predictores de riesgo para dengue severo y muerte como la presencia de trombocitopenia importante, la

presencia de rash cutáneo y anemia al momento de la admisión, el bajo nivel socioeconómico, la raza negra y mestiza, la residencia rural entre otros <sup>8</sup>. La coinfección bacteriana en dengue, también ha demostrado empeorar el pronóstico y el curso de la enfermedad (se describe en la literatura coinfección por *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, virus de hepatitis, influenza virus, chikungunya, malaria, leptospira, *Staphylococcus aureus* entre otros.). Condiciones como la fiebre prolongada, presencia de falla renal aguda, sangrado gastrointestinal, alteración de conciencia y manifestaciones inusuales (dengue atípico), deben ser evaluadas en busca de coinfección para el inicio precoz de terapia antibiótica, y así evitar resultados adversos.<sup>9</sup>

En este contexto, surge la importancia de describir de manera detallada el curso clínico y el comportamiento de los paraclínicos de los pacientes pediátricos que ingresan al servicio de salud con diagnóstico de dengue grave y finalmente fallecen por causa de éste. El adecuado conocimiento del modo en que se agravan y fallecen los pacientes mejorará el diseño de las estrategias en la prevención de la mortalidad por dengue, del mismo modo contribuirá al perfeccionamiento del manejo clínico de casos severos a través de la identificación temprana de signos clínicos y paraclínicos, que señalen precozmente el inicio del deterioro del paciente para proceder a la reposición de líquidos y todas las medidas terapéuticas que reduzcan el riesgo de un desenlace fatal.

Respecto a la reposición hídrica, es fundamental su uso precoz pero precavido, ya que el aporte de grandes cantidades de líquidos intravenosos y bolos de coloides puede ser mediador de resultados adversos (edema pulmonar y edemas periféricos con dificultad respiratoria) <sup>10</sup>; incluso, en situaciones como síndrome de dificultad respiratoria aguda, es beneficioso el manejo restringido de los mismos.

Se ha descrito la relación entre la dificultad respiratoria y la acumulación de líquidos, siendo mayor el riesgo en pacientes con mayor volumen infundido, terapias endovenosas más prolongadas y uso de bolos.<sup>11</sup> Hay reporte de casos que evidencian acumulación de líquidos en el 50% de los casos de pacientes con dengue acompañado de dificultad respiratoria y shock.<sup>12</sup> Y en pacientes críticamente enfermos se ha relacionado sobrecargas mayores del 10% ajustado al peso corporal, con mortalidad aumentada.<sup>11</sup>

En este proyecto se hará un análisis del curso final de los casos fatales de dengue en niños fallecidos por esta causa, con el objetivo de describir los aspectos clínicos y de laboratorio de los estadios finales de la enfermedad, esta información servirá en estudios futuros para plantear los factores de riesgo asociados al curso fatal de dengue.

Con los resultados del presente estudio se pretende contribuir con información crítica para el planteamiento de los factores de riesgo asociados al curso fatal de dengue en pacientes hospitalizados, de manera que el médico asistencial pueda tomar decisiones clínicas que le permitan un mejor abordaje del paciente con dengue en las instituciones de salud, tal información tendrá impacto en el manejo oportuno y adecuado de los casos de dengue para prevenir complicaciones y disminuir la mortalidad por esta causa.

En este contexto, se entiende la importancia de conocer el curso clínico de los pacientes pediátricos que se agravan y fallecen con el diagnóstico de dengue, para el perfeccionamiento del manejo clínico de casos severos mediante la identificación precoz de signos clínicos y de laboratorio, que señalen el inicio del deterioro del estado del paciente. Debido a la escasa literatura local que describa el curso de los casos fatales, la ausencia de descripciones de comportamiento *premortem* de variables clínicas y paraclínicas que puedan configurar un espectro diferente de la enfermedad en los casos fatales, surge la importancia de realizar

estudios descriptivos de base para futuros estudios que permitan establecer asociaciones y factores de riesgo para desenlace fatal en los niños afectados por dengue que exhiben signos de alarma o de gravedad.

## 1. ESTADO DEL ARTE EN DENGUE

### 1.1 ETIOLOGÍA

Los virus dengue (serotipos 1, 2, 3 y 4) pertenecientes al género *Flavivirus*, pueden producir infecciones en los humanos al ser transmitidos por el mosquito *Aedes aegypti*. En Colombia existe circulación de los 4 serotipos. La enfermedad tiene un corto período de incubación (7 días) y deben coexistir el virus, el vector y el huésped susceptible para que haya enfermedad <sup>8</sup>.

Esta enfermedad de distribución mundial puede ser causada por cualquiera de los serotipos, siendo la arbovirosis más prevalente en el planeta. El espectro de la enfermedad es muy amplio, desde casos asintomáticos con escasa repercusión clínica, pasando por la enfermedad clásica febril con osteomalgias y malestar general, hasta las formas severas potencialmente mortales <sup>8</sup>.

### 1.2 ANTECEDENTES

La extensión y propagación del virus dengue se incrementó durante la segunda mitad del siglo XX, posiblemente ocasionado por la explosión demográfica y la acelerada urbanización <sup>8</sup>.

La enfermedad y su presentación de shock fueron inicialmente reportadas en 1970. Actualmente, la infección por virus dengue se ha reportado como endémica en 100 países, calculando aproximadamente 50 millones de casos por año <sup>13</sup>. En Latinoamérica, Cuba, Puerto Rico y República Dominicana fueron los países que más casos reportaron en la primera década del siglo XX <sup>14</sup>. En el continente Asiático, los niños son los más afectados por la enfermedad y la alta frecuencia de la infección la ubica en la décima posición entre las causas de hospitalización y mortalidad <sup>15</sup>. En Colombia el dengue ya representa un problema creciente en

salud pública, dada la aparición de ciclos epidémicos con intervalos cada vez más cortos, el aumento de los casos graves y fatales, la circulación simultánea de los 4 serotipos, el vector circulando en más del 90% del territorio nacional ubicado por debajo de los 2200 m.s.n.m y la migración de la población por la situación de violencia. Todos los factores anteriores exponen a los habitantes de las zonas urbanas al riesgo de transmisión de dengue <sup>5</sup>.

Se ha presentado un cambio en el reporte de casos severos de dengue en Colombia a través del tiempo, con un máximo de 38.3 casos/ 100.000 personas en el 2010 que disminuyeron en el 2011 contrario a lo esperado para el cambio de las definiciones de caso de dengue usadas en Colombia a partir de enero del 2010, acordes con las nuevas definiciones de la OMS <sup>6</sup>.

También se ha reportado un aumento en la letalidad relacionada con dengue, con un aumento progresivo desde las tasas en el 2002 del 2.2%, hasta 3.1% en el 2011 y 3.9% en el 2012. Se espera que la tasa máxima de casos fatales por dengue no supere el 1%, pero la falta de diagnóstico y tratamiento oportuno pueden elevarla hasta un 20%. Brasil solo ha podido mantener la tasa de letalidad por dengue por debajo del 5% en los últimos años <sup>17</sup>.

Por grupos de edad, entre 2004 y 2010, se reportó mayor incidencia de casos letales en niños colombianos menores de 4 años y en la población de 5-14 años<sup>16</sup>. En niños nicaragüenses se ha descrito que la mayor carga de enfermedad severa se encuentra entre 4 y 9 meses de edad y entre 4 y 9 años <sup>18</sup>.

Hasta abril de 2015, para Colombia, teniendo en cuenta los datos publicados por el Instituto Nacional de Salud, el 98.5% de los casos notificados como infección por virus dengue corresponden a dengue y el 1.5% a dengue grave. Del total de casos, el 29.3% de los casos de dengue y el 40.9% de los casos de dengue grave se concentra en menores de 14 años. Hasta 18 de abril de 2015, se habían

notificado 109 muertes probables por dengue y la incidencia nacional de dengue para la semana epidemiológica 15 es de 120.8 casos por 100mil habitantes <sup>6</sup>.

### **1.3 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA**

La definición y clasificación se ha modificado varias veces en las últimas tres décadas. Antes, la enfermedad se clasificaba como fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue <sup>19,20</sup>. Luego de un gran estudio multicéntrico, la OMS realizó cambios a esta clasificación para mejorar la precisión respecto a factores predictores de enfermedad severa <sup>21,22</sup>; sin embargo, se cree que existen factores locales pueden influir en la forma de presentación y severidad de la enfermedad.

Además de las formas clásicas, también se describen las llamadas formas atípicas que son el reflejo de la afectación intensa de un órgano o sistema: encefalopatía, hepatopatía, miocardiopatía, insuficiencia renal aguda y otras más que se relacionan con incremento en la mortalidad <sup>23</sup>. En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Santander en Bucaramanga, Colombia, en 913 pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue hemorrágico entre 1992 y 2004, se encontraron 168 pacientes con manifestaciones inusuales, con predominio del sexo masculino, edad escolar y grados III y IV de dengue hemorrágico. Las manifestaciones más frecuentes fueron hepáticas, 53 pacientes (27%), y neurológicas, 49 pacientes (25%), además de renales, 14 pacientes (7%); cardíacas, 15 pacientes (8%); pulmonares, 18 pacientes (9%); colecistitis alitiásica, 18 pacientes (9%); síndrome hemofagocítico, 5 pacientes (2,5%); pancreatitis, 2 pacientes (1%), y 21 pacientes con abdomen agudo (11%) <sup>24</sup>.

Teniendo en cuenta este panorama, se entiende la importancia de conocer el curso clínico de los pacientes que debutan con formas graves y finalmente terminan en muerte, para optimizar las estrategias en prevención de la mortalidad

por esta enfermedad, así mismo como el perfeccionamiento en los algoritmos de manejo clínico en los casos más severos, a través de la identificación temprana de signos clínicos y paraclínicos, que indiquen el curso de la enfermedad hacia el deterioro, para así implementar todas las medidas terapéuticas necesarias para reducir el riesgo de desenlace fatal <sup>25</sup>.

Dentro del curso de la enfermedad por dengue se distinguen tres etapas clínicas <sup>5</sup>:

- Febril: variable en duración, con presencia del virus en sangre (viremia). En la evolución de la enfermedad, el paciente presenta el descenso de la fiebre con diaforesis, astenia y adinamia transitorias. Esta fase de caída abrupta de la fiebre, marca el inicio de la fase crítica de la enfermedad
- Crítica: coincide con la fuga de plasma y su forma de presentación más grave es el choque, que se caracteriza por hipotensión, taquicardia, gradiente térmico en piel y pulsos periféricos filiformes. Ocasionalmente se presenta compromiso de la función hepática con sangrados de origen digestivo. También se presenta en esta fase el descenso del recuento plaquetario hasta sus valores más bajos y elevación del hematocrito por hemoconcentración (El aumento del 20% por encima del hematocrito basal y cuando se asocia a disminución brusca de plaquetas es un signo de alarma que predice el desarrollo de dengue grave)<sup>26</sup>
- Recuperación: ocurre la redistribución hídrica en la cual se debe hacer un seguimiento cuidadoso a la eliminación del exceso de líquidos que se habían extravasado. Es importante también la vigilancia de la aparición de coinfección bacteriana, que en la mayor parte de los casos es de origen pulmonar; también en esta fase se presenta el llamado exantema tardío (10 días o más).

**1.3.1 Manifestaciones Clínicas.** La manifestación clínica inicial suele ser la fiebre de intensidad variable, con pródromos de diferente presentación. También se asocia cefalea, dolor retro ocular, artralgias y mialgias, lo que configura el diagnóstico de dengue sin signos de alarma <sup>5</sup>.

En niños, la fiebre aislada o asociada a síntomas digestivos inespecíficos puede ser la única manifestación clínica. La duración de la fiebre va desde 2 a 7 días y se asocia a alteraciones gustativas <sup>5</sup>.

También se puede presentar eritema faríngeo, aunque los síntomas y signos del aparato respiratorio no son tan frecuentes. Puede existir también dolor abdominal y diarrea, hallazgos muy frecuentes en los pacientes menores de dos años. Las anteriores manifestaciones predominan al menos durante las primeras 48 horas de enfermedad y pueden extenderse durante algunos días más, acompañando la etapa febril de la enfermedad <sup>5</sup>.

Entre los días 3 y 6 de la enfermedad en niños, la fiebre baja, el dolor abdominal empeora y se hace constante, se evidencia hepatomegalia, aparecen los signos de poliserositis (derrame pleural, ascitis), los vómitos pueden aumentar en frecuencia e inicia la etapa crítica de la enfermedad, caracterizada por ser la etapa con mayor probabilidad para la instalación del choque. La presencia de signos de alarma es muy característica de la progresión a esta etapa y predice la aparición de complicaciones tales como el choque. <sup>27</sup> El hematocrito aumenta de manera progresiva y aparecen los signos radiológicos de fuga plasmática. La elevación máxima del hematocrito coincide con el choque <sup>5</sup>.

Respecto al comportamiento del recuento de plaquetas, se presenta un descenso rápido y progresivo hasta llegar a los valores más bajos durante la etapa del choque para comenzar el ascenso de velocidad variable hasta la normalización en pocos días. La probabilidad de choque es 4 a 5 veces mayor en la defervescencia o en las primeras 24 horas de la ausencia de fiebre comparada con la etapa febril<sup>5</sup>.

Dentro de los signos premonitorios del choque se han descrito el dolor abdominal intenso y continuo, la letargia y/o irritabilidad, el vómito persistente y la caída

rápida de la temperatura. La presencia de estos signos sugieren la existencia de la fuga de líquidos hacia el espacio extravascular difícilmente compensada por los mecanismos de adaptación del paciente <sup>5</sup>.

La progresiva disminución de la presión arterial (P.A.) diferencial, presión del pulso (diferencia de 20 mm Hg o menos entre la P.A. máxima o sistólica y la mínima o diastólica) o la Presión Arterial Media (PAM), la cual generalmente ha sido precedida por signos de inestabilidad hemodinámica (taquicardia, frialdad, llenado capilar lento, entre otros) son variables clínicas premonitorias de choque. Por lo tanto, son hallazgos muy tardíos para ser usados en el diagnóstico precoz de choque <sup>5</sup>.

**1.3.2 Formas Graves.** En uno de los espectros de la enfermedad, se pueden encontrar pacientes con alteraciones de un órgano o sistema, es decir, las llamadas “formas graves de dengue con compromiso de órganos”, frecuentemente asociadas a mayor gravedad y muerte. Por su relativa poca frecuencia también se conocen como “formas atípicas de dengue”, en algunos casos, asociadas a una predisposición individual u otra enfermedad previa o coexistente. Se describen casos de hepatitis con falla hepática<sup>28</sup>; encefalitis o encefalopatía, manifestada con alteraciones de la conciencia o convulsiones; dichas manifestaciones a nivel hepático y cerebral, se han reportado más frecuentemente en los niños más pequeños y la tasa de fatalidad es cuatro veces mayor en niños pequeños<sup>29</sup>; también se han encontrado como formas inusuales, la miocarditis o miocardiopatía, caracterizada por hipocontractilidad miocárdica con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca; también nefritis o nefropatía con insuficiencia renal aguda o afectación a nivel del túbulo renal distal, lo cual exacerbaría el aumento de líquido del espacio extravascular <sup>28</sup>.

## 1.4 DEFINICIONES OPERATIVAS<sup>5</sup>

Con el propósito de establecer los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico y el manejo del dengue en el territorio colombiano, orientado a la reducción significativa del riesgo de muerte y de complicaciones, el Ministerio de la Protección Social, el Instituto Nacional de Salud y expertos de Sociedades Científicas como la Asociación Médica Colombiana (AMC) y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), desarrollaron la guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue en el año 2010, dirigida a los prestadores de servicio de salud para garantizar la atención integral del enfermo por virus Dengue. En ésta, se plantean las diferentes definiciones y algoritmos de manejo de acuerdo a las clasificaciones clínicas de los pacientes estratificados por grupos según la prioridad en el manejo <sup>5</sup>:

- Grupo A: Pacientes que pueden recibir manejo ambulatorio con indicaciones, signos de alarma y seguimiento el primer día afebril
- Grupo B: Pacientes que requieren observación y tratamiento en un servicio de hospitalización.
- Grupo C: Pacientes que requieren manejo intensivo urgente.

Caso probable de dengue: Todo paciente con enfermedad febril aguda de hasta siete días, de origen no aparente, acompañada de 2 ó más de los siguientes síntomas: cefalea, dolor retro ocular, mialgias, artralgias, postración, exantema, y que además tenga antecedente de desplazamiento (hasta 15 días antes del inicio de síntomas) o que resida en un área endémica de dengue.

Caso probable de dengue con signos de alarma: Paciente que cumple con los criterios de caso probable dengue y además presenta cualquiera de los signos de

alarma: Dolor abdominal intenso y continuo, caída abrupta de la temperatura, hemorragias en mucosas, hipotensión postural, vómitos persistentes, diarrea, somnolencia y/o irritabilidad, hepatomegalia dolorosa > 2 cms, disminución de la diuresis, caída abrupta de plaquetas (<100.000) con hemoconcentración.

Caso probable de dengue grave: paciente que cumple con cualquiera de las manifestaciones graves de dengue: 1.Extravasación severa de plasma: Que conduce a síndrome de choque por dengue o acumulo de líquidos con dificultad respiratoria. 2. Hemorragias Severas: Paciente con enfermedad febril aguda, que presenta hemorragias severas con compromiso hemodinámico. 3. Daño grave de órganos: Paciente con enfermedad febril aguda y que presente signos clínicos o paraclínicos de daño severo de órganos: miocarditis, encefalitis, hepatitis (transaminasas>1.000), colecistitis alitiásica, insuficiencia renal aguda y afección de otros órganos.

Caso confirmado de dengue: Caso probable de dengue, dengue grave, o mortalidad por dengue confirmado por alguno de los criterios de laboratorio para el diagnóstico (pruebas serológica IgM dengue o pruebas virológicas como aislamiento viral o RT- PCR)

Caso probable de muerte por dengue: Es la muerte de un caso probable de dengue grave.

Caso confirmado de muerte por dengue: Es la muerte de un caso probable de dengue grave con diagnóstico confirmado por pruebas virológicas (aislamiento viral o RT-PCR) o pruebas serológicas (IgM ELISA dengue) o por histopatología.

Así mismo, para la confirmación histopatológica post mortem, se han utilizado los siguientes hallazgos microscópicos, como sugestivos, más no específicos, de mortalidad por dengue <sup>30</sup>:

1. Grado variable de hemorragia en diferentes órganos
2. Células endoteliales prominentes
3. Megacariocitos en capilares pulmonares, glomerulares y sinusoidales
4. Hemorragias subendocárdicas y subepicárdicas.
5. Separación de las fibras miocárdicas
6. Infiltrado intersticial mononuclear
7. Edema pulmonar
8. Necrosis de hepatocitos
9. Megacariocitos, linfocitos y leucocitos PMN en sinusoides.
10. Infiltrado mononuclear periportal, hiperplasia células de Kupffer
11. Ganglios con hiperplasia linfoide.
12. Hemorragia en mucosa gástrica
13. Hiperplasia de las placas de Peyer
14. Congestión y edema cerebral

## **1.5 REVISION SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Para una descripción pormenorizada de los signos clínicos asociados a mortalidad por dengue en la población pediátrica, se realizó una revisión sistemática de la literatura, la búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de Pubmed, SciELO y Google Scholar con límite de fecha entre enero 2000 a marzo 2015, cualquier tipo de estudio, incluidos *Abstracts*, *Free full text* y *Full text*. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: para PubMed: ("dengue"[MeSH Terms] OR "dengue"[All Fields]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND (("loattrfree full text"[sb] AND hasabstract[text] AND "loattrfull text"[sb]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/08/15"[PDAT])). Resultados de artículos: 86. Para Scielo y Google Scholar, se realizó la búsqueda con los términos dengue, mortality, children, arrojando 13 artículos para Scielo y 16100 para Google Scholar.

En total se revisaron 16199 títulos y resúmenes de los cuales se seleccionaron 21 artículos que se ajustaron a los objetivos de la búsqueda.

Se muestra en la tabla 1 los datos más relevantes en cuanto a variables asociadas a mortalidad, teniendo en cuenta que algunos estudios se realizaron tanto en población adulta como infantil. Dentro de las variables clínicas encontradas para la revisión sistemática, se describe como en el estudio de Perez y Laufer en Puerto Rico, quienes analizaron población adulta y pediátrica, con un total de 23 defunciones por dengue, se encontró de manera predominante en los fallecidos, el antecedente de comorbilidad en gran parte de ellos (trauma craneoencefálico, diabetes, púrpura trombocitopénica idiopática), las manifestaciones clínicas más frecuentes en los casos positivos para dengue fueron el dolor abdominal y la alteración del estado mental en el momento de la admisión al hospital, y se presentaron en el rango de los 2-4 días previo al deterioro del paciente <sup>27</sup>. Por otro lado Martínez en el 2008, en su estudio en El Salvador, con 30 niños fallecidos, describe como condiciones asociadas al fallecimiento el choque, la dificultad respiratoria, hemorragias, Coagulación Intravascular Diseminada (CID), coinfección pulmonar y sistema nervioso central, afectación renal en aquellos con hospitalización mayor a 72 horas del ingreso, en todos los casos ascitis, derrame pleural o derrame pericárdico, alteraciones morfológicas hepáticas con enzimas hepáticas mayor de 1000 Unid, lesiones hemorrágicas y signos de necrosis tubular aguda y glomerulonefritis en todos los casos <sup>25</sup>. Respecto al panorama local en mortalidad infantil por dengue, Salgado et al, en su estudio colombiano, con una muestra de 15 pacientes pediátricos en el 2008, describe como variables relacionadas con mortalidad, la edad mayor de 5 años, la prolongación de tiempos de coagulación, la presencia de miocarditis dada por resultado de CPK-MB anormal (60%), hepatitis aguda (con elevación de transaminasas) y la CID con sangrado digestivo <sup>31</sup>.

El estudio en Vietnam en el 2011 por Anders et al con 75057 niños en el rango de edad de 0-15 años, muestra como variables predictoras de mortalidad por dengue la menor edad (OR 0.52, IC 95%= 0.36-0.75 en el grupo de 6 a 10 años, y OR 0.27, IC 95%= 0.16 – 0.44 en el grupo de 11 a 15 años, comparado con los niños de 1 a 5 años), así como el pertenecer al sexo femenino (OR 1.57, IC 95%= 1.14-2.17)<sup>32</sup>.

Mena Lora, por su parte, en su trabajo retrospectivo realizado en Santo Domingo, República Dominicana, con 796 niños, encontró como factores asociados con dengue severo y mortalidad la presencia al momento de la admisión del paciente de rash (OR 2.6, IC 95%= 1.2 -5.7), trombocitopenia menor de 30 mil (OR 2.9, IC 95%= 1.4-5.9) y anemia con hemoglobina menor de 9 gr (OR 3,0 IC 95%= 1.5-6.1)<sup>1</sup>. Brito et al en su estudio del 2015 Brasil analizó 281159 pacientes adultos y niños (156 muertes), encontrando como variables asociadas a mortalidad la procedencia de población pequeña (< 100mil habitantes) OR 2.3, IC 95%= 1.66-3.19, la edad mayor de 65 años OR 2.00 IC 95%=1.05-3.99 y los signos de fuga plasmática OR 1.98 IC 95%= 1.40-2.81)<sup>33</sup>.

En la India, Sarada et al analizaron 235 niños menores de 15 años (13 fallecimientos), y describe como variables de mortalidad el mayor tiempo de evolución de la fiebre al momento de la admisión 88.6% Vs 56.8% P= <0.001 (4.9±2.3 Vs 4.4±1.4, P=0.047) , la presencia de edema y ascitis al ingreso (86.3% Vs 19.6%, P= <0.001, 84.3% Vs 5.4%, P=<0.001), la hepatomegalia (n=5.93±1.058 Vs n=4.15±0.74, P= <0.001), menor presión arterial sistólica y diastólica (n=82.27±11.7 Vs n=96.98±14.05, P=0.001), el menor recuento plaquetario (57,100 ± 23,722 /mm<sup>3</sup> Vs 90,500 ± 25766/mm<sup>3</sup>, P= <0.001), la elevación marcada de SGOT/SGPT (308,85±246 Vs 99,01±54, P= <0.001), (159,46±77 Vs 77,18±4, P= <0.001) y la anormalidad de TP/TPT (88%Vs20%, P= <0.001), (88% vs. 22%), p= <0.001)<sup>34</sup>. El estudio de casos y controles Taiwanés por Lee Ing et al en el 2012, analizando 714 pacientes adultos (10 fallecidos), se

describió como variables de asociación la leucocitosis prefatal (1.4% vs 66.7), trombocitopenia prefatal: 3000–157000 (N 10), 9000–108000 (N = 10)  $p < 0.001$  <sup>35</sup>.

En Brasil, el estudio de Moraes et al reportó que personas con recuentos de plaquetas entre 50mil y 100mil, comparado con aquellos con recuentos más elevados, tienen una probabilidad menor de morir (plaquetas en rango de 50.001 - 100.000 OR 0.56, IC 95%= 0.36-0.87, valor de plaquetas de 1.000 a 50.000 OR 0.90, IC 95%= 0.60 – 1.35, mayor de 100.000 plaquetas, sugiriendo que estos hallazgos de laboratorios pueden contribuir al diagnóstico y manejo temprano. De la misma manera, la raza negra y mestiza (OR 1.52, IC 95%= 1.25-1.84) y la residencia rural (OR 2.84, IC 95%= 2.19-3.69) también son variables que se han asociado a muerte por dengue grave <sup>17</sup>. Por último el estudio realizado en Brasil por Branco et al en el 2014, en un diseño de casos y controles, describió como factores asociados a mortalidad la aparición epistaxis 29.4% vs 9.1% OR 4.17, IC 95% = 1.13-15.3, vómito 41.2% vs 14.3% OR 4.20, IC 95% = 1.32-13.37 <sup>36</sup>.

Por lo tanto, como se describió en la revisión sistemática, ante el amplio espectro de variables clínicas y paraclínicas que determinan el desenlace fatal en dengue, surge la importancia de aproximarse al oportuno reconocimiento de este conjunto de signos y síntomas frecuentes en casos finalmente fatales, lo cual puede conducir a la toma de conductas oportunas y efectivas en el manejo del dengue. Partiendo de esta premisa, se pretende entonces, realizar en este estudio una descripción clínica del comportamiento de los casos fatales de dengue en pediatría, enfatizando en las últimas 48 horas de vida del paciente; para lo cual, a partir de la base de datos extraída para el proyecto matriz presentado a Colciencias, titulado “Factores de riesgo asociados a mortalidad por dengue en adultos y niños durante una epidemia en áreas endémicas de Colombia” se anidó la propuesta de evaluar el comportamiento de los dengues fatales en la población pediátrica.

Tabla 1. Variables relacionadas con mortalidad por Dengue

<b>AUTOR</b>	<b>POBLACIÓN</b>	<b>TIPO ESTUDIO</b>	<b>VARIABLES RELACIONADAS CON MORTALIDAD AUMENTADA</b>
Perez J et al (2006) República Dominicana	23 pacientes niños y adultos	Retrospectivo	Dolor abdominal severo, vómito persistente, alteración del estado de conciencia
Martínez et al (2008) El Salvador	30 niños 5 meses-6 años	Retrospectivo	Choque, dificultad respiratoria, hemorragias, CID, coinfección (SNC, pulmón), ascitis, derrame pericárdico, alteraciones morfológicas hepáticas y lesiones hemorrágicas renales
Salgado et al (2008) Colombia	15 fallecidos menores 13 años	Descriptivo retrospectivo	Edad mayor de 5 años, Prolongación de tiempos de coagulación, miocarditis: CPKMB anormal (60%), Hepatitis aguda (elevación de transaminasas), CID con sangrado digestivo
Anders et al 2011 Vietnam	75057 niños 0-15 años	Descriptivo retrospectivo	Menor edad: OR 0.52, 95% CI: 0.36-0.75 en el grupo de 6 a 10 años, y OR 0.27, 95% CI= 0.16 – 0.44 en el grupo de 11 a 15 años, comparado con los niños de 1 a 5 años), sexo femenino (OR 1.57, 95% CI = 1.14-2.17)
Mena Lora A et al (2014) República Dominicana	796 niños	Transversal retrospectivo	Rash (OR 2.6, 95% CI 1.2 -5.7), trombocitopenia menor de 30 mil (OR 2.9, 95% CI 1.4-5.9) y anemia con hemoglobina menor de 9 gr (OR 3,0 95% CI 1.5-6.1)
Brito K et al (2015) Brasil	281159 pacientes adultos y niños (156 muertes)	Estudio descriptivo de cohorte histórica	Procedencia de población pequeña OR 2.3, IC 95%= 1.66-3.19 Edad mayor de 65 años OR 2.00 IC 95%=1.05-3.99 signos de fuga plasmática OR 1.98 IC 95%= 1.40-2.81

AUTOR	POBLACIÓN	TIPO ESTUDIO	VARIABLES RELACIONADAS CON MORTALIDAD AUMENTADA
Sarada G et al(2015) India	235 niños < 15 años (13 fallecimientos)	Estudio observacional prospectivo	Mayor tiempo de evolución de la fiebre al momento de la admisión 88.6% Vs 56.8% P= <0.001 (4.9±2.3 Vs 4.4±1.4, P=0.047), edema y ascitis al ingreso (86.3% Vs 19.6%, P= <0.001, 84.3% Vs 5.4%, P=<0.001), hepatomegalia (n=5.93±1.058 Vs n=4.15±0.74, P= <0.001), menor presión arterial sistólica y diastólica (n=82.27±11.7 Vs n=96.98±14.05, P=0.001), menor recuento plaquetario (57,100 ± 23,722 /mm3 Vs 90,500 ± 25766/mm3, P= <0.001), elevación de SGOT/SGPT (131.45±67 Vs 67.96±86.25±34, P= <0.001), (198.55±155 Vs 86.25±34, P= <0.001), anormalidad de TP/TPT (88% Vs 20%, P= <0.001), (88% vs. 22%), p= <0.001)
Lee Ing et al (2012) Taiwan	714 pacientes adultos	Retrospectivo casos y controles	Leucocitosis prefatal (1.4% vs 66.7), trombocitopenia prefatal : 3000–157000 (N 10), 9000–108000 (N = 10) p <0.001
Moraes et al (2013) Brasil	12321 casos adultos y niños	Estudio casos y controles	Plaquetas en 50.001 -100.00 OR 0.56, 95% CI 0.36-0.87, plaquetas de 1.000 a 50.000 OR 0.90, 95% CI 0.60 – 1.35, mayor de 100.000 plaquetas OR 1 . Raza negra y mestiza (OR 1.52, 95% CI 1.25-1.84) y la residencia rural (OR 2.84, CI = 2.19-3.69)
Branco et al (2014) Brasil	95 niños menores 13 años	Casos y controles	Epistaxis 29.4% vs 9.1% OR 4.17, IC 95% = 1.13-15.3, vómito 41.2% vs 14.3% OR 4.20, IC 95% = 1.32-13.37

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar en detalle las condiciones clínicas y de laboratorio presentados en las últimas 48 horas de hospitalización de los pacientes menores de 18 años fallecidos por dengue en el departamento de Santander durante el período 2009-2016.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características clínicas observadas durante la hospitalización en las 48 horas de vida finales de los pacientes con dengue de desenlace fatal menores de 18 años.
- Caracterizar la evolución de las ayudas de laboratorio durante la hospitalización en las 48 horas de vida finales de los pacientes con dengue de desenlace fatal menores de 18 años
- Describir las características radiológicas observadas durante la hospitalización en las 48 horas de vida finales de los pacientes con dengue de desenlace fatal menores de 18 años.

### 3. METODOLOGÍA

- Diseño del estudio: Estudio descriptivo retrolectivo
- Población estudio: Pacientes menores de 18 años con fiebre por dengue de acuerdo a la definición de caso de OMS (2009), que tuvieron desenlace fatal detectados en Santander a través de registros de Secretaria de Salud, SIVIGILA o reportes de necropsias realizadas por el departamento de patología de la UIS.
- Período: Enero 2009 a Diciembre año 2016
- Este proyecto de grado está anidado en el estudio **“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD POR DENGUE EN ADULTOS Y NIÑOS DURANTE UNA EPIDEMIA EN AREAS ENDÉMICAS DE COLOMBIA”**. Código #110256934490, contrato de financiamiento #606 de 2013” presentado por el Grupo de Epidemiología Clínica de la UIS y aprobado en la convocatoria 569 de Colciencias.

#### 3.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS

- El presente estudio es un estudio retrolectivo descriptivo, las historias de los casos son del período 2009-2016, por lo tanto no se tuvo contacto directo con pacientes ni se tomaron muestras adicionales a las que ya se tenían almacenadas dentro de la red AEDES.
- Para la protección de datos de los pacientes estudiados se utilizaron códigos propios para cada uno. En ningún momento se revelaron datos personales como nombre, número de documento de identidad o fecha de nacimiento. La historia clínica que se revisó de los pacientes participantes, tuvo el mismo trato

que determina la ley Colombiana para las instituciones de salud, considerando que se trata de un documento privado, obligatorio y sometido a reserva. En ningún momento se sumó información a la historia clínica, ni se anotaron datos del paciente en ella, la información revisada por parte de los investigadores del estudio se registraron por el personal de salud al momento de la atención del paciente.

- Por tratarse de un estudio de carácter observacional, sin intervención en pacientes, en donde no existe ningún riesgo, este estudio califica en la categoría establecida por la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud como "Investigación sin riesgo"<sup>37</sup>. Basados en la última actualización (2009) del libro "Principles of biomedical ethics" de Beauchamp y Childress analizamos los 4 principios éticos en lo referente a este estudio <sup>38</sup>
- Autonomía: no aplica el concepto de autonomía, ya que es un estudio observacional, sin intervención de pacientes; por lo tanto, no se afecta la dignidad del sujeto.
- Beneficencia: No aplica directamente a los pacientes (casos fatales), debido a que manejaremos solo historias clínicas y muestras ya almacenadas en el INS y en la red AEDES. Pero sí aplica y se cumple este principio ya que hará todo el bien a la población que se encuentra en riesgo de enfermar o morir por dengue, ya que contribuirá con nueva información que permitirá la toma de decisiones clínicas que aseguren un mejor abordaje del paciente con dengue.
- No maleficencia: Como hemos aclarado anteriormente al no haber ninguna intervención en pacientes, no causa daño a los demás. Se cumple el principio prioritario *primun non nocere* (lo primero es no hacer daño).

- Justicia: Al no intervenir pacientes, no aplica al referirse a la obligación de igualdad en los tratamientos y, en lo que respecta al estado, a la equitativa distribución de recursos para la sanidad, los hospitales, etc. Pero sí aplica y se cumple al referirse de que uno de los productos esperados será generar conocimiento y herramientas en salud pública.

### **3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con fiebre por dengue que cumplen con la definición de caso de OMS (2009)
- Edad menor de 18 años
- Pacientes con dengue de curso fatal (mortalidad por dengue) ocurridos durante el periodo de estudio en los que la etiología de la enfermedad se ha establecido mediante RT-PCR, histopatología o pruebas serológicas (IgM). La razón para la selección de sólo casos confirmados es porque es necesario analizar con certeza los hallazgos específicos para la enfermedad confirmada.
- Pacientes que hayan fallecido durante la atención hospitalaria con diagnóstico de Dengue, se requiere este criterio ya que es necesario contar con la historia clínica hospitalaria para la extracción de los datos.

### **3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que hayan recibido atención médica hospitalaria en las horas previas a su fallecimiento por dengue, pero que no cuenten con los datos en la historia clínica para el análisis de la información.

### 3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se identificaron inicialmente 21 pacientes para el período de estudio mencionado; sin embargo, se descartaron 4 casos: dos pacientes por fallecer el mismo día de consulta al centro de atención médica que no contaban con historia de atención médica de las últimas 48 horas de la enfermedad, un caso por trámite legal no fue posible el acceso al mismo y en el último caso por pérdida de la historia en la oficina de archivo en la institución donde fue atendido. Finalmente se analizaron 17 casos de menores de edad atendidos en las últimas 48 horas de vida en las instituciones mencionadas.

### 3.5 DEFINICIONES

- **Dolor abdominal:** presencia de dolor abdominal 48 horas antes de fallecer, ya sea expresado por el paciente o descrito al examen físico.
- **Vómito persistente:** 3 ó más episodios de emesis por hora en las últimas 4 horas.<sup>39</sup>
- **Sangrado de mucosas:** evidencia de sangrado de mucosas 48 horas antes de fallecer.
- **Sangrado mayor:** sangrado activo que requiera transfusiones 48 horas antes de fallecer.
- **Alteraciones neurológicas:** cualquier alteración del estado de conciencia (excepto convulsiones) que ocurran 48 horas antes de fallecer.

- **Dificultad respiratoria:** hipoxemia ( $\text{PaO}_2$  menor de 60 mm Hg) o desaturación (Saturación de oxígeno menor de 92% a  $\text{FIO}_2$  ambiente) que requiera de oxígeno suplementario o ventilación mecánica.<sup>40</sup>
- **Edema de miembros inferiores:** edema de cualquier grado en miembros inferiores que ocurra 48 horas antes de fallecer.
- **Ictericia:** evidencia de ictericia descrita clínicamente 48 horas antes de fallecer.
- **Cianosis:** evidencia de cianosis descrita clínicamente 48 horas antes de fallecer.
- **Hepatomegalia:** palpación del borde inferior hepático más de 3,5 cm por debajo del reborde costal derecho en recién nacidos y lactantes y por encima de 2 cm en niños mayores.<sup>41</sup>
- **Choque:** pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso  $\leq 20$  mmHg: hipotensión en fase tardía.<sup>42</sup>
- **Sobrecarga hídrica:** implica algún grado de edema pulmonar o edemas periféricos, con acumulación de líquidos determinada por balances positivos. Para su estimación se requiere la evaluación precisa de ingresos y egresos de líquidos del paciente: mediante el cálculo del balance hídrico diario (diferencia entre ingresos y egresos excluyendo pérdidas insensibles), la aparición de estertores pulmonares, signos radiológicos de sobrecarga de volumen como cardiomegalia, dilatación de vasos pulmonares, edema intersticial, prominencia de arteria pulmonar, efusión pleural, edema alveolar o vena cava superior prominente. Se debe hacer ajuste de la sobrecarga hídrica para el peso corporal con la siguiente fórmula:<sup>11</sup>

$$\begin{aligned} & \% \text{ sobrecarga de líquidos=} \\ & [(\text{total de líquidos ingresados} - \text{total líquidos egresados}) \\ & / (\text{peso en kg de ingreso} \times 100)] \end{aligned}$$

- **Neumonía:** Se considera el diagnóstico en niños con fiebre persistente mayor de 38.5°C acompañada de retracciones en tórax y elevación de frecuencia respiratoria, se han descrito hallazgos radiológicos como opacidades confluentes sin pérdida de volumen pulmonar, predominantemente de localización periférica y derrame pleural<sup>39, 43</sup>
- **SDRA:** pacientes con un insulto clínico conocido que presentan dentro de los primeros 7 días, falla respiratoria que no se explica por sobrecarga hídrica o falla cardíaca con imagen radiológica de nuevos infiltrados consistente con enfermedad parenquimatosa aguda y que tienen alteración en parámetros de oxigenación dados en pacientes sin ventilación mecánica como relación P/F menor o igual a 300 ó relación saturación de oxígeno/ FiO<sub>2</sub> menor o igual a 264, ó en paciente con ventilación mecánica invasiva, índice de oxigenación de 4 a menos de 8 si es leve, 8 a menos de 16 si es moderado, o severo si es mayor o igual a 16, también puede utilizarse en estos pacientes el índice de saturación de oxígeno ( leve: OSI entre 5 y menos de 7.5, moderado: OSI 7.5 a menos de 12.3, severo: mayor de 12.3)<sup>44</sup>
- **Leucocitosis:** recuento de leucocitos en sangre periférica mayor de 12000<sup>45</sup>
- **Hemoconcentración:** aumento del 20% por encima del hematocrito basal, calculado así: (hematocrito máximo – hematocrito mínimo) x100 / hematocrito mínimo<sup>26</sup>
- **Hipoxemia:** PaO<sub>2</sub> menor de 60 mm Hg

- **Hipercapnia:** PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mm Hg
- **Trombocitopenia severa:** recuento plaquetario menor de 10000 plaquetas <sup>46</sup>
- **Neutropenia:** Recuento de neutrófilos < 1.000/μl, entre 14 días y 12 meses de vida. – Neutrófilos < 1.500/μl, por encima del primer año de vida. <sup>47</sup>
- **Neutrofilia:** recuento periférico de neutrófilos mayor de 10000 <sup>39</sup>
- **Hiponatremia:** Sodio menor de 135 mmol/L <sup>48</sup>
- **Hipernatremia:** Sodio mayor de 145 mmol/L <sup>48</sup>
- **Hipokalemia:** Potasio sérico menor de 3 mmol/L
- **Hiperkalemia:** Potasio sérico mayor de 5 mmol/L
- **Hipocalcemia:** calcio total es inferior a 8,5 mg/dl ó calcio iónico inferior a 1,0 mmol/L
- **Hipercalcemia:** niveles de calcio total superiores a 10,5 mg/dl ó calcio iónico superior a 1,30 mmol/L
- **Creatinina normal:** Se tomaron valores de referencia para la edad <sup>49</sup>

Edad	Creatinina plasmática (mg/dl)
<b>&lt;10 días</b>	0.3 ± 0.2
<b>&lt; 1 mes</b>	0.5 ± 0.2
<b>3 meses</b>	0.6 ± 0.2

Edad	Creatinina plasmática (mg/dl)
<b>6 meses</b>	0.7 ± 0.2
<b>1 año</b>	0.8 ± 0.2

- **Transaminasas normales:** Valor de ASAT 0-40U/l y de ALT 10-30 U/l <sup>50</sup>

Para la categorización de las variables, se utilizaron los parámetros establecidos por la OMS en la estrategia AIEPI, en el caso de la evaluación del vómito (vómito persistente) y en la categoría convulsiones al ingreso (esta última se evaluó de manera aislada en consideración a que la presencia de convulsión configura un signo general de peligro)<sup>39</sup>

Los valores de normalidad para gases arteriales se extrapolaron de los datos aceptados como normales para adultos, que también son aceptados para su uso en pediatría. <sup>51</sup>

<b>pH</b>	<b>7.35 - 7.45</b>
<b>PaCO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	35 - 45
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> real (mEq/l)</b>	22 - 26
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> estándar (mEq/l)</b>	22 - 26
<b>Contenido de CO<sub>2</sub> (mmol/l)</b>	23 - 27
<b>Bases ( mEq/l)</b>	46 - 54
<b>Exceso de bases</b>	0 ± 2
<b>PaO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	80 - 100
<b>Lactato</b>	Menor 2 mmol/L

En el caso del análisis de las anormalidades del parcial de orina, se tomaron los parámetros estandarizados para su interpretación en pediatría, entendiendo hematuria como la presencia de más de 5 hematíes por campo en orina

centrifugada, leucocituria la presencia de 5 ó más leucocitos por campo en orina, cetonuria se considera positivo cualquier valor y proteinuria la presencia de 100mg/dl de proteínas o equivalente a dos cruces (++) en un examen general de orina.<sup>52</sup>

### **3.6 MANEJO Y PROCESAMIENTO DE DATOS**

Posterior a la recolección de datos, se realizó el análisis de la población describiendo las condiciones clínicas y de laboratorio desde el momento del ingreso hasta el desenlace fatal: Se incluyó datos epidemiológicos, como edad, sexo, lugar de residencia, días de fiebre y síntomas; parámetros hemodinámicos, como presión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca, signos de fuga (derrame pleural, ascitis), sangrado, tamaño hepático; hallazgos de laboratorio, como hemograma, electrolitos séricos, tiempos de coagulación (TP, TTP), transaminasas (ALT/AST), fosfatasa alcalina, bilirrubinas, gases arteriales; hallazgos de radiología como derrame pleural, ascitis, edema de la pared de la vesícula y datos sobre el manejo intrahospitalario: uso de vasopresores, manejo de líquidos endovenosos con sus respectiva velocidad de goteo, vasopresores, transfusiones, antibióticos.

Dicha información se registró en un formato escrito y luego se almacenó en una base de datos con doble digitación en el programa *EPI INFO*, la verificación se realizó mediante el subprograma *VALIDATE*.

### **3.7 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Para el análisis estadístico, los pacientes se analizaron mediante análisis univariado tomando las variables de interés (edad, sexo, manifestaciones clínicas de alarma, presencia de comorbilidades, nivel de complejidad de la institución) de acuerdo al objetivo evaluado, donde se realizó una descripción de las

características de la población de estudio utilizando medidas de tendencia central (media o medianas, proporciones, diferencias de medianas). Para el procesamiento y análisis de los datos se empleó el programa estadístico *STATA SE 14*.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 DATOS DEL INGRESO

Se estudiaron 17 pacientes, 9 (52,9%) hombres y 8 (47,1%) mujeres. La edad osciló entre 0.17 y 17.4 años (mediana 3.0, IRQ entre 0.67 y 9.6 años); ver figura 1 y 2.

Figura 1. Edad en años cumplidos de los pacientes incluidos

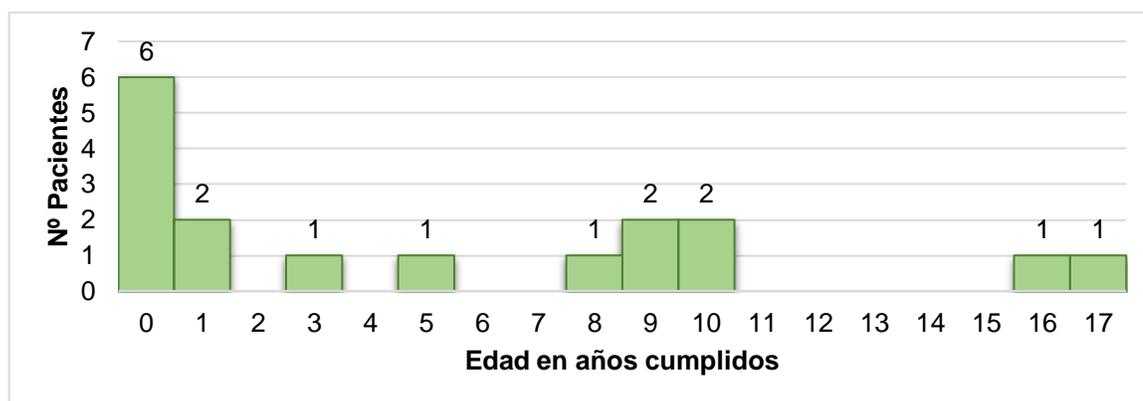
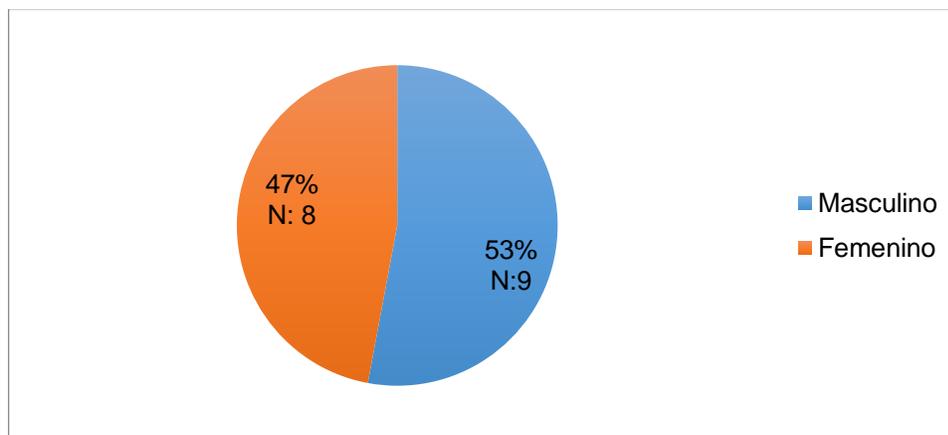
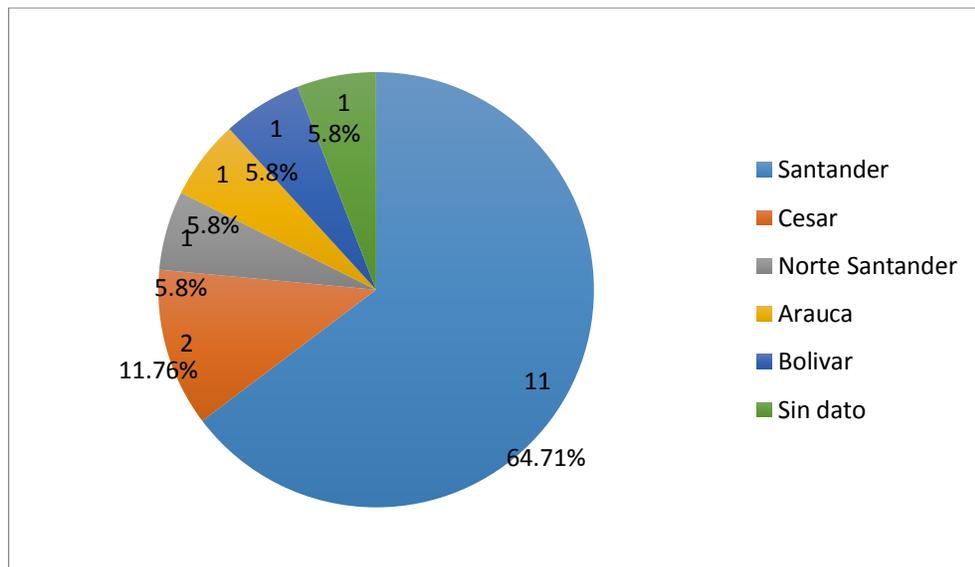


Figura 2. Distribución por género de los pacientes incluidos



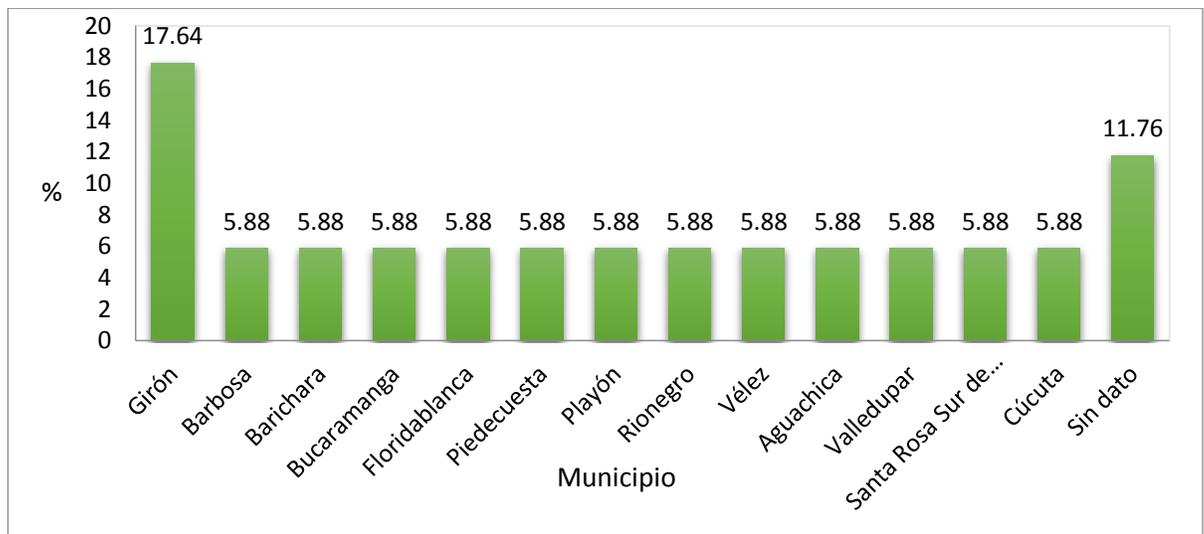
Según departamento de procedencia, 11 (64,71%) pacientes eran de Santander, 2 pacientes (11,76%) del Cesar y de los departamentos de Norte de Santander, Arauca y Bolivar hubo un paciente de cada uno (5,80%). En un caso no se encontró registro del sitio de procedencia del paciente. Ver figura 3.

Figura 3. Distribución de pacientes por departamento de procedencia



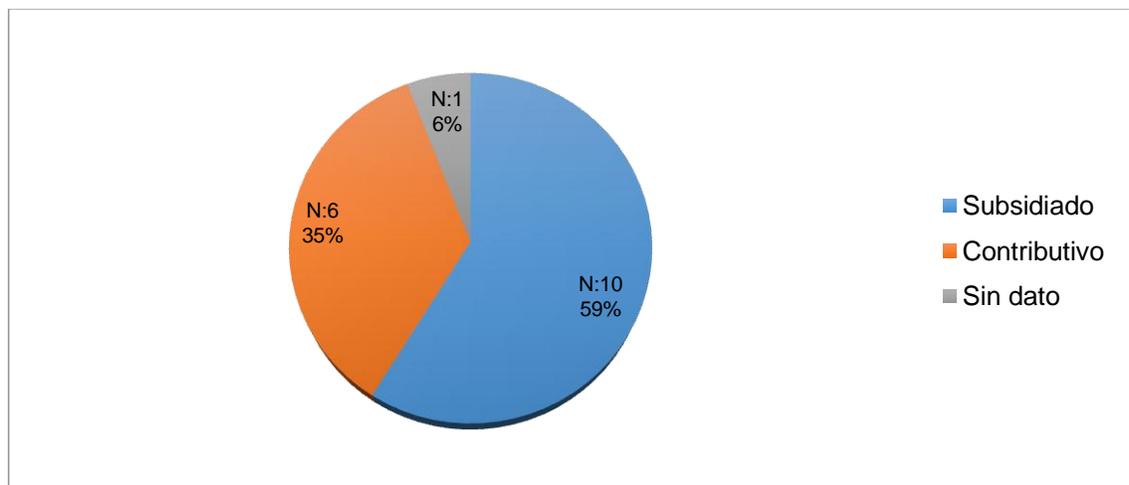
De acuerdo a municipio de residencia de los pacientes incluidos, del departamento de Santander, se encontraron tres pacientes provenientes de Girón y cada uno de los siguientes municipios aportó un caso cada uno: Bucaramanga, Vélez, Rionegro Floridablanca, Playón, Barichara, Barbosa y Piedecuesta. Del departamento de Bolivar, hubo un paciente de Santa Rosa Sur de Bolivar; del departamento de Norte de Santander, un paciente de Cúcuta y del departamento de Cesar, dos pacientes: uno de Aguachica y otro de Valledupar. Del paciente procedente de Arauca, no se encontró información sobre el municipio al que pertenecía, al igual que otro paciente del cual no se tuvo dato de municipio ni de departamento. Ver figura 4.

Figura 4. Distribución de pacientes por municipio de residencia



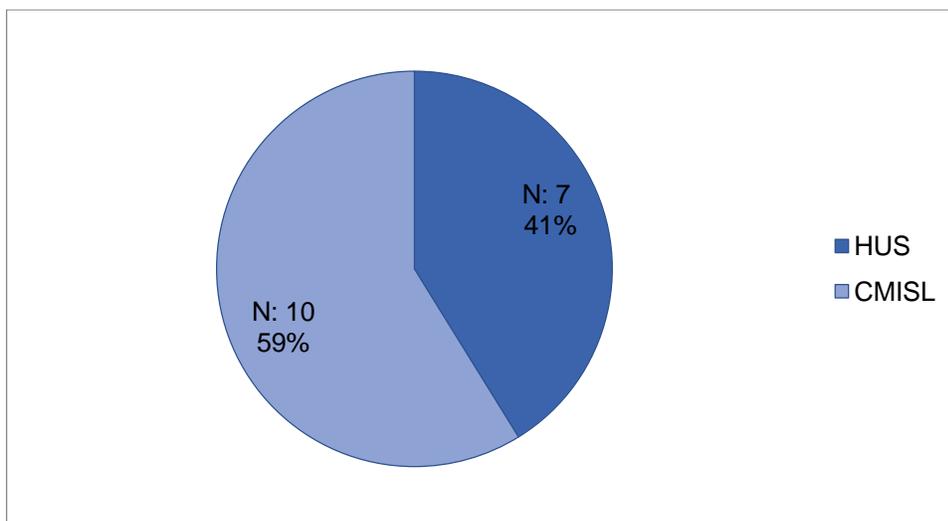
Al analizar el tipo de regimen de salud, diez pacientes (58.8%) pertenecían al subsidiado, seis (35.29%) al contributivo y uno (5.88%) no registraba tipo de afiliación a seguridad social. Ver figura 5.

Figura 5. Tipo de afiliación a seguridad social de los pacientes estudiados



Según el sitio de defunción, diez pacientes (58.8%) fallecieron en la Clínica Materno Infantil San Luis y siete (41.18%) en el Hospital Universitario de Santander. Ver figura 6.

Figura 6. Institución de salud donde ocurrió la defunción de los pacientes estudiados



En el análisis de los antecedentes de los pacientes fallecidos, solo uno (5.88%) tenía historia de alergia, que era de tipo alimentario. En antecedentes quirúrgicos, dos (11.76%) pacientes habían tenido cirugía previa: uno cirugía abdominal y el otro cirugía de otro sistema; 14 pacientes (82.35%) no tenían antecedente quirúrgico y un paciente no tenía datos en la historia clínica. Sobre el antecedente de uso de medicamentos, siete (41.18%) no tenían historia de uso de medicamentos, otros siete (41.18%) habían usado medicamentos: 6 (35.29%) algún antibiótico (35.29%), tres (17.65%) analgésico no AINES. Uno (5.88%) con antihistamínico, uno (5.88%) había usado corticoide, uno (5.88%) había recibido inmunosupresores, uno (5.88%) había usado AINES, dos (11.76%) recibían anticonvulsivante, y dos (11.76%) habían recibido transfusiones anteriormente. En

tres (17.65%) pacientes de la población total no había datos en la historia clínica sobre uso de medicamentos.

Según antecedente de hospitalización, cinco pacientes (29.41%), tenían hospitalización previa, un paciente (5.88%) tenía historia de enfermedad hematológica otro paciente (5,88%) tenía historia de enfermedad renal crónica. Ver tablas 2 y 3.

Tabla 2. Descripción de antecedentes de los pacientes evaluados

Antecedentes	Nº Pacientes	%
<b>Farmacológicos</b>	7	41.18
<b>Hospitalarios</b>	5	29.41
<b>Quirúrgicos</b>	2	11.76
<b>Alérgicos</b>	1	5.88
<b>Enfermedad hematológica</b>	1	5.88
<b>Enfermedad renal crónica</b>	1	5.88

Tabla 3. Antecedentes farmacológicos de los pacientes estudiados

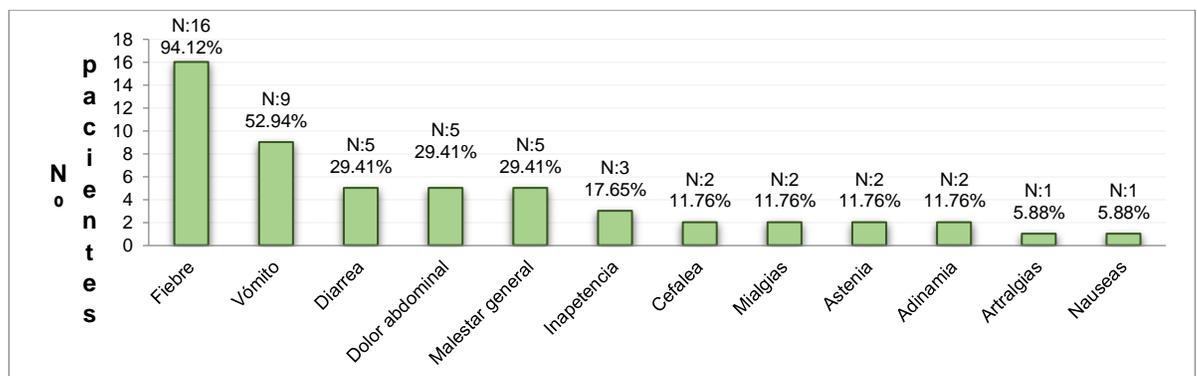
Tipo medicamento	Nº Pacientes	%
<b>Antibiótico</b>	6	35.29
<b>Analgésico</b>	3	17.65
<b>Anticonvulsivantes</b>	2	11.76
<b>Transfusiones</b>	2	11.76
<b>Antihistamínico</b>	1	5.88
<b>Corticoide</b>	1	5.88
<b>Inmunosupresores</b>	1	5.88
<b>AINES</b>	1	5.88

Los síntomas y signos al momento del ingreso incluyeron fiebre en 16 (94.12%) y 9 (52.94%) vómito.

El malestar general se reportó en cinco (29.41%), también diarrea en otros cinco (29.41%); de estos últimos 5, sólo en 4 se disponía de información sobre número de deposiciones: 3 pacientes con 2 deposiciones por día y un paciente con 4 deposiciones por día. En los pacientes con diarrea, se encontró que el número de deposiciones por día osciló entre 2 y 4 deposiciones en 24 horas, con una mediana de 2 deposiciones/día (IQR entre 2 y 3 deposiciones)

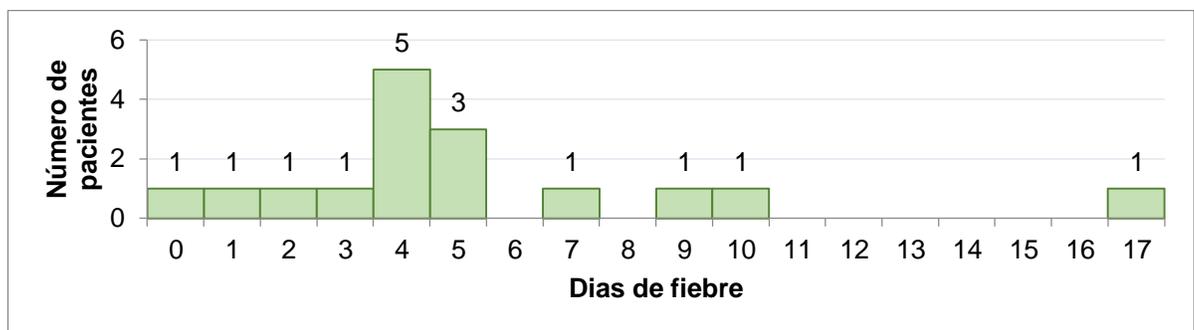
Al evaluar la presencia de dolor abdominal en la historia de ingreso, sólo 5 (29.41%) tenían historia de dolor abdominal. De éstos, dos (12.50%) presentaban el dolor a nivel epigástrico, dos (12.50%) localizaban el dolor a nivel de hipocondrio derecho en 4 (25%) no se encontró datos sobre dolor abdominal o ubicación del mismo. Se encontró inapetencia en tres pacientes (17.65%), cefalea en dos (11.76%), mialgias en dos (11.76%), astenia en dos (11.76%), adinamia en dos (11.76%), artralgias en uno solo (5.88%), sólo uno (5.88%) reportaba náuseas. Síntomas como odinofagia, dolor retro ocular no se reportaron en esta población de pacientes. Ver figura 7.

Figura 7. Síntomas al ingreso



Como se muestra en la figura 7, la fiebre predominó como síntoma en la población estudiada, Un paciente no presentó fiebre durante la enfermedad, entre los febriles, el episodio febril más prolongado fue un caso con 17 días de duración, la mediana de duración de la fiebre fue de 4 días con IQR de 3.5 a 6 días. Por otro lado, en un paciente no había dato del número de días con fiebre; en los 15 pacientes restantes se presentaron los siguientes datos (figura 8).

Figura 8. Número de días de fiebre al ingreso a hospitalización



La hepatomegalia fue el signo clínico más frecuente, con diez pacientes (58.82%); a su vez, sólo en 8 de estos se obtuvo dato del tamaño hepático por debajo de reborde costal, como lo muestra la tabla 4.

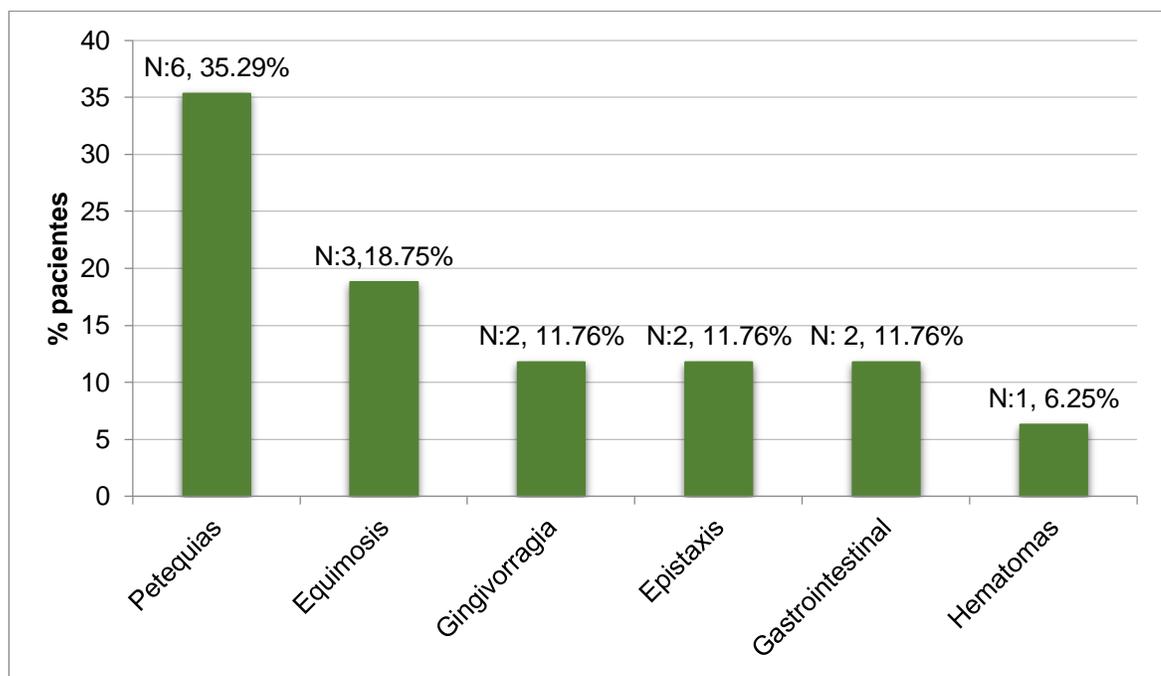
Tabla 4. Hepatomegalia al ingreso en pacientes evaluados

Hígado cms por debajo RCD	Número	%
1	1	9.09
2	1	9.09
3	3	27.27
4	2	18.18
5	-	-
6	1	9.09

Acerca de la palpación del borde hepático, medido como los centímetros debajo del reborde costal, las medidas oscilaron entre 0 y 6 centímetros en el que mayor hepatomegalia reportó, siendo el promedio de tamaño de hígado 3 centímetros debajo del reborde costal derecho (IRQ 0 a 4 centímetros).

Dentro de otros signos clínicos al ingreso, se resalta la presencia de alguna manifestación hemorrágica en 8 (47.06%), siendo las petequias el signo más frecuente de sangrado con 6 pacientes del total (35.29%), otros tipos de sangrados fueron las equimosis, el sangrado por mucosas y el sangrado gastrointestinal, como se muestra en la figura 9.

Figura 9. Tipo de manifestaciones hemorrágicas al ingreso a hospitalización



Por otro lado, el déficit neurológico más frecuente en la población estudiada fue la somnolencia, que se presentó en dos (11.76%); otros déficits encontrados fueron irritabilidad y coma, en paciente cada uno. Otros signos clínicos descritos en esta

población fueron la dificultad respiratoria, los edemas, las anormalidades auscultatorias en tórax (hipoventilación, estertores, roncus), tirajes, convulsiones, y se resalta que solo uno (5.88%) tenía rash cutáneo al ingreso. Ver tabla 5.

Tabla 5. Signos clínicos encontrados en la muestra de pacientes al ingreso a la hospitalización

<b>Signos</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Hepatomegalia</b>	10	58.82
<b>Dificultad respiratoria</b>	9	52.94
<b>Edemas</b>	9	52.94
<b>Sangrado</b>	8	47.06
<b>Hipoventilación tórax</b>	6	35.29
<b>Alteraciones neurológicas</b>	4	23.53
<b>Esplenomegalia</b>	2	11.76
<b>Convulsiones</b>	2	11.76
<b>Matidez tórax</b>	2	11.76
<b>Roncus tórax</b>	2	11.76
<b>Rash</b>	1	5.88
<b>Estertores auscultación tórax</b>	1	5.88
<b>Tirajes tórax</b>	1	5.88

Los datos de ingreso al examen físico, de los 17 pacientes evaluados, se encontró que el peso al ingreso, osciló entre 4.07 y 65.5 kg, con IQR entre 9 y 21 kg, mediana de 13 kg. Ver figura 10. Desafortunadamente no se puede realizar clasificación del estado nutricional, puesto que el peso se encuentra sobre estimulado por edemas en la mayoría de pacientes.

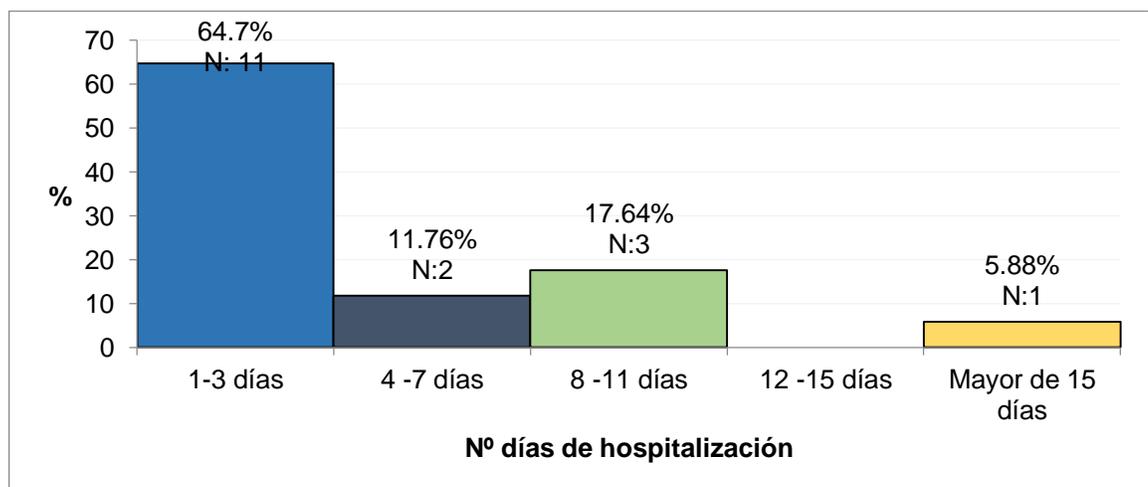
Figura 10. Peso al ingreso de los pacientes evaluados



#### 4.2 DATOS DE LA HOSPITALIZACIÓN

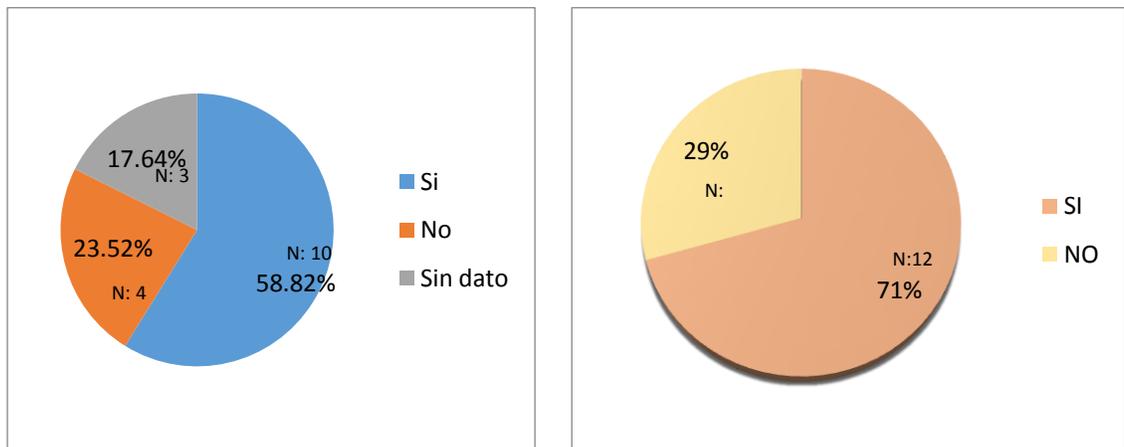
En la población estudiada, se analizó los días de hospitalización en la institución donde ocurrió la defunción, siendo en la mayor parte de los pacientes 1 día (47.06%), la estancia hospitalaria más prolongada fue de 20 días en un paciente (5.88%). Ver figura 11.

Figura 11. Días de hospitalización previo a defunción



**4.2.1 Signos Clínicos en Día -2 y Día -1.** En la evaluación de los signos de fuga plasmática el examen físico del día -2 antes de la muerte, reveló en más de la mitad de los pacientes (58.82%) algún signo clínico de fuga (figura 12), siendo la anasarca el más predominante (52.94%) y el derrame pleural y el edema facial los menos frecuentes (11.76% cada uno); en 3 pacientes (17.64%) no se encontraron datos en la historia clínica del día -2 que permitieran incluirlos en este análisis (tabla 6). Por otro lado, en el día -1, la cantidad de pacientes con signos de fuga plasmática ascendió a 71% (figura 12). Se mantuvo en el día -1 la mayor proporción de la anasarca como signo de fuga (35.29%), siguiéndole en frecuencia el derrame pleural (24.41%) y sucesivamente la ascitis y los edemas de extremidades (tabla 6).

Figura 12. Presencia de signos clínicos de fuga plasmática en día -2 (izquierda) y en el día -1 (derecha)



En la evaluación del examen físico del tórax, en el día -2, 6 pacientes tuvieron anomalía a la auscultación (35.29%), en el día -1 aumentó esta cifra a 10 pacientes (58.82%), no se obtuvo dato para esta variable en 3 pacientes en el día -2 y en 1 paciente en el día -1.

Entre las anomalías del examen del tórax se encontró predominancia de la disminución del murmullo vesicular en ambos días premortem, le siguen los estertores y la matidez a la percusión del tórax, aunque en mayor proporción para todas las variables en el día -2. Ver tabla 6.

En la evaluación de la hepatomegalia, el 41.17% de los pacientes tenían algún grado de hepatomegalia en el día -2, cifra que aumentó a 52.94% en el día -1 (tabla 6); no habían datos sobre presencia de hepatomegalia en día -2 en 5 pacientes (29.41%) y en 4 pacientes en día -1 (23.53%).

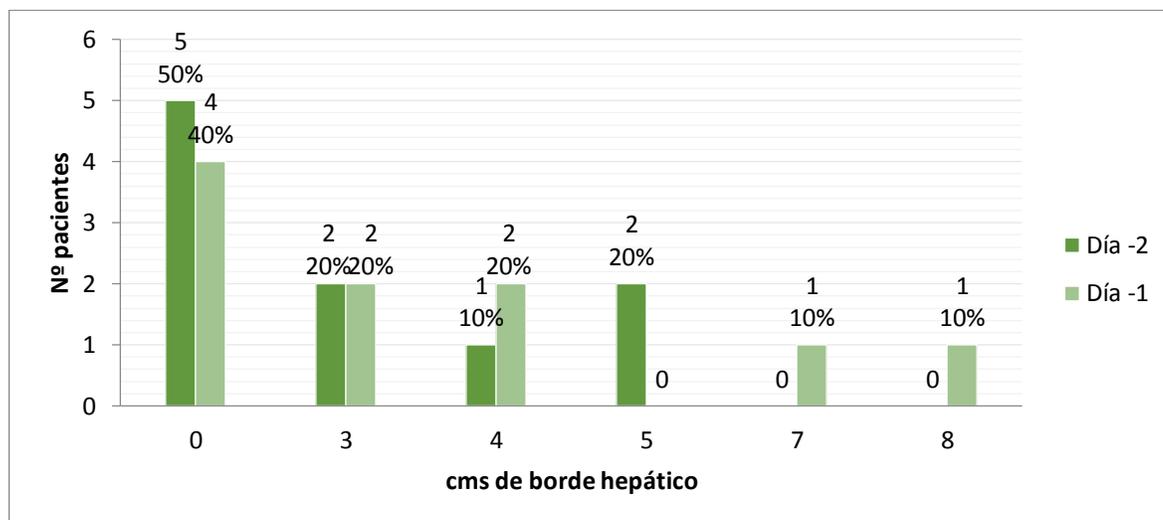
Al evaluar los centímetros de reborde costal se encontró que en la mayor parte de los pacientes no se encontró hígado palpable bajo el reborde costal tanto para el día -2 y el día -1 (50% en día -2 y 40% en día -1); sin embargo, se debe aclarar que la medición sólo estuvo disponible para 10 pacientes (58% de la población). Ver figura 13.

Tabla 6. Anomalías al examen físico de los días -2 y -1

Anormalidades en examen físico	Dia -2		Dia -1	
	n	%	n	%
<b>Signos de fuga plasmática</b>				
Anasarca	9/14	52.94	6/17	35.29
Edema extremidades	4/14	23.52	2/17	11.76
Ascitis	4/14	23.52	5/17	29.41
Edema facial	2/14	11.76	0/17	0
Derrame pleural	2/14	11.76	5/17	29.41
<b>Auscultación torácica</b>				
Disminución murmullo vesicular	4/13	23.53	8/16	47.06
Estertores	3/14	17.64	4/15	23.53
Matidez torácica	1/12	5.88	2/13	11.76

<b>Anormalidades en examen físico</b>	<b>Dia -2</b>		<b>Dia -1</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sibilancias	0/13	0	0/15	0
<b>Manifestaciones cutáneas</b>				
Rash	5/13	29.4	2	11.76
Cianosis	2	11.76	1	5.88
<b>Manifestaciones gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	7/14	41.18	4/14	23.53
Hepatomegalia	7/12	41.18	9/13	52.94
Ictericia	1/14	5.88	1/17	5.88
Vómito	3/14	17.65	0/16	0
Diarrea	3/14	17.65	1/16	5.88
<b>Manifestaciones hemorrágicas</b>				
Gingivorragia	2/14	11.76	0/17	0
Epistaxis	2/14	11.76	1/17	5.88
Equimosis	3/14	17.65	3/17	17.65
Petequias	3/14	17.65	3/17	17.65
Hematemesis	0/14		3/17	17.65
Melenas	0/14		1/17	5.88
Sangrado venopunción	0/14		3	17.65
Otro tipo de sangrados	1	5.88	3	17.65
<b>Manifestaciones neurológicas</b>				
Somnolencia	2/10	11.76	3/11	17.65
Irritabilidad	0/10	0	2/11	11.76
Letargia	0/10	0	3/11	17.65
Agitación	0/10	0	1/11	5.88

Figura 13. Palpación de borde hepático por debajo de reja costal en día -2 y día -1. Los datos mostrados corresponden a 10 pacientes



Para el análisis del llenado capilar más prolongado en los 17 pacientes, se encontró datos para el día -2 y día -1 sólo en 10 y 13 pacientes respectivamente (58.82% y 76.47%); 5/10 y 11/13 de los pacientes en día -2 y -1 tenían > 2 segundos, la descripción de los datos se muestra en la tabla 7. Respecto al llenado capilar más rápido, se obtuvo datos sólo en 8 (47,05%) y 11 (64.70%) pacientes para el día -2 y -1 respectivamente, los datos detallados se muestran en la tabla 8.

Tabla 7. Llenado capilar más prolongado en día -2 y -1

Llenado capilar Segundos	Día -2		Día -1	
	Nº	%	Nº	%
1	3	17.65	0	0
2	2	11.76	2	11.76
3	5	29.41	2	11.76
4	0	0	1	5.88

Llenado capilar Segundos	Día -2		Día -1	
	Nº	%	Nº	%
5	0	0	6	35.29
6	0	0	2	11.76
<b>Sin dato</b>	7	41.18	4	23.53
<b>Total</b>	17	100	17	100

Tabla 8. Menor llenado capilar en día -2 y -1

Llenado capilar Segundos	Día-2		Día -1	
	Nº	%	Nº	%
1	4	23.53	1	5.88
2	2	11.76	5	29.41
3	2	11.76	3	17.65
4	0	0	1	5.88
5	0	0	1	5.88
<b>Sin dato</b>	9	52.94	6	35.29
<b>Total</b>	17	100	17	100

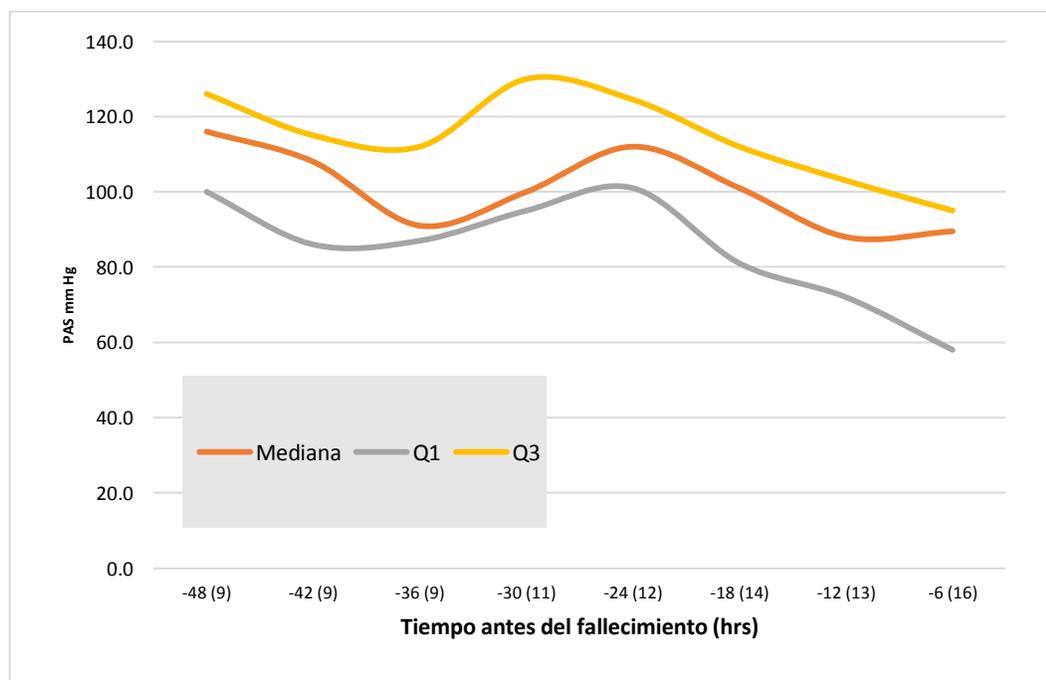
**4.2.2 Signos Vitales en Día -2 y Día -1.** Se presentan a continuación los datos de las variables, presión arterial, presión de pulso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno en intervalos de 6 horas con valor de mediana, primer y tercer cuartil (Tabla 9 a tabla 16 y figura 14 a 19).

## Representación presión arterial sistólica en últimas 48 horas

Tabla 9. Presión arterial sistólica

Tiempo	Mediana	Q1	Q3
<b>-48 (9)</b>	116.0	100.0	126.0
<b>-42 (9)</b>	108.0	86.0	115.0
<b>-36 (9)</b>	91.0	87.0	112.0
<b>-30 (11)</b>	100.0	95.0	130.0
<b>-24 (12)</b>	112.0	101.0	124.5
<b>-18 (14)</b>	101.0	81.0	112.0
<b>-12 (13)</b>	88.0	72.0	103.0
<b>-6 (16)</b>	89.5	58.0	95.0

Figura 14. Presión arterial sistólica

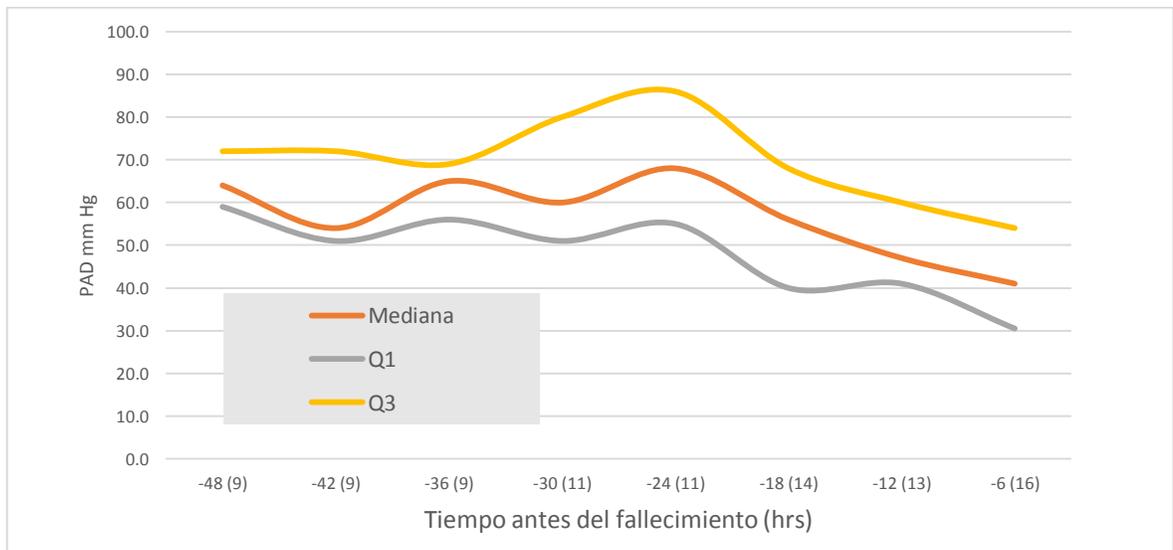


## Representación presión arterial diastólica en últimas 48 horas

Tabla 10. Presión arterial diastólica

Tiempo	Mediana	Q1	Q3
<b>-48 (9)</b>	64.0	59.0	72.0
<b>-42 (9)</b>	54.0	51.0	72.0
<b>-36 (9)</b>	65.0	56.0	69.0
<b>-30 (11)</b>	60.0	51.0	80.0
<b>-24 (11)</b>	68.0	55.0	86.0
<b>-18 (14)</b>	56.0	40.0	68.0
<b>-12 (13)</b>	47.0	41.0	60.0
<b>-6 (16)</b>	41.0	30.5	54.0

Figura 15. Presión arterial diastólica

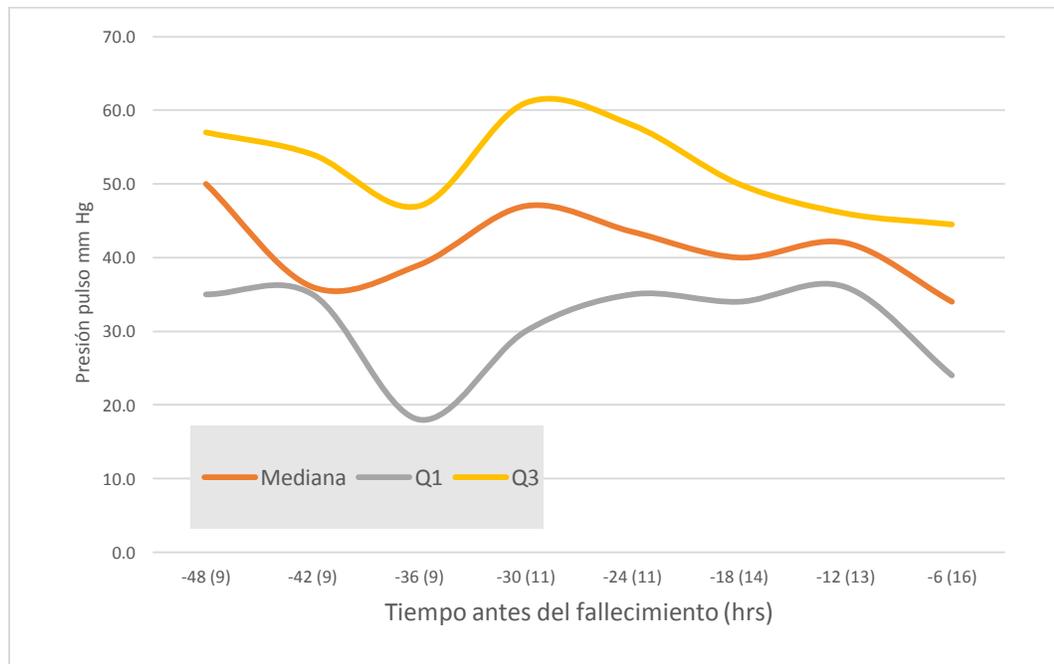


## Representación presión de pulso en las últimas 48 horas

Tabla 11. Presión de pulso

Tiempo	Mediana	Q1	Q3
-48 (9)	50.0	35.0	57.0
-42 (9)	36.0	35.0	54.0
-36 (9)	39.0	18.0	47.0
-30 (11)	47.0	30.0	61.0
-24 (11)	43.5	35.0	58.0
-18 (14)	40.0	34.0	50.0
-12 (13)	42.0	36.0	46.0
-6 (16)	34.0	24.0	44.5

Figura 16. Presión de pulso



## Representación frecuencia cardíaca en las últimas 48 horas

Tabla 12. Frecuencia cardíaca últimas 48 horas

Tiempo	Mediana	Q1	Q3
<b>-48 (9)</b>	135.0	120.0	151.0
<b>-42 (9)</b>	140.0	120.0	152.0
<b>-36 (9)</b>	148.0	137.0	149.0
<b>-30 (11)</b>	149.0	117.0	161.0
<b>-24 (12)</b>	144.5	120.5	155.5
<b>-18 (14)</b>	134.0	96.0	160.0
<b>-12 (14)</b>	150.0	124.0	161.0
<b>-6 (15)</b>	119.0	90.0	142.0

Figura 17. Frecuencia cardíaca últimas 48 horas

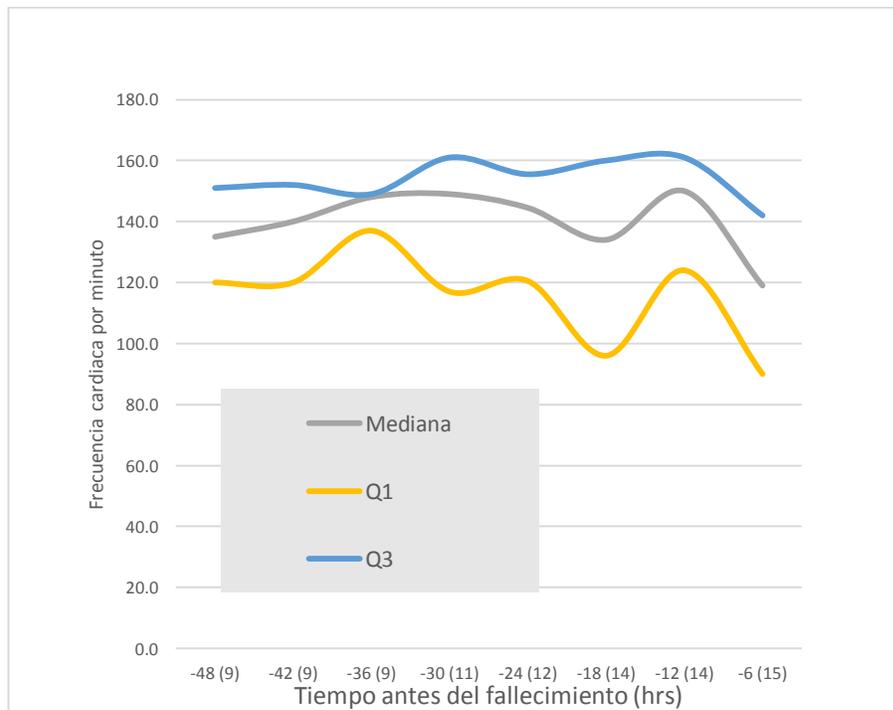


Tabla 13. Frecuencia respiratoria en las últimas 48 horas

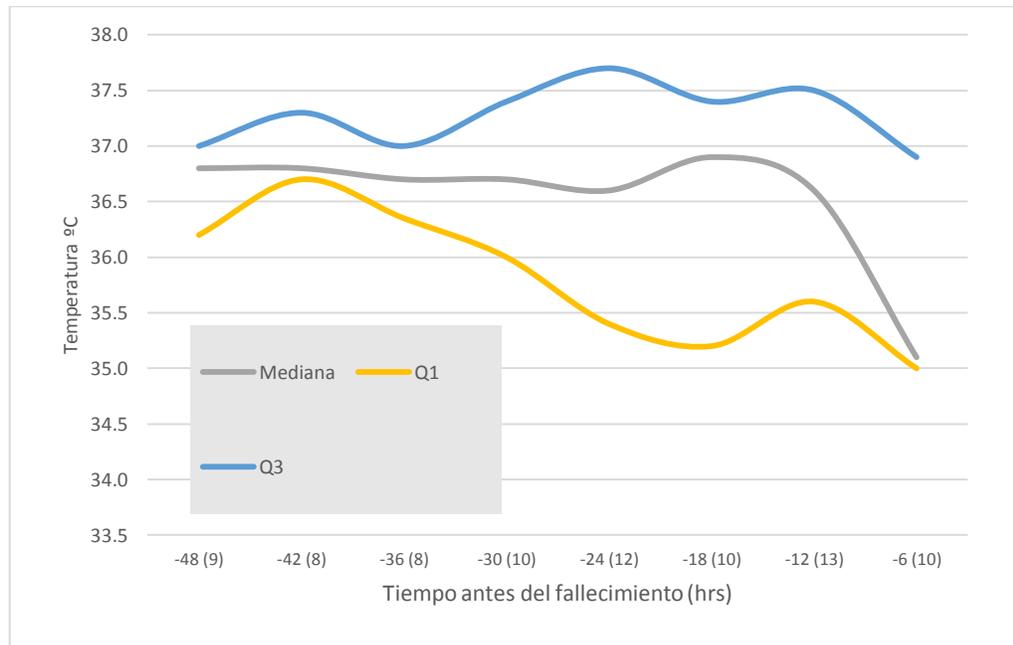
<b>Tiempo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>
<b>-48 (9)</b>	37.0	26.0	40.0
<b>-42 (9)</b>	40.0	28.0	46.0
<b>-36 (9)</b>	40.0	26.0	40.0
<b>-30 (11)</b>	35.0	20.0	42.0
<b>-24 (12)</b>	32.5	25.0	40.0
<b>-18 (14)</b>	35.0	24.0	60.0
<b>-12 (14)</b>	32.0	25.0	36.0
<b>-6 (16)</b>	36.0	29.0	48.0

**Valores de temperatura corporal en las últimas 48 horas**

Tabla 14. Temperatura corporal últimas 48 horas

<b>Tiempo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>
<b>-48 (9)</b>	36.8	36.2	37.0
<b>-42 (8)</b>	36.8	36.7	37.3
<b>-36 (8)</b>	36.7	36.4	37.0
<b>-30 (10)</b>	36.7	36.0	37.4
<b>-24 (12)</b>	36.6	35.4	37.7
<b>-18 (10)</b>	36.9	35.2	37.4
<b>-12 (13)</b>	36.6	35.6	37.5
<b>-6 (10)</b>	35.1	35.0	36.9

Figura 18. Temperatura corporal últimas 48 horas

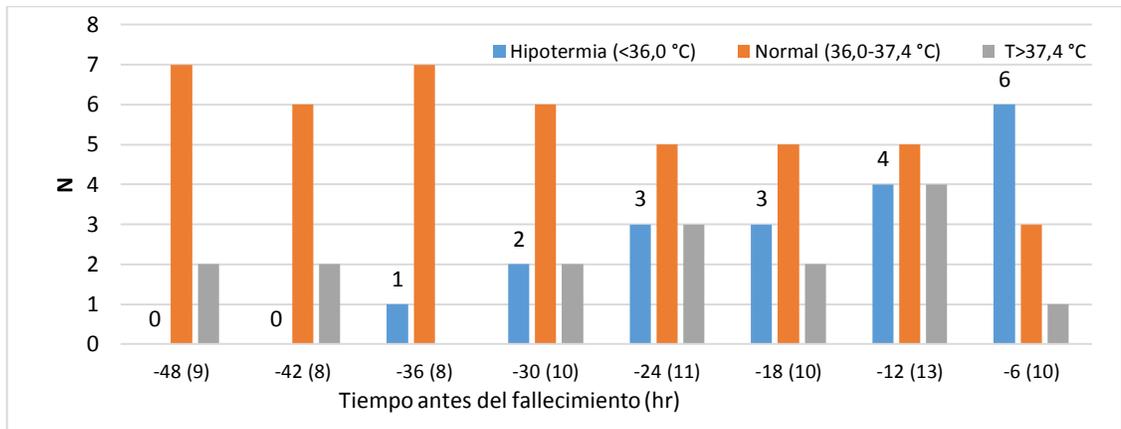


### Temperatura en las últimas 48 horas

Tabla 15. Temperatura últimas 48 horas

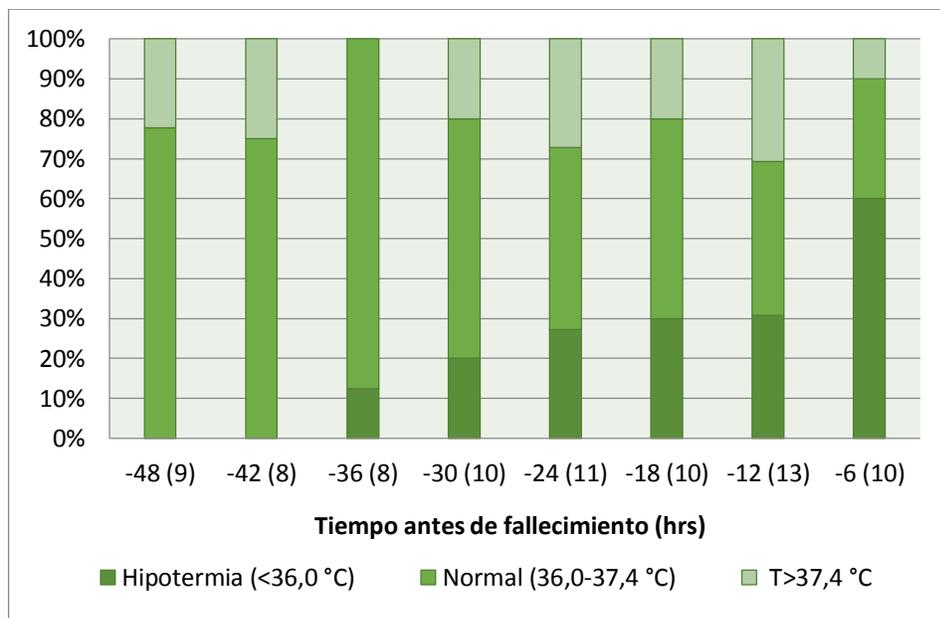
Tiempo	Hipotermia (<36,0 °C)	Normal (36,0-37,4 °C)	T>37,4 °C
<b>-48 (9)</b>	0	7	2
<b>-42 (8)</b>	0	6	2
<b>-36 (8)</b>	1	7	0
<b>-30 (10)</b>	2	6	2
<b>-24 (11)</b>	3	5	3
<b>-18 (10)</b>	3	5	2
<b>-12 (13)</b>	4	5	4
<b>-6 (10)</b>	6	3	1

Figura 19. Clasificación según temperatura últimas 48 horas



Al analizar la presencia de fiebre o hipotermia en las últimas 48 horas, se encontró mayor proporción de hipotermia en las últimas 6 horas (6 de 10 pacientes), la presencia de febrícula o fiebre fue observada con mayor frecuencia en las horas -12 a -6 (4 de 13 pacientes), como se muestra en la figura 20.

Figura 20. Proporción de pacientes con hipotermia – normotermia- hipertermia

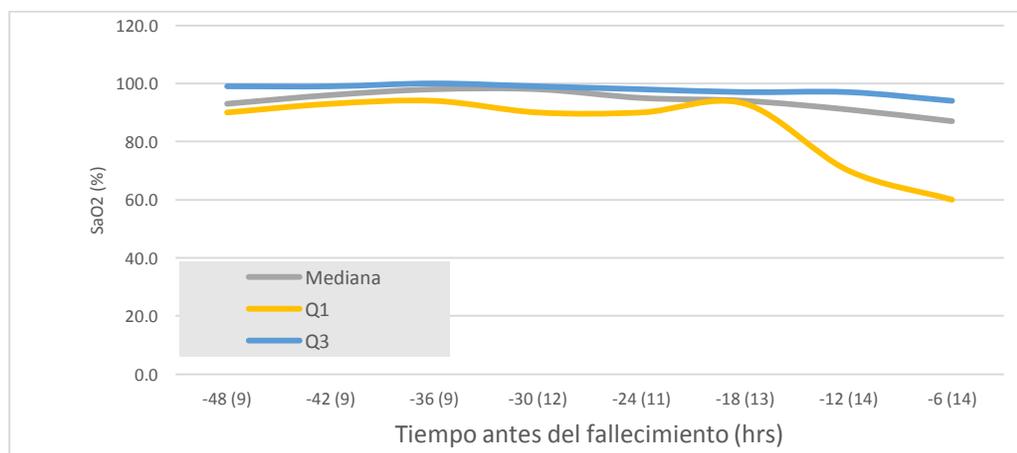


## Valores de saturación de O2 en últimas 48 hrs

Tabla 16. Saturación O2 últimas 48 horas

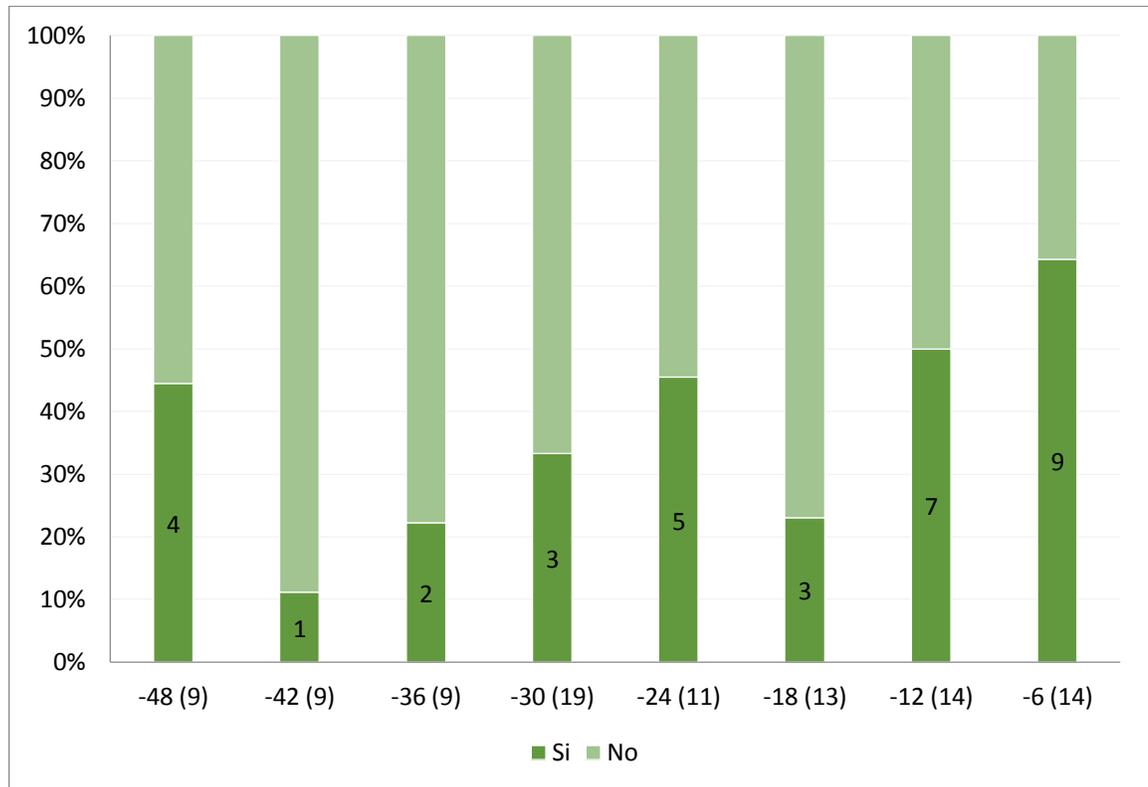
Tiempo	Mediana	Q1	Q3
<b>-48 (9)</b>	93.0	90.0	99.0
<b>-42 (9)</b>	96.0	93.0	99.0
<b>-36 (9)</b>	98.0	94.0	100.0
<b>-30 (12)</b>	98.0	90.0	99.0
<b>-24 (11)</b>	95.0	90.0	98.0
<b>-18 (13)</b>	94.0	93.0	97.0
<b>-12 (14)</b>	91.0	70.0	97.0
<b>-6 (14)</b>	87.0	60.0	94.0

Figura 21. Saturación O2 últimas 48 horas



Al analizar la proporción de pacientes que cursaron con desaturación en las últimas 48 horas de vida, se encontró la mayor parte de casos en las últimas 6 horas de vida: 9 pacientes de 14 con dato de saturación registrado en la historia clínica, como se muestra en la tabla 16 y figura 21-22.

Figura 22. Proporción de pacientes con desaturación en las últimas 48 horas de vida



### 4.2.3 Manejo de Líquidos de las Últimas 48 Horas

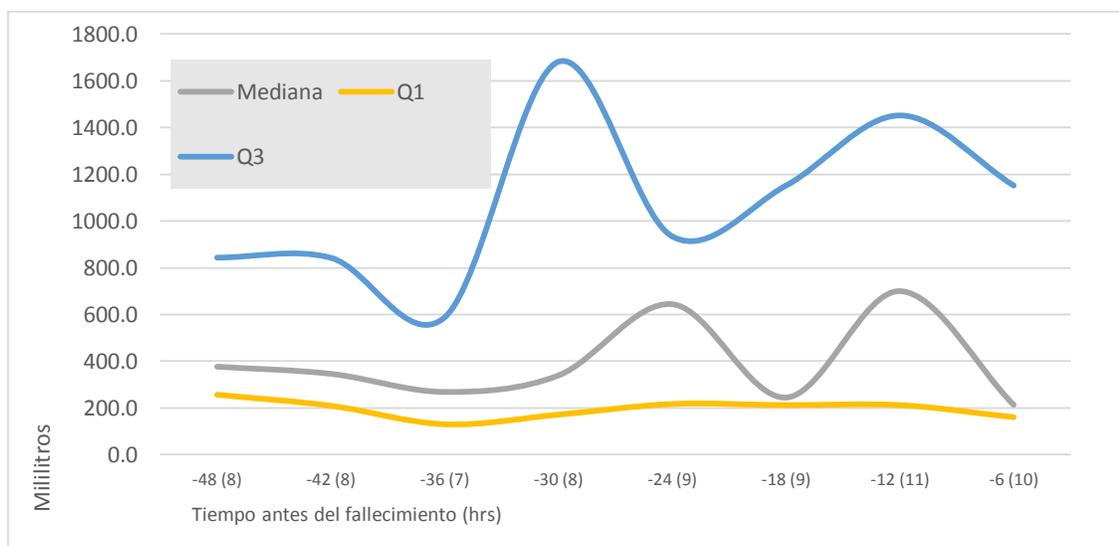
**4.2.3.1 Líquidos Ingresados en las Últimas 48 Horas.** En la tabla 17 se ilustran los volúmenes de líquidos infundidos en las últimas 48 horas en los pacientes. Se muestra en la figura 23, la mediana de volumen de cristaloides infundido con el primer y tercer cuartil en centímetros cúbicos.

## Representación del volumen de líquidos infundidos en las últimas 48 horas

Tabla 17. Volumen (ml) líquidos administrados

Tiempo	Mediana	Q1	Q3
-48 (8)	376.7	256.5	843.5
-42 (8)	346.0	209.3	842.5
-36 (7)	268.5	130.0	588.0
-30 (8)	339.3	171.3	1682.0
-24 (9)	644.0	216.8	934.0
-18 (9)	244.5	212.0	1152.0
-12 (11)	699.9	212.0	1452.0
-6 (10)	213.3	160.3	1152.0

Figura 23. Volumen (ml) líquidos administrados



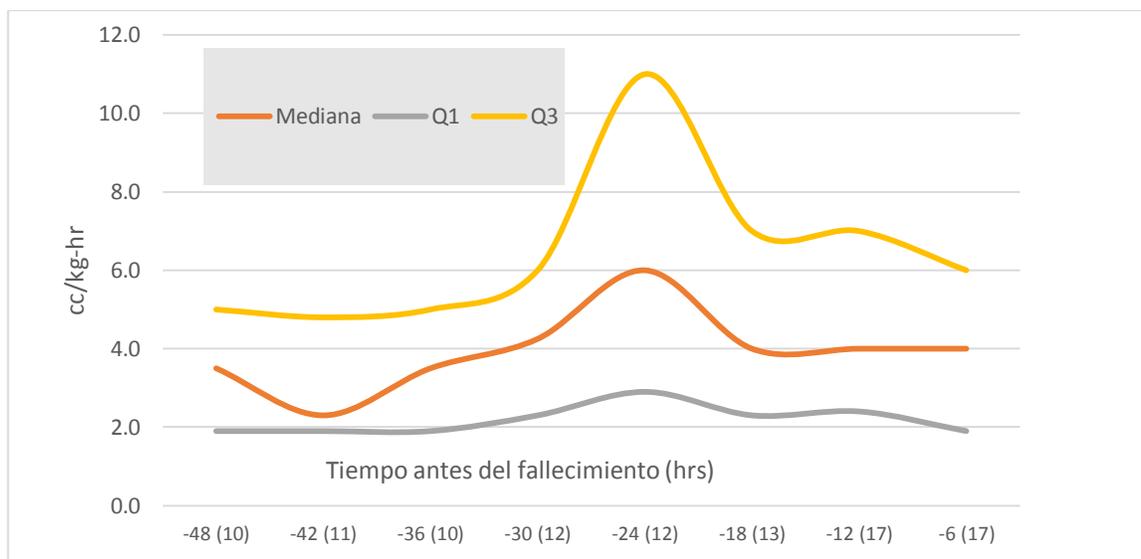
**4.2.3.1.1 Velocidad Goteo de Líquidos Endovenosos en las Últimas 48 Hrs.** Al analizar la velocidad de flujo de líquidos endovenosos (cc/kg/hora) en las últimas 48 horas, se registraron para intervalos de 6 horas, el número de pacientes

analizados en cada intervalo varía de acuerdo a la disponibilidad de datos obtenidos de los registros de enfermería. En la tabla 18 y figura 24 se muestran los flujos con valor de mediana y primer y tercer cuartil.

Tabla 18. Velocidad goteo LEV (cc/kg/hr)

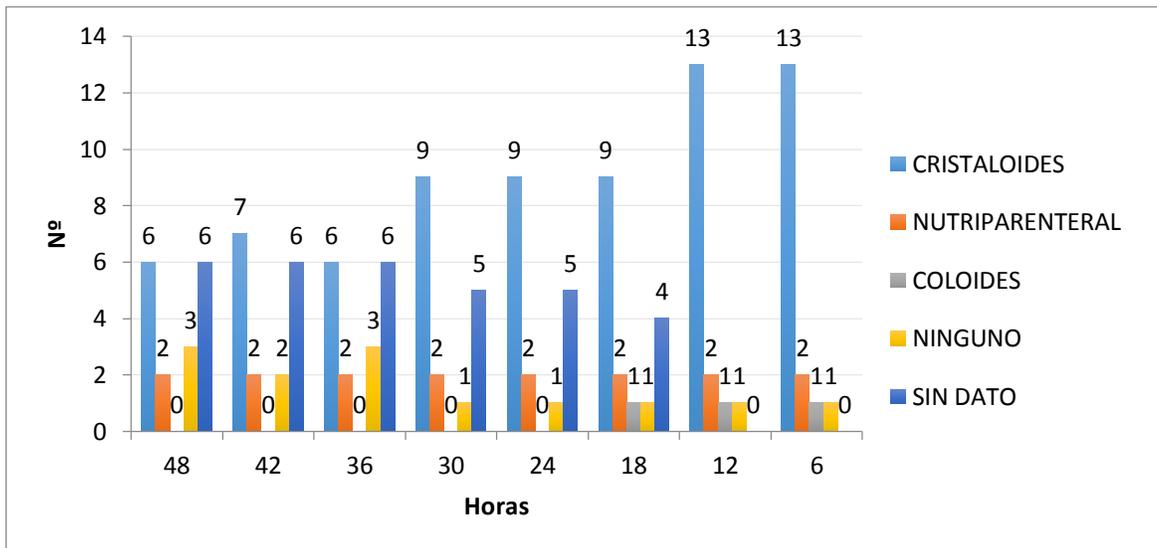
Tiempo	Mediana	Q1	Q3
<b>-48 (10)</b>	3.5	1.9	5.0
<b>-42 (11)</b>	2.3	1.9	4.8
<b>-36 (10)</b>	3.5	1.9	5.0
<b>-30 (12)</b>	4.3	2.3	6.0
<b>-24 (12)</b>	6.0	2.9	11.0
<b>-18 (13)</b>	4.0	2.3	7.0
<b>-12 (17)</b>	4.0	2.4	7.0
<b>-6 (17)</b>	4.0	1.9	6.0

Figura 24. Velocidad goteo LEV (cc/kg/hr)



**4.2.3.1.2 Tipo de Líquidos Infundidos.** Se analizó el tipo de líquidos suministrados en los diferentes segmentos de 6 horas de los últimos dos días de vida de los pacientes. En los 3 intervalos: últimas 48 -42 horas, 42 -36 horas y 36 -30 horas, sólo se obtuvo información para 11 pacientes. En el intervalo 30-24 horas y 24-18 horas se obtuvo para 12 pacientes, en las 18-12 horas se obtuvo para 13 pacientes, y de las 12 horas hasta la hora 0, se obtuvo para la totalidad de pacientes. Como muestra la figura 25, predominó en los diferentes períodos, el uso de cristaloides, seguido por el uso de nutrición parenteral; se encontró en un solo paciente uso de coloides en sus últimas 18 horas de vida. Una proporción de pacientes no recibieron líquidos especialmente en el intervalo de las últimas 48 -36 horas de vida.

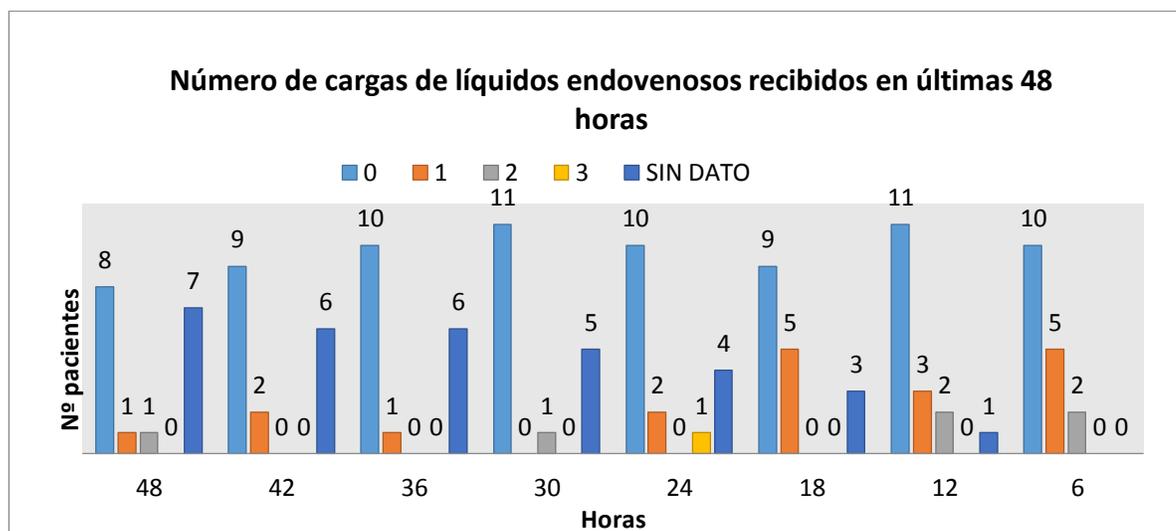
Figura 25. Tipo de líquidos infundidos en últimas 48 horas



**4.2.3.1.3 Uso de Cargas de Líquidos en las Últimas 48 Horas.** Respecto al uso de bolos de líquidos endovenosos en las últimas 48 horas, se encontró que la mayoría requirieron bolos de cristaloides: 13 pacientes (76.47%), sólo en 3 pacientes no hubo necesidad de cargas de líquidos (17.65%), en un paciente no

se pudo obtener datos precisos sobre la necesidad de cargas de líquidos en este lapso de tiempo especificado. Al analizar el número de cargas de líquidos administrados en los segmentos de 6 horas, la mayor proporción de pacientes no requirió de cargas de líquidos para las últimas 48 horas en general, se observó aumento en la necesidad de bolos de líquidos endovenosos a partir de las últimas 24 horas de vida, predominando la necesidad de no más de un bolo de líquidos por segmento de 6 horas, de manera interesante se encontró un paciente con requerimiento de 3 cargas de líquidos endovenosos en el segmento de las últimas 24 a 18 horas. Se muestra la relación de número de bolos por intervalos de tiempo de 6 horas en la figura 26.

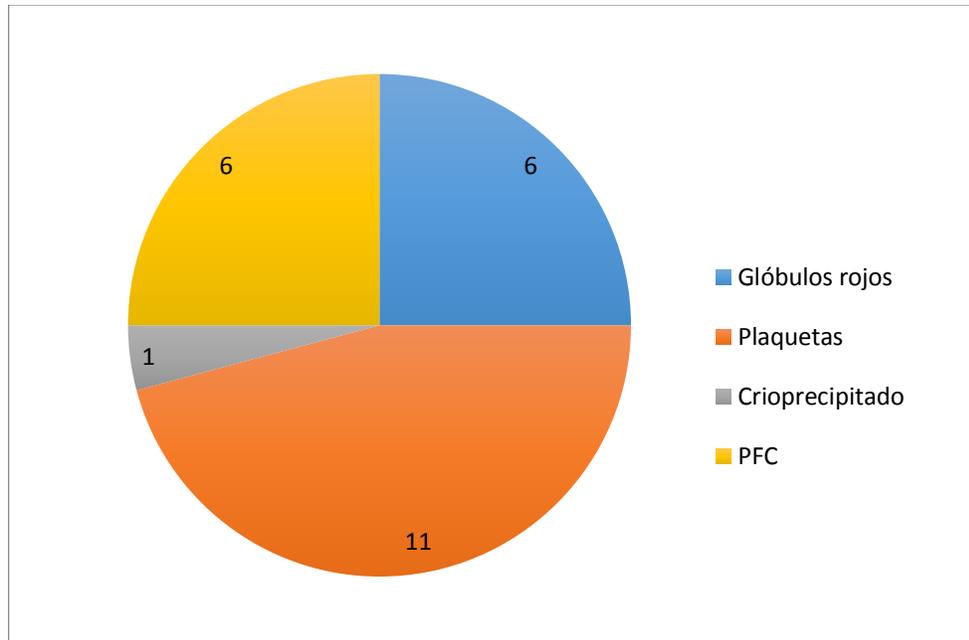
Figura 26. Uso de cargas de cristaloides



**4.2.3.1.4 Requerimiento de Hemoderivados en las Últimas 48 Horas.** Se analizó la necesidad de transfusión de glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado o crioprecipitado. Se encontró predominantemente que los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas en sus últimas 48 horas: 11 pacientes (64.70%), le sigue en orden de frecuencia la transfusión de glóbulos rojos y de plasma fresco congelado: 6 pacientes cada uno (35.29% para glóbulos rojos y

35.29% para plasma fresco congelado), solo un paciente recibió plasma fresco congelado (5.88%). Se muestra el número de pacientes transfundidos en la figura 27.

Figura 27. Tipo de hemoderivado transfundido en últimas 48 horas

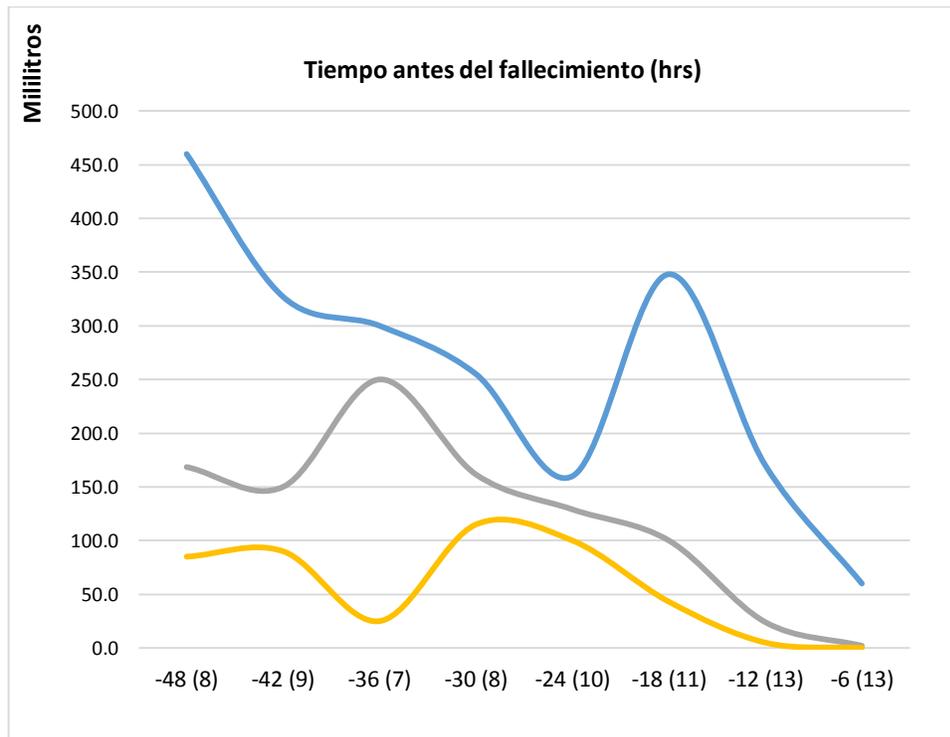


**4.2.3.2 Líquidos Eliminados en las Últimas 48 Horas.** Respecto al volumen de líquidos eliminados por vía urinaria, se muestra en la tabla 19 y en la figura 28 los volúmenes eliminados en los pacientes. El gasto urinario por kilo de peso para cada uno de los intervalos se presenta para el primer y tercer cuartil y la mediana (tabla 20 y figura 28)

Tabla 19. Líquidos eliminados por orina (ml)

Tiempo	Mediana	Q1	Q3
<b>-48 (8)</b>	168.5	85.0	460.0
<b>-42 (9)</b>	150.0	90.0	327.0
<b>-36 (7)</b>	250.0	25.0	300.0
<b>-30 (8)</b>	161.5	115.0	255.0
<b>-24 (10)</b>	129.0	100.0	160.0
<b>-18 (11)</b>	100.0	43.0	348.0
<b>-12 (13)</b>	24.0	5.0	170.0
<b>-6 (13)</b>	2.0	0.0	60.0

Figura 28. Líquidos eliminados por orina (ml)

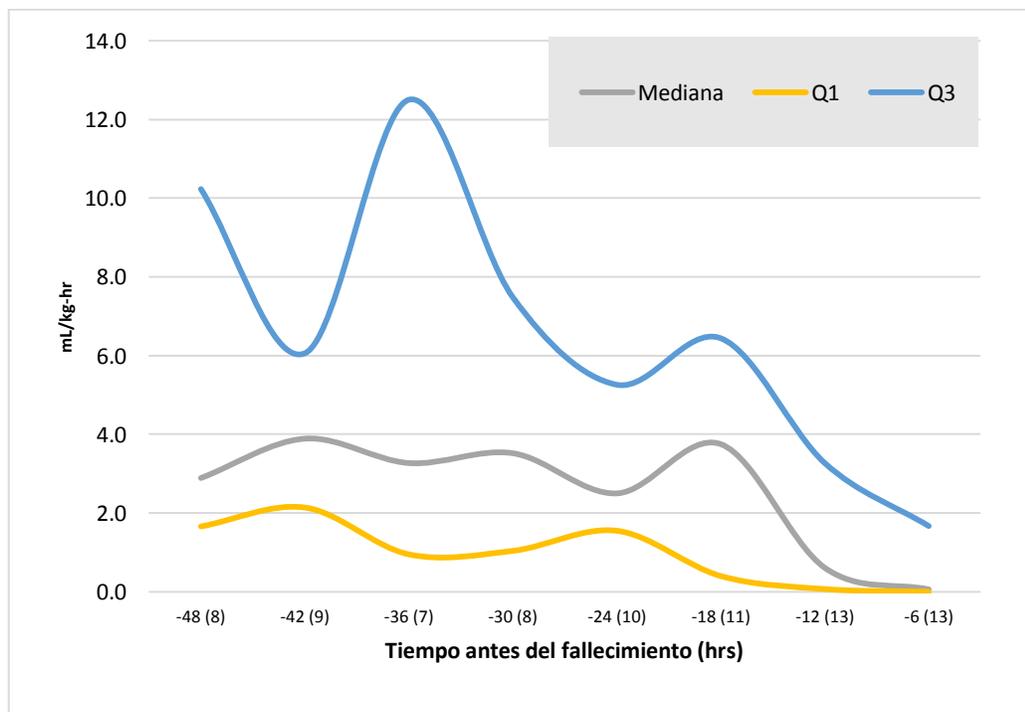


## Representación del gasto urinario en las últimas 48 horas

Tabla 20. Gasto urinario (cc/kg/hr)

Tiempo	Mediana	Q1	Q3
-48 (8)	2.9	1.7	10.2
-42 (9)	3.9	2.1	6.1
-36 (7)	3.3	1.0	12.5
-30 (8)	3.5	1.0	7.5
-24 (10)	2.5	1.6	5.3
-18 (11)	3.8	0.4	6.4
-12 (13)	0.6	0.1	3.3
-6 (13)	0.1	0.0	1.7

Figura 29. Gasto urinario (cc/kg/hr)



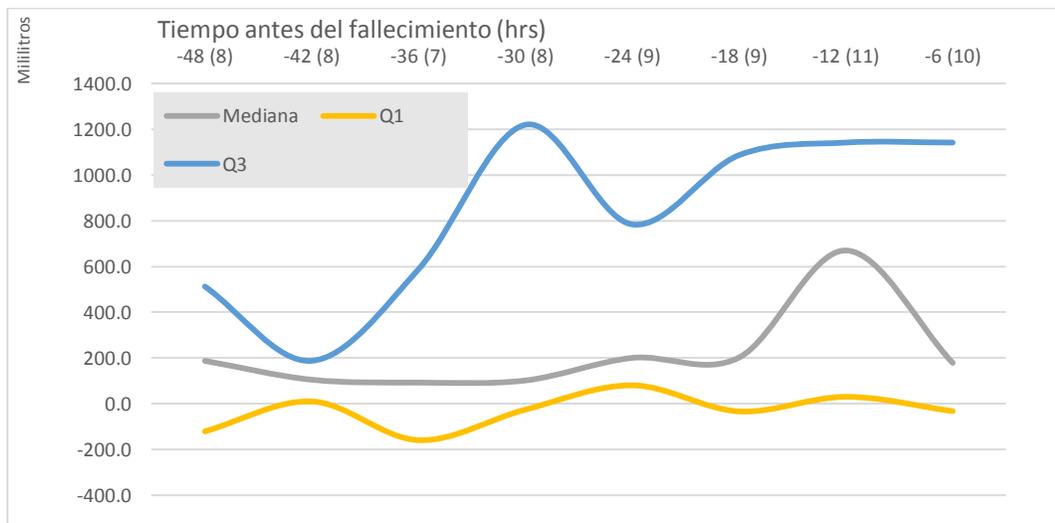
### 4.2.3.3 Balance de Líquidos en las Últimas 48 Horas

#### Balance de líquidos en intervalos de 6 horas en las últimas 48 horas

Tabla 21. Balance de líquidos (mililitros)

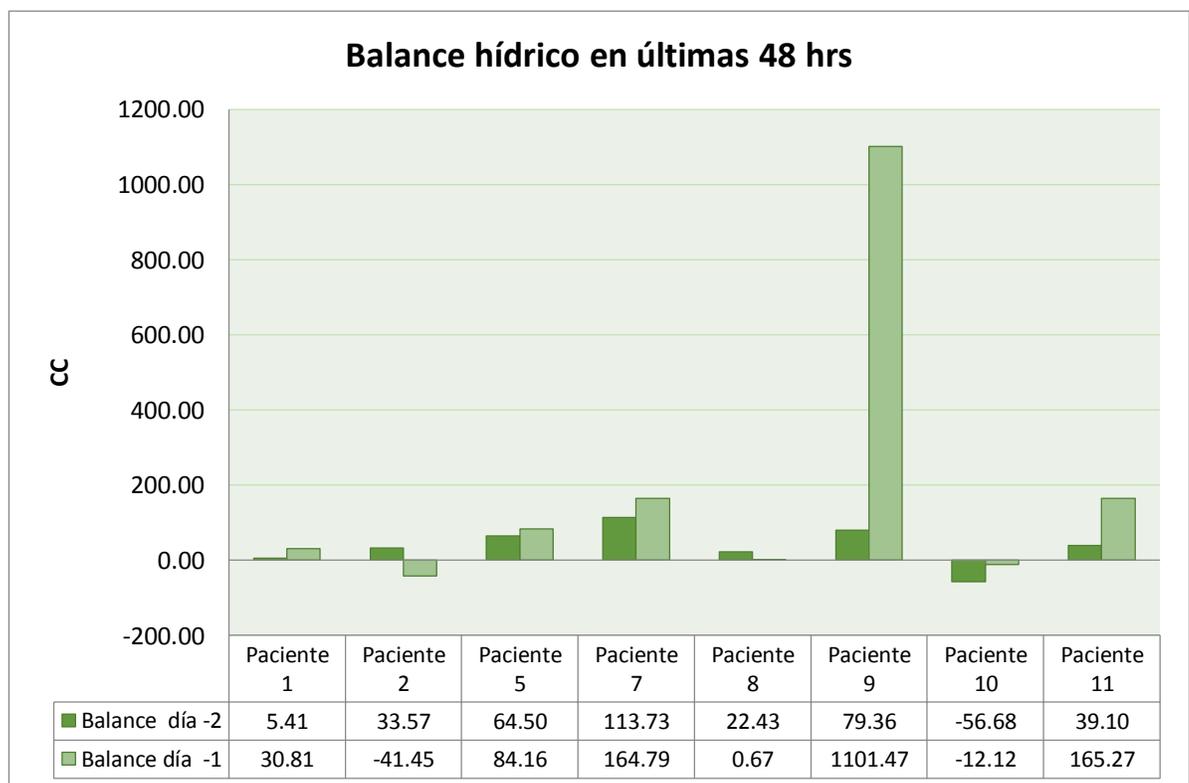
Tiempo	Mediana	Q1	Q3
-48 (8)	187.0	-121.5	512.2
-42 (8)	104.5	9.5	187.3
-36 (7)	92.0	-160.0	588.0
-30 (8)	101.3	-26.2	1220.0
-24 (9)	200.0	80.0	784.0
-18 (9)	201.5	-34.0	1087.0
-12 (11)	669.9	29.8	1142.0
-6 (10)	178.3	-33.0	1142.0

Figura 30. Balance de líquidos (mililitros) en últimas 48 horas



Respecto a la sobrecarga hídrica diaria, se obtuvo información de balances de ingreso y egresos de líquidos en el día -2 para 8 pacientes, en el día -1 para 12 pacientes. En el día -2, 7 pacientes tuvieron balances positivos, con sobrecarga mínima de líquidos, para el día -1, de los 12 pacientes, 3 pacientes no tuvieron sobrecarga, los 9 restantes tuvieron en 8 casos sobrecargas menores de 10% y un paciente sobrecarga de 27.50%. Se muestra en la figura 30 y en la tabla 21 los balances hídricos en mililitros, y en la figura 31, los datos del balance hídrico solo para 8 pacientes para los dos días (datos completos). En la tabla 22 y la figura 32 se muestra la sobrecarga hídrica por kilo de peso.

Figura 31. Balance hídrico diario en los dos últimos días por paciente

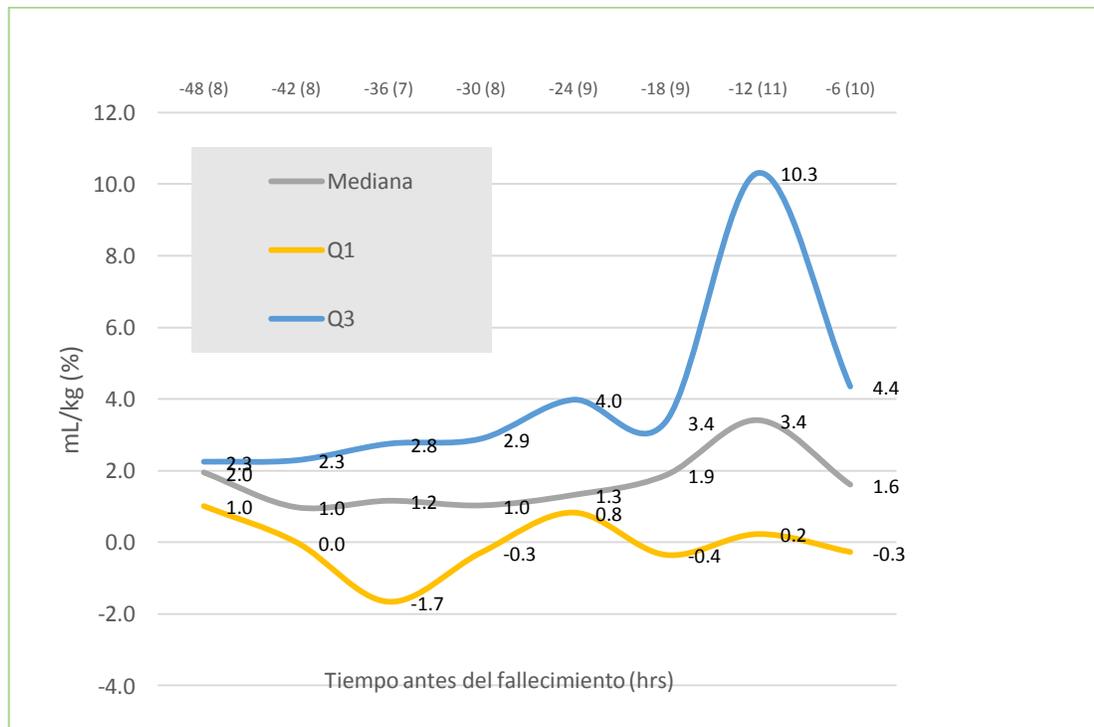


## Sobrecarga de líquidos por kilo de peso corporal expresado en porcentaje

Tabla 22. % Sobrecarga hídrica por Kg peso

Tiempo	Mediana	Q1	Q3
<b>-48 (8)</b>	2.0	1.0	2.3
<b>-42 (8)</b>	1.0	0.0	2.3
<b>-36 (7)</b>	1.2	-1.7	2.8
<b>-30 (8)</b>	1.0	-0.3	2.9
<b>-24 (9)</b>	1.3	0.8	4.0
<b>-18 (9)</b>	1.9	-0.4	3.4
<b>-12 (11)</b>	3.4	0.2	10.3
<b>-6 (10)</b>	1.6	-0.3	4.4

Figura 32. % Sobrecarga hídrica por Kg peso



**4.2.4 Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda y Sobrecarga Hídrica.** De los 17 pacientes estudiados, en sus últimas 48 horas de vida, se recopiló datos completos de parámetros ventilatorios clínicos y bioquímicos en el día -2 sólo en 10, y para el día -1 para la totalidad de pacientes (17 pacientes). En el día -2, 2 de 10 pacientes y en el día -1, 16 de los 17 tuvieron dificultad respiratoria según definición.

**4.2.4.1 Día -2.** Al analizar la relación entre dificultad respiratoria y sobrecarga hídrica, se tomaron solo 9 de los 10 pacientes por carecer de datos de balance de líquidos en uno de ellos, encontrándose sobrecarga de líquidos en 4 de los 9 pacientes con dificultad respiratoria en el día -2 (tabla 23).

Tabla 23. Sobrecarga hídrica vs Dificultad respiratoria en día -2

Dificultad respiratoria	Sobrecarga hídrica		
	SI	NO	Total
SI	4	3	7
NO	2	0	2
Total	6	3	9

**4.2.4.2 Día -1.** En el día -1 se encontró 16 pacientes con dificultad respiratoria, pero se analizaron sólo 15 casos, ya que un paciente carecía de datos completos de balance de líquidos para hacer la comparación. Se encontró sobrecarga de líquidos en 6 pacientes de los 15 con dificultad respiratoria (tabla 24).

Tabla 24. Sobrecarga hídrica vs Dificultad respiratoria en día -1

Dificultad respiratoria	Sobrecarga hídrica		
	SI	NO	Total
<b>SI</b>	6	9	15
<b>NO</b>	1	0	1
<b>Total</b>	7	9	16

Entre los 9 pacientes con dificultad respiratoria sin sobrecarga hídrica, sólo se encontró 2 pacientes que cumplían criterios de SDRA según la definición utilizada, uno de ellos con soporte ventilatorio invasivo, y el otro con suministro de oxígeno por sistema ventury. Y se encontró en este grupo también 3 pacientes con diagnóstico histopatológico o clínico radiológico de neumonía, sin embargo ninguno de los 3 estuvo entre el grupo de pacientes con SDRA.

Al analizar la presencia de neumonía según criterio radiológico o patológico, se encontró diagnóstico de neumonía en 7 pacientes de los 17: por rayos x en 4 pacientes y diagnóstico histopatológico en 3 pacientes, de estos últimos, dos pacientes no tenían radiología compatible, en el otro paciente si se había confirmado también por radiología el diagnóstico de neumonía.

Derrame pleural: la distribución de derrame pleural derecho o izquierdo documentado por radiología (ecografía torácica o radiografía de tórax) fue similar entre los pacientes con sobrecarga hídrica o sin ella (tabla 25). Finalmente se muestra en la figura 33 la relación de pacientes con dificultad respiratoria y su relación con la sobrecarga de líquidos.

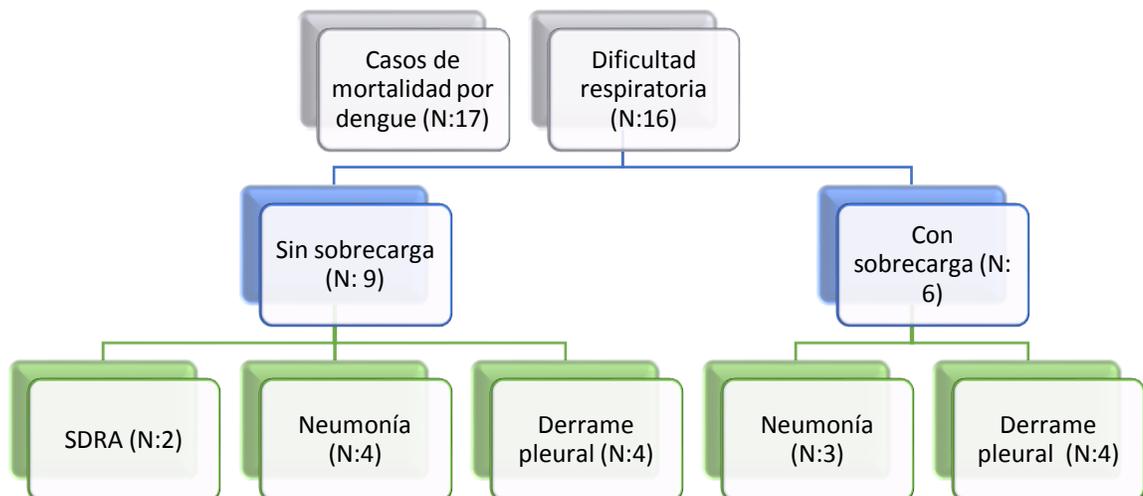
Adicionalmente, respecto a los hallazgos respiratorios, se confirmó por histopatología hemorragia pulmonar en 2 pacientes y edema pulmonar en 6,

dichos hallazgos no se incluyeron en el análisis, ya que se salen del objetivo inicial de este estudio.

Tabla 25. Sobrecarga hídrica vs Derrame pleural en últimas 48 horas

Derrame pleural	Sobrecarga hídrica		
	SI	NO	Total
SI	4	4	8
NO	4	4	8
Total	8	8	16

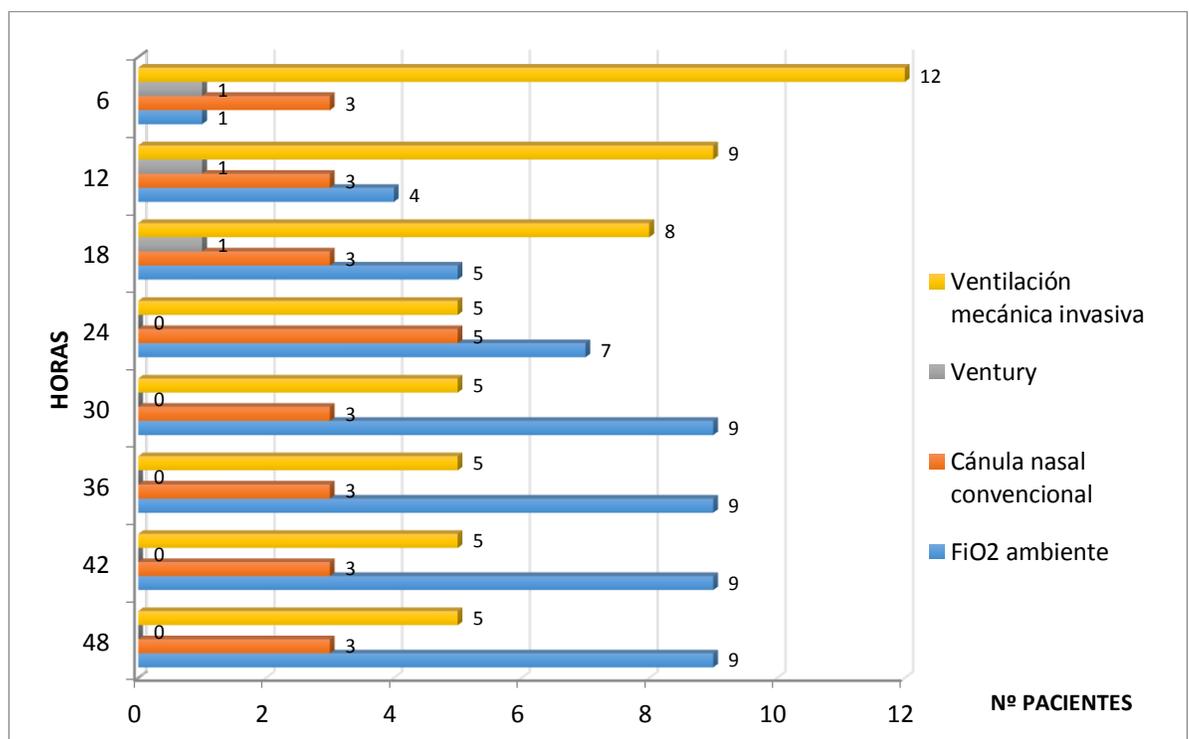
Figura 33. Relación de pacientes con dificultad respiratoria y sobrecarga hídrica



**4.2.5 Método de Ventilación en Últimas 48 Horas.** Se observó que más de la mitad de los pacientes no requerían soporte ventilatorio en el primer intervalo de 48 a 30 horas previo a la muerte (9 pacientes, 52.94%), sin embargo, en la medida que los pacientes se acercan al momento de la muerte, se observa aumento en la necesidad de soporte ventilatorio, siendo necesario para las últimas 6 horas de

vida en 12 pacientes (70.58%) el soporte con ventilación mecánica, el 17.64% de los pacientes requirieron cánula nasal convencional y en el 5.88 % el soporte fue a través de sistema ventury. Solo un paciente (5.88%) no requirió ningún tipo de soporte ventilatorio en las últimas 6 horas de vida. Se representa en la figura 34 el comportamiento de la ventilación en las últimas 48 horas de vida.

Figura 34. Tipo de ventilación en las últimas 48 horas



**4.2.6 Soporte Inotrópico.** Respecto a la necesidad de soporte con medicamentos inotrópicos, 16 pacientes (94.11%) pacientes requirieron algún tipo de inotrópico. Entre los inotrópicos más usados en esta cohorte, se listan: Adrenalina en 6 pacientes (35.29%), Dopamina en 5 pacientes (29.41% ) y Norepinefrina en 4 pacientes (23.53%), otros inotrópicos usados en menor proporción fueron: Milrinone, Atropina y Dobutamina.

**4.2.7 Uso de Antibióticos Durante Últimas 48 Horas.** Se documentó uso de antibióticos en las últimas 48 horas en 11 pacientes (64.71%), en los 6 restantes (35.29%) no se usaron antibióticos. Entre los antibióticos usados, se encontraron: Vancomicina en 4 pacientes (23.53%), Meropenem en 4 pacientes (23.53%), Ceftriaxona en 2 pacientes, (11.76%), Piperacilina tazobactam en 2 pacientes (11.76%). Otros antibióticos usados en menor proporción fueron: Oxacilna, Trimetoprim sulfametoxazol, Amikacina, Metronidazol, Clindamicina, Cefalexina, Amoxicilina, Ampicilina sulbactam. Se apreció también uso de antimicóticos como Anfotericina, Voriconazol, Fluconazol en tres pacientes diferentes.

**4.2.8 Uso de Corticoides en las Últimas 48 Horas.** De los 17 pacientes, sólo se reportó uso de corticoides en 7 pacientes (41.17%)

### **4.3 DATOS RADIOLÓGICOS DÍA -2 Y DÍA -1**

Se realizó radiografía de tórax en el día -2 a 9 pacientes (52.94%), a 5 no se le realizó (29.41%), y no hay dato de 3 pacientes (17.65%). En el día -1 se realizó a 12 pacientes (70.59%), a 4 no se le realizó (23.53%) y no hay dato en un paciente (5.88%). Respecto a ecografía (de tórax o abdomen), se realizó en el día -2 a 5 pacientes (29.41%), no se realizó a 9 pacientes (52.94%) y no hay dato en 3 pacientes (17.65%). en el día -1, se realizó a 4 pacientes (23.53%) y no se realizó a 13 pacientes (76.47%). Los hallazgos más frecuentes fueron los derrames pleurales, infiltrados intersticiales, consolidación y cardiomegalia. Ver tabla 26.

Tabla 26. Hallazgos imagenológicos en los pacientes en el día -2 y día -1

Hallazgo Radiológico	Día -2		Día -1	
	Nº	%	Nº	%
Derrame pleural derecho	2	11.76	6	35.29
Derrame pleural izquierdo	1	5.88	2	11.76
Cardiomegalia	2	11.76	1	5.88
Consolidación	2	11.76	2	11.76
Atelectasia pulmonar derecho	0	0	1	5.88
Atelectasia pulmonar izquierda	1	5.88	1	5.88
Neumotórax	0	0	0	0
Enfisema	0	0	1	5.88
Opacidad pulmonar	1	5.88	3	17.65
Infiltrados alveolares	2	11.76	2	11.76
Infiltrados intersticiales	3	17.65	1	5.88
Broncograma aéreo	0	0	2	11.76
Engrosamiento pleural	0	0	0	0
Acentuación vascularización pulmonar	1	5.88	0	0
Otros	0	0	1	5.88
<b>Ecografía abdominal</b>				
Ascitis	2	11.76	3	17.65
Derrame pleural derecho	4	23.53	3	17.65
Derrame pleural izquierdo	3	17.65	2	11.76
Edema de la vesicular	2	11.76	2	11.76
Hepatomegalia	1	5.88	2	11.76
Esplenomegalia	1	5.88	0	0
Conglomerado ganglionar	1	5.88	0	0
Esteatosis hepática	1	5.88	0	0
Fibrosis hepática	1	5.88	0	0
Disminución de flujo venas renales	0	0	1	5.88

Hallazgo Radiológico	Día -2		Día -1	
	Nº	%	Nº	%
Edema riñón	0	0	1	5.88
Aumento tamaño renal	0	0	1	5.88
Enfermedad renal multiquística	1	5.88	1	5.88
Alteración diferenciación corticomedular	0	0	1	5.88
<b>Ecografía tórax /ecocardiograma</b>				
Derrame pericárdico	0	0	2	11.76
Hipertrofia ventrículo izquierdo	1	5.88	0	0
Insuficiencia valvular	1	5.88	0	0

#### 4.4 EVALUACIÓN DE LABORATORIO

**4.4.1 Hemograma.** Se evaluaron los resultados de hemograma para 12 pacientes en el día -2 y para 13 pacientes en el día -1. Para el día -2 el promedio de hemoglobina más baja fue de 11.9 g/dl y para el día -1 fue de 10 g/dl. Respecto a los valores de hematocrito, para el día -2 el valor promedio más alto fue de 37.25% y para el día -1, fue de 35.53%. Al analizar la presencia de hemoconcentración entre los pacientes que contaban con hemograma para los dos días no se encontró ningún paciente con hemoconcentración (tabla 27). En el día -2: 3 de 12 pacientes presentaron anemia (25%) y para el día -1, 8 pacientes de 13 (61.53%) (Tabla 28)

**4.4.1.1 Leucocitos.** Al analizar la serie blanca del hemograma, 4 pacientes de 12 en el día -2 y 8 de 13 en día -1 tuvieron leucocitosis según definición. El valor promedio de leucocitos más elevados para el día -2 fue 8245 y para el día -1 fue 18084 (tabla 29). Se muestra también la clasificación de los pacientes según presencia de leucopenia o leucocitosis (Tabla 30)

Tabla 27. Descripción de hallazgos en serie roja del hemograma

Pacientes	Hemoglobina		Hematocrito	
	Más baja día -2	Más baja día -1	Más alto día -2	Más alto día -1
1	7.5	-	22.7	-
2	12	-	33.7	-
3	-	2.5	-	20.7
4	-	10.5	-	30.1
5	7.7	6.9	22	24.2
6	15	4.7	47.7	45.4
7	13.7	15.1	44.2	44.2
8	10.1	10.4	33.7	30.1
9	-	-	-	-
10	10.5	-	32	-
11	12.1	8.9	35	27.5
12	-	13.1	-	39
13	14	18.7	48.6	49.8
14	-	6.6	-	-
15	10.8	4.4	32.6	19.2
16	14	16.6	45.8	49.2
17	16.3	11.7	49	47

Tabla 28. Clasificación de los pacientes según valor de hemoglobina

Valor Hemoglobina	Día -2	Día -1
<b>Normal</b>	4 (33.33%)	1 (7.69%)
<b>Bajo</b>	3 (25%)	8 (61.53%)
<b>Alto</b>	5 (41.66%)	4 (30.76%)
<b>Total</b>	12 (100%)	13 (100%)

Tabla 29. Descripción de hallazgos en serie blanca del hemograma

Recuento leucocitario (mm <sup>3</sup> )				
Paciente	Más bajo día -2	Más bajo día-1	Más alto día -2	Más alto día -1
1	6200	-	6200	-
2	12600	-	12600	-
3	-	13800	-	17981
4	-	8100	-	8100
5	70	170	120	330
6	3090	13810	12200	20730
7	3680	11210	3910	39080
8	11900	17600	12700	17600
9	-	-	-	-
10	9500	-	9500	-
11	4300	1800	4300	1800
12	-	22610	-	22610
13	2900	10400	4390	10400
14	-	33300	-	33300
15	7040	8650	7410	9840
16	8300	39730	17420	39730
17	8200	10300	8200	13600

Tabla 30. Resumen comportamiento de recuento de leucocitos en las últimas 4 horas

Leucocitos	Día -2	Día -1
<5000	5 (41.66%)	2 (15.38%)
5000-10000	4 (33.33%)	2 (15.38%)
>10000	3 (25%)	9 (69.23%)
<b>Total</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>13 (100%)</b>

En el análisis del diferencial del hemograma, se encontró neutrofilia en el día -2 en 2 pacientes de 12 y en 7 pacientes de 13. Respecto a la presencia de neutropenia, se encontró neutropenia en los 2 mismos pacientes para el día -2 y el día -1. El valor de neutropenia más bajo para el día -2 fue de 5 neutrófilos absolutos y la neutrofilia más elevada fue de 12890 neutrófilos absolutos, para el día -1 la neutropenia más marcada fue de 30 neutrófilos absolutos (mismo paciente neutropénico profundo del día -2) y la neutrofilia mayor fue de 26307 neutrófilos absolutos. Respecto a la presencia de linfocitosis, para el día -2 no se encontró ningún pacientes con linfocitosis absoluta, pero si 3 pacientes con linfopenia según valor de referencia para la edad. En el día -1, 4 pacientes se presentaron con linfopenia y 3 con linfocitosis absoluta. El valor más bajo de linfocitos para el día -2 fue de 882 linfocitos, el valor más alto fue de 8636, en el día -1 el valor más bajo de linfocitos fue de 120 y el más elevado fue de 13508 linfocitos totales. Sólo se reportó linfocitos atípicos en un pacientes en el día -2 y en 3 pacientes en el día -1. Se muestra en las figuras 35 y 36 la proporción de pacientes con neutropenia – neutrofilia y linfopenia- linfocitosis para los dos días analizados.

Figura 35. Clasificación por recuento neutrófilos

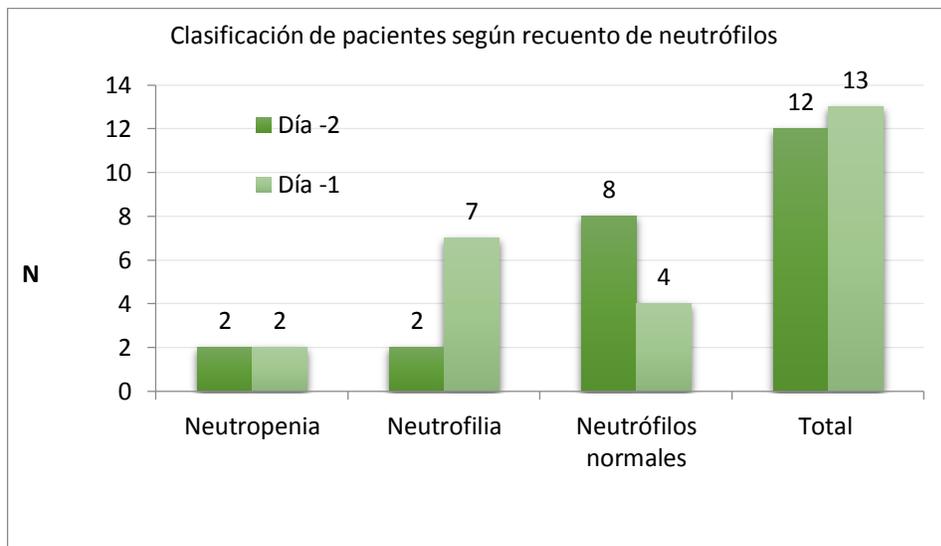
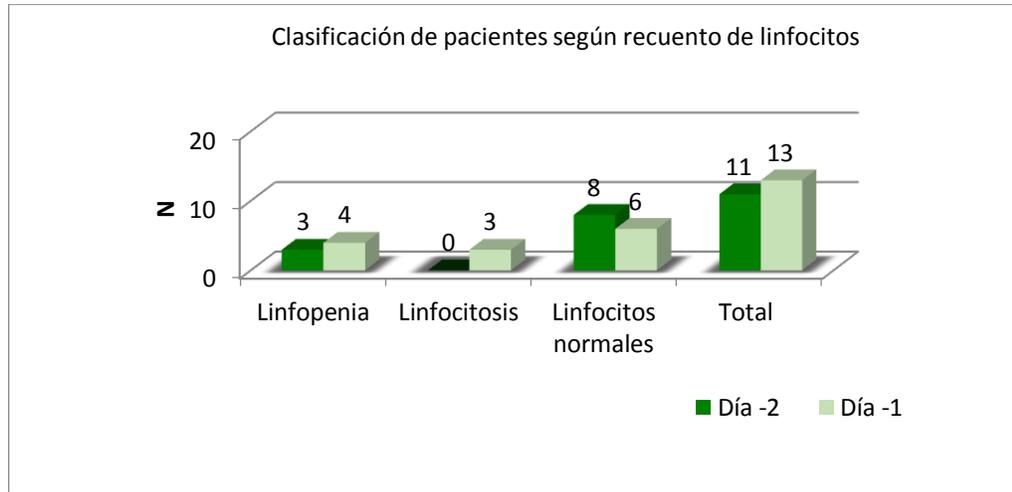


Figura 36. Clasificación por recuento linfocitos



4.4.1.2 PLAQUETAS. En el día -2 el promedio de recuento plaquetario más bajo fue de 77183 plaquetas. En el día -1, fue de 72776 plaquetas. En el día -2 ningún paciente presentó trombocitopenia severa, sin embargo hay que tener en cuenta que una proporción de pacientes había sido transfundido. En el día -1 hubo dos pacientes con trombocitopenia severa, en un caso con 6000 plaquetas, en el otro con 7000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Se ilustra en la tabla 31 los recuentos plaquetarios encontrados para los 17 pacientes en los dos días analizados. En la tabla 32, se presenta la distribución de pacientes según grado de trombocitopenia.

Tabla 31. Valores de plaquetas para día -2 y día -1

Recuento plaquetario x $\text{mm}^3$		
Paciente	Más bajo día -2	Más bajo día -1
1	50000	-
2	217000	-
3	-	49000
4	-	15700
5	17000	7000

Recuento plaquetario x mm <sup>3</sup>		
Paciente	Más bajo día -2	Más bajo día -1
6	7000	13000
7	8000	16000
8	141000	433000
9	-	-
10	219000	-
11	155000	26000
12	-	255000
13	15000	22100
14	-	68000
15	64000	6000
16	20000	19000
17	13200	16300

Tabla 32. Distribución según severidad de la trombocitopenia

Recuento plaquetario	Día -2	Día -1
<b>20000 ó menor</b>	<b>6 (50%)</b>	<b>7 (53.84%)</b>
20001-50000	1 (8.3%)	3 (23.07%)
50001-100000	1 (8.3%)	1 (7.69%)
Mayor 100000	4 (33.33%)	2 (15.38%)
<b>Total</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>13 (100%)</b>

#### 4.4.2 Balance Electrolítico

**4.4.2.1 Sodio y Potasio.** Respecto al análisis de electrolitos en sangre, para el día -2 se encontró: 2 pacientes con hiponatremia, dos pacientes con hipokalemia, un solo paciente con hipernatremia y ningún paciente con hiperkalemia.

En el día -1 predominó la hiponatremia con 7 pacientes de 14 evaluados, le siguió la hiperkalemia con 6 pacientes, luego hipokalemia en 2 pacientes, no hubo pacientes con hipernatremia para este día. Se muestra en las figuras 34 y 35 la distribución de pacientes según la alteración del sodio y potasio sérico.

Figura 37. Trastornos del sodio en la población

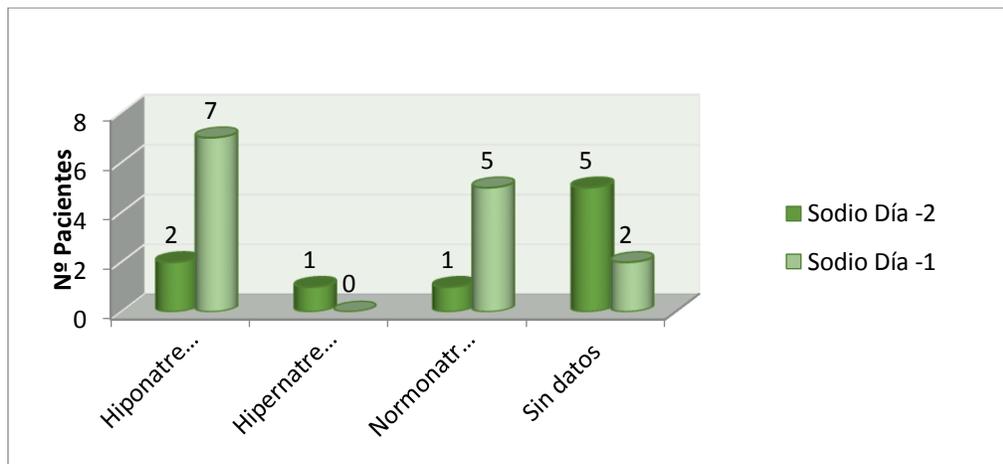
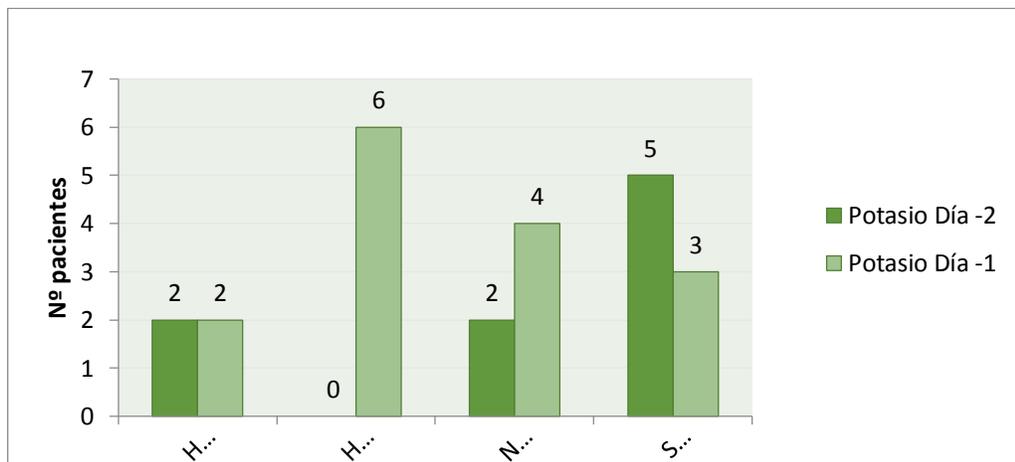


Figura 38. Trastornos del potasio en la población



**4.4.3 Función Renal.** De los 17 pacientes analizados, se contó con datos de creatinina en 6 pacientes para el día -2 y en 11 pacientes para el día -1, se aclara que el paciente con antecedente de enfermedad renal crónica no tenía resultado de creatinina disponible para los dos días analizados. Se encontró en el día -2 un paciente con elevación de creatinina sérica por arriba del límite de normalidad para la edad y en 4 pacientes en el día -1 como lo muestra la tabla 33.

Tabla 33. Valores de creatinina sérica para los dos últimos día de vida

Creatinina sérica		
Pacientes	Día -2	Día -1
1	0.2	-
2	-	-
3	-	1.17
4	-	-
5	0.84	3.39
6	0.15	0.33
7	-	1.5
8	0.29	-
9	-	-
10	0.21	-
11	-	0.3
12	-	1.91
13	1.1	0.78
14	-	0.76
15	-	0.38
16	-	0.48
17	-	0.5

**4.4.4 Función Hepática.** Los datos de transaminasas para el día -2, se encontraron para 6 pacientes y en el día -1 para 10 pacientes. En el día -2, 5

pacientes tuvieron elevación anormal de ASAT y ALAT, siendo en 3 casos la elevación mayor de 1000 U/l para los niveles de ASAT y en un solo caso para ALAT. No hubo para el día -2 pacientes con prolongación de tiempos de coagulación, sin embargo este dato esta medición sólo se realizó en dos pacientes.

Para el día -1, 10 pacientes tuvieron elevación anormal de ASAT y ALAT, se encontraron valores de ASAT por arriba de 1000U/l en 6 pacientes y de ALAT en 3 pacientes. Los datos de tiempos de coagulación se midieron en 13 pacientes para el día -1, de éstos, 12 pacientes tuvieron prolongación del TP y 9 pacientes tuvieron prolongación del TPT.

Se menciona que a ningún paciente se le realizó medición de fosfatasa alcalina y sólo a dos pacientes se le realizó medición de bilirrubinas, siendo anormal el resultado en un solo paciente, con predominio de bilirrubina directa. Se muestran en la tabla 34 los resultados de pruebas de función hepática para los dos días. La distribución de pacientes según el grado de afectación de las pruebas de función hepática, se muestran en la tabla 35.

Tabla 34. Pruebas de función hepática en los pacientes para los dos días

Paciente	Pruebas función hepática día -2				Pruebas función hepática día -1			
	ASAT (U/l)	ALAT (U/l)	TP AUMENTADO	TPT AUMENTADO	ASAT (U/l)	ALAT (U/l)	TP AUMENTADO	TPT AUMENTADO
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	<b>1851</b>	<b>795</b>	SI	NO
4	-	-	-	-	<b>435</b>	<b>116</b>	SI	SI
5	-	-	NO	NO	<b>5960</b>	<b>1580</b>	SI	SI
6	<b>1056</b>	<b>343</b>	NO	NO	<b>1545</b>	<b>479</b>	SI	SI
7	<b>1141</b>	<b>411</b>	-	-	<b>2953</b>	<b>1062</b>	SI	SI
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	33	19	-	-	-	-	NO	NO
11	-	-	-	-	-	-	SI	SI
12	-	-	-	-	<b>90</b>	<b>68</b>	SI	NO
13	<b>118.7</b>	<b>52.3</b>	-	-	<b>110.9</b>	<b>40.9</b>	SI	SI
14	-	-	-	-	<b>4103</b>	<b>2460</b>	SI	SI
15	<b>90</b>	<b>37</b>	-	-	<b>183</b>	<b>47</b>	SI	SI
16	<b>1896</b>	<b>1051</b>	-	-	-	-	SI	NO
17	-	-	-	-	<b>429</b>	<b>128</b>	SI	SI

Tabla 35. Distribución de pacientes según grado de alteración hepática

<b>Función hepática</b>	<b>Día -2</b>	<b>%</b>	<b>Día -1</b>	<b>%</b>
<b>ASAT &gt; 1000 U/l</b>	3 (6)	50	5 (10)	50
<b>ALAT &gt; 1000 U/l</b>	1 (6)	16.66	3 (10)	33.33
<b>ASAT 41 -999</b>	2(6)	33.33	5 (6)	83.33
<b>ALAT 31-999</b>	4 (6)	66.66	7 (10)	80
<b>ASAT &lt;40</b>	1 (6)	16.66	0 (10)	0
<b>ALAT &lt;30</b>	1 (6)	16.66	0 (10)	0
<b>TP prolongado</b>	0 (2)	0	12 (13)	92.30
<b>TPT prolongado</b>	0 (2)	0	9 (13)	69.23

**4.4.5 Gasometría.** Para el día -2 se obtuvieron datos para 6 pacientes, para el día -1 para 14 pacientes. En el día -2, los 6 pacientes tuvieron pH en rango de acidosis, de los cuales 3 eran de tipo metabólico y las 3 restantes eran de tipo respiratorio; en el día -1, 13 pacientes tuvieron pH en rango de acidosis (85.71%), de los cuales 9 eran de tipo metabólico no compensada, un paciente con acidosis metabólica compensada, dos eran acidosis de tipo respiratorio no compensada y el otro caso fue una acidosis respiratoria no compensada, un solo paciente se encontró con pH normal.

Se muestra en la figura 39 los valores de pH sanguíneo para el día -2 y el día -1 y la variación que tuvo el pH sanguíneo para los dos días analizados. Y en la figura 40 la relación de pacientes con acidosis y alcalosis.

Respecto a los valores de lactato sérico por gases, sólo se encontró disponible esta medición en 2 pacientes en el día -2 y en 6 pacientes para el día -1. Para el día -2 un solo paciente tuvo hiperlactatemia ( 11.1 mmol/L). Para el día -1, la totalidad de pacientes evaluados tuvo hiperlactatemia (6 pacientes), en este grupo del día -2 el único paciente que había tenido lactato normal en el día -2, tuvo

hiperlactatemia en el día -2 (ascenso de lactato sérico de 1.2 mmol/L a 2.2 mmol/L). Se muestran resultados completos en la figura 41.

Figura 39. Cambios en el pH sanguíneo en los últimos dos días

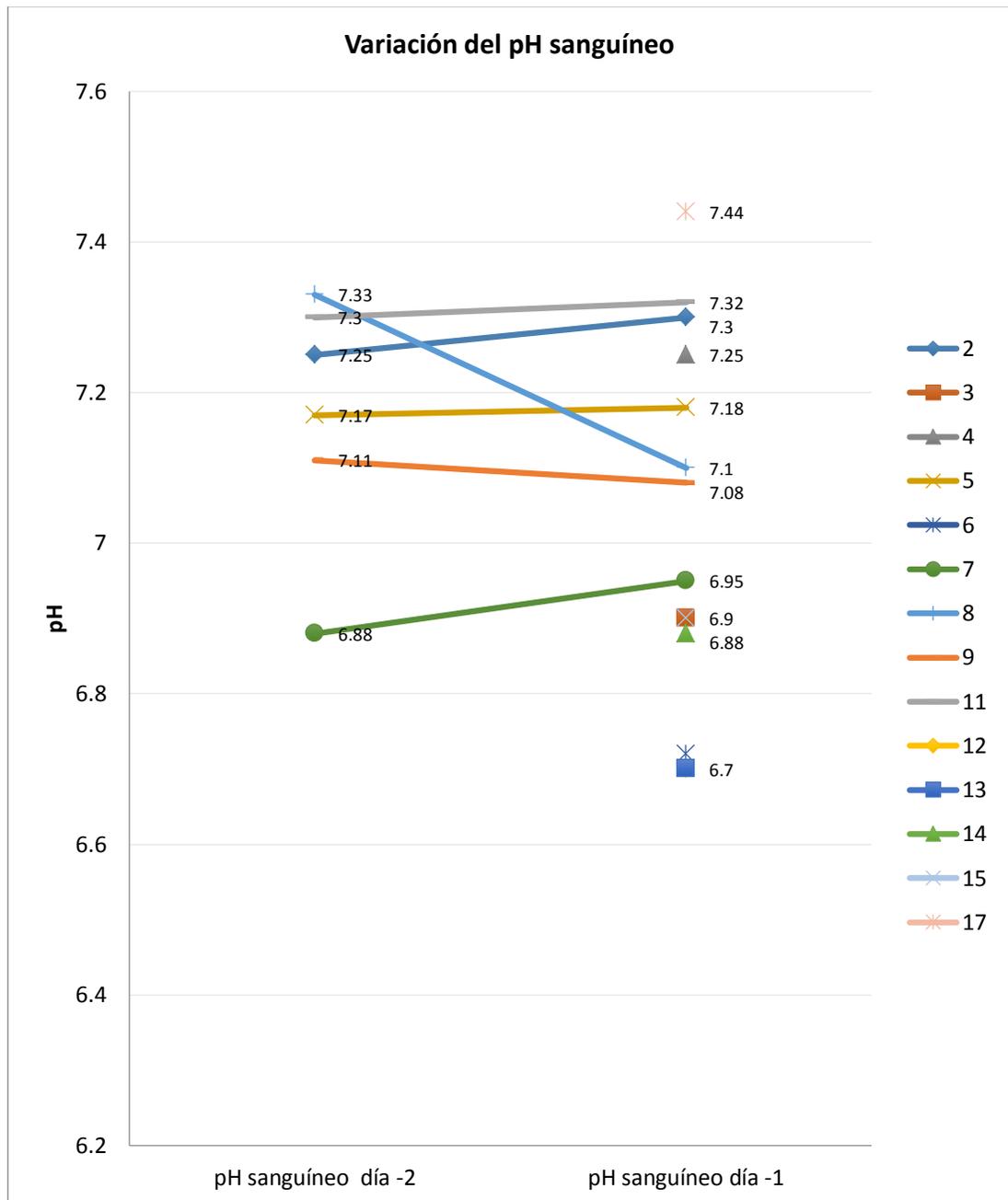


Figura 40. Distribución de pacientes según trastorno ácido base

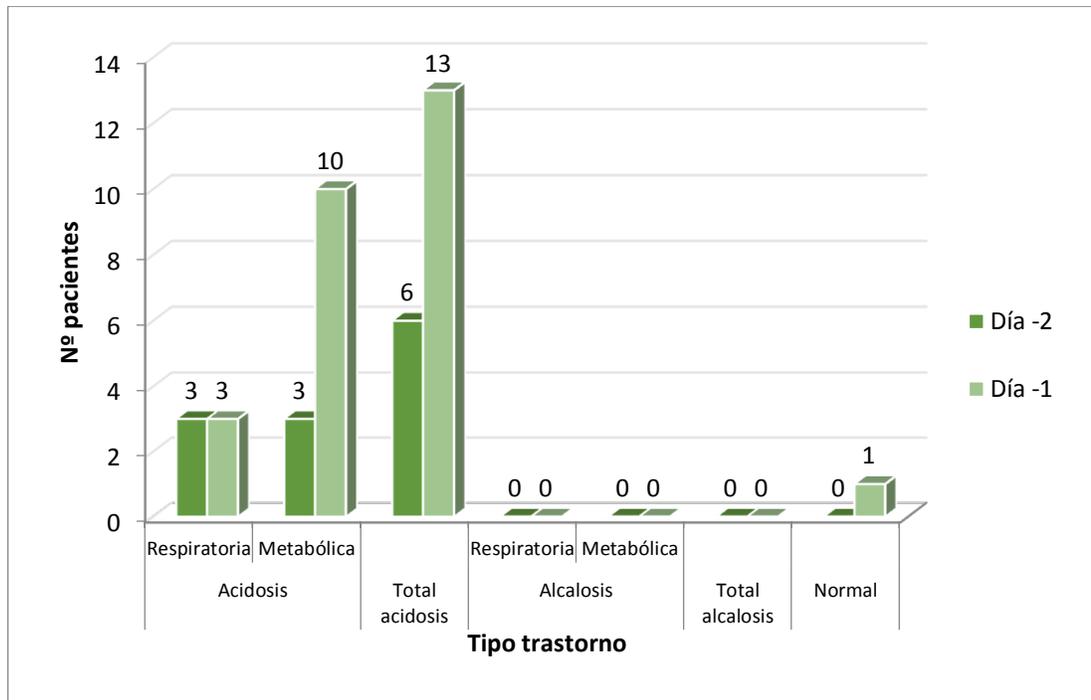
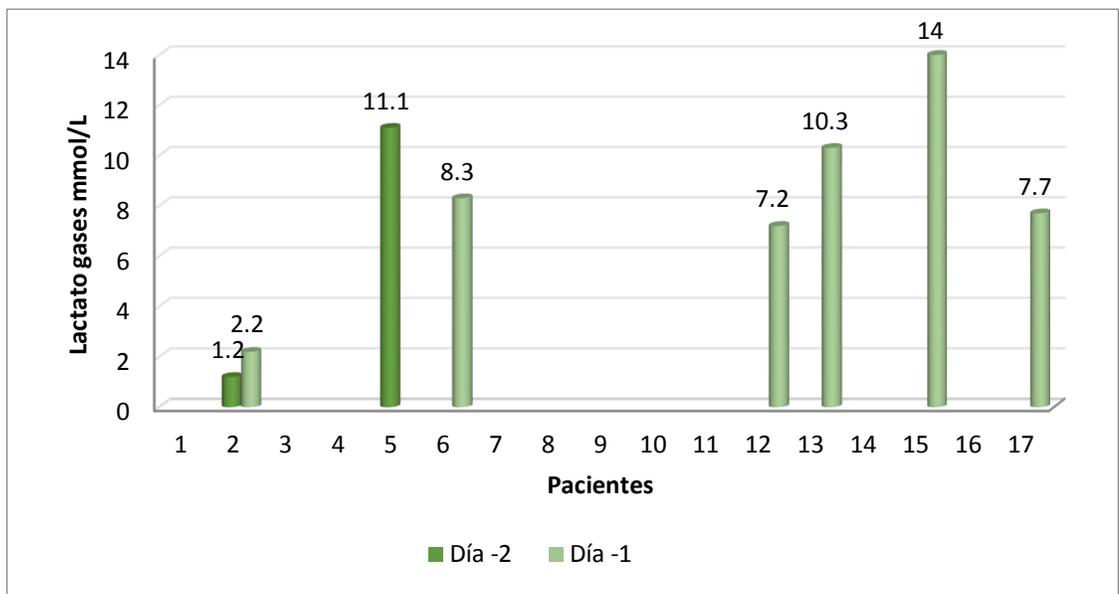


Figura 41. Valores de lactato por gasometría para los dos días



Al analizar la presencia de hipoxemia por gases, en el día -2 se analizó la PaO<sub>2</sub> en 6 pacientes, de los cuales 2 pacientes (33.33%) se encontraron en rango de hipoxemia. Para el día -1 se analizaron 14 pacientes, de los cuales 10 pacientes (71.43%) cursaron con hipoxemia. Se representa en la figura 42 la tendencia de los valores de PaO<sub>2</sub> para los dos días.

En el análisis de la presencia de hipercapnia en los pacientes para las últimas 48 horas de vida, para el día -2, se obtuvo datos de gases arteriales de 6 pacientes, de los cuales 4 pacientes (66.66%) tuvieron valores de PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mm Hg. En el día -1 se evaluaron 14 pacientes con reporte de gases arteriales, de los cuales 7 pacientes (50%) tuvieron valores de PaCO<sub>2</sub> por arriba de 45 mm Hg. Se muestra en la figura 43 la tendencia de valores de PaCO<sub>2</sub> para los dos días.

**4.4.6 Hallazgos en Parcial de Orina de las Últimas 48 Horas.** Para el día -2, 7 pacientes de los 17 contaban con parcial de orina, en el día -1, 8 pacientes. Dentro de los hallazgos anormales, se describe para un mismo paciente la presencia de leucocituria en el día -2 y hematuria en el día -1. Adicionalmente un paciente presentó proteinuria leve en el día -1 (proteinuria de 100 mg/l). En el resto de pacientes no se hallaron anomalías microscópicas o macroscópicas en el parcial de orina de estos últimos dos días.

**4.4.7 Albúmina Sérica.** La medición de albúmina sérica para el día -2 se realizó sólo en dos pacientes y para el día -1 en 4 pacientes. Para los dos días analizados, la totalidad de mediciones se encontraron por debajo del límite normal para los valores de referencia según edad del paciente. Se representan en la figura 44 los valores encontrados en los dos días evaluados.

**4.4.8 Proteína C Reactiva.** Se encontró resultados de proteína C reactiva para 5 pacientes en el día -2 y en 7 pacientes en el día -1. Los valores reportados se ilustran en la figura 45.

**4.4.9 Cultivos.** Respecto a la realización de cultivos, se analizaron cultivos en sangre, orina, heces, líquido cefalorraquídeo y médula ósea. Se realizaron hemocultivos en 7 de 17 pacientes, de los 7, se obtuvo reporte sólo en 4 pacientes: fueron negativos en dos pacientes (hemocultivo 1 y 2), otros dos pacientes tuvieron hemocultivos positivos así: se aisló a la 72 horas en hemocultivo 1 *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, no hay reporte de hemocultivo 2 de este paciente; en el otro paciente se aisló a las 72 horas en hemocultivo 1 *Staphylococcus hominis* y en el hemocultivo 2 *Acinetobacter Iwoffii*.

Respecto a Urocultivo, coprocultivo, mielocultivo y cultivo en líquido cefalorraquídeo, no se tomó en ninguno de los 17 pacientes.

Figura 42. Valores de PaO2 en últimas 48 horas de vida

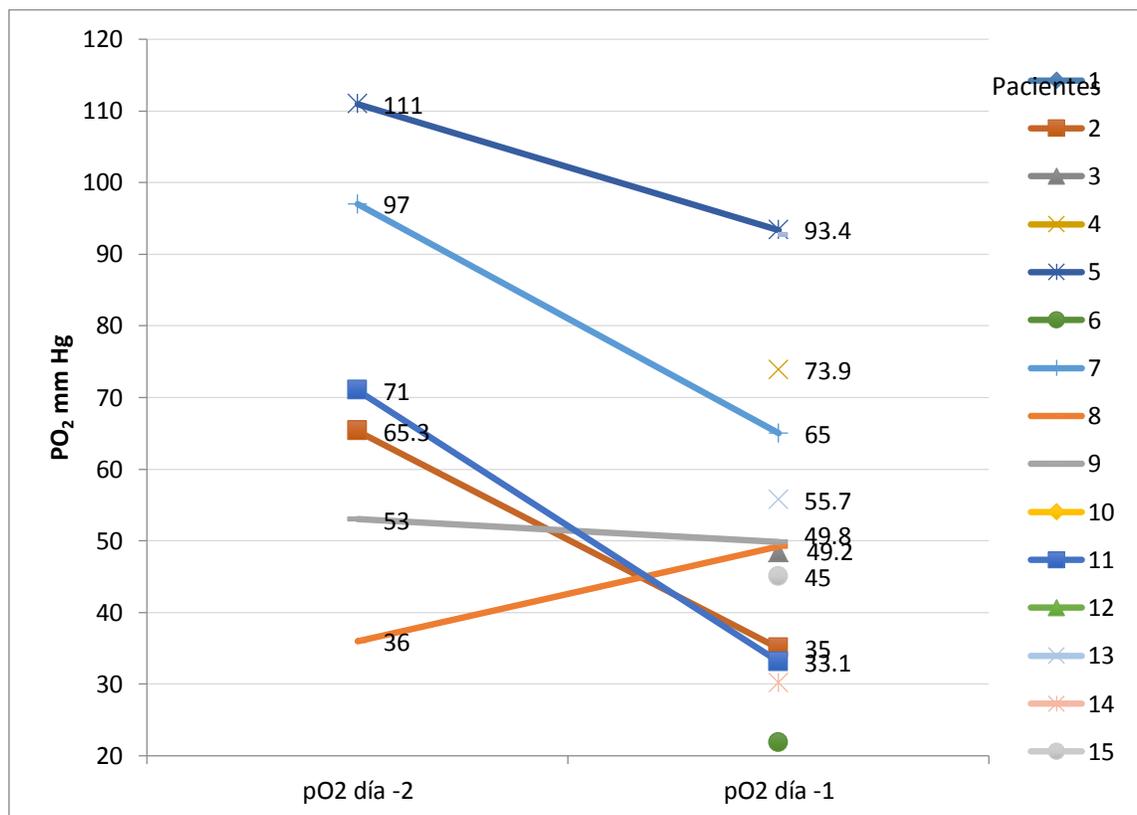


Figura 43. Valores de PaCO<sub>2</sub> en últimas 48 horas de vida

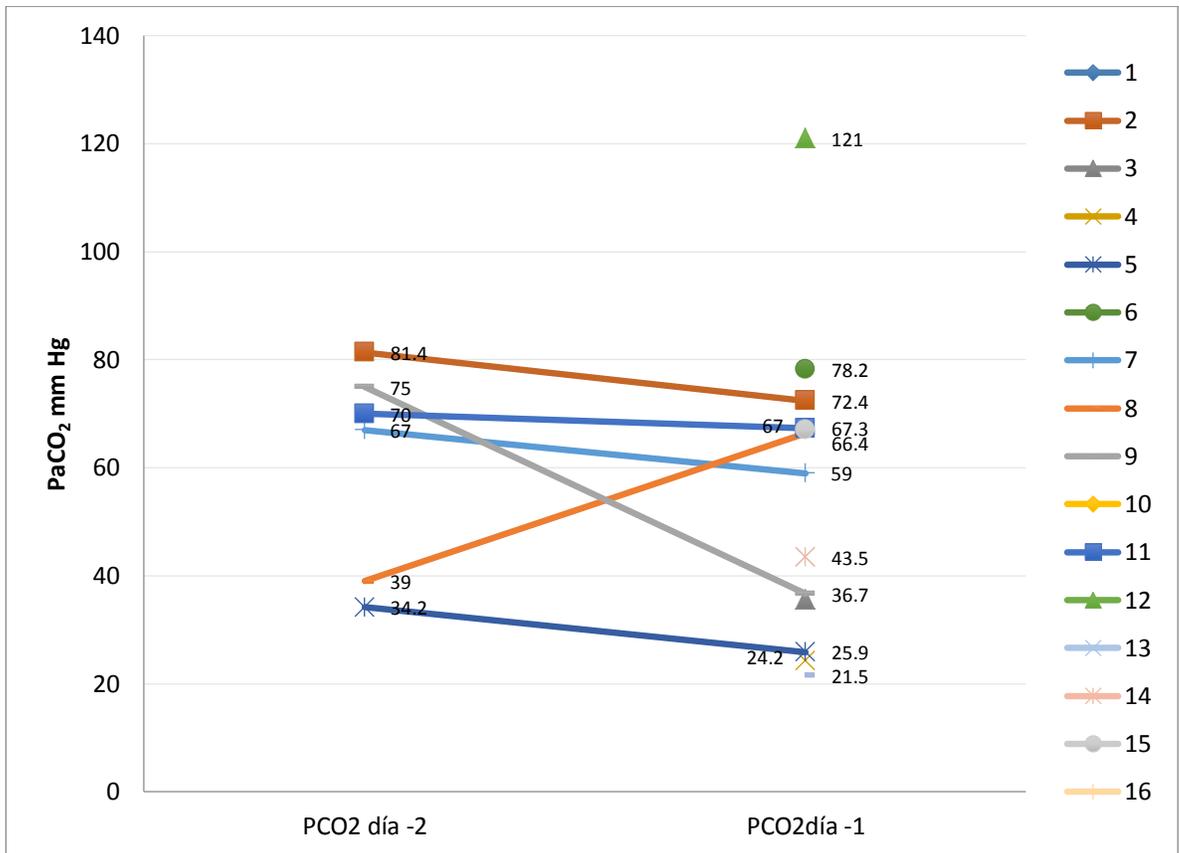


Figura 44. Valores séricos de albúmina sérica en las últimas 48 horas de vida

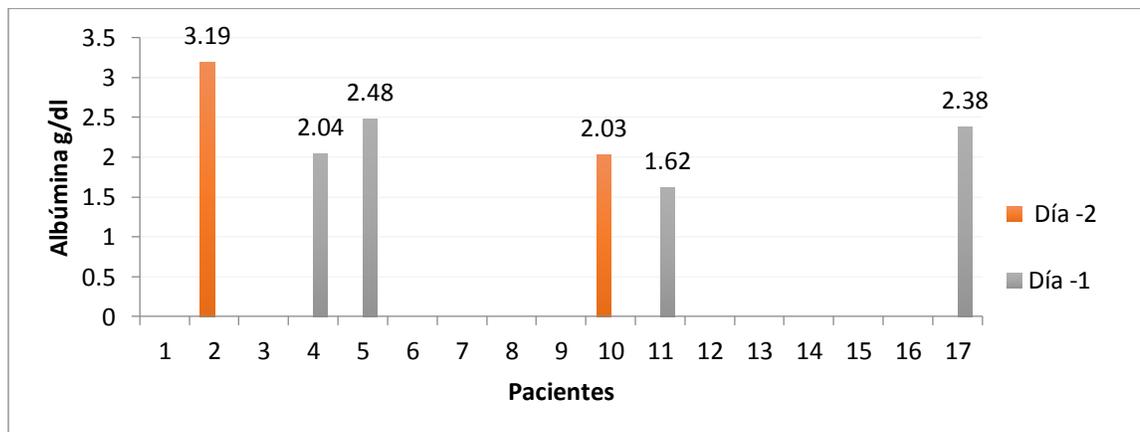
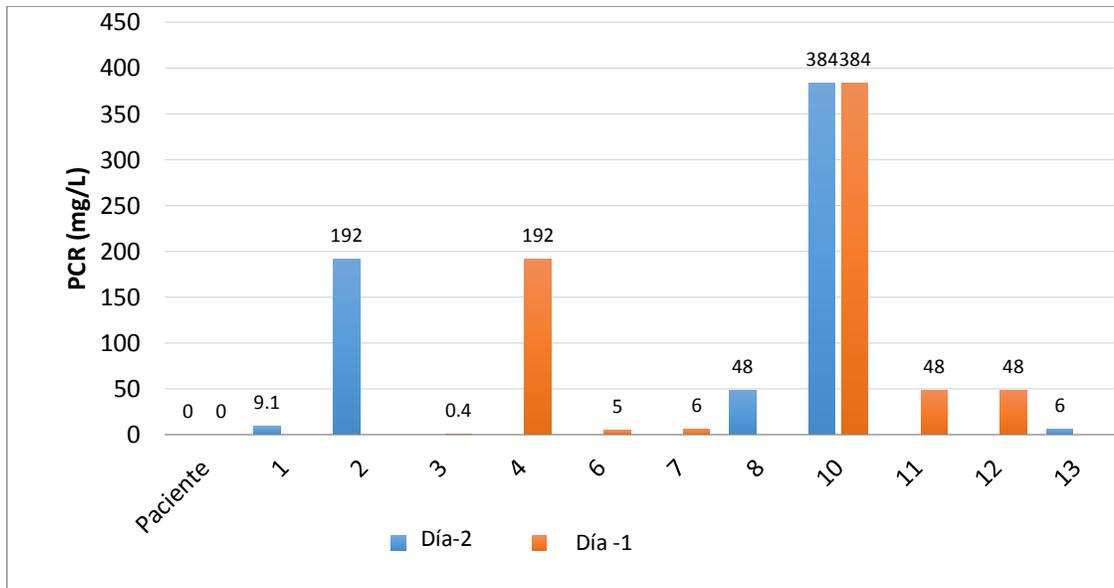


Figura 45. Valores de Proteína C Reactiva en los últimos dos días de vida



## 5. DISCUSIÓN

El dengue es la arbovirosis más común a nivel mundial, se describe como una enfermedad viral febril aguda ocasionada por flavivirus, con un espectro clínico que va desde formas no graves hasta formas severas con shock y falla multiorgánica. Es así como sigue siendo un problema de salud pública, con un promedio de 9221 muertes por año en el periodo entre 1990 – 2013 a nivel mundial, además de la notable carga de enfermedad, con un total de 576900 años perdidos por mortalidad prematura atribuible a dengue para el 2013.<sup>53</sup> En la mortalidad por dengue, se han descrito determinantes biológicos, culturales y socioeconómicos entre otros.<sup>54</sup> Motivados por la importancia del tema y su impacto en la epidemiología de la región, en este estudio pretendimos hacer un análisis detallado de una serie de casos fatales por dengue en 17 pacientes menores de 18 años en dos instituciones de Bucaramanga, Santander.

El comportamiento clínico y paraclínico de los pacientes evaluados en este estudio no difiere significativamente de lo publicado en otras series de mortalidad por dengue en el mundo. En la distribución de casos por sexo, se encontró un ligero predominio de casos de mortalidad en los varones, en concordancia con el estudio publicado por Moraes, que muestra predominancia de mortalidad en el sexo masculino.<sup>17</sup> De manera contraria, Anders y col encontraron en su estudio en Vietnam mayor mortalidad entre las niñas (OR = 1.57, 95% CI = 1.14–2.17)<sup>32</sup>

Se describe en la población de pacientes más jóvenes mayor riesgo para formas más severas de la enfermedad y mayor mortalidad, en el caso de nuestro estudio, dado el diseño del mismo, no se pueden sacar conclusiones sobre el riesgo de los niños a sufrir formas mas severas y mas letales del dengue. Moraes y col muestran una mortalidad mayor en menores de 4 años<sup>17</sup>. Anders y col también encontraron incremento en la mortalidad en el grupo etáreo de 1 a 5 años, sin embargo este riesgo suele disminuir en la medida que aumenta la edad.<sup>32</sup>

Mohamed y col mostraron datos similares, aunque en éste último incluyó adultos en su estudio.<sup>55</sup>

La procedencia de los pacientes es la esperada para el área de influencia de las instituciones de Bucaramanga. La seguridad social de los pacientes analizados se encontró predominantemente en el régimen subsidiado seguido por el régimen contributivo. Esta distribución es esperada por el tipo de población atendida en las dos instituciones. La mayor mortalidad encontrada en la institución particular (Clínica materno infantil San Luis) se debe a la mayor capacidad de camas de ucip comparada con la institución pública (HUS).

Estudios en adultos identifican la presencia de comorbilidades (enfermedad crónica pulmonar, enfermedad cardíaca, diabetes, falla renal crónica) como factor de riesgo para formas más severas de dengue y mayor riesgo de mortalidad.<sup>55-56</sup>

En nuestro estudio, solo dos pacientes tenían historia de enfermedades previas de relevancia para el desenlace fatal del dengue. Uno de ellos con leucemia linfocítica aguda y el otro con insuficiencia renal crónica. Dos pacientes tenían cirugías previas que no tuvieron ninguna relación con complicaciones durante la enfermedad fatal.

El uso de medicamentos se encontró en menos de la mitad de los casos; de relevancia se encontró que en un caso se utilizó (anti inflamatorio no esteroideo) AINE, hecho con potencial teórico de empeorar el curso clínico del dengue al inhibir prostaglandinas vasodilatadoras renales y al producir anti-agregación plaquetaria.<sup>1</sup>

Los síntomas y signos al ingreso encontrados en esta serie de pacientes fueron los signos clásicos para la enfermedad (fiebre, vómito y diarrea). Solo uno de los pacientes tuvo ausencia de fiebre en la enfermedad y no correspondió a ninguno

de los dos con enfermedades crónicas. La mayoría de los pacientes se presentó con duración clásica de la fiebre de 5 días, en 4 (23.52%) de los casos de manera interesante la fiebre se prolongó por 7 ó más días. De manera similar la serie de casos pediátricos de dengue grave descrita también en nuestro Hospital por Méndez y col en el 2003, señala como principales manifestaciones, la fiebre y las manifestaciones hemorrágicas presentes en la totalidad de pacientes, y en proporción un poco menor el vómito, dolor abdominal, cefalea, dolor osteomuscular, hepatomegalia y exantemas.<sup>24</sup>

El estudio de Sarada y col en India, mostró que los pacientes pediátricos que fallecieron por dengue tenían una duración significativamente mayor de la fiebre al momento de la admisión al servicio de salud.<sup>34</sup> Salgado y cols en su serie de pacientes menores de 13 años fallecidos en la ciudad de Neiva, Colombia, reportan también la presencia de síntomas gastrointestinales y los signos de fuga vascular en la totalidad de pacientes.<sup>31</sup>

Menos del 30% se presentó con dolor abdominal, uno de los signos premonitorios de fuga capilar. Las mialgias, otro signo característico de la enfermedad, solo se encontraron en dos pacientes. El dolor retro-ocular estuvo ausente en esta serie de casos. Los datos anteriores hacen suponer un sesgo en la recolección de los datos de signos y síntomas en la historia de ingreso a las instituciones.

Curiosamente, en nuestra serie de pacientes fue poco frecuente el dato clínico del rash durante la enfermedad. Si bien, este hallazgo clínico en otras series como la de Mena en Republica Dominicana, fue un predictor importante de mortalidad por dengue.<sup>8</sup>

Cerca de la mitad de los pacientes se presentaron con hemorragias al ingreso a la institución donde fallecieron. Al respecto, la presencia de sangrado moderado se describió como factor de riesgo menor para fallecer en el estudio de mortalidad por

dengue en Brasil, realizado por Moraes <sup>17</sup> así también Branco y cols, concluyen que los sangrados como hemoptisis y epistaxis se asociaron a mortalidad en su estudio en niños de Brasil. <sup>36</sup>

Cerca de las dos terceras partes de los pacientes tuvieron hospitalizaciones de menos de 72 horas en el sitio donde finalmente fallecieron, indicando su grave inestabilidad hemodinámica al ingreso.

En el lapso de las últimas 48-24 horas de vida el 40% de los pacientes tenían hepatomegalia que aumentó en el lapso de las 24 – 0 horas a más del 50% evidenciando la progresión en la fuga capilar. Estos datos son concordantes con los hallazgos en la India por Sarada y col, donden encuentran tamaño hepático mayor en el grupo de pacientes fallecidos comparado con los que sobrevivieron (6.54±0.6 Vs 4.42±1.00, P= <0.001) <sup>26</sup>

Acerca de las manifestaciones pulmonares en dengue, se describe especialmente en adultos con dengue la progresión a SDRA, siendo el síndrome de shock por dengue la tercera causa de SDRA en áreas endémicas para dengue <sup>57</sup>. Al respecto, en esta serie, más de la mitad de los pacientes cursaron con dificultad respiratoria. Como hallazgos relevantes en los dos últimos días de vida, se destaca la alta frecuencia de neumonía en estos pacientes y la presencia de SDRA en una proporción pequeña de los mismos. Mohamed y col también describen una proporción importante de pacientes con dengue y SDRA. <sup>55</sup>

Es de resaltar que dos pacientes de la serie de casos se presentaron con consolidación neumónica implicando que tiene gran importancia la sobreinfección bacteriana dentro de las complicaciones esperadas para los pacientes con dengue hemorrágico. El estudio de Méndez y col en población pediátrica de Santander, también plantea la neumonía como causa de infección nosocomial en los

pacientes con formas severas de dengue hospitalizados, especialmente en aquellos con estancias hospitalarias más prolongadas.<sup>24</sup>

En el estudio egipcio de Mohamed y col, realizado en pacientes de todas las edades, se describe como hallazgo respiratorio más frecuente el SDRA, seguido de la hemorragia pulmonar, neumonitis y derrame pleural.<sup>55</sup> Por otro lado, Sam y col en Malaysia incluyen el SDRA, al igual que la miocarditis con pericarditis, la falla renal aguda, y las hemorragias cerebrales, como formas inusuales de presentación del dengue en adultos.<sup>58</sup>

Como es de esperarse en pacientes con shock frío por dengue, el comportamiento de los signos vitales mostró una tendencia descendente (presión arterial, frecuencia cardíaca, presión de pulso, saturación de oxígeno y temperatura), indicando los últimos mecanismos compensatorios del paciente antes del desenlace fatal. Salgado y cols, también describen de una manera similar, la mayor tendencia a hipotensión entre los pacientes fallecidos por dengue.<sup>31</sup> Respecto a la hipotermia reportada en las últimas 24 horas de vida en la mayoría de los casos analizados, Lee y col en su estudio de casos fatales de dengue en adultos, enfatiza sobre la hipotermia y su alta frecuencia en los casos fatales.<sup>35</sup>

Con relación a los signos clínicos de fuga plasmática, para el lapso entre las últimas 48 a 24 horas se presentaron en el 58.82%, cifra que ascendió a 71% en las últimas 24 horas. Brito y col, en su estudio en Brasil, confirman estos hallazgos, concluyendo que los signos de fuga plasmática son un factor asociado con mortalidad.<sup>33</sup> El análisis de mortalidad en pediatría en la serie de Hamond y col en Nicaragua, destacó la presencia de signos de fuga plasmática en todos los casos fatales.<sup>18</sup> Sarada y col describen como hallazgos importantes la presencia de edema facial, edemas generalizados y ascitis en todos los pacientes fallecidos en su estudio de casos y controles en India {n=13(100%) vs n=200(90.1%), P=0.233},{n=13(100%) vs n=67(30.2%), P= <0.001},{n=13(100%) Vs n= 40(18%),

$P = <0.001$ }.<sup>34</sup> Rosenberger y col reportan en su estudio acumulación de líquidos definida como la presencia de derrame pleural (radiografía de tórax o en la ecografía de bases pulmonares) y ascitis en el 50.1% de 1734 pacientes, así mismo destacan que el 40% de los pacientes con acumulación hídrica clínicamente detectable fueron diagnosticados con shock o síndrome de dificultad respiratoria, sugiriendo que la acumulación hídrica por sí misma podría ser un factor crítico de gravedad para intervención terapéutica.<sup>12</sup>

El abordaje con inotrópicos de los pacientes corresponde a las necesidades de pacientes con shock distributivo. El uso de corticoides intravenosos como parte del tratamiento se explica por la refractariedad del shock al manejo con catecolaminas.

En el hemograma de las últimas 48 horas de vida, se observó aumento en la respuesta leucocitaria; respecto al diferencial, predominó en general para estos dos últimos días, la neutrofilia y linfopenia, posiblemente reflejando aumento en la respuesta inflamatoria sistémica. Chang y cols, describen también en su cohorte de pacientes con dengue fatal la presencia de neutrofilos más elevados y valores absolutos más bajos de linfocitos.<sup>56</sup> También Lee y col, resaltan la presencia de leucocitosis prefatal y mayor frecuencia de recuentos elevados de bandas en los casos de mortalidad por dengue en adultos.<sup>45</sup>

Aproximadamente el 40% de los pacientes se presentaron el día -2 con anemia, lo cual concuerda con lo encontrado en otras publicaciones, como lo describe Chang en su estudio en Taiwan, los valores de hemoglobina eran más bajos en los pacientes que fallecían.<sup>56</sup> No se encontraron datos de hemoconcentración en la comparación de los hematocritos de los segmentos de tiempo de las 48-24 horas y 24-0 horas, hecho bastante llamativo pues se asume que la fuga capilar va acompañada de hemoconcentración mayor del 20% en el shock por dengue. A diferencia de nuestros hallazgos, Moraes y col resaltan en su estudio de

mortalidad en Brazil, la alta probabilidad de muerte en aquellos pacientes con hematocritos elevados.<sup>17</sup>

La trombocitopenia severa fue predominante en el hemograma de los últimos dos días de vida. Sarada y col en su estudio de casos y controles encuentran también recuentos plaquetarios más bajos entre los pacientes que fallecieron ( $41,500 \pm 18,186 /\text{mm}^3$  vs.  $85,700 \pm 27,436 /\text{mm}^3$ ,  $p = <0.001$ )<sup>35</sup>. Mena y col en República Dominicana también destacan la trombocitopenia severa (menor de  $30.000/\text{mm}^3$  plaquetas) y la anemia (hemoglobina menor de 9 g/dl) como predictores de gravedad y mortalidad.<sup>8</sup> Moraes y col, mencionan como factor protector para mortalidad por dengue recuentos plaquetarios entre  $50.000$  y  $100.000/\text{mm}^3$ , comparado con aquellos con recuentos plaquetarios por arriba de  $100.000 /\text{mm}^3$ .<sup>17</sup> En nuestra serie de pacientes, solo se encontraron valores de proteína C reactiva (PCR) en rango de bacteremia (por arriba de 80 mg/L) en una pequeña parte (2 pacientes). Sin embargo la publicación de Chang y cols resalta la presencia de PCR más elevada en los pacientes fallecidos comparado con los que sobrevivieron.<sup>56</sup>

En el análisis de la función hepática, como es de esperarse, más de la mitad de los pacientes tuvieron elevación de transaminasas en rango de falla hepática y prolongación de tiempos de coagulación; así mismo, se encontró que la totalidad de pacientes estaban con valores de albúmina por debajo de lo normal. Chua y col postulan la prolongación del TPT por arriba de 30 segundos como predictor de sangrado en formas severas. La prolongación del TP también podría tener rendimiento como predictor de sangrado.<sup>59</sup> Salgado y col en su estudio de pacientes pediátricos en Neiva, Colombia reportan la presentación de hepatitis aguda en el 20% de los pacientes fallecidos.<sup>31</sup> Méndez y col en su estudio colombiano también describen la hepatitis como una manifestación atípica de dengue en niños atendidos en el Hospital de referencia para Santander en el 2001.<sup>24</sup> Sarada y col, describen también valores promedio más altos de ASAT y

ALAT y tiempos de coagulación más prolongados entre los pacientes fallecidos comparado con los que sobrevivieron <sup>34</sup>, de la misma manera, Chang y cols también en su estudio de Taiwan, encontraron la presencia de hepatitis como variable independiente significativa para mortalidad. Así mismo, el estudio muestra valores más bajos de albúmina sérica en el grupo de pacientes fatales.<sup>56</sup> En el estudio de reporte de casos de Shah en la India, describe la presencia de falla hepática severa en varios niños con dengue, y muestra cómo la presentación concomitante de encefalopatía hepática conlleva una mortalidad más alta.<sup>28</sup>

Como es de esperarse se encuentran mayores velocidades de infusión de líquidos intravenosos en la medida en que progresa el tiempo de las últimas 48 horas de vida de los pacientes, reflejando el aumento de la profundidad del compromiso de la inestabilidad cardiovascular. A medida que avanza la enfermedad, en las últimas 48 horas de vida ocurren dos fenómenos que son esperados: primero, los líquidos eliminados por el paciente van disminuyendo progresivamente al igual que el gasto urinario; segundo, el balance hídrico se convierte en positivo. Los dos anteriores eventos se encuentran relacionados con la fuga capilar característica del dengue que disminuye el volumen intravascular efectivo y crea terceros espacios. En esta muestra de pacientes se observó que el flujo de líquidos endovenosos correspondió a las recomendaciones de la guía de la Organización Mundial de la Salud para pacientes con dengue grave. No fue frecuente el uso de cargas de líquidos.

Está descrito en la literatura la influencia de la sobrecarga de líquidos en el desenlace desfavorable del dengue (edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, mortalidad); en este estudio a pesar de que se describe sobrecarga de líquidos en la mayor parte de los casos estudiados, especialmente en las últimas 24 horas de vida (reflejando las intervenciones tomadas por el equipo médico tratante para tratar de sostener la perfusión distal durante el deterioro cardiovascular del paciente), no se encontró una mayor proporción de dificultad respiratoria entre los

pacientes con sobrecarga comparado con los que no la tuvieron, lo que podría explicarse porque sólo en 1 caso se reportó sobrecarga mayor del 10% (factor de mal pronóstico en pacientes críticos).<sup>35</sup>

En el análisis del parcial de orina de las últimas 48 horas, sólo se encontró el hallazgo de un paciente con leucocituria y hematuria, y en otro proteinuria leve, Al respecto, hay un estudio en adultos con dengue hospitalizados que mostró la utilidad del hallazgo de proteinuria y índice proteinuria /creatinuria en relación con el desarrollo de formas severas de dengue.<sup>60</sup>

Bien se ha descrito la importancia de la coinfección bacteriana en pacientes con dengue y el empeoramiento del pronóstico en éstos. En nuestro estudio, se empleó antibiótico en 6 pacientes (64.71%) por sospecha de bacteremia, sin embargo al analizar estudios microbiológicos, solo 2 pacientes tuvieron hemocultivos positivos, en un caso, se aisló *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, y en otro paciente *Staphylococcus hominis* en hemocultivo 1 y *Acinetobacter Iwoffii* en hemocultivo 2. Por otro lado, se destaca la alta frecuencia de neumonía en esta serie de pacientes: 7 pacientes (41.17%) tuvieron diagnóstico radiológico o por histopatología de neumonía. Méndez y col describen en población pediátrica atendida en el hospital universitario de nuestra ciudad, la presencia de coinfección por infecciones bacterianas de piel y en segundo lugar las infecciones respiratorias.<sup>24</sup> Martínez y col en San Salvador enfatizan sobre la presencia de coinfección bacteriana como condición más frecuente asociada a la muerte por dengue en niños que fallecieron después del tercer día de hospitalización.<sup>25</sup>

Lee y col. describieron la presencia de bacteremia en el 5.5 % de 774 pacientes adultos con dengue y síndrome de shock por dengue, éstos pacientes debutaron con cuadro clínico más prolongado, mayor frecuencia de falla renal aguda, sangrado gastrointestinal, alteración de conciencia y manifestaciones atípicas.<sup>45</sup>

Se describe en la literatura casos de coinfección por *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, virus de hepatitis, influenza virus, chikungunya, malaria y leptospira.<sup>61-70</sup>

En la evaluación gasimétrica, encontramos predominio de acidosis láctica como es lo esperado para el shock distributivo. Es de resaltar que en dos tercios de los pacientes se encuentra hipoxemia indicando compromiso del intercambio gaseoso a nivel de la membrana alveolo capilar. No se encontraron hallazgos clínicos sugestivos de edema pulmonar; sin embargo, en la histopatología se encontraron 6 casos con esta afectación y dos con hemorragia pulmonar, lo cual puede explicar parcialmente este hallazgo. Yacoub y col destacan el valor de los niveles de lactato venoso en pacientes con dengue en unidades de cuidado intensivo, como predictor de shock recurrente así como factor de riesgo para sobrecarga hídrica, síndrome de dificultad respiratoria y muerte. La hiperlactatemia también mostró una correlación positiva con los niveles elevados de transaminasas en pacientes con dengue.<sup>10</sup>

Desde el punto de vista radiológico, los hallazgos más frecuentes fueron los derrames pleurales, ascitis e infiltrados intersticiales pulmonares, en concordancia con las descripciones de Rosenberger y col. En una pequeña proporción de pacientes se documentó consolidación neumónica, en relación con el diagnóstico de neumonía. Llama la atención la poca frecuencia de edema de vesícula, de manera opuesta a los resultados mostrados por Méndez y col en su estudio en Santander.<sup>24</sup>

Las debilidades de nuestro estudio radican en 4 aspectos: primero, la poca cantidad de pacientes descritos lo que hace limitado su poder estadístico; segundo, el carácter de estudio retrospectivo hace más probable la falta de homogeneidad en los datos entre los pacientes; tercero, algunos de los hallazgos pueden ser subestimados por la baja frecuencia de presentación; y cuarto, en

nuestro estudio no se analizó si la demora en la atención médica o de cuidado crítico influyó en la mortalidad.

## 6. CONCLUSIÓN

Nuestro estudio sobre casos fatales de infección por virus dengue en pediatría, contiene una de las series latinoamericanas más grandes publicadas hasta el momento en un período de tres años. La gran mayoría de los hallazgos encontrados en nuestros pacientes se encuentran dentro de lo esperado para este grupo de edad de acuerdo a la, literatura mundial. Sin embargo, se encontraron hallazgos interesantes y distintivos, como la presencia en casi la mitad de los casos de neumonía asociada, la tendencia a leucocitosis en las últimas 24 horas y la presencia de hipoxemia en el último día de vida.

Resaltan los hallazgos de compromiso pulmonar clínico, paraclínico e incluso histopatológico, que hacen sospechar que dentro de la cascada de eventos que llevan a la muerte a pacientes con dengue grave, se debe hacer especial énfasis en la evaluación de este sistema y en la presencia de neumonía como posible causa de coinfección.

Respecto al manejo de los casos graves, las publicaciones más recientes en tratamiento del dengue, enfatizan en la importancia del aporte temprano pero cauteloso en el aporte de líquidos al paciente. En nuestro estudio no encontramos sobrecarga hídrica que pudiese haber influido como factor contribuyente a la mortalidad de nuestros casos de mortalidad.

La comprensión precisa y detallada de la cascada fisiopatológica y hemodinámica que se instaura en los casos de dengue grave que evolucionan a casos letales podría brindar nuevas herramientas para el manejo y seguimiento de estos pacientes y prevenir la progresión a choque y posteriormente a falla orgánica múltiple. Para esto son necesarios estudios multicéntricos prospectivos.

Los hallazgos del presente trabajo respecto a dicho manejo de líquidos en las últimas 48 horas de vida y su relación con sobrecarga hídrica en el contexto del síndrome de dificultad respiratoria se presentaron en el XVI Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica y XXXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica 2017, en la ciudad de Cancún (México); a partir de estos resultados se concluyó que a pesar de que está descrito en la literatura la influencia de la sobrecarga de líquidos en el desenlace desfavorable del dengue, en este estudio no se encontró una mayor proporción de dificultad respiratoria entre los pacientes con sobrecarga comparado con los que no la tuvieron, lo que podría explicarse porque sólo en 1 caso se reportó sobrecarga crítica (mayor del 10%).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009. p. 3-17.
2. ISPOR III LATIN AMERICA CONFERENCE. (7–8 Septiembre 2011: Ciudad de México). 2011
3. OMS-OPS. Últimos adelantos técnicos en la prevención y el control del dengue en la Región de las Américas. Washington, D.C. 2014. p. 6-9.
4. PADILLA, Julio Cesar. Dengue en Colombia: Epidemiología de la reemergencia a al hiperendemia. Colombia: Guías de Impresión LTDA, 2012. p 18-32. ISBN 978-958-46-0661-7
5. OPS/OMS. Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue. Bogotá DC. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Salud, 2010. P. 13-20.
6. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Boletín Epidemiológico semanal. Semana 15 de 2015.
7. VILLAR CENTENO, Luis Angel, *et al.* Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. N Engl J Med. Enero, 2015, vol 372 nº 2., p.113-23.
8. MENA LORA, Alfredo J, *et al.* Disease Severity and Mortality Caused by Dengue in a Dominican Pediatric Population. Am. J. Trop. Med. Hyg, 2014; vol 90 nº 1., p.169–72.
9. PEEYUSH NAGASSAR, Rajeev, *et al.* Staphylococcus aureus pneumonia and dengue virus co-infection and review of implications of coinfection. Julio, 2012. Revista BMJ Case Reports. (Recuperado en 3 Octubre 2017). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391412/>
10. YACOUB, Sophie, *et al.* Cardio- haemodynamic assessment and venous lactate in severe dengue: Relationship with recurrent shock and respiratory distress. PLoS Negl Trop Dis, 2017, vol.11 nº7., p.1-14.

11. CLAURE-DEL GRANADO, Rolando; MEHTA, Ravindra L. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology*, 2016, vol 17., p.109-17.
12. ROSENBERGER, Kerstin D, *et al.* Vascular leakage in dengue – clinical spectrum and influence of parenteral fluid therapy. *Trop. Med. Int. Health*. Marzo 2016, vol. 21 n°3., p. 445-53.
13. SAN MARTÍN, José Luis; BRATHWAITE, Olivia y GUZMÁN, María G. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg.* Enero, 2010, vol. 82 n°1., p 128–35.
14. GUZMÁN, María G; KOURI, Gustavo. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol.* 2003, vol. 27., p. 1–13.
15. JAIN, Amita; CHATURDEVI, Umesh. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunol Med Microbiol.* Julio, 2010, vol. 59 n°2., p.119-30
16. VILLAR, Luis Angel, *et al.* Epidemiological Trends of Dengue Disease in Colombia (2000-2011): A Literature Search and Analysis. *Plos Negl Trop Dis.* 2015, vol. 9 n°3., p.1-16
17. MORAES, Giselle Hentzy; DUARTE, Eliane de Fátima y DUARTE, Elisabeth Carmen. Determinants of Mortality from Severe Dengue in Brazil: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2013, vol. 88 n° 4., p. 670-76
18. HAMMOND, Samantha Nadia, *et al.* Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005, vol. 73 n° 73., p.1063–70.
19. BANDYOPADHYAY, Shabani; LUM, Lucy C y KROEGER, Axel. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health.* Agosto, 2006, vol. 2 n° 8., p. 1238–55.
20. HORSTICK, Olaf; KROEGER, Axel. Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification. *Pathog Glob Health.* 2012, vol.106 n° 2., p. 94–101.

21. HADINEGORO, Sri Rezeki. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health*. 2012, vol.32 Suppl 1., p. 33–38.
22. NARVAEZ, Federico, *et al*. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PloS Negl Trop Dis*. 2011, vol. 1 n° 11., p. 1397
23. MARTÍNEZ, Ruth Aralí; DÍAZ, Fredi Alexander y VILLAR, Luis Angel. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. *Biomédica*. 2005, vol 25., p. 412 – 16.
24. MÉNDEZ, Angela; GONZÁLEZ, Gerardo. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006, vol. 26., p. 61-70
25. MARTÍNEZ, Eric; POLANCO, Ana Concepción y PLEITES, Ernesto Benjamín. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue?. *Rev Cubana Med Trop*. 2008, vol. 60 n°1., p. 40-47
26. PAVLICICH, Viviana. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. *Arch Pediatr Urug*. 2016, vol. 87 n° 2.,p. 143-56
27. RIGAU- PÉREZ, José; LAUFER, Miriam. Dengue-Related Deaths in Puerto Rico, 1992–1996: Diagnosis and Clinical Alarm Signals. *Clin Infect Dis*. Mayo, 2006, vol. 42., p.1241–46
28. SHAH, Ira. Dengue and liver disease. *Scand J Infect Dis*. 2008, vol. 40., p. 993-94
29. KALAYANAROOJ, Siripen; NIMMANNITYA, Suchitra. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. *J Med Assoc Thailand*. 2003, vol. 86 suppl 3., p. 673–80
30. BHAMARAPRAVATI Natth; BOONYAPKANAVIK, Vijitr y NIMSOMBURANA, Praphasri. Pathology of Thailand haemorrhagic fever: A study of 100 autopsy cases. *Ann Trop Med Parasitol*. 1967, vol. 61., p. 500-10
31. SALGADO, Doris Martha, *et al*. Mortalidad por dengue hemorrágico en Colombia: más allá del choque. *Infectio*. 2008 vol.12 n°1., p. 21- 27

32. ANDERS, Katherine, *et al.* Epidemiological Factors Associated with Dengue Shock Syndrome and Mortality in Hospitalized Dengue Patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2011, vol. 84 n° 1., p. 127-34
33. BRITO, Kauara; FIGUEIREDO, Frederico y MIRANDA, Valdelaine Etelvina. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. *Trop Med Intern Health.* Febrero, 2015, vol. 20 n° 2., p. 211-18
34. SARADA, G, *et al.* A prospective observational study of clinical predictors of outcome in dengue in children. *Int J Bioassays.* 2015, vol. 4 n° 7., p. 4050-54.
35. LEE, Ing-Kit; LIU, Jien-Wei y YANG, Kuender. Fatal Dengue Hemorrhagic Fever in Adults: Emphasizing the Evolutionary Prefatal Clinical and Laboratory Manifestations. *PloS Negl Trop Dis.* 2012, vol. 6 n° 2., p 1532.
36. CARVALHO, Maria dos Remédios Freitas, *et al.* Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case control study. *Clinics.* 2014, vol. 69 n° 1., p. 55-60.
37. COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Resolución n° 8430 (4, octubre, 1993) Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá, D.C., 1993, artículo 11. p.3
38. BEAUCHAMP, Tom; CHILDRESS, James. *Principles of Biomedical Ethics.* Oxford University, 2012. p. 124. ISBN: 9780199924585.
39. OPS. Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia. Bogotá D.C.: Sociedad Colombiana de Pediatría, 2012. p. 185-422.
40. GALINDO, Jaime. Insuficiencia respiratoria en pediatría, un estado clínico. Curso continuo de actualización en Pediatría. PRECOP. 2012, vol. 11 n°4., p. 5-15.
41. WOLF, Ann; LAVINE, Joel. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev.* 2000, vol. 21 n°9., p. 303-10.
42. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.Edición. Washington, DC., 2015. p.10

43. SCOTT, Anthony G, *et al.* The Definition of Pneumonia, the Assessment of Severity, and Clinical Standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2012, vol. 54 suppl 2., p.109-16
44. THE PEDIATRIC ACUTE LUNG INJURY CONSENSUS CONFERENCE GROUP. Society for Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies,.2015, vol 16., p.1-12.
45. LEE, Ing-Kit; LIU, Jien-Wei y YANG, Kuender. Fatal Dengue Hemorrhagic Fever in adults: Emphasizing the Evolutionary Pre-fatal Clinical and Laboratory Manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012, vol. 6 n<sup>o</sup>2., p.1532.
46. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD.Guía Rápida para Tomar Decisiones en Medicina Transfusional. Bogotá D.C. Imprenta Nacional de Colombia, 2010. p.12.
47. TORRENT, Monserrat; BADELL, Isabel y LÓPEZ, Esther. Neutropenias. *An Pediatr Contin*. vol.4 n<sup>o</sup>1., p.31-40.
48. GALÁN, Corsino, *et al.*Trastornos electrolíticos. *Bol Pediatr*. 2006, vol.46 suppl 1., p. 76-83
49. MARTÍN-GORVANTES, Juan. Insuficiencia renal aguda. *An Pediatr Contin*. 2006, vol.4 n<sup>o</sup> 3. p.151-58.
50. LLEDÍN, María Dolores, *et al.* Exploraciones clínicas, bioquímicas y técnicas de imagen en la valoración de la patología digestiva y hepatobiliar. *Pediatr Integral*. 2015, vol.19 n<sup>o</sup> 1., p. 66.1-66.18.
51. CARRILLO, Ángel. Monitorización de la ventilación mecánica: gasometría y equilibrio ácido básico. *An Pediatr*. 2003, vol. 59 n<sup>o</sup> 3., p. 252-85.
52. LASO, María del Carmen. Interpretación del análisis de orina. *Arch.argent.pediatr*. 2002, vol.100 n<sup>o</sup>2., p. 179-83.
53. STANAWAY, Jeffrey, *et al.* The Global Burden of Dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016, vol.6 n<sup>o</sup> 6., p. 712-23.

54. CARABALI, Mabel, *et al.* Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infectious Diseases*. 2015, vol. 15., p. 301-14.
55. MOHAMED, Nagat Ali; EL-RAOOF, Emad Abd y IBRAHEEM, Hoda. Respiratory manifestations of dengue fever in Taiz-Yemen. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013, vol. 62., p. 319-23.
56. CHANG, Ko, *et al.* Differences in Mortality and Clinical Manifestations of Dengue Hemorrhagic Fever in Taiwan in Different Years: A Comparison for Cases in 2014 and 2015 Epidemics. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017, vol. 97 n° 2., p. 361-68.
57. SETLIK, Robert, *et al.* Pulmonary hemorrhage syndrome associated with an autochthonous case of dengue hemorrhagic fever, *Southern Medical Journal*. Julio, 2004, vol.97 n° 7., p. 688-91.
58. SAM, Sing-Sin, *et al.* Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. *PLoS Negl Trop Dis*. Mayo, 2013, vol.7 n° 5, p. 2194.
59. CHUA, Mary Nooren, *et al.* Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993, vol. 24 Suppl 1., p. 141-43.
60. VASANWALA, Farhad, *et al.* Predictive Value of Proteinuria in Adult Dengue Severity. *PLoS Negl Trop Dis* 8. 2014, vol. 8 n° 2., p. 2712.
61. LEE, Ing-Kit; LIU, Jien-Wei y YANG, Kuender. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2005, vol.72., p. 221 – 26.
62. SUDJANA, Primal; JUSUF, Hadi. Concurrent dengue hemorrhagic fever and typhoid fever infection in adult: case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1998, vol. 29 n° 2., p. 370-72
63. CHARREL, Rémi, *et al.* Dual infection by dengue virus and *Shigella sonnei* in patient returning from India. *Emerging Infect Dis*. 2003, vol.9., p. 271.

64. PÉREZ, María Angeles, *et al.* Severe coinfections of dengue and pandemic influenza A H1N1 viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2010, vol. 29 n° 11., p. 1052-55.
65. YAKOOB, Javed, *et al.* Dengue Fever with Hepatitis E and Hepatitis A infection. *J Pak Med Assoc.* 2009, vol. 59., p. 176 – 77.
66. CHARREL, Remi, *et al.* Concurrent dengue and malaria. *Emerging Infect Dis.* 2005, vol.11 n°7. p. 1154.
67. THANGARATHAM, PS, *et al.* Dual infection by dengue virus and *Plasmodium vivax* in Alappuzha District, Kerala, India. *Jpn J Infect Dis.* 2006, vol. 59., p. 211 – 12.
68. KAUR, Harsparkash, *et al.* Mixed infection due to leptospira and dengue. *Indian J Gastroenterol.* 2002, vol. 21., p. 206.
69. CHAHAR, Harendra, *et al.* Co-infections with chikungunya virus and dengue virus in Delhi, India. *Emerging Infect Dis.* 2009, vol.15 n° 7. p. 1077-80.
70. NAGASSAR, Rajeev Peeyush, *et al.* *Staphylococcus aureus* pneumonia and dengue virus co-infection and review of implications of coinfection. *BMJ Case Reports.* Julio, 2012., p. 1-4.

## BIBLIOGRAFÍA

ANDERS, Katherine, et al. Epidemiological Factors Associated with Dengue Shock Syndrome and Mortality in Hospitalized Dengue Patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2011, vol. 84 nº 1., p. 127-34

BANDYOPADHYAY, Shabani; LUM, Lucy C y KROEGER, Axel. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health.* Agosto, 2006, vol. 2 nº 8., p. 1238–55.

BEAUCHAMP, Tom; CHILDRESS, James. *Principles of Biomedical Ethics.* Oxford University, 2012. p. 124. ISBN: 9780199924585.

BHAMARAPRAVATI Natth; BOONYAPKANAVIK, Vijitr y NIMSOMBURANA, Praphasri. Pathology of Thailand haemorrhagic fever: A study of 100 autopsy cases. *Ann Trop Med Parasitol.* 1967, vol. 61., p. 500-10

BRITO, Kauara; FIGUEIREDO, Frederico y MIRANDA, Valdelaine Etelvina. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. *Trop Med Intern Health.* Febrero, 2015, vol. 20 nº 2., p. 211-18

CARABALI, Mabel, et al. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infectious Diseases.* 2015, vol. 15., p. 301-14.

CARRILLO, Ángel. Monitorización de la ventilación mecánica: gasometría y equilibrio ácido básico. *An Pediatr.* 2003, vol. 59 nº 3., p. 252-85.

CARVALHO, Maria dos Remédios Freitas, et al. Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case control study. *Clinics*. 2014, vol. 69 n° 1., p. 55-60.

CHAHAR, Harendra, et al. Co-infections with chikungunya virus and dengue virus in Delhi, India. *Emerging Infect Dis*. 2009, vol.15 n° 7. p. 1077-80.

CHANG, Ko, et al. Differences in Mortality and Clinical Manifestations of Dengue Hemorrhagic Fever in Taiwan in Different Years: A Comparison for Cases in 2014 and 2015 Epidemics. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2017, vol. 97 n° 2., p. 361-68.

CHARREL, Remi, et al. Concurrent dengue and malaria. *Emerging Infect Dis*. 2005, vol.11 n°7. p. 1154.

CHARREL, Rémi, et al. Dual infection by dengue virus and *Shigella sonnei* in patient returning from India. *Emerging Infect Dis*. 2003, vol.9., p. 271.

CHUA, Mary Nooren, et al. Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993, vol. 24 Suppl 1., p. 141-43.

CLAURE-DEL GRANADO, Rolando; MEHTA, Ravindra L. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology*, 2016, vol 17., p.109-17.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Resolución n° 8430 (4, octubre, 1993) Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá, D.C., 1993, artículo 11. p.3

GALÁN, Corsino, et al. Trastornos electrolíticos. *Bol Pediatr*. 2006, vol.46 suppl 1., p. 76-83

GALINDO, Jaime. Insuficiencia respiratoria en pediatría, un estado clínico. Curso continuo de actualización en Pediatría. PRECOP. 2012, vol. 11 nº4., p. 5-15.

GUZMÁN, María G; KOURI, Gustavo. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. J Clin Virol. 2003, vol. 27., p. 1–13.

HADINEGORO, Sri Rezeki. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? Paediatr Int Child Health. 2012, vol.32 Suppl 1., p. 33–38.

HAMMOND, Samantha Nadia, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. Am J Trop Med Hyg. 2005, vol. 73 nº 73., p.1063–70.

HORSTICK, Olaf; KROEGER, Axel. Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification. Pathog Glob Health. 2012, vol.106 nº 2., p. 94–101.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Boletín Epidemiológico semanal. Semana 15 de 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Guía Rápida para Tomar Decisiones en Medicina Transfusional. Bogotá D.C. Imprenta Nacional de Colombia, 2010. p.12.

ISPOR III LATIN AMERICA CONFERENCE. (7–8 Septiembre 2011: Ciudad de México). 2011

JAIN, Amita; CHATURDEVI, Umesh. Dengue in infants: an overview. FEMS Inmunol Med Microbiol. Julio, 2010, vol. 59 nº2., p.119-30

KALAYANAROOJ, Siripen; NIMMANNITYA, Suchitra. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. J Med Assoc Thailand. 2003, vol. 86 suppl 3., p. 673–80

KAUR, Harsparkash, et al. Mixed infection due to leptospira and dengue. Indian J Gastroenterol. 2002, vol. 21., p. 206.

LASO, María del Carmen. Interpretación del análisis de orina. Arch.argent.pediatr. 2002, vol.100 n°2., p. 179-83.

LEE, Ing-Kit; LIU, Jien-Wei y YANG, Kuender. Fatal Dengue Hemorrhagic Fever in Adults: Emphasizing the Evolutionary Prefatal Clinical and Laboratory Manifestations. PLoS Negl Trop Dis. 2012, vol. 6 n° 2., p 1532.

LEE, Ing-Kit; LIU, Jien-Wei y YANG, Kuender. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg. 2005, vol.72., p. 221 – 26.

LEE, Ing-Kit; LIU, Jien-Wei y YANG, Kuender. Fatal Dengue Hemorrhagic Fever in adults: Emphasizing the Evolutionary Pre-fatal Clinical and Laboratory Manifestations. PLoS Negl Trop Dis. 2012, vol. 6 n°2., p.1532.

LLEDÍN, María Dolores, et al. Exploraciones clínicas, bioquímicas y técnicas de imagen en la valoración de la patología digestiva y hepatobiliar. Pediatr Integral. 2015, vol.19 n° 1., p. 66.1-66.18.

MARTÍNEZ, Eric; POLANCO, Ana Concepción y PLEITES, Ernesto Benjamín. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue?. Rev Cubana Med Trop. 2008, vol. 60 n°1., p. 40-47

MARTÍNEZ, Ruth Aralí; DÍAZ, Fredi Alexander y VILLAR, Luis Angel. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. *Biomédica*. 2005, vol 25., p. 412 – 16.

MARTÍN-GORVANTES, Juan. Insuficiencia renal aguda. *An Pediatr Contin*. 2006, vol.4 nº 3., p.151-58.

MENA LORA, Alfredo J, et al. Disease Severity and Mortality Caused by Dengue in a Dominican Pediatric Population. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 2014; vol 90 nº 1., p.169–72.

MÉNDEZ, Angela; GONZÁLEZ, Gerardo. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006, vol. 26., p. 61-70

MOHAMED, Nagat Ali; EL-RAOOF, Emad Abd y IBRAHEEM, Hoda. Respiratory manifestations of dengue fever in Taiz-Yemen. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013, vol. 62., p. 319-23.

MORAES, Giselle Hentzy; DUARTE, Eliane de Fátima y DUARTE, Elisabeth Carmen. Determinants of Mortality from Severe Dengue in Brazil: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2013, vol. 88 nº 4., p. 670-76

NAGASSAR, Rajeev Peeyush, et al. Staphylococcus aureus pneumonia and dengue virus co-infection and review of implications of coinfection. *BMJ Case Reports*. Julio, 2012., p. 1-4.

NARVAEZ, Federico, et al. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PloS Negl Trop Dis*. 2011, vol. 1 nº 11., p. 1397

OMS-OPS. Últimos adelantos técnicos en la prevención y el control del dengue en la Región de las Américas. Washington, D.C. 2014. p. 6-9.

OPS. Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia. Bogotá D.C.: Sociedad Colombiana de Pediatría, 2012. p. 185-422.

OPS/OMS. Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue. Bogotá DC. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Salud, 2010. P. 13-20.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2. Edición. Washington, DC., 2015. p.10

PADILLA, Julio Cesar. Dengue en Colombia: Epidemiología de la reemergencia a al hiperendemia. Colombia: Guías de Impresión LTDA, 2012. p 18-32. ISBN 978-958-46-0661-7

PAVLICICH, Viviana. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. Arch Pediatr Urug. 2016, vol. 87 nº 2, p. 143-56

PEEYUSH NAGASSAR, Rajeev, et al. Staphylococcus aureus pneumonia and dengue virus co-infection and review of implications of coinfection. Julio, 2012. Revista BMJ Case Reports. (Recuperado en 3 Octubre 2017). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391412/>

PÉREZ, María Angeles, et al. Severe coinfections of dengue and pandemic influenza A H1N1 viruses. Pediatr Infect Dis J. 2010, vol. 29 nº 11., p. 1052-55.

RIGAU- PÉREZ, José; LAUFER, Miriam. Dengue-Related Deaths in Puerto Rico, 1992–1996: Diagnosis and Clinical Alarm Signals. *Clin Infect Dis*. Mayo, 2006, vol. 42., p.1241–46

ROSENBERGER, Kerstin D, et al. Vascular leakage in dengue – clinical spectrum and influence of parenteral fluid therapy. *Trop. Med. Int. Health*. Marzo 2016, vol. 21 n°3., p. 445-53.

SALGADO, Doris Martha, et al. Mortalidad por dengue hemorrágico en Colombia: más allá del choque. *Infectio*. 2008 vol.12 n°1., p. 21- 27

SAM, Sing-Sin, et al. Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. *PLoS Negl Trop Dis*. Mayo, 2013, vol.7 n° 5., p. 2194.

SAN MARTÍN, José Luis; BRATHWAITE, Olivia y GUZMÁN, María G. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg*. Enero, 2010, vol. 82 n°1., p 128–35.

SARADA, G, et al. A prospective observational study of clinical predictors of outcome in dengue in children. *Int J Bioassays*. 2015, vol. 4 n° 7., p. 4050-54.

SCOTT, Anthony G, et al. The Definition of Pneumonia, the Assessment of Severity, and Clinical Standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2012, vol. 54 suppl 2., p.109-16

SETLIK, Robert, et al. Pulmonary hemorrhage syndrome associated with an autochthonous case of dengue hemorrhagic fever, *Southern Medical Journal*. Julio, 2004, vol.97 n° 7., p. 688-91.

SHAH, Ira. Dengue and liver disease. *Scand J Infect Dis.* 2008, vol. 40., p. 993-94

STANAWAY, Jeffrey, et al. The Global Burden of Dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016, vol.6 nº 6., p. 712-23.

SUDJANA, Primal; JUSUF, Hadi. Concurrent dengue hemorrhagic fever and typhoid fever infection in adult: case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1998, vol. 29 nº 2., p. 370-72

THANGARATHAM, PS, et al. Dual infection by dengue virus and *Plasmodium vivax* in Alappuzha District, Kerala, India. *Jpn J Infect Dis.* 2006, vol. 59., p. 211 – 12.

THE PEDIATRIC ACUTE LUNG INJURY CONSENSUS CONFERENCE GROUP. Society for Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies,.,2015, vol 16., p.1-12.

TORRENT, Monserrat; BADELL, Isabel y LÓPEZ, Esther. Neutropenias. *An Pediatr Contin.* vol.4 nº1.,p.31-40.

VASANWALA, Farhad, et al. Predictive Value of Proteinuria in Adult Dengue Severity. *PLoS Negl Trop Dis* 8. 2014, vol. 8 nº 2., p. 2712.

VILLAR CENTENO, Luis Angel, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med.* Enero, 2015, vol 372 nº 2., p.113-23.

VILLAR, Luis Angel, et al. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Colombia (2000-2011): A Literature Search and Analysis. *Plos Negl Trop Dis.* 2015, vol. 9 nº3., p.1-16

WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009. p. 3-17.

WOLF, Ann; LAVINE, Joel. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev.* 2000, vol. 21 n°9., p. 303-10.

YACOUB, Sophie, et al. Cardio- haemodynamic assessment and venous lactate in severe dengue: Relationship with recurrent shock and respiratory distress. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, vol.11 n°7., p.1-14.

YAKOOB, Javed, et al. Dengue Fever with Hepatitis E and Hepatitis A infection. *J Pak Med Assoc.* 2009, vol. 59., p. 176 – 77.

## ANEXOS

### Anexo A. Listado variables cuantitativas

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	VALORES LÍMITE
<b>Edad</b>	Continua	Edad del menor en años referida por el acompañante	0- 18 años
<b>Episodios de vómito en últimas 4 horas previo a la admisión</b>	Discreta	Número de episodios de vómito cuantificados en 4 horas al momento de la admisión hospitalaria del menor	Ninguno: 0, menos de 4 episodios: 1, más de 4 episodios: 2, sin dato: 3
<b>Deposiciones en 24 horas el ingreso</b>	Discreta	Número de deposiciones cuantificados en 24 horas al momento de la admisión hospitalaria del menor	Ninguno: 0, menos de 6 episodios: 1, más de 6 episodios: 2, sin dato: 3
<b>Hepatomegalia</b>	Continua	Medición de centímetros del hígado por debajo del reborde costal en el menor, ya sea por percusión o por auscultación	No aplica
<b>Número total de días con fiebre</b>	Continua	Total de días con fiebre referida o cuantificada por acompañante del menor, al momento del ingreso	No aplica
<b>Temperatura más alta (°C)</b>	Continua	Valor de temperatura más bajo registrado por médico o enfermera durante la hospitalización del menor	No aplica
<b>Temperatura más baja (°C)</b>	Continua	Valor de temperatura más alto registrado por médico o enfermera durante la hospitalización	No aplica
<b>Frecuencia cardíaca mayor (latidos/minuto)</b>	Discreta	Valor más alto de frecuencia cardíaca entendida por latidos por minuto registrada en la historia clínica del menor durante la hospitalización	No aplica

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	VALORES LÍMITE
<b>Frecuencia cardíaca menor (latidos/minuto)</b>	Discreta	Valor más bajo de frecuencia cardíaca entendida por latidos por minuto registrada en la historia clínica del menor durante la hospitalización	No aplica
<b>Tensión Sistólica</b>	Discreta	Valor más alto y bajo de presión arterial sistólica expresado en mm de Hg, registrado en la historia clínica del menor durante la hospitalización	Valor más alto Valor más bajo
<b>Tensión Diastólica</b>	Discreta	Valor más alto y bajo de presión arterial diastólica expresado en mm de Hg, registrado en la historia clínica del menor durante la hospitalización	Valor más alto Valor más bajo
<b>Frecuencia Respiratoria mayor</b>	Discreta	Valor más alto de frecuencia respiratoria entendido por respiraciones/minuto) registrado en la historia clínica del menor durante la hospitalización	No aplica
<b>Mayor recuento de plaquetas</b>	Discreta	Valor de plaquetas en sangre más elevado expresado $\times 10^3/\text{mm}^3$ en los diferentes hemogramas realizados durante la hospitalización del menor	No aplica
<b>Hematocrito más alto</b>	Continua	Valor de hematocrito en sangre más elevado, expresado en porcentaje en los diferentes hemogramas realizados durante la hospitalización del menor	No aplica
<b>Recuento de leucocitos más alto</b>	Discreta	Valor de leucocitos en sangre más elevado expresado $\times 1000$ en los diferentes hemogramas realizados durante la hospitalización del menor	No aplica
<b>Recuento de leucocitos más bajo (x1000)</b>	Discreta	Valor de leucocitos en sangre más bajo expresado $\times 1000$ en los diferentes hemogramas realizados durante la hospitalización del menor	No aplica

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	VALORES LÍMITE
<b>Leucocitos Totales</b>	Discreta	Valor de leucocitos totales en sangre expresado x1000 en el hemograma de ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Linfocitos (%)</b>	Discreta	Valor de linfocitos absolutos en sangre expresado en porcentaje en el hemograma de ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Neutrófilos (%)</b>	Discreta	Valor de neutrófilos absolutos en sangre expresado en porcentaje en el hemograma de ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Eosinófilos (%)</b>	Discreta	Valor de eosinófilos absolutos en sangre expresado en porcentaje en el hemograma de ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Linfocitos atípicos (%)</b>	Discreta	Valor de linfocitos atípicos en sangre expresado en porcentaje en el hemograma de ingreso a la hospitalización del menor	No aplica

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	VALORES LÍMITE
<b>Hematocrito (%)</b>	Continua	Valor de hematocrito en sangre expresado en porcentaje en el hemograma de ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Plaquetas</b>	Discreta	Valor de recuento de plaquetas en sangre expresado x03/mm <sup>3</sup> en el hemograma de ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>INR/PT</b>	Continua	Valor de INR/PT de ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>PTT</b>	Continua	Valor de PTT expresado en segundos al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	VALORES LÍMITE
<b>Albúmina</b>	Continua	Valor de albúmina sérica expresado en g/dl al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Sodio</b>	Continua	Valor de sodio sérico expresado en mEq/l al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Potasio</b>	Continua	Valor de potasio sérico expresado en mEq/l al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Calcio</b>	Continua	Valor de calcio sérico expresado en mEq/l al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Creatinina</b>	Continua	Valor de creatinina sérica expresada en mg/dl al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>BUN (mg/dl)</b>	Continua	Valor de nitrógeno ureico sérico expresado en mg/dl al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>AST o GOT</b>	Continua	Valor de transaminasa glutámico oxalacética sérica expresado en U/L al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>ALT o GPT (U/L)</b>	Continua	Valor de transaminasa glutámico-pirúvica sérica expresado en U/L al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Fosfatasa Alcalina</b>	Continua	Valor de fosfatasa alcalina sérica expresado en U/L al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Bilirrubina Total</b>	Continua	Valor de bilirrubina total sérica expresado en mg/dl al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica
<b>Bilirrubina Directa</b>	Continua	Valor de bilirrubina directa sérica expresado en mg/dl al ingreso a la hospitalización del menor	No aplica

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	VALORES LÍMITE
<b>Velocidad de flujo de LEV recibidos en hospitalización</b>	Continua	Flujo de líquidos endovenosos expresado en cc/kg/hr durante las 48 y 24 horas antes de la defunción del menor	No aplica
<b>PO2</b>	Continua	Presión arterial de Oxígeno en gases arteriales, medido en mm Hg al ingreso del menor a la hospitalización	Menor de 80 : 0, valor entre 80-100: 1, mayor de 100: 2, sin dato: 3
<b>FIO2</b>	Continua	Valor de fracción inspirada de oxígeno en gases arteriales, medido en porcentaje al ingreso del menor a la hospitalización	No aplica
<b>pH</b>	Continua	Valor de Ph en gases arteriales, al ingreso del menor a la hospitalización	Menor de 7.35: 0, valor entre 7.35 – 7.45: 1, mayor de 7.45: 2, sin dato: 3
<b>Bicarbonato</b>	Continua	Valor de bicarbonato en gases arteriales expresado en mEq/L, al ingreso del menor a la hospitalización	Menor de 22: 0, 22-26:1, mayor de 26: 2, sin dato: 3
<b>Lactato</b>	Continua	Valor de lactato en gases arteriales expresado en mmol/L, al ingreso del menor a la hospitalización	Menor de 2: 0 Mayor de 2: 1 Sin dato: 2

Anexo B. Listado variables cualitativos

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>VALORES LÍMITE</b>
Sexo	Dicotómica nominal	Sexo del menor informado	Femenino: 0 Masculino : 1
Lugar residencia	Policotómica nominal	Municipio donde reside permanentemente el menor	No aplica
Seguridad Social	Policotómica nominal	Regimen de sistema de salud al que se encuentra afiliado el menor	Vinculado: 0 Subsidiado:1 Contributivo:3 Particular: 4
Institución de atención	Policotómica nominal	Nombre de la institución de salud donde recibió atención el menor	No aplica
Nivel de atención de la institución	Policotómica ordinal	Nivel de complejidad de la institución de salud donde fue atendido el menor	Nivel 1: 0 Nivel 2: 1 Nivel 3: 2 Nivel 4: 3
Municipio defunción	Policotómica nominal	Municipio donde falleció el menor	No aplica
Antecedentes personales	Dicotómica nominal	Patologías previamente diagnosticadas en el menor	Ninguno: 0 Obesidad: 1 Hipertensión:2 Enfermedad renal crónica: 3 Asma: 4 Trastornos hematológicos: 5 Malformaciones congénitas: 6 Transfusiones: 7 Diabetes: 8

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>VALORES LÍMITE</b>
Antecedentes farmacológicos	Dicotómica nominal	Utilización de medicamentos anteriormente en el menor	Ninguno:0, Anticoagulantes:1, B2 agonistas: 2, Xantinas: 3, Estatinas: 4, Calcio antagonistas: 5, B bloqueadores: 6, AINES: 7
Sitio de sangrado al ingreso	Policotómica nominal	Lugar anatómico donde se presentó sangrado si aplica	Ningún sangrado: 0, sangrado por mucosas: 1, sangrado en piel: 2, sangrado en cavidades: 3, sangrado articular: 4, sangrado cerebral: 5, otro sitio: 6
Examen físico al ingreso	Dicotómica nominal	Presencia de petequias, equimosis, rash, sibilancias, estertores, disminución de murmullo vesicular, matidez a la percusión, dolor a la palpación abdominal, hepatomegalias, esplenomegalia en el examen físico inicial del menor	Si: 0 No: 1
Evidencia clínica de extravasación de plasma al examen físico	Dicotómica nominal	Signos de fuga plasmática en el examen físico del menor	Si: 0 No: 1
Si hay extravasación especificar	Policotómica nominal	Presencias de derrame pleural o ascitis	Derrame pleural:0 Ascitis: 1
Resultado Ecografía Toracoabdominal	Policotómica nominal	Disponibilidad de toma y reporte de ecografía torácica o abdominal en el menor	No disponible: 0 Normal: 1, Ascitis: 2, derrame pleural: 3, otros hallazgos: 4

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>VALORES LÍMITE</b>
Resultados de Radiografía de Tórax	Policotómica nominal	Disponibilidad de imágenes de rayos x de tórax en el menor	No disponible: 0, Normal: 1, Derrame pleural derecho o izquierdo: 2, otro: 3
Tipo de hemorragia	Policotómica nominal	Clasificación de la hemorragia presentada en el menor según sitio anatómico del sangrado	Ninguna hemorragia: 0, Hemorragia por mucosas: 1, hemorragia digestiva: 2, hemorragia de vía respiratoria: 3, hemorragia del sistema nervioso central: 4, hemorragia en piel: 5, otros: 6
Ictericia	Dicotómica nominal	Presencia de coloración amarillenta en piel aparente en el examen físico del menor	Si: 0 No: 1
Cianosis	Dicotómica nominal	Presencia de coloración azulada en piel o mucosas aparente en el examen físico del menor	Si: 0 No: 1
Somnolencia	Dicotómica nominal	Alteración en sensorio dado por disminución en estado de alerta o vigilia en el menor	Si: 0 No: 1
Irritabilidad	Dicotómica nominal	Alteración en sensorio dado por llanto excesivo en el menor, sin explicación aparente	Si: 0    No: 1
Letargia	Dicotómica nominal	Alteración en sensorio dado por disminución marcada en estado de alerta o vigilia en el menor que solo responde a estímulos dolorosos	Si: 0 No: 1

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>VALORES LÍMITE</b>
Agitación	Dicotómica nominal	Alteración en sensorio dado por hiperexcitabilidad en el menor, sin explicación aparente	Si: 0 No: 1
Alteraciones en Parcial de Orina	Dicotómica nominal	Alteración en parámetros microscópicos del parcial de orina	No disponible :0, Normal: 1, hematuria: 2, leucocituria: 3, cetonuria:4, proteinuria: 5, otro: 6
Uso de medicamento en hospitalización	Policotómica nominal	Uso del menor de medicamentos durante la internación hospitalaria	Ninguno: 0, Corticoides: 1, AINES: 2, Ranitidina: 3, Vasopresores: 4, Heparina: 5, Antibióticos:6, Otros: 7
Uso de vasopresor durante hospitalización	Policotómica nominal	Uso de cualquier sustancia vasopresora durante la hospitalización del menor	Ninguno:0 dopamina: 1, noradrenalina: 2, adrenalina: 3, dobutamina: 4, otra: 5
Uso de antibiótico durante hospitalización	Policotómica nominal	Uso de cualquier medicamento antimicrobiano oral o endovenoso durante la hospitalización del menor	Ninguno: 0, B lactámico: 1, Inhibidor de B lactamasas: 2, macrólido: 3, aminoglucósico : 4, quinolona: 5, antibiótico combinado:6, otros: 7
Tipo de LEV usado	Policotómica nominal	Tipo de manejo hídrico endovenoso usado en el menor durante la hospitalización	Ninguno: 0, cristaloides: 1, líquidos dextrosados: 2, coloides: 3, otros: 4
Transfusiones	Dicotómica nominal	Necesidad de uso de hemoderivados en el menor durante la hospitalización	Si: 0 No: 1
Elemento transfundido en hospitalización	Policotómica nominal	Tipo de hemoderivado usado en la transfusión del menor: GR, plasma, sangre total, plaquetas	Ninguno: 0, glóbulos rojos: 1, plasma: 2, sangre total: 3, plaquetas: 4, otros: 5

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>VALORES LÍMITE</b>
Síntomas 48 hrs antes de fallecer	Dicotómicas nominales	Sintomatología documentada en el menor en las últimas 48 hrs de vida: dolor abdominal, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado mucosas, sangrado mayor, alteraciones neurológicas, convulsiones, dificultad respiratoria, edema miembros inferiores, ictericia, cianosis, hepatomegalias, choque	Dolor abdominal: 1, vómito persistente: 2, acumulación de líquidos: 3, sangrado mucosas: 4, sangrado mayor: 5, alteraciones neurológicas: 6, convulsiones: 7, dificultad respiratoria: 8 edema miembros inferiores: 9, ictericia: 10, cianosis: 11, hepatomegalia: 12, choque: 13, otros: 14
Arritmias cardíacas	Dicotómica nominal	Presencia de arritmias cardíacas en el menor definidas por el EKG	EKG no disponible: 0 EKG Normal: 1, EKG anormal: 2
Anormalidad en LCR extraído por punción lumbar	Policotómica nominal	Documentación de anormalidad en el citoquímico del LCR extraído por punción lumbar en el menor durante la hospitalización	No disponible: 0 Normal: 1, pleocitosis: 2, hipogluorraquia: 3, hiperproteorraquia: 4, otro: 5

Anexo C. Instrumento para la recolección de datos

**I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN**

1. Nombres Y Apellidos: \_\_\_\_\_
2. Documento de Identidad: RC\_\_ TI\_\_ CC\_\_ ND\_\_ Número: \_\_\_\_\_
3. Edad: \_\_\_\_\_Años\_\_Meses\_\_Días\_\_
4. Género: Masculino\_\_\_\_Femenino\_\_\_\_
5. Dirección de Residencia: \_\_\_\_\_ ND\_\_
6. Municipio de Residencia: \_\_\_\_\_ND\_\_
7. Departamento Residencia: \_\_\_\_\_ND\_\_
8. Número de Teléfono: \_\_\_\_\_ND\_\_
9. Seguridad Social: Subsidiado\_\_ Contributivo \_\_ Vinculado \_\_ Particular \_\_  
Especial \_\_ ND\_\_
10. Institución de atención últimas 48 horas: \_\_\_\_\_  
ND\_\_
11. Nivel de atención: \_\_\_\_\_
12. Municipio de defunción: \_\_\_\_\_ ND\_\_
13. Departamento de defunción: \_\_\_\_\_ ND\_\_

**II. ANTECEDENTES PERSONALES**

14. Diabetes: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_
15. Hipertensión Arterial: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_
16. Obesidad: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_
17. Enfermedad Renal Crónica: Si\_\_ No\_\_  
ND\_\_
18. Asma: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_
19. Trastornos Hematológicos: Si\_\_ No\_\_  
ND\_\_
20. Tipo de trastorno Hematológico (Si Aplica): \_\_\_\_\_NA\_\_
21. Enfermedades alérgicas: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_
22. Tipo de alergia (Si Aplica)  
\_\_\_\_\_ NA\_\_

23. Antecedentes Quirúrgicos: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 24. Tipo de cirugía (Si Aplica)  
\_\_\_\_\_ NA\_\_\_

25. Antecedentes Farmacológicos: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_

26. Tipo de Medicamento: \_\_\_\_\_

27. Antecedente de hospitalización: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_

28. Causa de hospitalización (Si Aplica) \_\_\_\_\_  
NA\_\_\_

29. Antecedente hospitalización por dengue: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_

### **Prenatales:**

30. Malformaciones congénitas: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_

31. Tipo de malformación congénita (Si Aplica): \_\_\_\_\_  
NA\_\_\_

32. Antecedente de transfusiones en el último año: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_

### **III. SÍNTOMAS AL INGRESO A LA INSTITUCIÓN DONDE SE BRINDÓ ATENCIÓN EN LAS ÚLTIMAS 48 HORAS DE VIDA**

#### **Generales**

33. Fiebre: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 34. Días de fiebre al ingreso: \_\_\_\_.

35. Escalofríos: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 36. Dolor muscular (mialgias): Si\_\_\_ No\_\_\_  
ND\_\_\_ 37. Dolor retroocular: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 38. Dolor de huesos (artralgias):

Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 39. Disminución apetito: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 40. Cefalea:

Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 41. Dolor de garganta: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 42. Astenia:

Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 43. Adinamia: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 44. Malestar General:

Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_

### **Síntomas Gastro Intestinales:**

45. Náuseas: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 46. Vómito: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 47. Número de vómitos en 24 hr: \_\_\_ NA\_\_\_ ND\_\_\_ 48. Diarrea: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 49. Número de deposiciones en 24 horas: \_\_\_ NA\_\_\_ ND\_\_\_ 50. Dolor abdominal: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 51 Tipo de dolor abdominal: Cólico\_\_\_ Punzada\_\_\_ Ardor\_\_\_ ND\_\_\_ 52. Cuadrante doloroso a la palpación: epigastrio\_\_\_, mesogastrio\_\_\_, hipogastrio\_\_\_, HCD\_\_\_, HCI\_\_\_, FID\_\_\_, FII\_\_\_, flanco derecho:\_\_\_, flanco izquierdo\_\_\_.

53. Hepatomegalia al ingreso: Si\_\_\_, No\_\_\_.

54. Cms de borde hepático por debajo de reja costal \_\_\_\_, 55. Esplenomegalia al ingreso: Si\_\_\_, No\_\_\_.

### **Manifestaciones hemorrágicas:**

56. Sangrados: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 57. Sitio de sangrado: Encías espontáneo\_\_\_ Nasal espontáneo\_\_\_ Gastrointestinal\_\_\_ Orina\_\_\_ Vaginal\_\_\_ Otro\_\_\_\_\_ ND\_\_\_ NA\_\_\_

### **Cardiorrespiratorios:**

58. Dificultad respiratoria: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 59. Edemas: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_

### **Neurológicos:**

60. Convulsiones: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 61. Alteraciones neurológicas: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 62. Tipo de alteración neurológica: Coma\_\_\_ Letargia \_\_\_ Somnolencia \_\_\_ Irritabilidad \_\_\_

**Manifestaciones cutáneas:**

63. Petequias: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 64. Equimosis: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 65.  
Hematomas: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 66. Rash: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_

**Manifestaciones en tórax:**

67. Sibilancias: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 68. Estertores: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_  
69. Disminución murmullo vesicular: Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 70. Matidez a la percusión:  
Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 71. Tirajes Si\_\_\_ No\_\_\_ ND\_\_\_ 72. Roncus: Si\_\_\_ No\_\_\_

**IV. EVALUACIÓN LONGITUDINAL DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ÚLTIMAS 48 HORAS DE VIDA**

Variable	48 a 42	42 a 36	36 a 30	30 a 24	24 a 18	18 a 12	12 a 6	6 a 0
<b>Frecuencia cardíaca</b>								
<b>Frecuencia Respiratoria</b>								
<b>Presión arterial sistólica</b>								
<b>Presión arterial diastólica</b>								
<b>Presión de pulso</b>								
<b>Temperatura</b>								
<b>Saturación de Oxígeno</b>								
<b>Ventilación</b>								

<b>Variable</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 horas antes de la muerte</b>
Día de Ingreso a Hospitalización (dd/mm/aaaa):		
Día de defunción (dd/mm/aaaa):		
Días de hospitalización previo a defunción		
Número total de días con fiebre:		
Días enfermedad al morir		
Fecha		
Hepatomegalia (SI/NO)		
Cm debajo del reborde costal (Si Aplica)		
Llenado capilar más prolongado (segundos)		
Llenado capilar más rápido (segundos)		
Evidencia clínica de extravasación de plasma al examen físico (SI/NO)		
Si hay extravasación especificar (Ej: derrame pleural, ascitis)		
Ecografía Toracoabdominal (SI/NO)		
Resultado ecografía de tórax y abdomen (Normal o anormal)		
-Ascitis		
-Derrame pleural izquierdo		

<b>Variable</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 horas antes de la muerte</b>
-Derrame pleural derecho		
-Otro (especificar)		
Ecografía renal (SI/NO)		
Resultado ecografía renal (Normal o anormal)		
Si el resultado es anormal especificar		
Radiografía de Tórax (SI/NO)		
Resultado radiografía de tórax (Normal o anormal)		
Si resultado de rx de tórax es anormal: -Derrame pleural derecho		
-Derrame pleural izquierdo		
-Otro (especificar)		
Sangrado (SI/NO). Especificar tipo: Melenas, hematemesis, gingivorragia, epistaxis, otros		
Equimosis en piel		
Petequias en piel		
Estertores		
Disminución murmullo vesicular		
Matidez torácica		
Vómitos (SI/NO)		
Diarrea (SI/NO)		
Dolor abdominal (SI/NO)		
Rash		

<b>Variable</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 horas antes de la muerte</b>
Ictericia (SI/NO)		
Cianosis (SI/NO)		
Somnolencia (SI/NO)		
Irritabilidad (SI/NO)		
Letargia (SI/NO)		
Agitación (SI/NO)		

## V. EVALUACIÓN LONGITUDINAL DE LABORATORIOS

<b>Laboratorio</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 hrs antes de la muerte</b>
Fecha/Hora		
Leucocitos más elevados		
Leucocitos más bajos		
Linfocitos (%) más bajos		
Linfocitos ( %) más altos		
Neutrófilos (%) más bajos		
Neutrófilos (%) más altos		
Eosinófilos (%) más bajos		

<b>Variable</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 horas antes de la muerte</b>
Eosinófilos (% más altos)		
Linfocitos atípicos		
Hemoglobina (g/dl) más baja		
Hemoglobina (g/dl) más alta		
Hematocrito (%) más alto		
Hematocrito (%) más		

<b>Variable</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 horas antes de la muerte</b>
bajo		
Plaquetas (x03/mm3) más altas		
Plaquetas (x 03/mm <sup>3</sup> ) más bajas		
INR/PT		
PTT (seg)		
Albúmina (g/dl)		
Sodio (mEq/l)		
Potasio (mEq/l)		
Calcio (mEq/l)		
Creatinina (mg/dl)		
BUN (mg/dl)		
AST o GOT (U/L)		
ALT o GPT (U/L)		
Fosfatasa Alcalina (U/L)		
Bilirrubina Total (mg/dl)		
Bilirrubina Directa (L)		
Parcial de Orina (SI/NO)		
Hematuria (SI/NO)		
Presencia de más de 5 hematíes por campo en orina centrifugada		
Leucocituria (SI/NO) Presencia de 10 o más leucocitos por campo		
Presencia cetonas en examen de orina por tira reactiva. Positivo cualquier valor		

<b>Laboratorio</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 hrs antes de la muerte</b>
Proteinuria (SI/NO)		
Se considera como valor positivo la presencia de 100mg/dl de proteínas o equivalente a dos cruces (++) en un examen general de orina.		
Cultivos en sangre, LCR, orina, materia fecal o médula ósea (fecha)		
PCR		

## **VI. LABORATORIOS ESPECÍFICOS PARA DENGUE**

<b>Laboratorio</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Desconocido</b>	<b>Fecha</b>	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Borderline</b>	<b>Desconocido</b>	
IgM#1									
IgM#2									
IgG#1									
IgG#2									
PCR									Suero o tejido:

**VII. LIQUIDOS ENDOVENOSOS Y MEDICAMENTOS RECIBIDOS DURANTE LAS ÚLTIMAS 48 HORAS DE VIDA**

<b>Líquidos endovenosos</b>	<b>48-42</b>	<b>42-36</b>	<b>36-30</b>	<b>30-24</b>	<b>24-18</b>	<b>18-12</b>	<b>12-6</b>	<b>6-0</b>
Especificar: cristaloides, coloides								
Infusión (cc/kg/hr)								
<b>Transfusión (SI/NO)</b>								
Especificar: GR, plasma, sangre total, plaquetas								
Dosis de transfusión (cc/kg)								
Bolos (cc/kg) y número								

Peso ingreso (kg)	Peso día -2 (kg)	Peso día -1 (kg)
-------------------	------------------	------------------

<b>Medicamentos Recibidos durante la enfermedad</b>	
Corticoides : admon _____ Dosis _____	Si _____ No _____ Desconocido _____ Vía _____
AINES : admon _____ Dosis _____	Si _____ No _____ Desconocido _____ Vía _____
ASA : _____ Dosis _____	Si _____ No _____ Desconocido _____ Vía admon _____
Ranitidina Dosis _____	Si _____ No _____ Desconocido _____ Vía admon _____
Vasopresores Vía admon _____ Dosis _____	Si _____ Cuál? _____ No _____ Desconocido _____
Heparina Vía admón. _____ Dosis _____	Si _____ Cuál? _____ No _____ Desconocido _____
Antibióticos: _____ _____ No _____ Desconocido: _____	Si _____ Cuál/les _____ Días de uso: _____

### VIII. BALANCE HÍDRICO EN LAS ÚLTIMAS 48 HRS DE VIDA

	48- 42hr	42- 36hr	36- 30hr	30- 24hr	24- 18hr	18- 12hr	12- 6hr	6- 0hr
Líquidos administrados (cc)								
Líquidos eliminados (cc)								
Balance hídrico (cc)								
Diuresis (cc)								

<b>VARIABLES PARACLÍNICAS EN PACIENTES CON REPORTE DE AUTOPSIA</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 hrs antes de la muerte</b>
Gases arteriales (SI/NO)		
PO2 más bajo		
PCO2 más alta		
FIO2		
PH más bajo		
Bicarbonato		
PaFi más baja		
Electrocardiograma (SI/NO)		
Lactato sérico		
Arritmias cardíacas (SI/NO): definidas por el EKG o por la clínica		
Resultado de EKG si aplica		
Punción lumbar (SI/NO)		
Glucosa en LCR		

<b>VARIABLES PARACLÍNICAS EN PACIENTES CON REPORTE DE AUTOPSIA</b>	<b>48 hrs antes de la muerte</b>	<b>24 hrs antes de la muerte</b>
Proteínas en LCR		
Leucocitos en LCR		
Linfocitos en LCR		
Neutrófilos en LCR		

## **IX. HALLAZGOS PATOLÓGICOS EN NECROPSIA**

### **MACROSCÓPICOS**

72. Hemorragia en órganos: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ . 73. Especifique órgano con hemorragia: \_\_\_\_\_ NA\_\_ 74. Edema pulmonar: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 75. Hemorragia en mucosa gástrica: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_

### **MICROSCÓPICOS**

76. Hemorragias subendocárdicas y subepicárdicas: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 77. Separación de las fibras miocárdicas: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 78. Infiltrado intersticial mononuclear: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 79. Células endoteliales prominentes: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 80. Necrosis de hepatocitos: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 81. Megacariocitos, linfocitos y leucocitos PMN en sinusoides: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 82. Infiltrado mononuclear periportal, hiperplasia células de Kupffer: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 83. Ganglios con hiperplasia linfoide: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_ 84. Megacariocitos en capilares pulmonares, glomerulares y sinusoidales: Si\_\_ No\_\_ ND\_\_