

FATIGA POST INFECCIOSA EN PACIENTES CON DENGUE 2015-2016

EDGAR FERNANDO AYALA SIERRA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA
2017**

FATIGA POST INFECCIOSA EN PACIENTES CON DENGUE 2015-2016

EDGAR FERNANDO AYALA SIERRA

Trabajo de grado para optar por el título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Directora

Dra. Elsa Marina Rojas Garrido

Médico Internista - Infectóloga

Codirector

Dr. Luis Ángel Villar Centeno

Md. Microbiólogo, M.Sc. Epidemiología Clínica

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA

2017

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	13
1. PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
2. HIPOTESIS	16
3. OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GENERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4. JUSTIFICACION	18
5. MARCO TEORICO	20
5.1 DENGUE	20
5.1.1 Factores Viroológicos	21
5.1.2 Historia Natural	22
5.1.3 Diagnóstico	25
5.1.4 Tratamiento	25
5.2 SINDROME DE FATIGA CRONICO (SFC)	29
5.2.1 Fatiga Post Infecciosa	31
5.2.2 Criterios Diagnósticos	33
5.2.3 Medición	34
5.2.4 Tratamiento	35
5.2.5 Pronostico	35
5.3 IMPLICACIONES ECONOMICAS SFC Y DENGUE	36

6. METODOLOGÍA	38
6.1 DISEÑO METODOLÓGICO	38
6.1.1 Tipo de Estudio	38
6.2 MARCO MUESTRAL	38
6.2.1 Tipo de Muestreo	38
6.2.2 Población	38
6.2.3 Tamaño de La Muestra	38
6.2.4 Selección de Los Pacientes	38
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	39
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	39
6.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	39
6.6 PROCEDIMIENTOS	49
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES	53
7. DEBILIDADES Y SESGOS DEL ESTUDIO	54
8. CONSIDERACIONES ETICAS	56
9. RESULTADOS	58
10. DISCUSION	82
11. CONCLUSIONES	90
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
BIBLIOGRAFÍA	100
ANEXOS	109

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control	25
Figura 2. Flujograma del proceso de selección	58

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Matriz de variables de estudio	39
Tabla 2. Características de la población con Dengue	59
Tabla 3. Características clínicas de la población con Dengue. Síntomas	60
Tabla 4. Características clínicas de la población con Dengue. Signos	61
Tabla 5. Características paraclínicas de la población con Dengue	62
Tabla 6. Manejo inicial de pacientes con dengue	64
Tabla 7. Desenlaces en pacientes con dengue	64
Tabla 8. Fatiga pos infecciosa a las 12 semanas	65
Tabla 9. Fatiga pos infecciosa a las 24 semanas	65
Tabla 10. Características de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas	66
Tabla 11. Características clínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas. Síntomas	67
Tabla 12. Características clínicas de la población con Dengue con fatiga posinfecciosa a las 12 semanas. Signos	68
Tabla 13. Características paraclínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas	69
Tabla 14. Manejo inicial de pacientes con dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas	70
Tabla 15. Desenlaces en pacientes con dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas	71
Tabla 16. Características de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas	71
Tabla 17. Características clínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas. Síntomas	72

Tabla 18. Características clínicas de la población con dengue con fatiga posinfecciosa a las 24 semanas. Signos	73
Tabla 19. Características paraclínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas	74
Tabla 20. Manejo inicial de pacientes con dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas	75
Tabla 21. Desenlaces en pacientes con dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas	75
Tabla 22. Comparación de variables entre el grupo de pacientes con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas y los pacientes sin fatiga pos infecciosa a las 12 semanas	76
Tabla 23. Comparación de variables entre el grupo de pacientes con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas y los pacientes sin fatiga pos infecciosa a las 24 semanas	79

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Consentimiento Informado	109
Anexo B. Escala Fatiga Fss	120
Anexo C. Instrumento de Recoleccion de Informacion	123

RESUMEN

TÍTULO: FATIGA POST INFECCIOSA EN PACIENTES CON DENGUE 2015-2016*

AUTOR: EDGAR FERNANDO AYALA SIERRA**

PALABRAS CLAVE: dengue, fatiga, postinfecciosa

DESCRIPCIÓN:

Contenido: El Dengue y sus complicaciones como la fatiga crónica, se consideran un problema de salud pública con un gran impacto socioeconómico. Este estudio es una aproximación inicial y complementaria del problema a través de la evaluación de prevalencia del síndrome de fatiga post infeccioso con el uso de cuestionarios ya validados, en pacientes con infección confirmada a las 12 y 24 semanas desde su inclusión. Para este propósito se realizó un estudio descriptivo prospectivo, de pacientes adultos atendidos entre septiembre de 2015 a septiembre de 2016, principalmente en el Hospital Universitario de Santander, utilizando un muestreo por conveniencia y análisis estadístico descriptivo.

Resultados: Se abordaron 187 individuos de los cuales se excluyeron 41, para un total de 146 individuos incluidos. Durante el seguimiento se perdieron 6 pacientes, para una muestra para análisis de 140 sujetos en los que se valoró la presencia de fatiga.

El 52.74% fueron hombres, solteros el 43.84%, 51,37% vivían en el área urbana, trabajadores el 45.89%, pertenecientes al régimen subsidiado de salud el 78.77%, con un porcentaje de analfabetismo del 15.75%; y menos de un 8% de los pacientes tenían antecedentes patológicos. El promedio de índice de masa corporal fue de 25.5. La información se recolectó en el 93.15% de los casos en el Hospital universitario del Santander. Un 3,42% de los casos presentaron choque y una tasa de letalidad de 1,37% La prevalencia de fatiga pos infecciosa a las 12 semanas fue de 22.61% y a las 24 semanas de 12.32%

Conclusiones: La prevalencia de fatiga crónica observada en este grupo de pacientes con dengue a las 12 semanas, es similar a la reportada en la literatura mundial. Sin embargo, en esta misma muestra no se encontró alguna relación entre la severidad del dengue y el desarrollo de fatiga crónica.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Especialización en Medicina Interna. Directora: Dra. Elsa Marina Rojas Garrido. Codirector: Dr. Luis Ángel Villar Centeno

ABSTRACT

TITLE: POST INFECTIOUS FATIGUE IN PATIENTS WITH DENGUE 2015-2016^{*}

AUTHOR: EDGAR FERNANDO AYALA SIERRA^{**}

KEYWORDS: dengue, fatigue, post infectious.

DESCRIPTION:

Content: Dengue and its complications as chronic fatigue are considered a public health problem with a huge socioeconomic impact. This study is an initial and complementary approximation of the problem through the evaluation of the prevalence of post-infectious fatigue syndrome with the use of validated questionnaires in patients with confirmed infection at 12 and 24 weeks since their inclusion. For this purpose, a prospective descriptive study was carried out of attended adult patients between September 2015 and September 2016, mainly in the University Hospital of Santander, using convenience sampling and descriptive statistical analysis.

Results: 187 individuals were considered, 41 of whom were excluded, for a total of 146 included individuals. During the tracing, 6 patients were lost, for a sample for analysis of 140 individuals which the presence of fatigue was assessed.

52.74% were men, unmarried 43.84%, 51.37% lived in the urban area, workers 45.89%, belonging to the subsidized health system 78.77%, with a percentage of illiteracy of 15.75%; and less than 8% of the patients had pathological antecedents. The mean body mass index was 25.5. The information was collected in 93.15% of the cases in the University Hospital of Santander. A 3.42% of the cases presented shock and a lethality rate of 1.37%

The prevalence of post-infectious fatigue at 12 weeks was 22.61% and at 24 weeks 12.32%

Conclusions: The prevalence of chronic fatigue observed in this group of patients with dengue at 12 weeks is similar to that reported in the world literature. However, in this same sample, no relationship was found between the severity of dengue and the development of chronic fatigue.

^{*} Degree project

^{**} Faculty of Health. School of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization in Internal Medicine. Director: Dr. Elsa Marina Rojas Garrido. Co-director: Dr. Luis Ángel Villar Centeno

INTRODUCCION

La infección por dengue continúa siendo una de las entidades de notificación obligatoria más reportadas en Colombia. Para el año 2015 se notificaron 94916 casos, de los cuales un 80% fueron aportados por solo 12 departamentos del país dentro de los cuales cabe destacar Santander con 8.350 casos. Estas estadísticas concuerdan con el hecho que más del 65% de la población colombiana vive en zonas donde circula el vector transmisor. (807 municipios ubicados bajo los 1800 m/nivel del mar).¹ Ante este escenario es imperativo conocer el impacto provocado por la infección dentro del curso natural de la enfermedad y la convalecencia tardía, incluyendo la presentación del síndrome de fatiga crónica pos infecciosa. Este síndrome cobra relevancia en la medida que los síntomas descritos por los pacientes en la fase convaleciente tardía, pueden llegar a representar una importante carga mórbida con un potencial gran impacto en la población productiva del país².

Con más frecuencia, se describe en la literatura médica el síndrome de fatiga crónica pos infecciosa viral (como son los casos de Epstein Barr, Citomegalovirus, entre otros); con consecuencias de difícil estimación en la calidad de vida de la población que la padece. Aunque, es un hecho evidente y evaluado en algunos estudios, estos no han permitido establecer relación alguna con marcadores biológicos o el tipo de presentación clínica inicial como predictor de su instauración. Sin embargo, a pesar de los vacíos de información, este síndrome ha cobrado importancia por su alta prevalencia en la población general (11%), con una tasa de cura relativamente pobre (menos 2%), lo cual ha contribuido a que los esfuerzos para abordarlo se enfoquen principalmente en su prevención³.

Por lo anterior es ineludible caracterizar los efectos en la fase convaleciente del Dengue, como una herramienta de conocimiento que puede contribuir para

entender la carga de enfermedad asociada a este arbovirus en términos de afectación de la calidad de vida, productividad y desarrollo integral del individuo.

Este enfoque cobra más peso en la medida que también puede complementar el entendimiento de aspectos de la clínica en fases más tardías y de paso generar una línea de base diferencial ante la perspectiva de introducción de nuevos arbovirus en la región que también tienen el potencial de generar fatiga crónica como es el caso de Chikungunya y el Zika⁴. En esta medida, un estudio de este tipo puede representar una herramienta para sustentar el diseño de estrategias de mitigación basado en la evidencia y útil para la toma de decisiones clínicas en prevención secundaria de un problema frecuentemente abordado por los especialistas de medicina interna.

En el marco de dicho contexto medir la prevalencia real de la fatiga crónica postinfecciosa secundaria a Dengue, en nuestra población, es otro abordaje necesario para dimensionar la magnitud del problema más allá de la carga propia al sistema de salud en la fase aguda de la enfermedad. Como iniciativa de investigación representa el querer tener una visión integral de los efectos de la infección con el propósito de argumentar de mejor forma estudios futuros relacionados con la evaluación de la fisiopatología, factores de riesgo, posibles intervenciones de manejo que permitan mitigar el efecto de dengue. En ese sentido este estudio es un punto de partida y una nueva línea de investigación clínica en el área de enfermedades transmitidas por vectores en la Universidad.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia del síndrome de fatiga crónica en una cohorte de pacientes con infección confirmada con dengue?

2. HIPOTESIS

No existen cambios en cuanto a la prevalencia, referida en la literatura, de síndrome de fatiga crónica en pacientes con diagnóstico confirmado de Dengue.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia del síndrome de fatiga crónica pos infecciosa en pacientes con infección confirmada por Dengue a las 12 y 24 semanas desde su inclusión.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar demográfica, clínica y paraclínicamente pacientes adultos hospitalizados por dengue.
- Describir las variables más prevalentes en pacientes que presentan síntomas de fatiga crónica luego de una infección por dengue.

4. JUSTIFICACION

Se estima que el síndrome de fatiga crónica pos infecciosa viral afecta un 11% de la población, lo cual representa una importante carga mórbida con consecuencias no calculadas en la calidad vida que se extienden más allá de la etapa aguda de las infecciones. Conociendo que dengue es una de las enfermedades transmitidas por vectores con mayor incidencia en nuestro país (94 916 casos en 2015)¹ y con más del 65% de la población colombiana en riesgo de padecerla (807 Municipios bajo los 1800 m/nivel del mar)⁵, es deseable conocer todas las repercusiones que tiene en la salud de la población esta arbovirosis incluyendo la presentación del síndrome de fatiga crónica².

A pesar de la relevancia de esta complicación, es un tema del cual se ha investigado muy poco, probablemente porque la mayor parte de esfuerzos se han concentrado en desenlaces clínicos duros como la muerte o discapacidad generadas por complicaciones en la fase aguda. Ante la carencia de información sobre las complicaciones observadas en la convalecencia de dengue, la iniciativa de explorar la fatiga crónica como una expresión de los trastornos en fases tardías ha sido acogida como un área de estudio priorizada por parte del grupo de Epidemiología Clínica junto con el Grupo Germina.

Este esfuerzo se justifica en la medida que puede generar información útil para comprender mejor los efectos de la enfermedad y en un futuro diseñar propuestas para explorar la fisiopatología involucrada así como las posibles intervenciones para prevenirla o tratarla. Toda esta información es útil y trasciende en sus resultados en la medida que es un problema que afecta a todas las edades y un número creciente de individuos no solo en Colombia sino en las regiones tropicales de todo el mundo.

De otro lado, complementa y sirve de plataforma para estructurar herramientas que sean útiles para estimar la carga por fatiga post viral no solo de dengue sino de otras infecciones que comparten con ésta el mecanismo de transmisión como es el caso de Chikungunya, Zika o Fiebre Amarilla y que recientemente ha surgido como otras amenazas para la salud pública del continente.

5. MARCO TEORICO

5.1 DENGUE

La palabra Dengue se encuentra en nuestra lengua desde 1873, aunque fue a partir de 1914 donde se adicionó el significado actual de enfermedad febril tropical⁶; esta enfermedad es conocida actualmente como una infección viral sistémica transmitida entre humanos por vectores. Gracias a su principal vector el mosquito *Aedes aegypti* adaptado a la región periurbana, ampliamente distribuido en latitudes tropicales y subtropicales, esta enfermedad se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo, por lo cual ha despertado un creciente interés de la comunidad científica para ahondar esfuerzos en mitigar y comprender los factores que conllevan a su propagación y severidad^{7,8}.

El dengue ha sido conocido desde el siglo XVIII, y ha colonizado diferentes latitudes al mismo paso que la misma humanidad. En primera instancia su migración de África al sur de Asia por el auge del comercio naval del siglo XIX, con crecimiento exponencial en los últimos 50 años en parte por la presencia de vectores secundarios como *A. albopictus*⁹, junto a la rápida urbanización de Asia y América Latina, ha hecho de este un problema de salud pública, con requerimiento de múltiples medidas para su atenuación y control, las cuales han fluctuado a la hora de alcanzar sus objetivos por variadas circunstancias, dentro de las cuales destaca la alta diversidad antigénica, que no confiere inmunidad cruzada entre los cuatro serotipos lo que permite múltiples infecciones, haciendo difícil su control¹⁰.

En las Américas se presentaron cerca de 2,430. 278 casos de dengue para 2015, con una tasa de 385.5 por cada 100.000 habitantes; cerca de 12,498 casos de dengue grave y una tasa de letalidad de 0.06%. México, Colombia y Brasil son los países con mayor incidencia de Dengue en la región⁴.

Colombia aportó 94916 casos el total reportado en el 2015, con una tasa de Incidencia de 194 por cada 100.000 habitantes; de los cuales cerca del 80 % fueron presentados en 12 departamentos del país. Santander es uno de los departamentos más afectados por este flagelo, documentando 8.350 casos que representa el 8.8% de los casos a nivel nacional⁴.

Es de resaltar que el canal endémico de la infección por dengue ha variado en los últimos años, con posteriores descensos en el número anual de casos como ocurrió en el año 2015, cuando de más de 14000 casos pasaron a ser cerca de 8.000 casos de dengue, lográndose una reducción de cerca del 50% de los afectados. Sin embargo cabe recalcar que la llegada de enfermedades virales como Zika y Chikungunya pudieron de cierta forma limitar la notificación del Dengue por los cuadros clínicos similares y la falta de confirmación serológica en la mayoría de los casos reportados⁴.

5.1.1 Factores Viroológicos. El Dengue es causado por uno de cuatro virus monocatenarios de ARN catalogados como serotipos del género flavivirus (familia Flaviviridae)⁹. La partícula madura del virus del dengue es esférica, con un diámetro de 50 nm, y contiene múltiples copias de las tres proteínas estructurales, una membrana de doble capa derivada del huésped y una copia única de un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva. Es conocido que la presión natural ha determinado los serotipos que mejor se adaptan a sus vectores y huéspedes, y que es posible la coinfección por varios serotipos concomitantes con graves consecuencias⁹.

Hay 4 serotipos DENV, todos circulan en Colombia según estudios realizados de 2009-2010, el aislamiento viral y estudios de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa mostraron predominio DENV-1 (43,8%) y DENV-2 (40,4%), seguida de DENV-3 (12,5%) y DENV-4 (3,1%), aunque no se ha encontrado asociación entre el serotipo y la gravedad de la enfermedad¹¹. Cada

uno de los serotipos tiene oscilaciones de prevalencia en zonas endémicas. Se considera que un serotipo es predominante en un periodo de 2-4 años, después de lo cual disminuye para darle paso a un nuevo serotipo; se presume que esto se debe a la acumulación de la inmunidad de grupo disminuyendo la cantidad de personas susceptibles. Además se sugiere que cada serotipo tiene una viremia diferente, esto todavía requiere estudios¹².

Luego de la infección inicial, se expresa la Proteína de Expresión vírica soluble no estructural 1 (NS1) que a su vez es un marcador de viremia temprana cuya alta concentración se ha asociado con severidad¹³. Posteriormente, se presenta el periodo febril, que precede al desarrollo de los eventos de fuga capilar o escape de plasma; fenómeno ampliamente estudiado aún con varios interrogantes sobre su presentación. Dentro de las limitaciones para su entendimiento está la ausencia de un modelo animal reproducible; sin embargo la observación de cohortes en su mayoría pediátricas¹⁴, ha permitido describir características clínicas, demográficas y paraclínicas de riesgo para el desarrollo de choque refractario o hemorragia. Actualmente no se conoce evidencia que determine la afectación endotelial y se acepta que los efectos definitivos son sobre la permeabilidad microvascular y mecanismos trombo regulatorios⁹.

5.1.2 Historia Natural. La enfermedad febril por dengue ha sido caracterizada por 3 fases clínicas, la fase febril que transcurre entre el día 3 al 7, la cual produce la sintomatología florida de la infección por dengue de la cual la mayoría de veces se recuperan sin problemas; la fase crítica sobre el 4 al 7 día es vital vigilar las señales de advertencia tales como emesis persistentes, dolor abdominal severo, hepatomegalia, aumento de nivel de hematocrito, que es concurrente con una rápida disminución del recuento de plaquetas, serositis, sangrado, y el letargo o la inquietud entre otras manifestaciones severas, aunque menos frecuentes, incluyendo insuficiencia hepática, miocarditis, y la encefalopatía. Lo anterior se produce a menudo con un mínimo de pérdida plasmática asociada¹⁵, luego de lo

anterior la fase de recuperación son las 48 a 72 horas siguientes con mejoría espontánea de sintomatología, que podría persistir hasta 1 a 3 semanas (lo cual corresponde a las lesiones dermatológicas secundarias)¹⁶.

Desde 1989 se encuentran las primeras publicaciones de estudios observacionales de pacientes con dengue, con 206 diagnósticos clínicos de dengue y 20 muertes (tasa de letalidad 9,8%) y en 1990, 1080 casos con 60 muertes. El número de casos ha aumentado cada año, al igual que los esfuerzos por documentar la severidad y las guías de atención para limitar la mortalidad producida por dicha enfermedad¹⁷. Por lo tanto, por medio de estudios Observaciones multicéntricos, que se realizaron en Asia Sudoriental¹⁸ y América Latina, la OMS revisó sus directrices en 2009⁷, documentando estrategias más sensibles para captar y guiar la atención de los pacientes con alta probabilidad de complicación secundaria. Logrando modificar las señales de advertencia, que incluyen actualmente, el dolor o sensibilidad abdominal (Niveles de AST Relativamente mayores según el grado de dolor abdominal), vómito persistente, sangrado de la mucosa, letargo, inquietud, agrandamiento del hígado (> 2 cm), y el aumento de hematocrito asociado a una rápida disminución en el número de plaquetas, el sexo femenino y La edad. La Presencia de cinco o más signos de advertencia en dengue con significancia estadística ($p = 0.02$) asociado con el desarrollo Dengue severo (odds ratio 5,14, IC del 95% = 1,312 a 20,16)⁷.

La incidencia de choque de dengue entre los adultos es de aproximadamente el 18%, y es la causa más común de muerte por Dengue¹⁹.

En conclusión los signos de gravedad actuales son: 1) pérdida de plasma que pueden llevar a un shock por dengue (presión arterial sistólica <90 mmHg con signos de mala perfusión capilar) y la acumulación de líquido 2) severa hemorragia (sangrado que conduce a una inestabilidad hemodinámica o es suficiente para considerar la transfusión de sangre) 3) La afectación de Órgano Blanco: Hepatitis

(AST o ALT más de 10 veces el límite normal), Encefalopatía (Alteración del estado de conciencia, convulsiones), Miocarditis, o el deterioro grave de cualquier otro órgano²⁰. Figura 1.

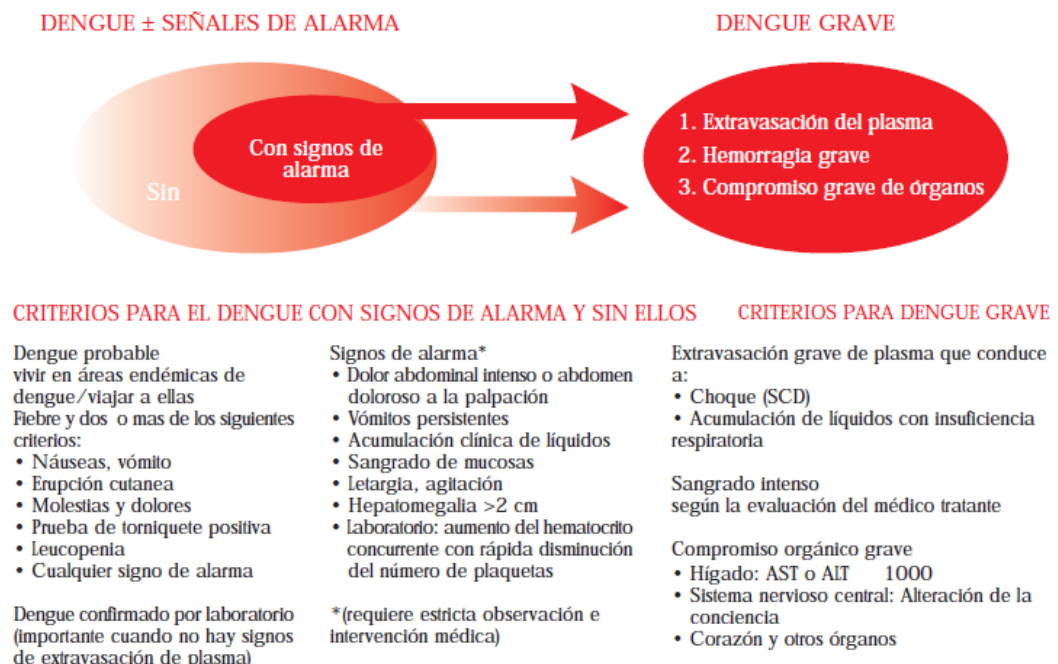
Afectación del Hígado por dengue

El grado de elevación de ALT y AST en la infección por dengue se asocia con la gravedad de la enfermedad, esto fue hallado en estudios observacionales longitudinales. Los criterios de función hepática anormal causada por el dengue, se basaron en valores de referencia clínicos establecidos; aunque existe múltiples dudas sobre el papel que juega, la falta de conocimiento sobre alteraciones hepáticas previas como las hepatitis virales, hígado graso, hepatitis alcohólica, o la lesión hepática inducida por fármacos inclusive la participación de otros factores como la hemólisis dificulta su correcta evaluación²⁰.

Actualmente se considera una afectación hepática inducida por dengue a la anomalía en suero de 5 veces los valores normales de ALT y AST lo cual se observó con frecuencia en los casos graves de dengue^{21,22}.

Las cohortes latinoamericanas han documentado que entre el 75% y el 80% de los pacientes con dengue presentaron anomalía en las pruebas de función hepática, de estas, la elevación de transaminasas fueron más prominentes. La documentación de Hiperbilirrubinemia y alteración de tiempos de coagulación, junto con patología colestásica es muy poco frecuente. En estas mismas cohortes se realizó el hallazgo de una prevalencia de síntomas a los días 30 y 60 días relativamente alta de fatiga, cuando se presenta marcada elevación de transaminasas unida a algunos síntomas clínicos iniciales como la adinamia, artralgias, anorexia en el seguimiento clínico descrito²³.

Figura 1. Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control



Modificado salud OMdl. Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009. Modificado de Capítulo 1. (Org091)

5.1.3 Diagnóstico. El diagnóstico de laboratorio del dengue se establece directamente por detección de componentes virales en el suero o indirectamente por medios serológicos. La detección de la NS1 por los medios de prueba de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o la prueba de diagnóstico rápido de flujo es suficiente para un diagnóstico de confirmación desde el inicio de la enfermedad, con una sensibilidad cercana al 90%. El diagnóstico serológico de dengue se basa en la detección de altos niveles de IgM en suero que se unen los antígenos específicos del virus, la IgM puede ser detectada entre los 4-6 días después de la aparición de fiebre, y es allí, justo en su seroconversión donde se considera como confirmación de Infección aguda por Dengue^{24,25}.

5.1.4 Tratamiento. Actualmente no existe agentes antivirales eficaces para el tratamiento de infección por dengue, y el pilar del tratamiento es la terapia de

apoyo, con especial énfasis en el cuidado de la fase crítica y de recuperación. Cuando la enfermedad progresa a síndrome de choque, la reanimación con líquidos endovenosos es necesaria para restaurar el flujo sanguíneo, lo cual es imperativo; en la actualidad, no hay evidencia de que las transfusiones de plaquetas profilácticas sean de utilidad en los pacientes que no tienen hemorragia clínicamente significativa, incluso cuando la trombocitopenia es severa²⁶. El uso de transfusiones plaquetarias está aumentando en los países donde el dengue es endémico, pero dado los riesgos y los costos financieros, es necesario ensayos controlados antes de que se establezca como el estándar de cuidado²⁷. El uso de esteroides sistémicos y anti virales como Balapiravir, aún están en discusión y la evidencia no es contundente para recomendar su uso rutinario²⁸.

A pesar de la dificultad para la investigación en cuanto a tratamiento debido a la falta de un modelo animal inmunocompetente que replique el virus del dengue como en la patología humana, se están estudiando posibles terapias, con enfoques terapéuticos que incluyen: acción directa de medicamentos antivirales que se dirigen a las funciones codificadas por el virus, fármacos que actúan en las funciones de acogida esenciales para replicación viral y fármacos que se dirigen a la patología asociada al dengue como la fuga capilar; aunque pocos de estos medicamentos antivirales han progresado más allá de los estudios preclínicos²⁹.

Vacunas Dengue³⁰

La eficacia de la vacuna está directamente proporcionada a la edad del vacunado y la tasa de transmisión local. Su desarrollo fue mucho más difícil debido a las interacciones inmunológicas entre los cuatro serotipos del virus del dengue. Ya que el aumento del riesgo en 6 a 9 veces de una enfermedad grave en el contexto de la segunda infección natural por el virus; ha sido documentado fuertemente. El aumento heterotípico dependiente de anticuerpos ha sido comúnmente achacado como culpable de dicha situación. Por lo cual el reto para

evitar consecuencias descritas, es desarrollar una vacuna dengue que genere una respuesta protectora equilibrada contra cada uno de los cuatro serotipos.

Una vacuna recombinante quimérica recombinante atenuada basada en una columna vertebral de la vacuna de la fiebre amarilla 17D, se evaluó en dos grandes ensayos multicéntricos de fase 3³⁰. Un ensayo se realizó en el sudeste asiático y el otro en América Latina, entre niños de 9 a 16 años. Con una eficacia informada del 60 % frente a una infección viral sintomática serológicamente confirmada. Así como una mayor eficacia contra el dengue severo y una variación en la eficacia por el serotipo (Mayor en serotipo 3 y 4). Estos ensayos fase 3 documentaron alta eficacia en los pacientes que eran seropositivos, pero una eficacia mucho menor (y estadísticamente insignificante) en los que eran seronegativos en el momento de la vacunación. El esquema de vacunación primaria consta de tres dosis que se administrarán cada 6 meses, sin calendario de vacunación ni ajustes de dosis en función de la edad (9 – 60 años)³¹.

Lo anterior hace surgir interrogantes sobre: El grupo objetivos de los programas de vacunación, la heterogeneidad en el perfil de eficacia, las incertidumbres sobre el mecanismo de acción y la complejidad subyacente de la epidemiología y dinámica de transmisión. Esto ha hecho que el efecto inmunológico de la vacunación sea comparable a una infección natural silenciosa, lo cual no tendría una justificación real para su uso, ya que teóricamente este modelo tendría importancia solo en pacientes seropositivos en los cuales el aumento de anticuerpos heterotópicos podrían disminuir la infección grave en el tercer y cuarto episodio.

Debido a la dependencia de la eficacia en el estado serológico en el momento de la vacunación, el impacto de la vacuna depende en gran medida de la proporción del grupo de edad objetivo y el número de infecciones dengue naturales antes de la vacunación. En los modelos a 30 años en la vacunación masiva al 80 % de las edades de 2 a 18 años, en entornos de alta transmisión, se asocia con

reducciones modestas (20 a 30%) tanto en la enfermedad sintomática como en la hospitalización. Los impactos a nivel de población de la vacunación ocultan una enorme heterogeneidad en los beneficios y riesgos a nivel del receptor individual. El impacto negativo general en toda la población si se elige una edad objetivo para la vacunación, debe suponer una seroprevalencia positiva media superior al 35%. Inclusive el grupo de expertos de la OMS en inmunizaciones solo recomendarían el uso de la misma en poblaciones con seroprevalencia superior al 70 %. Y su efecto indirecto a la transmisión del mismo sería totalmente limitado.

En abril de 2016, el Grupo Asesor Estratégico de la OMS en Inmunización (SAGE) recomendó que los países con alta endemicidad del dengue (es decir, seroprevalencia mayor del 70%) la necesidad de considerar la introducción de la vacuna como parte de una estrategia integrada de prevención y reducción la carga mórbida, basándose en datos de 25 estudios con más de 40.000 individuos estudiados.

La comprensión de las diferencias entre la inmunidad adquirida naturalmente y la vacuna será fundamental para evaluar el impacto global de la vacunación. El seguimiento a largo plazo de los individuos responden inquietudes como la durabilidad de la protección inducida por la vacuna en individuos seropositivos, lo cual en escenarios positivistas, podría tener una significancia importante como parte de programas de vacunación global. El perfil de eficacia de la vacuna debe ser tomado con precaución, si las estrategias para control de vectores, como las trampas y nuevas cepas resistentes al dengue, disminuyen la transmisión, la seronegatividad de los pacientes puede ser contraproducente con el uso global o generalizado de la vacuna, el desarrollo de políticas públicas deben incluir una estrategia que incluya todas los escenarios posibles y que tome en cuenta todas las medidas para mitigar todos sus efectos.

5.2 SINDROME DE FATIGA CRONICO (SFC)

El Neurólogo George Miller Beard a finales del siglo XIX acuñó el término neuroastenia para describir diferentes entes nosológicos como: fatiga patológica y malestar que empeora después del esfuerzo, disfunción cognitiva, disfunción inmune, sueño no reparador, dolor, disfunción autonómica, síntomas neuroendocrinos e inmunes, lo que hoy conocemos como síndrome de fatiga crónica³².

La diversidad de nombres; infección crónica de Epstein-Barr, neuromiastenia epidémica, enfermedad de intolerancia al esfuerzo sistémico, síndrome de fatiga post-viral, encefalomielitis miálgica y síndrome de disfunción inmunológica por fatiga crónica, refleja la heterogeneidad en la conceptualización. De igual forma se ve reflejado en la diversidad de opciones terapéuticas en su mayoría poco efectivas con morbilidad sustancial^{32,33}.

Actualmente se estima que cerca de 2.5 a 4 millones de Estadounidenses presentan esta patología, con más de 35.000 millones de dólares en gastos secundarios a incapacidad laboral y tratamientos³⁴.

Es conocido que se presenta de forma significativa luego de una infección aguda. La neuroinmunología de la fatiga se investiga cada vez más, mostrando asociaciones con concentraciones aumentadas de citoquinas proinflamatorias, y estrés oxidativo. Existen estudios preliminares que sugieren que niveles de IL-1 α , 6 y 8 ajustados por la duración de la enfermedad pueden servir como biomarcadores robustos, independientemente de la edad, en el cribado de esta patología. Estos hallazgos cobran importancia en el contexto de la evidencia actual por Neuroimagenes (Tomografía con emisión de positrones), de un grado de neuroinflamación continua por activación glial generalizada, hasta el momento poco conocido³⁴.

Actualmente se conoce que tan solo cerca del 10 % de los pacientes con Fatiga crónica presentan mejoría funcional significativa, siendo pobre el pronóstico; su etiología no es más alentadora, siendo ésta discutida con diferentes teorías, dentro de las cuales las alteraciones inmunoendocrinas, inflamatorias y mitocondriales han tomado la mayor fuerza^{34,35}.

El abordaje diagnóstico es complejo, existiendo múltiples criterios diagnósticos que se sumergen entre las alteraciones psiquiátricas propias de la depresión con las manifestaciones clínicas de la limitación física y el deterioro cognitivo secundario.

Su diagnóstico temprano suele ser difícil en su abordaje y en muchas ocasiones produce aumento del dolor y de la discapacidad, junto al de la angustia mental cuando la familia y los profesionales de la salud desconfían de la presencia de los síntomas descritos.

Esta patología puede presentar diferentes patrones de expresión: Las mujeres de mediana edad representan el 70% de los pacientes con esta enfermedad. El fenotipo expresado presenta variación con la edad, siendo el compromiso completamente diferente según esta. Muy probablemente secundaria a las diferencias en concentración de citoquinas. Hasta el 70 % de los pacientes con SFC, cumplen con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el diagnóstico de Fibromialgia, por lo cual es difícil diferenciarla, siendo por ejemplo el deterioro cognitivo el único factor de diferencia entre estas dos últimas^{35,36}.

Estudios prospectivos han encontrado síndrome de fatiga crónica hasta en el 11% de las personas con infecciones graves, dentro de las cuales: virus de Epstein Barr (EBV), fiebre glandular no asociada al EBV, virus del río Nilo, Giardia lamblia, parvovirus B19 y fiebre Q, son los más frecuentemente informadas.

Adicionalmente se han descrito casos pos infección por Gastroenteritis y Bronquitis causadas por gérmenes comunes³⁶.

Una mayor comprensión de la patogénesis del síndrome de fatiga crónica podría conducir al desarrollo de nuevas intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Un ejemplo temprano de esto es el rituximab, así como diversas terapias antiinflamatorias y antioxidantes³⁶.

Actualmente el tratamiento se basa en objetivos claros, pero lo primordial es tener un diagnóstico, solo este factor puede ayudar a dar inicio a la terapia de rehabilitación psico-conductual y farmacológica según necesidad de forma temprana. Todo esto enmarcado en la mejora de los síntomas, funcionamiento y calidad de vida; unido a la prevención del impacto emocional que conlleva una enfermedad crónica, compleja y debilitante.

Debido a la eficacia limitada, los medicamentos para la fatiga no son recomendados de forma rutinaria. Sin embargo existe experiencia en el manejo sintomático con algunos psicofármacos como por ejemplo los estimulantes que pueden usarse en forma ocasional, incluyendo: cafeína, dexanfetamina, metilfenidato y modafinilo³⁷.

Pueden ser de utilidad el manejo de infecciones con antibióticos a largo plazo en pacientes en los que se han encontrado infecciones virales, bacterianas o parasitarias (por ejemplo, herpesvirus, enterovirus, *Borrelia burgdorferi*, micoplasma, *Giardia lamblia*). Otras terapias como Isoprinosine (Imunovir) y Rintatolimod (Ampligen®), tienen experiencia clínica limitada y no están aprobados por la FDA. Sin embargo se encuentran en el mercado en la actualidad³⁷.

5.2.1 Fatiga Post Infecciosa. La fatiga se define mejor como dificultad para iniciar o mantener las actividades voluntarias, junto a un deterioro cognitivo que afecta

diferentes ítem de la vida cotidiana. La fatiga puede ser causada por muchos factores, como el estrés físico y mental, trastornos en el ritmo circadiano, y varias enfermedades dentro de las cuales las infecciones virales tienen una participación insospechada³⁸. El concepto de fatiga post infecciosa se ha planteado desde el concepto de la respuesta inflamatoria causada por el aumento de temperatura durante procesos infeccioso de predominio viral, no obstante en recientes estudios con modelo animal de infección viral demostró que la sensación de fatiga no es causado por la fiebre, sino más bien, por la neuroinflamación del tejido cerebral³⁹. La Asociación entre sensaciones psíquicas y somáticas con algunos factores de inflamación como IFN- α así como la supresión del sistema serotoninérgico han sido documentos en modelos de fatiga post infección⁴⁰.

Existen otros elementos claves en la respuesta antiinflamatoria que pudiesen estar comprometidos como lo son La IL-1ra, la cual es un miembro de la familia IL-1 que se une a los receptores de IL-1, pero no induce una respuesta intracelular⁴¹. Esto sugiere que la producción de IL-1ra en nuestro cerebro impide el paso de la inflamación aguda a el estado crónico después de la infección de virus transitoria. Kataoka⁴² al igual que Yasui⁴³ informaron recientemente que la administración de la minociclina intratecal alivia la hiperalgesia muscular y la alodinia mecánica por la supresión de la activación de la microglia en la médula espinal de un modelo de rata, para el síndrome de fatiga crónica. Estas observaciones sugieren que la neuroinflamación está implicada en los síntomas de la infección viral con síndrome de fatiga crónica post infecciosa.

La afectación de sistema nervioso central por dengue puede estar presente sin importar su estado de gravedad. Felix Djossou y col.³⁹ determinaron que inclusive en los estados no críticos del dengue existe afectación del SNC. Siendo manifestaciones espontáneamente resueltas, en su mayoría incomprendidas.

En cohortes de pacientes con dengue en el Sudeste Asiático se encontró que entre el 0,5% y el 5,4% de los pacientes tenían manifestaciones neurológicas, lo cual contrasta con hallazgos en Brasil donde esta cifra fue hasta del 21% similar a lo encontrado en la Guyana francesa 20%. Lo cual sugiere que el desarrollo del síndrome de fatiga post infecciosa podría ser más frecuente de lo que se pensaba hasta el momento, además surge la inquietud sobre cuántos de los pacientes que presentan manifestaciones neurológicas llegaran a desarrollarlo⁶. Esto aún no está claro, pero en general se conocen algunos síntomas en su presentación general como la cefalea, malestar general, lipotimia, mialgias, sangrado y dolor abdominal como los factores más asociados a su presentación⁴⁴.

5.2.2 Criterios Diagnósticos. Existen muchos criterios diagnósticos⁴⁵, entre estos el más aceptado según Fakuda, se considera un diagnóstico de Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) si se cumplen estos dos criterios:

- Que la persona tenga fatiga crónica intensa durante 6 meses consecutivos o más que no se deba a un esfuerzo actual u otras afecciones asociadas a la fatiga (estas otras afecciones tienen que ser descartadas por un médico luego de hacer las pruebas de diagnóstico).
- Que la fatiga interfiera de manera significativa con las actividades diarias y el trabajo.
- Que la persona tenga simultáneamente 4 o más de los 8 síntomas siguientes:
 - Malestar durante más de 24 horas después de un esfuerzo físico.
 - Sueño no reparador.
 - Deterioro significativo de la memoria a corto plazo o la concentración.
 - Dolor muscular.
 - Dolor en varias articulaciones sin inflamación ni enrojecimiento.
 - Dolores de cabeza de un tipo, patrón o intensidad no sufrido anteriormente.
 - Sensibilidad en los ganglios cervicales o axilares.

- Dolor de garganta frecuente o recurrente.

Adaptado de: Fukuda, K, Straus, SE, Hickie, I, et al, Ann Intern Med 1994; 121:953.

5.2.3 Medición. Como se ha comentado el SFC no es una enfermedad Homogénea, y su diagnóstico es de exclusión. Varios autores han cuestionado la validez y la naturaleza de los síntomas referidos por los pacientes, y esto podría ser resuelto mediante evaluación objetiva de los síntomas como pruebas de esfuerzo, cognitivas, ortostáticas y visuales⁴⁶, por ejemplo se ha encontrado relación de SFC con déficits cognitivos en la atención, la memoria y el tiempo de reacción⁴⁷. Pero hasta ahora el diagnóstico se hace si el paciente tiene una historia típica, y ninguna anomalía Clínica que la explique, relacionada con proceso infeccioso previo precipitante, siendo difícil su diagnóstico diferencial con patologías como trastornos afectivos^{48,49}.

Se ha propuesto clasificar el SFC en subtipos por la variedad de síntomas, las comorbilidades, las características sociodemográficas y biológicas de los casos, para con esto aumenta la sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección de casos, y así dar más precisión a las directrices actuales y contribuir al diagnóstico fiable y preciso de esta patología, y por ende a su tratamiento⁵⁰.

La medición de síntomas de fatiga se ha realizado por múltiples test, modificados y validados en diferentes poblaciones, traducidos de múltiples lenguas como la escala de FSS⁵¹. El FSS mide principalmente el impacto de la fatiga en los tipos específicos de funcionamiento en lugar de la intensidad de la fatiga relacionada a síntomas⁵², ha sido avalada y validada en paciente con enfermedades neurológicas (Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Múltiple), reumatológicas e infecciosas.

La escala FSS presenta una consistencia interna elevada (alfa de Cronbach 0,88). La fiabilidad test-retest tras 5 y 33 semanas, no observándose diferencias

estadísticas entre los resultados. Las correlaciones en los distintos grupos estudiados fueron: 0,50 en sujetos sanos, 0,47 en casos de esclerosis múltiple y 0,81 en lupus eritematoso sistémico. Su principal utilidad radica en distinguir entre sujetos sanos y sujetos con fatiga de diferentes etiologías. Mucho se ha debatido sobre la relación entre fatiga y depresión. Aunque la fatiga puede ser común en cuadros depresivos, ambos son independientes y ha sido validada para detección de síntomas de fatiga con una confiabilidad adecuada. (Versión española)⁵³. Ver Anexo 2.

5.2.4 Tratamiento. Se han documentado múltiples terapias para el manejo de esta entidad, sin embargo la evidencia de resultados positivos es circunstancial y poco fiable; dentro de estas se ha experimentado con Rituximab⁵⁴, inmunoglobulinas, antivirales, antidepresivos y glucocorticoides, con los cuales no se ha podido demostrar superioridad terapéutica de un grupo a otro.

Tratándose de un problema de salud pública, se propone la vacunación y el manejo antiviral en el cuadro infeccioso para prevención de SFC⁵⁵. Las investigaciones sobre la vacunación han mostrado la importancia del desarrollo de la misma por la implicación que tiene principalmente relacionada con los viajeros a zonas endémicas, el turismo y las posibles complicaciones como el dengue hemorrágico, una de las principales dificultades ha sido los riesgos que implican las vacunas vivas y la duración de la protección⁵⁶.

5.2.5 Pronostico. Múltiples series reportan una mejoría sintomática en el 64 por ciento de los pacientes a los 1,5 años de presentación, pero la resolución completa sólo en un 2 por ciento⁵⁷.

Se encontraron cinco factores presentes en el examen inicial a ser más importante en la predicción de síntomas persistentes⁵⁸:

- Más de ocho síntomas físicos sin explicación médica (con exclusión de los síntomas en los criterios de caso de CFS)
- Una historia de trastorno distímico
- Más de 1.5 años de fatiga crónica
- Menos de 16 años de educación formal
- Edad superior a 38 años en la presentación

5.3 IMPLICACIONES ECONOMICAS SFC Y DENGUE

La infección por dengue comprende varios estadios clínicos, la primera de ellas una fase febril (con fiebre de al menos 38,5 ° C), La segunda fase o fase crítica al rededor de la defervescencia (que puede incluir manifestaciones hemorrágicas y/o dengue shock) y una fase de recuperación o convaleciente². Sin embargo, algunos pacientes con dengue presentan síntomas persistentes. Incluyendo fatiga, depresión y pérdida de peso después de la fase de recuperación, una posibilidad reconocida por el organización de la salud (OMS) desde 1997.

Algunas estimaciones en Latinoamérica y Asia han documentado una tasa de pérdida de productividad en el hogar y en el trabajo, con descenso hasta del 45% de la misma, (rango: 15-65%, beta-PERT distribución). No solo en costos directos como los descritos se encuentra la relevancia del estudio de síndrome de fatiga post infecciosa, sino que se calcula que dichas personas representan mas de \$ 22.6 (95% CL: \$ 13.0- \$ 29.5) millones de Dólares, \$ 0.20 per cápita (95% CL: \$ 0.12- \$ 0.27), de sobrecosto en atención medica directa y en perdida laboral indirecta^{2,59,60}.

La evidencia actual tiene limitaciones a considerar. No permite conclusiones sólidas sobre la frecuencia, intensidad o duración de estas secuelas de la infección sintomática por dengue. En segundo lugar, no hay claridad sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de los síntomas persistentes⁶¹.

Por lo cual es aventurado poder realizar un acercamiento preciso a este interrogante con la información actual disponible.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO METODOLÓGICO

6.1.1 Tipo de Estudio. El presente es un estudio descriptivo prospectivo

6.2 MARCO MUESTRAL

6.2.1 Tipo de Muestreo. Muestreo por conveniencia

6.2.2 Población

- *Universo* pacientes con confirmación serológica de Dengue
- *Población de referencia* pacientes con confirmación serológica de Dengue que requieran Hospitalización
- *Población diana* pacientes con confirmación serológica de Dengue que requieran Hospitalización en los centros hospitalarios definidos para el estudio.
- *Población objeto de estudio* Pacientes con confirmación serológica de dengue que requirieran hospitalización en los centros hospitalarios definidos para el estudio entre septiembre de 2015 y septiembre de 2016

6.2.3 Tamaño de La Muestra. Teniendo en cuenta una prevalencia del 20% de síndrome de fatiga crónica en pacientes con dengue, se determinó la muestra por medio del programa Epidat 4.0 con, con un intervalo de confianza del 95%, Se calculó un total de 127 casos, se consideraron unas posibles pérdidas del 10% por lo que se ingresaron un total de 140 casos

6.2.4 Selección de Los Pacientes. La selección de los pacientes se realizó dentro de un esquema de selección concurrente por conveniencia.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Población mayor de 18 años con diagnóstico de Dengue, con presencia de Ig M Positiva (prueba Standarizada INS) que requirieron hospitalización en centros hospitalarios definidos para el estudio de septiembre de 2015 a septiembre de 2016.
- Sujetos que acepten la participación en el estudio de forma escrita con el diligenciamiento del consentimiento informado.
- Disponibilidad de un medio telefónico para contactarlos.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Fatiga crónica (Puntuación de más 36 en Escala FSS, en la captación).
- Documentar otra enfermedad durante hospitalización que explique el síndrome febril.
- Incapacidad mental para responder los interrogatorios

6.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 1. Matriz de variables de estudio

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Genero	Categórica dicotómica	Condición orgánica de masculino o femenino	0= Mujer 1=Hombre
Edad	Cuantitativa discreta	Intervalo de tiempo (años) entre nacimiento hasta la fecha	Discreta (años)

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Edad categorizada	Categórica numérica	Intervalo de tiempo entre nacimiento y enfermedad , categorizado en grupos etarios	0. Adulto joven de 18 a 26 1. adulto de 26 a 65 2. adulto mayor, mayores de 65
Peso	Cuantitativa continua	Valor en kilogramos de masa corporal documentada al ingreso de hospitalización	Continua (kilogramos)
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Relación peso talla porcentual	Continua (porcentual)
Índice de masa corporal.	Categórica	Relación peso talla porcentual, categorizada	0. bajo peso (Menor de 20) 1. peso normal (20 a 25) 2. sobre peso (25 a 30) 3. obesidad (Mayor de 30)
Lugar de toma de datos	Categórica	Institución de salud donde se recolectaron los datos	1. Hospital Universitario de Santander 2. Hospital del norte 3. Hospital san Gil 4. Hospital de Girón 5. Hospital del socorro
Procedencia	Categórica dicotómica	Zona geográfica de residencia	1. Rural 2. Urbano
Ocupación	Categórica	Oficio u ocupación que desempeña en la sociedad	0. Desempleado 1. Trabajador 2. Estudiante

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Escolaridad	Categórica	Años cursados y aprobados al momento de la enfermedad	0. primaria incompleta 1. Primaria Completa 2. Secundaria Completa 3. Secundaria Incompleta 4. Técnico 5. Universitarios incompleto 6. Universitarios completo 7. Post Grado
Raza	Categórica	Grupos en los que se subdivide una especie a partir de características biológicas	0. Mestizo 1. Negro 2. Blanco 3. Indígena 4. Mulato 5. Zambo
Estado civil	Categórica	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	0. Soltero 1. casado 2. unión libre 3. viudo 4. separado
Seguridad social	Categórica	Vinculación a servicio de salud	1. Subsidiado 2. contributivo
Dolor abdominal	Categórica	Sensación de dolor entre el pecho y la ingle.	1. presente 0. ausente
Vómito	Categórica	Expulsión violenta y espontanea de contenido gástrico	1 presente 0. ausente

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Estado de conciencia	Categórica	Estado de actividad en el que se encuentran las funciones neurocognitivas superiores, por escala de glasgow	3. Alerta 2. somnoliento 1. estuporoso 0. coma
Hipotermia	Categórica	Temperatura corporal menor a 36°C	1. presente 0. ausente
Hepatoesple-nomegalia	Categórica	Aumento del tamaño de hígado, más de dos cm debajo del reborde costal	1. presente 0. ausente
Duración de fiebre	Cuantitativa discreta	Tiempo con temperatura mayor a 38,3 en días	Discreta (Días)
Mialgias	Categórica	Dolor de uno o más músculos	1. presente 0. ausente
Artralgias	Categórica	Dolor en articulación, en más de dos articulaciones	1. presente 0. ausente
Lipotimia	Categórica	Repentina o súbita sensación de desvanecimiento	1. presente 0. ausente
Presión arterial sistólica	Categórica	Presión más alta medida en las arterias. Se produce cuando el corazón se contrae con cada latido.	1. Presión sistólica menor de 90 mmhg 0. Presión sistólica mayor de 90 mmhg
Presión arterial diastólica	Categórica	Presión más baja medida en las arterias; se produce cuando el músculo cardíaco está relajado entre latidos.	1. Presión diastólica menor de 60 mmhg 0. presión diastólica mayor de 60 mmhg

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Presión de pulso	Categórica	Índice de la distensibilidad arterial. Formula: $PAS - PAD$	0. menor de 40 mmhg 1. mayor de 40 mmhg
Presión arterial media	Categórica	Presión constante que a la misma resistencia produce un mismo caudal. Se usa formula: $PAM \simeq \frac{(2 \times PAD) + PAS}{3}$	1. Menor de 75 0. Mayor de 75
Ascitis	Categórica	Líquido seroso en espacio entre peritoneo parietal y visceral	1. Presente 0. Ausente
Derrame pleural	Categórica	Líquido entre la pleura parietal y visceral	1. Presente 0. Ausente
Edema en extremidades	Categórica	Acumulación de líquido en espacio intracelular e intersticial	1. presente 0. ausente
Rash cutáneo	Categórica	Alteración de la piel anárquica eritematosa generalizada	1. presente 0. ausente
Melenas	Categórica	Deposiciones negras	1. presente 0. ausente
Hematemesis	Categórica	Vómito con sangre	1. presente 0. ausente
Gasto urinario	Categórica	Volumen de orina eliminado por hora por kilogramo de peso	0. menor de 0.5 mm/kg/h 1. mayor de 0.5 mm/kg/h
Frecuencia Cardíaca	Categórica	Número de contracciones cardíacas en un minuto	0. menor de 100 latidos/minuto 1. mayor de 100 latidos/minuto

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Llenado capilar	Categórica	Tiempo que tarda en llenarse los capilares de un pulpejo luego de una compresión de los mismos	0. Menor de 2 Segundos 1. Mayor de 2 seg
Grados de deshidratación	Categórica	Hallazgos en el examen físico que reflejan pérdida de agua corporal total: mucosas secas, enoftalmos, pliegue cutáneo	0. grado I 1. grado II 2. grado III
Petequias	Categórica	Lesiones pequeñas de color rojo formadas por extravasación de eritrocitos luego de una lesión capilar	1. presente 0. ausente
Clasificación inicial del Dengue	Categórica	Clasificación inicial del Dengue según guías colombianas	1. Grave 0. Con signos de alarma
Gingivorragia	Categórica	Hemorragia espontánea que se produce en las encías	1. presente 0. ausente
Epistaxis	Categórica	Hemorragia nasal	1. presente 0. ausente
Cefalea	Categórica	Dolor de cabeza intenso y persistente que va acompañado de sensación de pesadez	1. presente 0. ausente
Hipertensión arterial	Categórica	Cifras tensionales documentadas por historia clínica superior a 140/90 mmhg	1. Si 0. No

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Diabetes mellitus	Categórica	Cifras de glicemia mayor de 180 mgr/dl en hospitalización 130 preandiales documentadas o Hb A1c mayor de 6.5 gr/dl	1. Si 0. No
Falla cardiaca	Categórica	Edema de miembros inferiores, clase funcional II/III o IV, historia de ecocardiograma con FEVI menor de 40%	1. Si 0. No
Enfermedad renal crónica	Categórica	Pérdida progresiva e irreversible en mediciones de más de 3 meses de la función renal con TFG menor de 60 ml/minuto/1.73 m ²	1. Si 0. No
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y Asma	Categórica	Uso de broncodilatadores beta 2 agonistas, corticoides inhalados, o anticolinérgicos Inhalados	1. Si 0. No
Cáncer	Categórica	Historia verbal de presencia de neoplasia sin importar comportamiento ni lugar	1. Si 0. No

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Tabaquismo	Categórica	Consumo de más de 4 paquetes año	1. Si 0. No
Numero de medicamentos usados de forma ambulatoria	Cuantitativa discreta	Numero de medicamentos de uso rutinario por los últimos 3 meses antes de hospitalización	Discreta (cantidad)
Alcoholismo	Categórica	Consumo de bebidas que contengan concentración de alcohol mayor de 4% de forma diaria o rutinaria	1. Si 0. No
Enfermedad autoinmune	Categórica	Enfermedad causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo.	1. Si 0. No
Virus de inmunodeficiencia humana	Categórica	Virus de inmunodeficiencia humana, virus causante del sida	1. Si 0. No
Inmunoglobulina M dengue	Categórica	Anticuerpos inmunoglobulina M medidos por inmunoensayo	1. Positivo 0. Negativo
LDH	Categórica	Enzima presente en todos los tejidos que indica destrucción celular	1. Mayor e igual 500 UI/L 0. menor de 500 UI/L

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
PCR	Categórica	Reactante inflamatorio circulante de producción hepática proteína plasmática	1. Positivo 0. Negativo
CK Total	Categórica	Enzima expresada en musculo catalizadora de fosfocinasa mediada por ATP	0. menor de 300 UI 1. mayor e igual de 300 UI
Creatinina	Categórica	Compuesto orantico generado por parte de la degradación de creatina	1. mayor e igual de 1.5 mg/dl 0. Menor de 1.5 mg/dl
BUN	Categórica	Nitrógeno ureico en sangre	1. Mayor de 20 g/dl 0. Menor e igual de 20 g/dl
Hemoglobina	Categórica	Heteroproteina de la sangre trasportadora de oxigeno	1. menor de 12 g/dl 0. mayor e igual de 12 g/dl
Hematocrito	Categórica	Es el % de volumen total de la sangre compuesto por glóbulos Rojos	0. menor e igual de 50% 1. mayor de 50%
Leucocitos	Categórica	Células de la línea blanca	1. menor de 5000 0. mayor e igual de 5000
Plaquetas	Categórica	Pequeños fragmentos de células sanguíneas. su función es formar coágulos de sangre que ayuden a sanar las heridas y a prevenir el sangrado.	1. menores de 10.000 0. mayor e igual de 10.000
ASAT	Categórica	Aspartato aminotrasferasa presente en los tejidos	0. menor de 40 UI 1. mayor e igual de 40 UI

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
ALAT	Categórica	Alanino aminotrasferaza presente a nivel hepático	0. menor de 40 UI 1. mayor e igual de 40 UI
Transfusión plaquetas	Categórica	Trasfusión de hemoderivados de plaquetas Bolsa 50 a 33 cc	1. Si 0. No
Transfusión glóbulos Rojos	Categórica	Trasfusión de hemoderivados de glóbulos rojos Bolsa 250 a 300 cc	1. Si 0. No
Cristaloides	Categórica	Taza de infusión usada en el manejo farmacológico	0. menos de 3 Litros 1. 3 a 5 Litros 2. mayor de 5 Litros
Acetaminofén	Categórica	Antipirético analgésico	1. uso 0. No uso
Omeprazol oral	Categórica	Inhibidor de la bomba de protones gástrica antiulceroso.	1. uso 0. No uso
Sucfralfato	Categórica	Complejo de sucrosa sulfato, activo por vía oral, utilizado en el tratamiento de las úlceras gastrointestinal	1. uso 0. No uso
Noradrenalina	Categórica	Vasopresor usado para choque refractario a cristaloides	1. uso 0. No uso
Choque distributivo	Categórica	Hipotensión refractaria a manejo con líquidos endovenosos	1. presente 0. ausente

MATRIZ DE VARIABLES			
NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONALIZACION
Hemorragia secundaria	Categórica	Evidencia clínica de sangrado mayor 500 cc	1. presente 0. ausente
Muerte	Categórica	Muerte secundaria a dengue	1. si 0. No
Estancia hospitalaria prolongada	Categórica	Estancia hospitalaria mayor a 7 días	1. si 0. No
Ingreso a unidad de cuidado intensivo	Categórica	Ingreso a unidad de cuidado intensivo	1. si 0. No
Puntaje FSS al inicio del estudio.	Categórica	Escala de FSS puntaje mayor de 36	1. presente 0. ausente
Puntaje FSS a las 12 semanas.	Categórica	Escala de FSS puntaje mayor de 36, las 12 semanas	1. presente 0. ausente
Puntaje FSS a las 24 semanas.	Categórica	Escala de FSS puntaje mayor de 36, a las 24 semanas	1. presente 0. ausente

6.6 PROCEDIMIENTOS

El investigador principal sustentó y defendió el proyecto de investigación ante el Departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander para su aval, posteriormente, presentó el protocolo de investigación ante el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI) para su aprobación, así como lo establece el actual reglamento general de Posgrado Acuerdo 075 de 2013 del Consejo Superior de la Universidad Industrial de Santander.

Una vez fue aprobado el proyecto por parte del CEINCI, solicitó formalmente el aval para la realización de la investigación en la E.S.E Hospital Universitario de Santander (HUS), a dicha solicitud se adicionó el protocolo de investigación, resumen ejecutivo del proyecto de investigación, así como el formato de consentimiento informado autorizado por el CEINCI.

Una vez fue aprobado el investigador principal socializó el proyecto de investigación ante el personal médico asistencial del servicio de medicina interna del hospital, haciendo énfasis en los objetivos del estudio, los criterios de inclusión y exclusión.

Se procedió a la recolección de los datos directamente de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del hospital universitario de Santander (Centro e III Nivel) y los hospital local del Norte, hospital de Girón, hospital de San Gil, hospital del Socorro, para lo cual se envió previamente una carta a cada hospital para que permitiera la obtención de los datos por el equipo investigador.

Posterior a la aprobación del comité de ética se asignaron 3 investigadores para la revisión diaria de las historias clínicas de urgencias, los registros de triage, y los informes del área de epidemiología con el fin de captar los pacientes candidatos inicialmente con síndrome febril trombocitopénico (dengue presuntivo) para luego verificar su diagnóstico definitivo con Ig M Específica, se procedió a iniciar la introducción de la información en el instrumento de recolección, junto a los datos de ubicación (electrónico, telefónico o domiciliario) necesarios para lograr contactar dentro del seguimiento, previa lectura y firma de consentimiento informado.

- Identificación de pacientes con diagnóstico presuntivo de dengue hospitalizados.

- Diligenciamiento del consentimiento informado.
- Encuesta formato FSS a todos los pacientes que voluntariamente accedieron a participar en este estudio.
- Los datos fueron recolectados directamente de las historias clínicas, y los faltantes por interrogatorio directo al sujeto.
- Se introdujeron los datos en el instrumento de recolección
- Doble digitación en una base de datos diseñada con todas las variables de estudio.
- Las llamadas según formato a la semana 12, y luego a la semana 24, según se estipuló en los procedimientos de este estudio.

Esquema de llamada telefónica de seguimiento a las 12 y 24 semanas, realizado por operador con la instrucción suficiente para la realización de la misma

Paso 1: Saludo

- Buen día se comunica con usted -----(nombre del personal) ----- con el propósito de invitarle a otorgar respuesta a un cuestionario previamente acordado dentro de la Investigación que usted accedió a participar con el nombre de fatiga post infecciosa en pacientes con dengue durante su hospitalización . Agradezco su atención y solicito su permiso para realizarla.

Paso 2: Asentimiento verbal

- Con asentimiento verbal se procede a realizar

Paso 3: Instructivo para contestar

- Conteste a las siguientes afirmaciones según los criterios de la siguiente escala

- El cuestionario contiene 13 preguntas de las cuales 9 son respecto a la intensidad en que presenta sus síntomas de fatiga. Escuche cada declaración y ratifique un número del 1 al 7, basado en la percepción con la que refleja su condición durante la última semana y según este de acuerdo o en desacuerdo otorgue ese puntaje
Un valor bajo (por ejemplo, 1); indica un fuerte desacuerdo con la afirmación, mientras que un valor alto (por ejemplo, 7); indica un acuerdo fuerte.

Paso 4: Despedida y agradecimiento

- Le agradecemos por su atención y colaboración
- Le recordamos que la siguiente llamada se realizará en 12 semanas a partir de la fecha.
- Si esta es la Segunda llamada: Le agradecemos su colaboración y le damos gracias por su participación en la búsqueda de mejorar el conocimiento de enfermedades tan importantes de nuestra población como lo es el Dengue
- Le deseo muchos éxitos hasta una nueva oportunidad.
- Feliz Día.

A través del programa Excel 2007 se realizó un formato de recolección en forma electrónica de la información requerida para constituir las variables del estudio. La base de datos se construyó por los integrantes del equipo investigador, en total 6 investigadores, adicionalmente un coordinador de investigación y el investigador principal, 3 de los investigadores primarios se encargaron de recolectar los datos necesarios del manejo intrahospitalario, los otros 3 se encargaron de recopilar la información de los pacientes a las 12 y 24 semanas por vía telefónica; todos los investigadores diligenciaron la información en el formato Excel para completar las variables necesarias del estudio, se realizaron reuniones periódicas de 1 hora cada semana para supervisar el ingreso adecuado de los datos, estas fueron lideradas por el coordinador de investigación. Antes de iniciar el estudio el

investigador principal realizó una capacitación sobre el correcto ingreso de los datos al formato Excel procurando que la introducción de los datos tuviera criterios objetivos.

La información de los participantes, presente en las encuestas y base de datos, se encuentra bajo la custodia del investigador principal hasta el momento de la publicación de los resultados, posteriormente, la custodia de estos datos estará a cargo del grupo de investigación GERMINA.

6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES

Análisis descriptivo de las variables cuantitativas usando mediana y desviación estándar y variables cualitativas usando frecuencias absolutas y relativas. Se comparó el comportamiento de los pacientes con dengue con o sin fatiga a través de un análisis bivariado con las pruebas paramétricas o no paramétricas para variables cuantitativas, y Chi cuadrado o Fisher Test teniendo en cuenta un alfa de 0.05, según corresponda. El *software* utilizado Stata 11.1

7. DEBILIDADES Y SESGOS DEL ESTUDIO

Se debe tener en cuenta que la población con dengue confirmado objeto de estudio fue población hospitalizada con criterios para la misma, por lo cual puede estar sesgado con respecto a la generalización de sus hallazgos en comparación a la población con dengue confirmado ambulatoria, lo que limita la extrapolación de los mismos a ese tipo de población.

La imposibilidad de determinar fatiga por enfermedades ocultas o que puedan desarrollarse en el transcurso del seguimiento, se suma a los sesgos de clasificación que sobrestimen los resultados con respecto a la fatiga.

Al ser un estudio de carácter descriptivo con fines de observaciones se limita la medición de asociación, sobre variables de riesgo para el desarrollo del desenlace estudiado. Adicionalmente la información recolectada de historia clínica y paraclínicos realizados durante la hospitalización se limitó a lo consignado y ordenado por los médicos tratantes por lo tanto se encontraron múltiples faltantes.

Aunque el tamaño de muestra no fue extenso, se trató de una muestra representativa de la población con dengue en la región, y permitió un adecuado cumplimiento de los objetivos planteados en este estudio.

De los sesgos que posiblemente se incurrieron de acuerdo al tipo de estudio se encuentran los de información para lo cual se realizó una asesoría exhaustiva (unificación de criterios) los investigadores con el fin de minimizar las diferencias en criterios en el momento de evaluar los pacientes e ingresar la información a la base de datos, además de que los parámetros de laboratorio fueron tomados solamente del laboratorio de las instituciones hospitalarias, se realizó una validación previa del instrumento de recolección de información y se garantizó que los investigadores de recolección de la información inicial en el hospital fueran

diferentes a los que realizaron la evaluación de los criterios de síndrome de fatiga crónica a las 12 y 24 semanas, además ninguno de los investigadores primarios conoció las hipótesis de investigación.

Para los sesgos de selección se cuantificaron las pérdidas y razones por pérdida de pacientes para garantizar la validez del estudio. Se garantizó un tiempo de seguimiento similar para todos los participantes.

Para los sesgos de memoria se determinaron preguntas estructuradas dirigidas con el propósito de aclarar presencia de otras patológicas así como en lo posible y según disponibilidad se compararon los antecedentes patológicos en historias clínicas internas o externas según el caso.

8. CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la resolución 8430 Capítulo 1, artículo 11 del Ministerio de la Protección Social de Colombia este estudio corresponde a una investigación sin riesgo para los participantes, ya que la información fue recolectada de manera prospectiva, y no se realizó ningún tipo de intervención ni modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. Junto a dos llamadas telefónicas a los 3 y 6 meses, luego del egreso hospitalario como parte del mismo en donde se identifica por medio de escala de fatiga crónica, prevalencia de síntomas de fatiga post infecciosa, bajo los preceptos de confidencialidad y privacidad.

Por otro lado desde la perspectiva de las normas establecidas internacionalmente tenemos que este estudio se acopla a los lineamientos de:

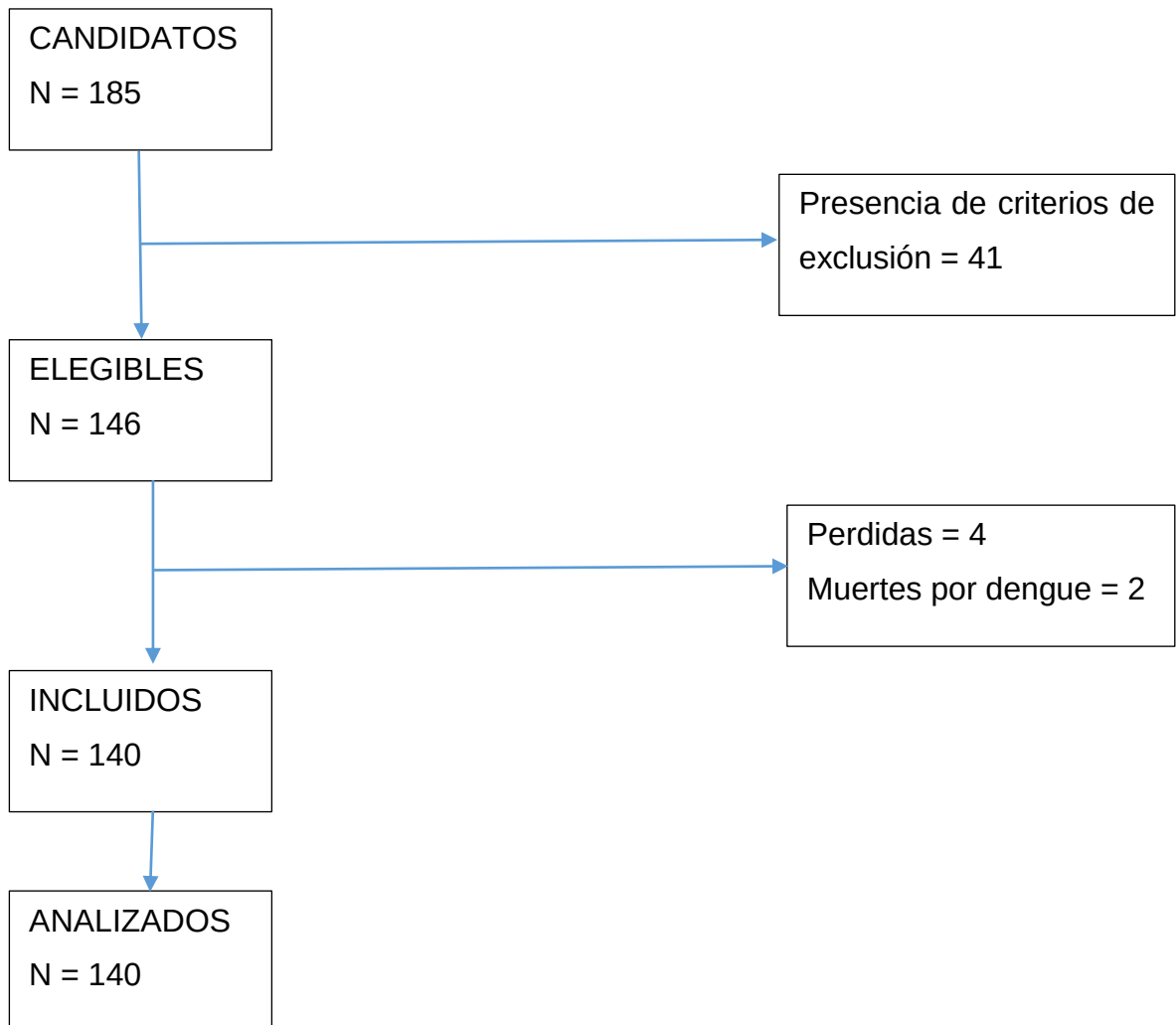
- Respeto por las personas, lo cual implica que nuestro estudio no vulnera la autonomía de las personas ni afecta a personas con autonomía disminuida. Debido a que la participación en el mismo es totalmente voluntaria y consentida; para el ingreso al estudio se contó con el consentimiento informado por escrito por parte del sujeto de investigación, en caso de pacientes con incapacidad mental (permanente o transitoria), en estado crítico o en alguna situación en la que no pudiesen dar el consentimiento por sí mismos; Se tomó lo anterior como criterio de exclusión de este estudio. Además se respetó la libertad y autonomía del paciente de continuar o no su participación en el estudio, pudiendo en cualquier momento de su desarrollo retirarse de este, sin ejercer coacción o promesa de compensación y sin que esto modificase el manejo y atención que recibido en su hospitalización; durante todo el estudio se proporcionó información actualizada al paciente y familiares de los datos obtenidos en el estudio, a pesar de que esto pudiera afectar la voluntad en la continuación de su participación.

- Se preservó la confidencialidad de la información de las personas cuyos datos participan en el estudio con manejo de la base de datos exclusivo por los investigadores, sin incluir en la misma nombres u otros datos personales, todo en el marco de la ley 1581 del 2012, de protección de datos personales; reglamentado por el decreto 1377 de 2013; la base de datos que se obtuvo no será utilizada, distribuida ni facilitada a entidades o sujetos diferentes a los del equipo investigador. La información de las encuestas es guardada y archivada bajo la custodia del representante del grupo de investigación GERMINA en el departamento de medicina interna.
- Beneficencia, teniendo en cuenta que nuestro estudio no hace daño a los participantes y tendrá gran beneficio el aporte al conocimiento porque arroja mayor información a las personas que padezcan Dengue. Además los datos obtenidos permiten generar recomendaciones al interior de la institución participante de tal manera que se mejora la atención de la población a la que se hace referencia en el estudio, lo que también va en paralelo con el buen nombre de la institución. Se aseguró la participación de personal con una formación teórica y práctica adecuada además de actualización permanente. El grupo investigador se comprometió a que ante la documentación de cualquier situación en la cual se esté generando algún riesgo para el paciente por acción u omisión en el manejo, se dio conocer a los médicos tratantes dicha situación, para que fueron tomadas las medidas pertinentes.
- Justicia, refiriéndonos al trato confidencialidad de los datos del estudio y la equidad en dar a conocer los aportes de este estudio a la población general y a las organizaciones o instituciones que hacen parte de los centros de recepción de pacientes de este estudio, por otro lado; Los pacientes ingresaron a este estudio si cumplían con los criterios de selección dentro del periodo de tiempo estipulado para su recolección sin ningún tipo de limitante, si el deseo de estos es participar.
- Se cuenta con la aprobación y recomendaciones por parte del comité de ética del Hospital Universitario de Santander.

9. RESULTADOS

Durante el periodo de recolección de información se captaron 187 individuos, se excluyeron 41 (26 por IgM negativa para dengue, 8 por fatiga crónica y 7 menores de 18 años), para un total de 146 individuos, tenidos en cuenta para el análisis descriptivo, se perdió el seguimiento en 4 pacientes, 2 fallecieron por dengue, para un total de la muestra de 140 personas en las que se valoró la presencia de fatiga a las 12 y 24 semanas. Ver figura 2.

Figura 2. Flujograma del proceso de selección



Características generales de la población con IgM positivo para dengue (tabla 2); el 52.74% son hombres con una edad promedio de 35.37 años (rango de 18 a 90 años) y el 47.26% son mujeres con una edad promedio de 36.27 años (rango 18 a 78 años). En su mayoría solteros, 64 individuos, el 43.84%, que viven en el área urbana 51.37%, trabajadores en un 45.89%, pertenecientes al régimen subsidiado de salud 78.77%, con un porcentaje de analfabetismo del 15.75%, secundaria completa en un 34.25% y solo un 2.05% de población con estudios universitarios, con una presentación de antecedentes patológicos, de importancia para este estudio, menor del 8%. Quienes presentan una media de peso de 69 kilogramos con un rango entre 39 a 107 kilogramos, con un índice de masa corporal promedio de 25.5 con un rango de 17.1 a 38. La información se recolectó en el 93.15% de los casos en el hospital universitario del Santander.

Tabla 2. Características de la población con Dengue

CARACTERISTICAS	VALORES
Género masculino – n (%)	77 (52.74)
Género femenino – n (%)	69 (47.26)
Edad en años -- $\bar{X}$ (SD)	35.8 (17.10)
Edad por grupo etario- adulto – n (%)	78 (53.42)
Peso en kilogramos - $\bar{X}$ (SD)	69 (11.99)
Talla en metros - $\bar{X}$ (SD)	1.65 (0.09)
IMC - $\bar{X}$ (SD)	25.5 (3.76)
IMC categorizado - sobrepeso– n (%)	61 (45.52)
Ocupación – trabajador – n (%)	67 (45.89)
Estado civil – soltero - n (%)	64 (43.84)
Procedencia – área urbana - n (%)	75 (51.37)
Seguridad social – subsidiado - n (%)	115 (78.77)
Escolaridad	
Primaria incompleta - n (%)	23 (15.75)

CARACTERISTICAS	VALORES
Secundaria completa - n (%)	50 (34.25)
Universidad incompleta - n (%)	10 (6.85)
Universidad completa - n (%)	3 (2.05)
Antecedentes patológicos	
Falla cardiaca – n (%)	1 (0.69)
EPCO-asma – n (%)	3 (2.06)
Enfermedad renal crónica – n (%)	2 (1.37)
VIH – n (%)	2 (1.37)
Hipertensión arterial – n (%)	11 (7.54)
Tabaquismo – n(%)=	10 (6.85)
Enfermedad autoinmune – n (%)	2 (1.37)
Alcoholismo – n (%)	5 (3.42)
Lugar de recolección de información - Hospital universitario del Santander- n (%)	136 (93.15)

$\bar{X}$: Media. SD: desviación estándar. n: número

En cuanto a las características clínicas de la población (tabla 3) los síntomas más prevalentes encontrados son mialgias en 133 individuos que representa el 91.10%, artralgias en 129 que representa el 88.36% y cefalea en el 80.14% de los casos. Así mismos los síntomas con menor presentación son melenas en 13 casos (8.90%) y hematemesis en 11 casos (7.53%).

Tabla 3. Características clínicas de la población con Dengue. Síntomas

CARACTERICAS	VALORES
Mialgias – n (%)	133 (91.10)
Artralgias – n (%)	129 (88.36)
Cefalea – n (%)	117 (80.14)
Dolor abdominal – n (%)	94 (64.38)
Emesis – n (%)	78 (53.42)

CARACTERICAS	VALORES
Rash – n (%)	75 (51.37)
Petequias – n (%)	56 (38.36)
Edema – n (%)	26 (17.81)
Derrame pleural – n (%)	19 (13.01)
Epistaxis – n (%)	18 (12.33)
Hepatoesplenomegalia – n (%)	17 (11.64)
Ascitis – n (%)	16 (10.96)
Gingivorragia – n (%)	16 (10.96)
Melenas – n (%)	13 (8.90)
Hematemesis – n (%)	11 (7.53)

n: número

Sin alteraciones del estado de conciencia en el 96.58% de la población, con signos vitales dentro de parámetros de normalidad en más del 80% de los pacientes. Con una clasificación de dengue con signos de alarma en 123 casos (84.25%) y dengue grave en 19 casos (13.01%), con una mediana de 5 días de fiebre al momento de consultar. Tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas de la población con Dengue. Signos

CARACTERICAS	VALORES
Estado de conciencia – alerta- n (%)	141 (96.58)
Presión arterial sistólica - menor de 90 mmhg – n (%)	5 (3.42)
Presión arterial diastólica - menor a 60 mmhg – n (%)	5 (3.42)
Presión arterial media – menor a 75 mmhg – n (%)	17 (11.64)
Presión de pulso - mayor de 40 mmhg- n (%)	77 (52.74)
Gasto urinario - Menor de 0.5 cc/k/h – n (%)	17 (11.64)
Frecuencia cardiaca - mayor de 100 por minuto – n (%)	26 (17.81)
Llenado capilar - mayor a 2 segundos – n (%)	44 (30.14)
Grados de deshidratación - grado III – n (%)	4 (2.74)

CARACTERICAS	VALORES
Hipotermia – n (%)	5 (3.42)
Clasificación inicial del dengue	
Con signos de alarma – n (%)	123 (84.25)
Grave – n (%)	19 (13.01)
Días de fiebre - $\bar{X}$ (SD)	5.17 (1.66)

$\bar{X}$: Media. SD: desviación estándar. n: número

En cuanto a las características paraclínicas de la población con Dengue (tabla 5) es de resaltar que los paraclínicos de indicación de infección como PCR positivo se presenta en el 47.95% de los pacientes, se presentan valores anormales en enzimas hepáticas ASAT mayor e igual de 40 UL en 109 de los pacientes (74.66%) y ALAT mayor e igual de 40 UL en 99 de los pacientes es decir el 67.81%. En contraste a la presentación de normalidad en la mayoría de los individuos al evaluar hemoglobina 83.56%, hematocrito menor de 50% en el 90.28%, leucocitos mayor de 5000/mm³ en 79 casos para un 54.11%, función renal (BUN 48.63% y creatinina 78.77%). Adicionalmente se identifica la gran ausencia de datos que supera el 65% al evaluar LDH y el 77% al evaluar CK total. Con un conteo de plaquetas mayor a 10.000 en el 95.52%,

Tabla 5. Características paraclínicas de la población con Dengue

CARACTERICAS	VALORES
PCR – positivo – n (%)	70 (47.95)
LEUCOCITOS – mayor e igual de 5000/mm ³ – n (%)	61 (41.78)
ASAT - mayor e igual de 40 UL – n (%)	109 (74.66)
ALAT - mayor e igual de 40 UL – n (%)	99 (67.81)
HEMOGLOBINA	
Mayor e igual de 12 g/dl – n (%)	122 (83.56)
Menor de 12 g/dl – n (%)	21 (14.38)
HEMATOCRITO	

CARACTERICAS	VALORES
Mayor de 50% - n (%)	14 (9.72)
Menor e igual de 50% - n (%)	130 (90.28)
RECuento DE PLAQUETAS	
Mayor e igual 10000/mm3 – n (%=)	138 (95.52)
Menos de 10000 /mm3 – n (%)	5 (3.42)
BUN	
Menor e igual de 20 mg/dl – n (%)	71 (48.63)
Mayor de 20 mg/dl – n (%)	39 (26.71)
CREATININA	
Menor de 1.5 mg/dl – n (%)	115 (78.77)
Mayor e igual de 1.5 mg/dl – n (%)	5 (3.42)
LDH	
Sin dato – n (%)	96 (65.75)
Menor de 500 UI/L – n (%)	42 (28.76)
Mayor e igual de 500 UI/L – n (%)	8 (5.48)
CK total	
Sin dato – n (%)	113 (77.40)
Menor de 300 UI – n (%)	28 (19.17)
Mayor e igual de 300 UI – n (%)	5 (3.42)

n: número. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanino aminotransferasa. BUN: Nitrógeno ureico en sangre. LDH: Lactato deshidrogenasa. CK total: Creatina quinasa

Al evaluar las tendencias en el manejo inicial (tabla 6) se identificó uso de acetaminofén como analgésico en 124 individuos (84.93%), uso de sucralfato como protector gástrico en 81 pacientes el 55.47% de la población en comparación al uso de omeprazol oral en el 47.26%, adicionalmente la necesidad de uso de noradrenalina fue de tan solo 2.73%, así como la de transfusión de glóbulos rojos represento el 4.10% de la población, y la necesidad de transfusión de plaquetas en 24 pacientes para un 16.43%.

Tabla 6. Manejo inicial de pacientes con dengue

CARACTERICAS	VALORES
Acetaminofén – n (%)	124 (84.93)
Sucralfato – n (%)	81 (55.47)
Omeprazol – n (%)	69 (47.26)
Transfusión de plaquetas – n (%)	24 (16.43)
Transfusión de glóbulos rojos – n (%)	6 (4.10)
Noradrenalina – n (%)	4 (2.73)

n: número

En cuanto a los posibles desenlaces de los pacientes con dengue (tabla 7) se logró identificar una tasa de letalidad para este periodo de tiempo de 1.37%, un 12.32% requirió manejo en unidad de cuidados intensivos, mientras que el 7.53% presentaron hemorragia secundaria y una presentación de choque en 5 individuos (3.42%).

Tabla 7. Desenlaces en pacientes con dengue

CARACTERICAS	VALORES
Estancia hospitalaria mayor a 7 días – n (%)	20 (13.69)
Ingreso A UCI – n (%)	18 (12.32)
Hemorragia secundaria – n (%)	11 (7.53)
Choque – n (%)	5 (3.42)
Muerte – n (%)	2 (1.37)

n: número

Se evaluó la presentación de fatiga pos infecciosa a las 12 semanas (tabla 8) lográndose identificar 33 casos para un 22.61% de la población estudiada. Con una pérdida de 6 individuos contando los dos casos de mortalidad presentes.

Tabla 8. Fatiga pos infecciosa a las 12 semanas

fss12semanas	Frecuencia	porcentaje
ausente	107	73.28
presente	33	22.61
Pérdida	6	4.11
total	146	100

La evaluación de presentación de fatiga pos infecciosa a las 24 semanas de 32 de los 33 individuos, por una perdida. Demuestra la presentación de fatiga crónica pos infecciosa en 18 casos es decir un 12.32% de la población de estudio. Tabla 9

Tabla 9. Fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

fss24semanas	Frecuencia	Porcentaje
ausente	14	43.8
presente	18	56.2
total	32	100

Se realizó análisis al subgrupo de pacientes que presentaron fatiga postinfecciosa a las 12 y 24 semanas de las variables generales, clínicas y paraclínicas.

En cuanto a las características generales de la población con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas (tabla 10) se identifica que en su mayoría son mujeres (57.57%), con un promedio de edad de 42.6 años en un rango de 19 a 90, con un IMC promedio de 25.62, trabajadoras (54.54%), de procedencia urbana (63.63%), casadas (33.33%), pertenecientes al régimen subsidiado de seguridad social 78.78%, quienes en su mayoría completaron la primaria (45.45%).

Tabla 10. Características de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas

CARACTERISTICAS	VALORES
Género masculino – n (%)	14 (42.42)
Género femenino – n (%)	19 (57.57)
Edad en años -- $\bar{X}$ (SD)	42.6 (16.19)
Peso en kilogramos - $\bar{X}$ (SD)	68.8 (12.35)
Talla en metros - $\bar{X}$ (SD)	1.63 (0.08)
IMC - $\bar{X}$ (SD)	25.62 (3.89)
Edad por grupo etario- adulto – n (%)	24 (72.72)
IMC categorizado – sobrepeso – n (%)	13 (39.39)
Ocupación – trabajador – n (%)	18 (54.54)
Estado civil – casado – n (%)	11 (33.33)
Procedencia – área urbana – n (%)	21 (63.63)
Seguridad social – subsidiado – n (%)	26 (78.78)
Escolaridad	
Primaria incompleta – n (%)	6 (18.18)
Primaria completa – n (%)	15 (45.45)
Secundaria incompleta – n (%)	3 (9.09)
Secundaria completa – n (%)	8 (24.24)

$\bar{X}$: Media. SD: desviación estándar. N: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga posinfecciosa a las 12 semanas

En las características clínicas de esta población se demuestra la predominancia de síntomas principales como mialgias, artralgias, cefalea y dolor abdominal, enfatizando a su vez en la baja presentación de síntomas como melenas, epistaxis e hipotermia (tabla 11)

Tabla 11. Características clínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas. Síntomas

CARACTERICAS	VALORES
Mialgias – n (%)	30 (90.90)
Artralgias – n (%)	29 (87.87)
Cefalea – n (%)	28 (84.84)
Dolor abdominal – n (%)	24 (72.72)
Emesis – n (%)	15 (45.45)
Petequias – n (%)	15 (45.45)
Rash – n (%)	14 (42.42)
Edema – n (%)	9 (27.27)
Lipotimia – n (%)	6 (18.18)
Derrame pleural – n (%)	4 (12.12)
Hematemesis – n (%)	4 (12.12)
Hepatoesplenomegalia – n (%)	4 (12.12)
Ascitis – n (%)	4 (12.12)
Gingivorragia – n (%)	4 (12.12)
Melenas – n (%)	2 (6.06)
Epistaxis – n (%)	2 (6.06)

n: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga posinfecciosa a las 12 semanas

Adicionalmente los signos vitales se encontraron en su mayoría, dentro de rangos de normalidad, con un promedio de días de fiebre de 5, en un rango de 2 a 8, y una presentación de dengue grave solo en el 9.09% de esta población. (Tabla 12)

Tabla 12. Características clínicas de la población con Dengue con fatiga posinfecciosa a las 12 semanas. Signos

CARACTERICAS	VALORES
Estado de conciencia – alerta- n (%)	33 (100)
Presión arterial sistólica - menor de 90 mmhg – n (%)	1 (3.03)
Presión arterial diastólica - menor a 60 mmhg – n (%)	1 (3.03)
Presión arterial media – menor a 75 mmhg – n (%)	5 (15.15)
Presión de pulso - mayor de 40 mmhg- n (%)	13 (39.39)
Gasto urinario - Menor de 0.5 cc/k/h – n (%)	3 (9.09)
Frecuencia cardiaca - mayor de 100 por minuto – n (%)	7 (21.21)
Llenado capilar - mayor a 2 segundos – n (%)	13 (39.39)
Hipotermia – n (%)	1 (3.03)
Clasificación inicial del dengue	
Con signos de alarma – n (%)	29 (87.87)
Grave – n (%)	3 (9.09)
Días de fiebre - $\bar{X}$ (SD)	5 (0.33)

$\bar{X}$: Media. SD: desviación estándar. N: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas

En cuanto a las características paraclínicas de la población con dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas (tabla 13), se continua con la misma inclinación a la vista en la caracterización de la población con Dengue, es decir PCR positivo en el 51.51% de los pacientes, con valores anormales en enzimas hepáticas ASAT mayor e igual de 40 UL en 22 de los pacientes (66.66%) y ALAT mayor e igual de 40 UL en 21 de los pacientes es decir el 63.63%. Al igual que la presentación de normalidad en la mayoría de los individuos al evaluar hemoglobina 78.78%, hematocrito 90.90%, leucocitos 60.60% y función renal (BUN 45.45% y creatinina 78.78%). Con un conteo de plaquetas mayor a 10.000 en el 93.93%

Tabla 13. Características paraclínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas

CARACTERICAS	VALORES
PCR – positivo – n (%)	17 (51.51)
LEUCOCITOS – más de 5000/mm ³ – n (%)	20 (60.60)
ASAT – mayor e igual de 40 UL – n (%)	22 (66.66)
ALAT – mayor e igual de 40 UL – n (%)	21 (63.63)
HEMOGLOBINA	
Mayor e igual de 12 g/dl – n (%)	26 (78.78)
Menor de 12 g/dl – n (%)	6 (18.18)
HEMATOCRITO	
Mayor e igual de 50% - n (%)	2 (6.06)
Menos de 50% - n (%)	30 (90.90)
RECuento DE PLAQUETAS	
Mayor e igual 10000/mm ³ – n (%)=	31 (93.93)
Menos de 10000 /mm ³ – n (%)	1 (3.03)
BUN	
Menor e igual de 20 mg/dl – n (%)	15 (45.45)
Mayor de 20 mg/dl – n (%)	11 (33.33)
CREATININA	
Menor de 1.5 mg/dl – n (%)	26 (78.78)
Mayor e igual de 1.5 mg/dl – n (%)	2 (6.06)
LDH	
Sin dato – n (%)	18 (54.54)
Menor de 500 UI/L – n (%)	12 (36.36)
Mayor e igual de 500 UI/L – n (%)	3 (9.09)
CK total	
Sin dato – n (%)	26 (78.78)
Menor de 300 UI – n (%)	7 (21.21)
Mayor e igual de 300 UI – n (%)	0

n: número. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanino aminotransferasa. BUN: Nitrógeno ureico en sangre. LDH: Lactato deshidrogenasa. CK total: Creatina quinasa. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas

La tendencia en el manejo inicial evidencia el uso de acetaminofén en el 84.84% de los casos de pacientes con Dengue y fatiga pos infecciosa a las 12 semanas, de omeprazol en el 60.60%, sucralfato en el 36.36%, con necesidad de transfusión de plaquetas en 3 de los casos para un 9.09% y uso de noradrenalina en un sujeto, resaltando que en este grupo poblacional no se presentó la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. (tabla 14)

Tabla 14. Manejo inicial de pacientes con dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas

CARACTERICAS	VALORES
Acetaminofén – n (%)	28 (84.84)
Omeprazol – n (%)	20 (60.60)
Sucralfato – n (%)	12 (36.36)
Transfusión de plaquetas – n (%)	3 (9.09)
Noradrenalina – n (%)	1 (3.03)
Transfusión de glóbulos rojos – n (%)	0

n: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga posinfecciosa a las 12 semanas

En cuanto a los posibles desenlaces de los pacientes con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas (tabla 15) se identificó la necesidad de hospitalización mayor de 7 días en el 21.21% de los casos, un 9.09% de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, mientras que el 6.06% presentaron hemorragia secundaria y presentación de choque en 1 individuo (3.03%).

Tabla 15. Desenlaces en pacientes con dengue con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas

CARACTERICAS	VALORES
Estancia hospitalaria mayor a 7 días – n (%)	7 (21.21)
Ingreso A UCI – n (%)	3 (9.09)
Hemorragia secundaria – n (%)	2 (6.06)
Choque – n (%)	1 (3.03)

n: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga posinfecciosa a las 12 semanas

En cuanto a las características sociodemografías de la población con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas (tabla 16) se identifica que en su mayoría son mujeres (72.22%), con un promedio de edad de 42.3 años en un rango de 19 a 90, con un IMC promedio de 25.6, cesantes (55.55%), de procedencia urbana (61.11%), casados (38.88%), pertenecientes al régimen subsidiado de seguridad social 88.88%, quienes en su mayoría completaron la primaria (50%).

Tabla 16. Características de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

CARACTERISTICAS	VALORES
Género masculino – n (%)	5 (27.77)
Género femenino – n (%)	13 (72.22)
Edad en años -- $\bar{X}$ (SD)	42.3 (16.40)
Peso en kilogramos - $\bar{X}$ (SD)	68.7 (12.35)
Talla en metros - $\bar{X}$ (SD)	1.63 (0.08)
IMC - $\bar{X}$ (SD)	25.6 (3.89)
Edad por grupo etario- adulto – n (%)	15 (83.33)
IMC categorizado – normal – n (%)	8 (44.44)
Ocupación – cesante – n (%)	10 (55.55)
Estado civil – casado – n (%)	7 (38.88)

CARACTERISTICAS	VALORES
Procedencia – área urbana - n (%)	11 (61.11)
Seguridad social – subsidiado - n (%)	16 (88.88)
Escolaridad	
Primaria completa - n (%)	9 (50)

$\bar{X}$: Media. SD: desviación estándar. n: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga posinfecciosa a las 24 semanas

En cuanto a las características clínicas de esta población se demuestra la persistencia de síntomas principales como cefalea, artralgias, dolor abdominal, petequias y emesis, enfatizando en la ausencia de presentación de síntomas como melenas e hipotermia (tabla 17)

Tabla 17. Características clínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas. Síntomas

CARACTERICAS	VALORES
Cefalea – n (%)	17 (94.44)
Artralgias – n (%)	16 (88.88)
Mialgias– n (%)	16 (88.88)
Dolor abdominal – n (%)	15 (83.33)
Petequias – n (%)	11 (61.11)
Emesis – n (%)	8 (44.44)
Rash – n (%)	8 (44.44)
Edema – n (%)	4 (22.22)
Gingivorragia – n (%)	4 (22.22)
Lipotimia – n (%)	3 (16.66)
Derrame pleural – n (%)	3 (16.66)
Hepatoesplenomegalia – n (%)	2 (11.11)
Hematemesis – n (%)	2 (11.11)
Ascitis – n (%)	1 (5.55)
Epistaxis – n (%)	1 (5.55)
Melenas – n (%)	0

n: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga posinfecciosa a las 24 semanas

Los signos vitales están en su mayoría, dentro de rangos de normalidad, con un promedio de días de fiebre de 4.9, en un rango de 2 a 8, y una presentación de dengue grave solo en el 5.55% de esta población. (Tabla 18)

Tabla 18. Características clínicas de la población con dengue con fatiga posinfecciosa a las 24 semanas. Signos

CARACTERICAS	VALORES
Estado de conciencia – alerta- n (%)	18 (100)
Presión arterial sistólica - Mayor e igual de 90 mmhg – n (%)	17 (94.44)
Presión arterial diastólica - mayor e igual a 60 mmhg – n (%)	18 (100)
Presión arterial media - mayor e igual a 75 mmhg – n (%)	14 (77.77)
Presión de pulso - menor de 40 mmhg- n (%)	13 (72.22)
Gasto urinario - Mayor de 0.5 cc/k/h – n (%)	14 (77.77)
Frecuencia cardiaca - menor de 100 por minuto – n (%)	17 (94.44)
Llenado capilar - menor a 2 segundos – n (%)	11 (61.11)
Hipotermia – n (%)	0
Clasificación inicial del dengue	
Con signos de alarma – n (%)	16 (88.88)
Grave – n (%)	1 (5.55)
Días de fiebre - $\bar{X}$ (SD)	4.9 (1.90)

$\bar{X}$: Media. SD: desviación estándar. n: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

En cuanto a las características paraclínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas (tabla 19), PCR positivo en el 50% de los pacientes, con valores anormales en enzimas hepáticas ASAT mayor e igual de 40 UL en 12 de los pacientes (66.66%) y ALAT mayor e igual de 40 UL en 11 de los pacientes es decir el 61.11%. Al igual que la presentación de normalidad en la mayoría de los individuos al evaluar hemoglobina 72.22%, hematocrito 94.44%,

leucocitos 61.11%, conteo de plaquetas mayor a 10000 en el 100% y función renal (BUN 33.33% y creatinina 66.66%).

Tabla 19. Características paraclínicas de la población con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

CARACTERICAS	VALORES
PCR – positivo – n (%)	9 (50)
LEUCOCITOS - más de 5000/mm ³ – n (%)	11 (61.11)
ASAT - mayor e igual de 40 UL – n (%)	12 (66.66)
ALAT - mayor e igual de 40 UL – n (%)	11 (61.11)
HEMOGLOBINA	
Mayor e igual de 12 g/dl – n (%)	13 (72.22)
Menor de 12 g/dl – n (%)	4 (22.22)
HEMATOCRITO	
Menor de 50% - n (%)	17 (94.44)
Mayor de 50% - n (%)	1 (5.55)
RECuento DE PLAQUETAS	
Mayor e igual 10000/mm ³ – n (%)	18 (100)
Menos de 10000 /mm ³ – n (%)	0
BUN	
Menor e igual de 20 mg/dl – n (%)	6 (33.33)
Mayor de 20 mg/dl – n (%)	8 (44.44)
CREATININA	
Menor de 1.5 mg/dl – n (%)	12 (66.66)
Mayor e igual de 1.5 mg/dl – n (%)	1 (5.55)
LDH	
Menor de 500 UI/L – n (%)	6 (33.33)
Mayor e igual de 500 UI/L – n (%)	2 (11.11)
CK total	
Menor de 300 UI – n (%)	5 (27.77)
Mayor e igual de 300 UI – n (%)	0

n: número. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanino aminotransferasa. BUN: Nitrógeno ureico en sangre. LDH: Lactato deshidrogenasa. CK total: Creatina quinasa. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

La tendencia en el manejo inicial evidencia el uso de acetaminofén en el 83.33% de los casos de pacientes con Dengue y fatiga pos infecciosa a las 24 semanas, de omeprazol en el 61.11%, sucralfato en el 44.44%, con necesidad de transfusión de plaquetas en 2 casos (11.11%) y un caso de uso de noradrenalina. En este subgrupo, no hubo requerimiento de transfusión de glóbulos rojos. (Tabla 20)

Tabla 20. Manejo inicial de pacientes con dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

CARACTERICAS	VALORES
Acetaminofén – n (%)	15 (83.33)
Omeprazol – n (%)	11 (61.11)
Sucralfato – n (%)	8 (44.44)
Transfusión de plaquetas – n (%)	2 (11.11)
Noradrenalina – n (%)	1 (5.55)
Transfusión de glóbulos rojos – n (%)	0

n: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

En cuanto a los posibles desenlaces de los pacientes con Dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas (tabla 21) se identificó la necesidad de hospitalización mayor de 7 días en el 16.66% de los casos, con necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos en el 11.11%, sin presentación de hemorragia secundaria ni de choque.

Tabla 21. Desenlaces en pacientes con dengue con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

CARACTERICAS	VALORES
Estancia hospitalaria mayor a 7 días – n (%)	3 (16.66)
Ingreso A UCI – n (%)	2 (11.11)
Hemorragia secundaria – n (%)	0
Choque – n (%)	0

n: número. (%): porcentaje con respecto a la población con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

Al realizar un análisis comparativo y teniendo en cuenta que el estudio es descriptivo, no se logra significancia estadística entre las variables utilizadas tanto a las 12 como a las 24 semanas (Tabla 22 y 23). Sin embargo se evidenció relación entre algunas variables clínicas y fatiga crónica a las 12 semanas con significancia estadística: cefalea ($p=0.047$), presión de pulso mayor de 40 ($p=0.047$) y uso de sucralfato ($p=0.003$). Igualmente a las 24 semanas se encontró relación entre fatiga crónica y frecuencia cardiaca mayor de 100 ($p=0.017$)

Tabla 22. Comparación de variables entre el grupo de pacientes con fatiga pos infecciosa a las 12 semanas y los pacientes sin fatiga pos infecciosa a las 12 semanas

CARACTERISTICA	SIN FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 12 SEMANAS (n = 107)	CON FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 12 SEMANAS (n = 33)	VALOR DE p
Mialgias – n	97	30	0.576
Artralgias – n	94	29	0.060
Cefalea – n	89	28	0.047
Dolor abdominal – n	67	24	0.153
Emesis – n	57	15	0.262
Petequias – n	40	15	0.246
Rash – n	59	14	0.118
Edema – n	16	9	0.102
Lipotimia – n	22	6	0.548
Derrame pleural – n	15	4	0.489
Hematemesis – n	7	4	0.229
Hepatoesplenomegalia – n	11	4	0.481
Ascitis – n	12	4	0.562
Gingivorragia – n	12	4	0.560
Melenas – n	9	2	0.484

CARACTERISTICA	SIN FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 12 SEMANAS (n = 107)	CON FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 12 SEMANAS (n = 33)	VALOR DE <i>p</i>
Epistaxis – n	15	2	0.194
Hipotermia – n	2	1	0.555
Estado de conciencia – somnolencia – n	2	0	0.580
Presión arterial sistólica – Menor de 90 mmhg – n	3	1	0.669
Presión arterial diastólica – menor a 60 mmhg – n	4	1	0.656
Presión arterial media – menor a 75 mmhg – n	12	5	0.381
Presión de pulso – mayor de 40 mmhg- n	45	13	0.047
Gasto urinario – Menor de 0.5 cc/k/h – n	14	3	0.451
Frecuencia cardiaca – mayor e igual a 100 por minuto – n	15	7	0.244
Llenado capilar – mayor a 2 segundos – n	29	13	0.175
Clasificación inicial del dengue – grave – n	15	3	0.350
PCR – positivo – n	51	17	0.427
LEUCOCITOS – más de 5000/mm ³ – n	56	20	0.291
ASAT – mayor e igual de 40 UL – n	81	22	0.205
ALAT – mayor e igual de 40 UL – n	72	21	0.373
Hemoglobina Menor de 12 g/dl – n	13	6	0.260

CARACTERISTICA	SIN FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 12 SEMANAS (n = 107)	CON FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 12 SEMANAS (n = 33)	VALOR DE <i>p</i>
Hematocrito Mayor e igual de 50% - n	12	2	0.323
Recuento de plaquetas Menos de 10000 /mm ³ - n	4	1	0.668
BUN Mayor de 20 mg/dl - n	26	11	0.274
Creatinina Mayor e igual de 1.5 mg/dl - n	2	2	0.252
LDH Mayor e igual de 500 UI/L - n	4	3	0.377
CK total Mayor e igual de 300 UI - n	5	0	0.263
Acetaminofén - n	91	28	0.537
Omeprazol - n	44	20	0.042
Sucralfato - n	68	12	0.003
Transfusión de plaquetas - n	19	3	0.191
Noradrenalina - n	2	1	0.584
Transfusión de glóbulos rojos - n	5	0	0.268
Estancia hospitalaria mayor a 7 días - n	13	7	0.139
Ingreso A UCI - n	14	3	0.366
Hemorragia secundaria - n	6	2	0.621
Choque - n	3	1	0.666

n: número. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanino aminotransferasa. BUN: Nitrógeno ureico en sangre. LDH: Lactato deshidrogenasa. CK total: Creatina quinasa.

Tabla 23. Comparación de variables entre el grupo de pacientes con fatiga pos infecciosa a las 24 semanas y los pacientes sin fatiga pos infecciosa a las 24 semanas

CARACTERISTICA	SIN FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 24 SEMANAS (n = 14)	CON FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 24 SEMANAS (n = 18)	VALOR DE p
Cefalea – n	10	17	0.162
Artralgias – n	12	16	0.425
Mialgias– n	13	16	0.596
Dolor abdominal – n	8	15	0.059
Petequias – n	4	11	0.095
Emesis – n	6	8	0.606
Rash – n	5	8	0.447
Edema – n	4	4	0.496
Gingivorragia – n	0	4	0.100
Lipotimia – n	3	3	0.408
Derrame pleural – n	1	3	0.402
Hepatoesplenomegalia – n	2	2	0.611
Hematemesis – n	2	2	0.531
Ascitis – n	3	1	0.228
Epistaxis – n	1	1	0.682
Estado de conciencia – somnolencia - n	0	0	---
Presión arterial sistólica - Menor de 90 mmhg – n	0	1	0.562
Presión arterial diastólica – menor a 60 mmhg – n	1	0	0.437
Presión arterial media - menor a 75 mmhg – n	1	4	0.255
Presión de pulso - mayor de 40 mmhg- n	7	5	0.178
Gasto urinario - Menor de 0.5 cc/k/h – n	1	1	0.676

CARACTERISTICA	SIN FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 24 SEMANAS (n = 14)	CON FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 24 SEMANAS (n = 18)	VALOR DE <i>p</i>
Frecuencia cardiaca – mayor e igual a 100 por minuto – n	6	1	0.017
Llenado capilar - mayor a 2 segundos – n	6	7	0.552
Clasificación inicial del dengue – grave - n	1	1	0.707
PCR – positivo – n	7	9	0.254
Leucocitos - más de 5000/mm ³ – n	8	11	0.475
ASAT - mayor e igual de 40 UL – n	9	12	0.527
ALAT - mayor e igual de 40 UL – n	9	11	0.527
Hemoglobina Menor de 12 g/dl – n	1	4	0.232
Hematocrito Mayor e igual de 50% - n	2	1	0.195
Recuento de plaquetas Menos de 10000 /mm ³ – n	1	0	0.419
BUN Mayor de 20 mg/dl – n	6	8	0.607
Creatinina Mayor e igual de 1.5 mg/dl – n	1	1	0.700
LDH Mayor e igual de 500 UI/L – n	1	2	0.615
CK total Mayor e igual de 300 UI – n	0	0	---
Acetaminofén – n	12	15	0.621
Omeprazol – n	8	11	0.552
Sucralfato – n	4	8	0.292
Transfusión de plaquetas – n	1	2	0.596
Noradrenalina – n	0	1	0.562

CARACTERISTICA	SIN FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 24 SEMANAS (n = 14)	CON FATIGA POS INFECCIOSA A LAS 24 SEMANAS (n = 18)	VALOR DE <i>p</i>
Transfusión de glóbulos rojos – n	0	0	---
Estancia hospitalaria mayor a 7 días – n	3	3	0.571
Ingreso A UCI – n	2	1	0.596
Hemorragia secundaria – n	2	0	0.183
Choque – n	1	0	0.437

n: número. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanino aminotransferasa. BUN: Nitrógeno ureico en sangre. LDH: Lactato deshidrogenasa. CK total: Creatina quinasa.

10. DISCUSION

La infección viral por dengue sigue siendo la enfermedad transmitida por vectores más importante del mundo. Su diagnóstico por medio de pruebas serológicas y moleculares sigue siendo escaso, actualmente tan solo se confirma cerca del 27% de los casos por medio de títulos IgM en Colombia (Boletín epidemiológico semana 53 2014)⁶². Por lo tanto el determinar la posibilidad de la infección sigue siendo parte la experticia clínica y las ayudas paraclínicas básicas, sin embargo la no disponibilidad de set de función hepática, PCR u otros paraclínicos de forma rutinaria hace realmente inalcanzable esta labor.

Nuestro estudio presenta una cohorte de pacientes con infección aguda por Dengue con confirmación serológica IgM (Positiva). Documentándose que menos de la mitad de los pacientes descritos presentaron leucopenia, y cerca de la mitad presentaron PCR positiva, lo que hace incierta la utilidad de algunos biomarcadores de infección aguda por dengue ya documentados en la población asiática.

Es innegable el carácter urbano de la transmisión del Dengue, con un predominio por el sexo masculino, se determinó el grupo etario más afectado como los adultos con edad promedio de 36 años, en un rango de edad bastante amplio, solteros, trabajadores, que pertenecen al régimen subsidiado en su mayoría, teniendo en cuenta que nuestros centros de atención están dirigidos a la población subsidiada.

A diferencia de las cohortes asiáticas⁶³ el sangrado como melenas no es una manifestación frecuente presentándose en menos del 7.53% de los casos hospitalizados.

En este estudio se describen las características clínicas de los pacientes con Dengue hospitalizados además hemos evaluado la forma como se realiza la atención de esta patología. Lográndose documentar la tendencia mundial a la disminución de Dengue grave y choque por extravasación plasmática, lo cual ratifica la susceptibilidad de esta entidad al manejo médico.

La hospitalización de pacientes por Dengue sigue siendo con el propósito de vigilar los signos de alarma que podrían hacer prever la presentación de enfermedad grave, Sin embargo el protocolo de atención actual, se basa en el conteo plaquetario único, desconociendo el papel de paraclínicos como la albumina PT, PTT, ya descritos y aceptados en cohortes europeas y asiáticas⁶⁴. Hemos documentado la subutilización de la función hepática, como predictor de complicación y de disfunción orgánica, limitándose al conteo plaquetario por parte del personal asistencial para determinar el riesgo de enfermedad grave. Sin documentar de forma clara el dolor abdominal, emesis incoherente, niveles de Hematocrito y/o AST como factores de relevancia.

La comorbilidad no es frecuente, menos 8% de los pacientes con dengue agudo presentan enfermedades crónicas concomitantes y por lo anterior la carga mórbida de este factor aun no se determinado.

La obesidad ha sido documentada como factor de riesgo para choque por extravasación plasmática en niños⁶⁵, el estado de inflamación crónico probable en el cual se encuentra este tipo de pacientes, metabólicamente no sanos; probablemente perpetúe la respuesta inflamatoria inicial que en ultimas es la causante de la manifestación de fatiga post infecciosa, Aunque en adultos la obesidad no ha sido asociado a desenlaces duros adversos, si podría representar un factor de riesgo importante para el desarrollo de complicaciones secundarias; Lo cual se ve reflejado en los hallazgos de este estudio, facilitando

la necesidad de estudios complementarios en este subgrupo específico para determinar el verdadero impacto del mismo.

Las manifestaciones Neurológicas son prevalentes en más del 80% de los pacientes hospitalizados al manifestar cefalea como síntoma cardinal, sin embargo la disfunción orgánica del SNC solo se encontró en menos del 4% de los casos. Esto es de relevancia debido a los hallazgos actuales sobre la neuroinflamación en el contexto de la infección viral aguda, como desencadenante de un proceso mediado por citoquinas que conlleva a el desarrollo de síntomas de fatiga persistente, sin importar la severidad de los síntomas iniciales^{39,42}.

El compromiso hepático sigue siendo elevado; con cerca del 76% de los pacientes con AST elevada, lo cual concuerda con las series brasileras y asiáticas, aunque sigue siendo no conocida la carga mórbida que representa la afectación hepática previa (hígado graso; coinfección por hepatitis virales, hepatitis alcohólica, o la lesión hepática inducida por fármacos)²⁰. Los tiempos de coagulación podrían ser tenidos en cuenta como criterio predictor de enfermedad grave y como parte de la afectación hepática por dengue sin embargo no son tomados de forma rutinaria debido al desconocimiento de su función en este contexto.

Nuestra población solo presenta 5% de choque por dengue, mientras que a nivel mundial se reporta un 18% del mismo, lo cual podría explicarse por la susceptibilidad al manejo medico programático según nuestras guías nacionales¹⁹. El manejo en Unidad de cuidado Intensivos se presento en cercal del 12.32 % de los pacientes compatible con los casos reportados como Dengue grave en esta misma cohorte; por otro lado en las muertes por dengue, no se conocen datos sobre coinfección bacteriana, probablemente por el desconocimiento de el valor de reactantes pronósticos de infección concomitante en este contexto. Es de anotar la ausencia de uso de algunos biomarcadores de disfunción multiorganica y de hipoperfusión tisular como el lactato venoso y la procalcitonina cuya utilidad

podría ser adecuada en el contexto de sepsis en las infecciones virales, ya que en estudios asiáticos documentan infección bacteriana concomitante luego del 6 día de enfermedad en cerca del 50% de los pacientes que fallecen por Dengue. El valor de dichas pruebas tendrán que seguir documentándose, y su uso solo será guiado por el criterio clínico y la sospecha diagnóstica.

Las transfusión profilácticas podrían considerarse que siguen siendo usadas de forma empírica debido a la no correlación entre el número de transfusiones y la documentación de sangrado, (transfusiones 16.43% Vs 7.53 de manifestación de sangrado). En la actualidad no existe evidencia para uso de transfusiones de plaquetas profilácticas por el contrario parece aumentar la estancia hospitalaria que en nuestro caso fue del 13.69 % como desenlace fuerte, Aunque el Target o umbral para la realización de la misma sigue siendo debatido²⁶.

Nuestro estudio documentó bajos informes de LDH y CK total, lo cual ratifica la adherencia a las recomendaciones para uso de los mismos de forma no rutinaria, documentamos una adherencia adecuada a las guías de manejo, que se reflejan en el ingreso a hospitalización en el tiempo de mayor riesgo (5 día febril), junto a las bajas tasa de choque por extravasación y la progresión a Dengue severo. Logrando con esto tasa de mortalidad similar para el promedio nacional y bajas para el promedio mundial⁴. Tasa del 1.37 comparando con otra referencia en Asia del 5% de mortalidad^{66, 67}.

La fatiga es común en el periodo agudo del dengue⁶⁸ aunque se han descrito la persistencia de la misma luego del periodo de defervescencia, Este fenómeno se ha documentado en cohortes asiáticas y brasileñas². En este estudio cerca del 22.61 % de los pacientes presentan síntomas persistentes a los 3 meses de seguimiento, dicha prevalencia concuerda con los hallazgos de Raymond en *Singapore* donde fue cercana 24.4%⁵ y de Tristão-Sá en Brasil donde encontraron una prevalencia del 20%²². Lo cual era esperado, y ratifica la idea de la relación

con dichos síntomas mucho menores a las reportadas por infección por VEB y virus del Nilo Occidental en donde es cercana al 31%⁶⁹. Sin embargo el papel endémico de infección por dengue podría jugar un papel clave en la importancia de su presentación⁷⁰.

En la actualidad los recientes avances con respecto a modelos animales han documentado una respuesta inflamatoria anormal crónica como la causante de la activación de células que responden inmunológicamente a tales señales como lo es la microglia que a su vez causa la supresión de algunos sistemas como el serotoninérgico, entre otras interacciones inmnomediadas, lo cual parece ser el fundamento fisiopatológico para el desarrollo de este síntoma, como parte de las manifestaciones neurológicas de la infección viral aguda. Es así como la fatiga toma su lugar como una enfermedad debilitante y con morbilidad sustancial que puede ser explicada por la infección viral por dengue ya descrita^{39,42,43}.

Se ha descrito elevación en las transaminasas en la mayoría de los pacientes con infección por dengue aguda de predominio AST, sin embargo no se logrado documentar una asociación entre los niveles de estas y el desarrollo de fatiga, esto mismo se ha documentado en infecciones virales por hepatitis B y C, por lo cual el compromiso hepático parece no ser el responsable de su presentación⁷¹.

Dentro de las ventajas presentadas en el presente estudio es que presenta uno de los seguimientos más largos estudio presenta unos de los seguimiento mas largos en cuanto a la medición de la fatiga persistente a las 24 Semanas, documentando la presencia de fatiga en el 12.32% de la cohorte total, lo cual podría representar que probablemente el Dengue sea causante de síndromes clínicos como el Síndrome de fatiga Crónica con una prevalencia similar a la documentada en otras infecciones virales como lo es EB, la cual se ha documentado en cerca del 11%^{32,34}. Aunque no estuvo entre los objetivos, una asociación con significancia estadística, a través de un análisis exploratorio, no se alcanzó, no sabemos si el

por el tamaño de muestra o por una verdadera ausencia de relación. Sin embargo existe una tendencia hacia la afectación de mujeres de edad media con IMC alto, del área Urbana. Lo cual ya se había documentado en las series asiáticas mencionadas. Es de notar que la severidad la afectación multisistémica y del cuadro clínico inicial tampoco se asociada con el desarrollo de la misma.

Este acercamiento inicial podría determinar la necesidad de estudios posteriores para la medición objetiva de Fatiga crónica; (Test Cognitivos; pruebas de esfuerzo muscular y de consumo O2). Partiendo de estos hallazgos en donde cerca del 12% de los pacientes con infección documentada por dengue que requirieron hospitalización persisten con síntomas de fatiga crónica, es necesario aclarar los criterios diagnósticos de forma objetiva, ya que este síndrome clínico (Fatiga crónica) podría hasta en el 70% de los pacientes cumplir criterios del Colegio Americano de reumatología para Fibromialgia³⁶. Lo cual podría explicar el pobre conocimiento que tenemos sobre esta patología y el sobre diagnóstico de patologías descritas como la fibromialgia y el desconocimiento del papel de la infección por dengue, (endémica en nuestra región con una seroprevalencia superior al 50%), en el desarrollo de dicha entidad.

El costo de los síntomas persistentes es insospechado, siendo la principal causa de sobrecarga mórbida de la infección por dengue. La doctora Tiga Mexico² calcula que podría representar más de 22.6 millones de dólares en sobrecostos directos e indirectos de la atención médica, por lo cual estos hallazgos ratifican la presencia de dichos síntomas, el pobre conocimiento sobre su base fitopatológica y el subdiagnóstico secundario al desconocimiento y al solapamiento con enfermedades de creciente prevalencia como al Fibromialgia,

Lamentablemente no existe un tratamiento eficaz, ni criterios diagnósticos claros, reproducibles y confiables, a esto se suma un pronóstico pobre ya que se espera que solo menos del 10% de los pacientes con fatiga crónica mejoren con las

terapias y el tiempo, por lo cual las estrategias para prevenirlo pudiesen ser una esperanza para minimizar el impacto de la misma. El documentar al dengue como causante de fatiga crónica podría impulsar uso de medidas para control de la infección con fines secundarios. En la actualidad el desarrollo de la vacuna para los 4 serotipos con una efectividad del 60 % para infección viral sintomática, tiene recomendación para uso por parte de OMS en países con seroprevalencias superiores a 70%. Podría esta limitar la infección sintomática como causante de fatiga, es un interrogante que surge con fuerza en esta discusión, si es así, podría disminuir sustancialmente carga mórbida no calculada del Dengue. Es necesario mayores estudios para determinar el impacto de esta medida como política e salud pública.

Es de aclarar que este estudio se realizó con pacientes hospitalizados, por lo cual los hallazgos no podrían ser extrapolados al grueso de la población afectada por el Dengue, sin embargo podría dar pie a estudios ecológicos para la identificación de síntomas persistentes luego de la infección viral por dengue. Es importante documentar que no se realizó serotipificación del virus por lo cual el impacto de esto en los hallazgos es desconocido. Y se requiere confirmación Objetiva del síndrome de fatiga crónica a partir de los hallazgos documentados en este estudio para llegar a conclusiones precisas.

Los cambios en la prevalencia encontradas entre la semana 12 y 24, podrían estar relacionados con la historia natural de la presencia de fatiga crónica posterior a infección por dengue, demostrando que en estadios iniciales de la enfermedad los síntomas, la severidad y la prevalencia son ostensiblemente mayores que en etapas más tardías, lo cual podría ser objeto de blancos terapéuticos en el futuro con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Otro factor a evaluar a posteriori es la terapia utilizada en la fase aguda, ya que pudiesen existir medidas que disminuyan la aparición de fatiga crónica, teniendo

en cuenta la presencia de marcadores inflamatorios agudos encontrados en otros estudios

11. CONCLUSIONES

La prevalencia de síntomas de fatiga pos-infecciosa a las 12 semanas fue del 22.61% en este grupo de pacientes adultos concordante con lo descrito en la literatura.

La prevalencia de síntomas de fatiga pos-infecciosa a las 24 semanas hallada es del 12.32% en este grupo de estudio concordante con lo descrito en la literatura como fatiga crónica del 11%.

En cuanto a las descripción del grupo poblacional con se identificó en su mayoría hombres, adultos, solteros, pertenecientes al régimen subsidiado, residentes del área urbana, en sobrepeso.

Las características de la población con fatiga post infecciosa a las 12 semanas es congruente con las ya documentadas en otros estudios; Mujeres, adultas, con un IMC mayor de 25, trabajadoras, de procedencia urbana, casadas, pertenecientes al régimen subsidiado de seguridad social, con bajo nivel educativo

Las características sociodemografías, de la población con fatiga crónica pos infecciosa a las 24 semanas, fueron: ser de género femenino, con un IMC mayor a 25, cesantes, de procedencia urbana, casadas, pertenecientes al régimen subsidiado de seguridad social, con bajo nivel educativo.

Se logra identificar que la severidad del Dengue parece no impactar en el desarrollo de fatiga pos infecciosa.

Es necesario una mayor socialización y utilización adecuada de las medidas de salud pública en prevención, diagnóstico temprano y oportuno del Dengue, para

evitar el desarrollo de complicaciones tardías como los es la presencia de fatiga pos infecciosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica 52. Colombia. 2015
2. UNDURRAGA Eduardo A. Persistent Symptoms of Dengue: Estimates of the Incremental Disease and Economic Burden in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2016 volumen 94(5), p. 1085–1089.
3. RUSSELL Lindsey y Cols. Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline. *BMC Immunology*. 2016. volumen 17:3.
4. Organización Panamericana de la Salud. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Deaths (SD/D) x100 CFR North America Figures for 2015.
5. SEET Raymond C.S.. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *Journal of Clinical Virology*. 2007, vol. 38 p. 1–6.
6. Real Academia de la Lengua Española. (10 de Julio de 2001). Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Recuperado el Lunes de Agosto de 2014, de Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española: <http://lema.rae.es/drae/?val=dengue>
7. CARRASCO Luis R. y Cols. Predictive Tools for Severe Dengue Conforming to World Health Organization 2009 Criteria. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2014 Volume 8:7.
8. BHATT, S. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 2013, p. 504–507.
9. CAMERON P. Simmons, P. J.. Dengue. *The New England Journal of Medicine*. 2012 vol. 366 p. 1423-1432.
10. SCOTT Lesley J. Tetravalent Dengue Vaccine: A Review in the Prevention of Dengue Disease. *Drugs. New Zealand Springer*, 2016 volumen 76 p. 1301–1312.

11. VILLAR, L. A., Rojas, D. P., Besada-Lombana, S., & Sarti, E. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Colombia (2000-2011): A systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015, vol. 9 (3) p. 1-16.
12. WHITEHORN, J., & SIMMONS, C. P.. The pathogenesis of dengue. *Vaccine*. 2011, vol. 29, p. 7221-7228.
13. LIBRATY DH, Y. P.. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* , 2002, vol. 186, p. (1165-1168.).
14. DINH The T, L. T. Clinical Features of Dengue in a Large Vietnamese Cohort: Intrinsically Lower Platelet Counts and Greater Risk for Bleeding in Adults than Children. *PLoS Negl Tropical Disease*. 2012 vol. 6 p (10.1371).
15. NEAL Alexander. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Tropical Medicine & International Health* , 2011, Volume 16, pages 936–948.
16. Organización mundial de la Salud. Guías para el Tratamiento prevención y control del Dengue. Informe de OMS, OMS, OPS, Enfermedades Tropicales, Bogotá, Colombia. 2009.
17. SD JAYARATNE. Evaluation of the WHO revised criteria for classification of clinical disease severity in acute. *BMC Research Notes* 2012, volumen 5 p. 645.
18. MARTINEZ E. y Cols. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* 2011, volumen 16(8) p. 936-948.
19. THANACHARTWET Vip. Serum Procalcitonin and Peripheral Venous Lactate for Predicting Dengue Shock and/or Organ Failure: A Prospective Observational Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016 volumen 10 p- 1371.
20. SOUZA LJ y Cols. Cambios de transaminasas y hepatitis aguda en pacientes con fiebre del dengue: análisis de 1.585 casos. *Braz J Infect Dis* 2004. volumen 8 p- 156-163.

21. ITHA S, KASHYAP R, KRISHNANI N, SARASWAT V, CHOUDHURI G, AGGARWAL R. Profile of liver involvement in dengue virus infection. *The national medical journal of India*. 2005;18(3): 127-30.
22. XIAO-JUN Wanga,b,y Cols. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. *Acta Tropical*. 2016 volumen 156, p. 130–136.
23. TRISTÃO-SÁ Ricardo. Clinical and hepatic evaluation in adult dengue patients: a prospective two-month cohort study. *Revista de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012. Volumen 45(6) p. 675-681.
24. HUNSPERGER EA, Y. S. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Disease*, 2009, vol. 15 p. 436-40.
25. HO Tzong-Shiann. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *Journal of Biomedical Science* 2013 volumen 20 p. 20-75
26. NAVEEN Manchal. Prophylactic Platelet Transfusion in Stable Dengue Fever Patients: Is It Really Necessary?. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014 volumen 30(2) p. 126–129.
27. THOMAS L, K. S.-B.. Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusions in adult dengue patients. *Transfusion*. 2009, vol. 49 p. 1400-1411.
28. ROCHE, Hoffman-La. A Study of Balapiravir in Patients With Dengue Virus Infection. 2014
29. LAUGHLIN, C. A., MORENS, D. M., CASSETTI, M. C., COSTERO-SAINT Denis, A., SAN MARTIN, J. L., WHITEHEAD, S. S., y Otros. Dengue Research Opportunities in the Americas. *The Journal of infectious Diseases*. 2012, vol. 206 p. 1121-1127.
30. FERGUSON Neil M. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Cummings Science*. 2016 volumen 353 (6303). p. 1033-1036.

31. SCOTT Lesley J. Tetravalent Dengue Vaccine: A Review in the Prevention of Dengue Disease. *Drugs. New Zealand Springer*, 2016 volumen 76 p. 1301–1312.
32. RAJEEVAN MS. Pathway-focused genetic evaluation of immune and inflammation related genes with chronic fatigue syndrome. *Hum Immunol*. 2015. Volumen 76(8) p. 553-560.
33. PRINS JB1, v. d Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006, vol. 28:367 p. 346-355.).
34. BESTED Alison C. and MARSHALL Lynn M. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015. Volumen 30(4) p. 223–249.
35. RUSSELL Lindsey y Cols. Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline. *BMC Immunology*. 2016. volumen 17:3
36. MEEUS Mira y Cols. What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2014. Volumen 35(1) p. 191-203.
37. SMITH ME y Cols. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015. Vol.162. p. 841–850.
38. YAMATO Masanori y KATAOKA Yosky, M.D., Ph.D. Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? *Neural Regeneration Research*. 2015, Volumen 10, emision 2 p. 203 – 204.
39. DJOSSOU, Félix and Cols. Incidence and Predictive Factors of Central Nervous System Dysfunction in Patients Consulting for Dengue Fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *PLOS ONE*. 2016, DOI:10.1371/journal.pone.0150828

40. LORUSSO, L., MIKHAYLOVA, S. V., CAPELLI, E., FERRARI, D., NGONGA, G. K., & RICEVUTI, G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2009, vol. 8 p. 287-291.
41. LODDICK SA, WONG M-L, BONGIORNO PB, GOLD PW, LICINIO J, ROTHWELL NJ. Endogenous interleukin-1 receptor antagonist is neuroprotective. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;234:211–215
42. KATAOKA Y, YAMATO M, MIYASHIGE Y, TAMURA Y, CUI Y. Neuroinflammation in animal models of fatigue. *Advances in Neuroimmune Biology* 2013 volumen 4, p 237–244.
43. YASUI M y Cols, A chronic fatigue syndrome model demonstrates mechanical allodynia and muscular hyperalgesia via spinal microglial activation. *Glia* 2014 volumen 62, p. 1407-1417.
44. CAROD-ARTAL FJ y Cols. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013 volumen 12 p. 906–919.
45. TWISK, F. Accurate diagnosis of myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome based upon objective test methods for characteristic symptoms. *World Journal of Methodology*. 2015, 5:2.
46. TWISK, F. The status of and future research into Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome: the need of accurate diagnosis, objective assessment, and acknowledging biological and clinical subgroups. *Frontiers in Physiology*. 2014, vol. 5 (109) p. 1-11.
47. COCKSHELL, S. J., MATHIAS, J. L. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2010, vol. 40, p. 1253-1267.
48. WESSELY, S, POWELL, R. Fatigue syndromes: a comparison of chronic “postviral” fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1989. 52:940-948.

49. AARON LA, B. M.. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med*. 2000, vol. 160 p.221. (51)
50. JASON, L. A., CORRADI, K., TORRES-HARDING, S., TAYLOR, R., & KING, C. Chronic Fatigue Syndrome: The Need for Subtypes. *Neuropsychology Review*. 2005, vol.15 (1) p. 29-58.
51. A.J. Dittnera, S. W. The assessment of fatigue A practical guide for clinicians and researchers. *Journal of Psychosomatic Research*. 2004, vol. 56 p. 157–170.
52. KRUPP LB, L. N.-N. Fatigue Severity Scale. *Arch Neurol*. 1989, vol. 46, p.1121–1123.
53. BULBENA A, BERRIOS GE, FERNÁNDEZ de Larrinoa, P. En Medición Clínica en Psiquiatría y Psicología. *Masson SA., Madrid*. 2000.
54. MORRIS, g., BERK, M., GALECKI, P., & MAES, M. The Emerging Role of Autoimmunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/cfs). *Mol Neurobiol*. 2014 vol. 49, p. 741-756.
55. TSAI, S. Y., YANG, H. J y Otros. Increased risk of chronic fatigue syndrome following herpes zoster: a population-based study. *Eur J Clin Microbiology Infection Diseases*, 2014, vol. 33, p. 1653-1659.
56. WILDER-SMITH, A., & DEEN, J. L. Dengue vaccciones for travelers. *Expert Reviews*. 2008, vol. 7 (5), p. 569-578.
57. BOMBARDIER CH, BUCHWALD. D. . Outcome and prognosis of patients with chronic fatigue vs chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 1995, 155:2105.
58. CLARK MR, K. W. Chronic fatigue: risk factors for symptom persistence in a 2 1/2-year follow-up study. *Am J Med*, 1995, vol. 98:187.
59. UNDURRAGA, E. A., BETANCOURT-CRAVIOTO, M., y Otros. Economic and Disease Burden of Dengue in México. *Neglected tropical diseases*. 2015, vol. 9 (3), p. 1-26.

60. SHEPARD, D. S., UNDURRAGA, E. A., & HALASA, Y. A. Economic Disease Burden of Dnegue in Southeast Asia. *Neglected tropial diseases*. 2013, vol. 7 (2), p. 1-12.
61. SHEPARD, D. S., UNDURRAGA, E. A., y Otros. Approaches to Refining Estimates of Global Burden and Economics of Dengue. *Neglected Tropical Diseases*, 2014. Vol. 8 (11), p.1-10.
62. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiologica 53. Colombia. 2014
63. TAYLOR Walter R.. Dengue in Adults Admitted to a Referral Hospital in Hanoi, Vietnam. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015 Volumen 92(6), p. 1141–1149.
64. B. Hoffmeister. The revised dengue fever classification in German travelers: clinical manifestations and indicators for severe disease. *Infection*. 2015. volumen 43 p. 21–28.
65. NGUYEN Tien Huy¹., T. V.. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome:. *PLOS Neglected Tropical Diseases* , 2009. Volume 7 | Issue 9 | p. 2412.
66. WILDER-SMITH, SCHWARTZ E. Dengue in travelers. *N Engl J Med*. 2005 Sep 1;353:924-32.
67. ONG A, S. M. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Disease* 2007, vol. 11(3) p. 263-267.
68. SA, K. Survey on the management of dengue infection in Sri Lankaopinions of physicians and pediatriicians. *Southeast Asian J Trop Med*, 2005. Vol. 36 p. 1198–1200.
69. GARCIA Melissa N. Evaluation of Prolonged Fatigue Post–West Nile Virus Infection and Association of Fatigue with Elevated Antiviral and Proinflammatory Cytokines. *viral immunology*. 2014. Volume 27, Number 7, p. 327-333.
70. MURTHY, J. Neurological complicacations of dengue infection. *Neurology India*. 2010, vol. 58 (4), p. 581-584.

71. EVON Donna M. y Cols. Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis B Living in North America: Results from the Hepatitis B Research Network (HBRN). *Dig Dis Sci* 2016. Vol. 61. p. 1186–1196.

BIBLIOGRAFÍA

A.J. Dittnera, S. W. The assessment of fatigue A practical guide for clinicians and researchers. Journal of Psychosomatic Research. 2004, vol. 56 p. 157–170.

AARON LA, B. M.. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. Arch Intern Med. 2000, vol. 160 p.221. (51)

B. Hoffmeister. The revised dengue fever classification in German travelers: clinical manifestations and indicators for severe disease. Infection. 2015. volumen 43 p. 21–28.

BESTED Alison C. and MARSHALL Lynn M. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. Rev Environ Health 2015. Volumen 30(4) p. 223–249.

BHATT, S. The global distribution and burden of dengue. Nature, 2013, p. 504–507.

BOMBARDIER CH, BUCHWALD. D. . Outcome and prognosis of patients with chronic fatigue vs chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med. 1995, 155:2105.

BULBENA A, BERRIOS GE, FERNÁNDEZ de Larrinoa, P. En Medición Clínica en Psiquiatría y Psicología. Masson SA., Madrid. 2000.

CAMERON P. Simmons, P. J.. Dengue. The New England Journal of Medicine. 2012 vol. 366 p. 1423-1432.

CAROD-ARTAL FJ y Cols. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol.* 2013 volumen 12 p. 906–919.

CARRASCO Luis R. y Cols. Predictive Tools for Severe Dengue Conforming to World Health Organization 2009 Criteria. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2014 Volume 8:7.

CLARK MR, K. W. Chronic fatigue: risk factors for symptom persistence in a 2 1/2-year follow-up study. *Am J Med*, 1995, vol. 98:187.

COCKSHELL, S. J., MATHIAS, J. L. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2010, vol. 40, p. 1253-1267.

DINH The T, L. T. Clinical Features of Dengue in a Large Vietnamese Cohort: Intrinsically Lower Platelet Counts and Greater Risk for Bleeding in Adults than Children. *PLoS Negl Tropical Disease*. 2012 vol. 6 p (10.1371).

DJOSSOU, Félix and Cols. Incidence and Predictive Factors of Central Nervous System Dysfunction in Patients Consulting for Dengue Fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *PLOS ONE*. 2016, DOI:10.1371/journal.pone.0150828

EVON Donna M. y Cols. Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis B Living in North America: Results from the Hepatitis B Research Network (HBRN). *Dig Dis Sci* 2016. Vol. 61. p. 1186–1196.

FERGUSON Neil M. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Cummings Science*. 2016 volumen 353 (6303). p. 1033-1036.

GARCIA Melissa N. Evaluation of Prolonged Fatigue Post–West Nile Virus Infection and Association of Fatigue with Elevated Antiviral and Proinflammatory Cytokines. *viral immunology*. 2014. Volume 27, Number 7, p. 327-333.

HO Tzong-Shiann. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *Journal of Biomedical Science* 2013 volumen 20 p. 20-75

HUNSPERGER EA, Y. S. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Disease*, 2009, vol. 15 p. 436-40.

Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiologica 52. Colombia. 2015

Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiologica 53. Colombia. 2014

ITHA S, KASHYAP R, KRISHNANI N, SARASWAT V, CHOUDHURI G, AGGARWAL R. Profile of liver involvement in dengue virus infection. *The national medical journal of India*. 2005;18(3): 127-30.

JASON, L. A., CORRADI, K., TORRES-HARDING, S., TAYLOR, R., & KING, C. Chronic Fatigue Syndrome: The Need for Subtypes. *Neuropsychology Review*. 2005, vol.15 (1) p. 29-58.

KATAOKA Y, YAMATO M, MIYASHIGE Y, TAMURA Y, CUI Y. Neuroinflammation in animal models of fatigue. *Advances in Neuroimmune Biology* 2013 volumen 4, p 237–244.

KRUPP LB, L. N.-N. Fatigue Severity Scale. *Arch Neurol*. 1989, vol. 46, p.1121–1123.

LAUGHLIN, C. A., MORENS, D. M., CASSETTI, M. C., COSTERO-SAINT Denis, A., SAN MARTIN, J. L., WHITEHEAD, S. S., y Otros. Dengue Research Opportunities in the Americas. *The Journal of infectious Diseases*. 2012, vol. 206 p. 1121-1127.

LIBRATY DH, Y. P.. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* , 2002, vol. 186, p. (1165-1168.).

LODDICK SA, WONG M-L, BONGIORNO PB, GOLD PW, LICINIO J, ROTHWELL NJ. Endogenous interleukin-1 receptor antagonist is neuroprotective. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;234:211–215

LORUSSO, L., MIKHAYLOVA, S. V., CAPELLI, E., FERRARI, D., NGONGA, G. K., & RICEVUTI, G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2009, vol. 8 p. 287-291.

MARTINEZ E. y Cols. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* 2011, volumen 16(8) p. 936-948.

MEEUS Mira y Cols. What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2014. Volumen 35(1) p. 191-203.

MORRIS, g., BERK, M., GALECKI, P., & MAES, M. The Emerging Role of Autoimmunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/cfs). *Mol Neurobiol*. 2014 vol. 49, p. 741-756.

MURTHY, J. Neurological complications of dengue infection. *Neurology India*. 2010, vol. 58 (4), p. 581-584.

NAVEEN Manchal. Prophylactic Platelet Transfusion in Stable Dengue Fever Patients: Is It Really Necessary?. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014 volumen 30(2) p. 126–129.

NEAL Alexander. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Tropical Medicine & International Health* , 2011, Volume 16, pages 936–948.

NGUYEN Tien Huy¹, T. V.. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome:. *PLOS Neglected Tropical Diseases* , 2009. Volume 7 | Issue 9 | p. 2412.

ONG A, S. M. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Disease* 2007, vol. 11(3) p. 263-267.

Organización mundial de la Salud. Guías para el Tratamiento prevención y control del Dengue. Informe de OMS, OMS, OPS, Enfermedades Tropicales, Bogotá, Colombia. 2009.

Organización Panamericana de la Salud. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Deaths (SD/D) x100 CFR North America Figures for 2015.

PRINS JB¹, v. d Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006, vol. 28:367 p. 346-355.).

RAJEEVAN MS. Pathway-focused genetic evaluation of immune and inflammation related genes with chronic fatigue syndrome. *Hum Immunol*. 2015. Volumen 76(8) p. 553-560.

Real Academia de la Lengua Española. (10 de Julio de 2001). Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Recuperado el Lunes de Agosto de 2014, de Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española: <http://lema.rae.es/drae/?val=dengue>

ROCHE, Hoffman-La. A Study of Balapiravir in Patients With Dengue Virus Infection. 2014

RUSSELL Lindsey y Cols. Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline. BMC Immunology. 2016. volumen 17:3.

RUSSELL Lindsey y Cols. Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline. BMC Immunology. 2016. volumen 17:3

SA, K. Survey on the management of dengue infection in Sri Lankaopinions of physicians and pediatricians. Southeast Asian J Trop Med, 2005. Vol. 36 p. 1198–1200.

SCOTT Lesley J. Tetravalent Dengue Vaccine: A Review in the Prevention of Dengue Disease. Drugs. New Zealand Springer, 2016 volumen 76 p. 1301–1312.

SCOTT Lesley J. Tetravalent Dengue Vaccine: A Review in the Prevention of Dengue Disease. Drugs. New Zealand Springer, 2016 volumen 76 p. 1301–1312.

SD JAYARATNE. Evaluation of the WHO revised criteria for classification of clinical disease severity in acute. BMC Research Notes 2012, volumen 5 p. 645.

SEET Raymond C.S.. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. Journal of Clinical Virology. 2007, vol. 38 p. 1–6.

SHEPARD, D. S., UNDURRAGA, E. A., & HALASA, Y. A. Economic Disease Burden of Dengue in Southeast Asia. *Neglected tropical diseases*. 2013, vol. 7 (2), p. 1-12.

SHEPARD, D. S., UNDURRAGA, E. A., y Otros. Approaches to Refining Estimates of Global Burden and Economics of Dengue. *Neglected Tropical Diseases*, 2014. Vol. 8 (11), p.1-10.

SMITH ME y Cols. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015. Vol.162. p. 841–850.

SOUZA LJ y Cols. Cambios de transaminasas y hepatitis aguda en pacientes con fiebre del dengue: análisis de 1.585 casos. *Braz J Infect Dis* 2004. volumen 8 p-156-163.

TAYLOR Walter R.. Dengue in Adults Admitted to a Referral Hospital in Hanoi, Vietnam. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015 Volumen 92(6), p. 1141–1149.

THANACHARTWET Vipra. Serum Procalcitonin and Peripheral Venous Lactate for Predicting Dengue Shock and/or Organ Failure: A Prospective Observational Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016 volumen 10 p-1371.

THOMAS L, K. S.-B.. Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusions in adult dengue patients. *Transfusion*.2009, vol. 49 p. 1400-1411.

TRISTÃO-SÁ Ricardo. Clinical and hepatic evaluation in adult dengue patients: a prospective two-month cohort study. *Revista de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012. Volumen 45(6) p. 675-681.

TSAI, S. Y., YANG, H. J y Otros. Increased risk of chronic fatigue syndrome following herpes zoster: a population-based study. *Eur J Clin Microbiology Infection Diseases*, 2014, vol. 33, p. 1653-1659.

TWISK, F. Accurate diagnosis of myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome based upon objective test methods for characteristic symptoms. *World Journal of Methodology*. 2015, 5:2.

TWISK, F. The status of and future research into Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome: the need of accurate diagnosis, objective assessment, and acknowledging biological and clinical subgroups. *Frontiers in Physiology*. 2014, vol. 5 (109) p. 1-11.

UNDURRAGA Eduardo A. Persistent Symptoms of Dengue: Estimates of the Incremental Disease and Economic Burden in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2016 volumen 94(5), p. 1085–1089.

UNDURRAGA, E. A., BETANCOURT-CRAVIOTO, M., y Otros. Economic and Disease Burden of Dengue in México. *Neglected tropical diseases*. 2015, vol. 9 (3), p. 1-26.

VILLAR, L. A., Rojas, D. P., Besada-Lombana, S., & Sarti, E. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Colombia (2000-2011): A systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015, vol. 9 (3) p. 1-16.

WESSELY, S, POWELL, R. Fatigue syndromes: a comparison of chronic “postviral” fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1989. 52:940-948.

WHITEHORN, J., & SIMMONS, C. P.. The pathogenesis of dengue. Vaccine. 2011, vol. 29, p. 7221-7228.

WILDER-SMITH, SCHWARTZ E. Dengue in travelers. N Engl J Med. 2005 Sep 1;353:924-32.

WILDER-SMITH, A., & DEEN, J. L. Dengue vaccines for travelers. Expert Reviews. 2008, vol. 7 (5), p. 569-578.

XIAO-JUN Wanga,b,y Cols. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. Acta Tropical. 2016 volumen 156, p. 130–136.

YAMATO Masanori y KATAOKA Yosky, M.D., Ph.D. Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? Neural Regeneration Research. 2015, Volumen 10, emission 2 p. 203 – 204.

YASUI M y Cols, A chronic fatigue syndrome model demonstrates mechanical allodynia and muscular hyperalgesia via spinal microglial activation. Glia 2014 volumen 62, p. 1407-1417.

ANEXOS

Anexo A. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACION

**FATIGA POS INFECCIOSA EN PACIENTES CON DENGUE, BUCARAMNAGA,
COLOMBIA, 2015**

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Nombre Investigador **Dr. Edgar Fernando Ayala Sierra**
Residente Medicina Interna Universidad Industrial
de Santander
Calle 22 N 21 37
Bucaramanga, Santander, Colombia
Número Telefónico del Investigador 310-618-1857

RESUMEN:

La enfermedad febril causada por el virus dengue, produce muchos síntomas, entre esos, cansancio y debilidad, los cuales varían entre las personas. Es por esto, que es de interés saber cuáles son las características particulares que presentan estos pacientes para desarrollar estos síntomas. Si usted es invitado a participar, nuestros investigadores lo contactaran durante su hospitalización por dicha enfermedad, toda la información se recolectara por medio de la historia clínica y las preguntas directas a usted (participante), con la realización de una

llamada telefónica a la semana 12 y 24 luego de su egreso hospitalario; previamente acordada, con el propósito de conocer sobre su estado de salud.

Usted debe Saber

¿Porque es importante la fatiga luego de la infección del Virus del dengue?

Una complicación no sospechada en las infecciones virales (dengue) es el desarrollo de síntomas de cansancio o fatiga por un periodo de tiempo prolongado que interfieren con sus actividades diarias y que en muchas ocasiones son subvaloradas y no se realiza diagnostico debido al desconocimiento de su presencia y a la pobre atención que esta genera. Sin embargo esto se ve reflejado en su productividad, Si se logra diagnosticar se podría aumentar esfuerzos por lograr el desarrollo de tratamientos efectivos para la misma.

¿Porque es necesario recolectar esta información?

El desarrollo de la ciencia médica se basa en el estudio de medidas que ayudes a disminuir la presentación de enfermedades que pueden afectar severamente la vida de las personas, por lo anterior, la medición de las características socioeconómicas, las características personales (antecedentes clínicos), y el número de personas afectadas, junto a la forma de afectación (Presencia de fatiga) permitirá el desarrollo de modelos de atención más eficientes ajustados a todas particularidades de nuestra población local en pro de lograr mejora en la calidad y mejoría en el entendimiento de todo el proceso de enfermedad desencadenado por el virus del dengue, con lo cual se podrá garantizar un abordaje medico adecuado.

Que es la Fatiga Crónica

La fatiga crónica es la sensación de síntomas de cansancio con compromiso de las actividades diarias usuales por un periodo de tiempo mayor de 24 semanas,

Que es el Dengue

El dengue es una enfermedad viral, transmitida por mosquitos de alta incidencia en nuestra región, con ciclos según los periodos de lluvia que puede presentar un abanico de manifestaciones clínicas dentro de la cuales está la fiebre. A menudo acompañada de fuertes dolores de cabeza, vómito y dolores musculares. El

dengue en ocasiones puede producir sangrados y en algunos casos puede provocar la muerte, sobre todo en niños.

El Dengue tiene 4 tipos de virus (serotipos 1,2,3,4). La infección por un tipo lo protege contra una segunda infección por el mismo tipo, sin embargo. Puede tener una infección por alguno de los otros 3, Una segunda infección puede acarrear una mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave.

Como se puede beneficiar de la participación en esta investigación

Usted podrá aportar al desarrollo del conocimiento regional, ayudando a entender un poco más las implicaciones de la infección por el virus del Dengue desde un punto de vista poco usual, al evaluar la presentación en el tiempo de síntomas relacionados a esa infección inicial. Podrá acceder a mayor información si lo desea y El hecho de participar en esta investigación le traerá como beneficio directo el seguimiento del proceso de enfermedad, dado que si en el caso de nosotros encontrar datos que pueden no ser beneficioso para su estado de salud, lo notificaremos a su médico tratante durante el proceso de hospitalización o después de ella, De otra parte este proyecto también trae beneficios para las personas que se enfermen de esta patología, pues lo que se busca es conocer más acerca de las repercusiones de la infección viral a largo plazo, con lo cual se podría mejorar el manejo medico cuando asistan o requieran de los servicios de salud.

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER – DEPARTAMENTO DE
MEDICINA INTERNA**



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVITAR A LA PARTICIPACION EN
LA INVESTIGACIÓN: “FATIGA POST INFECCIOSA EN PACIENTES CON
DENGUE, BUCARAMANGA, COLOMBIA, 2015”, PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN APROBADO POR COMITÉ DE ETICA DE LA UNIVERSIDAD
INDUSTRIAL DE SANTANDER**

DEPENDENCIA: Especialización en Medicina Interna, Universidad Industrial
de Santander- Hospital Universitario de Santander.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: EDGAR FERNANDO AYALA SIERRA
NÚMEROS DE TELÉFONO ASOCIADOS A LA INVESTIGACIÓN: 3106181857

LUGAR: Hospital Universitario De Santander, y Centros de III, II Y I nivel de
atención del área metropolitana de Bucaramanga

INSTRUCCIONES: Estas hojas de Consentimiento Informado pueden contener
palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador principal o a
cualquier persona del estudio para que le explique cualquier palabra o información
que usted no entienda claramente. Usted puede llevarse a su casa una copia de
este consentimiento para pensar sobre este estudio o para discutir con su familia o
amigos antes de tomar su decisión.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estamos invitando a todas las personas mayores de edad, que están hospitalizados o que han ingresado a esta institución por padecer esta enfermedad (Dengue), a participar en el estudio Fatiga post Infección por dengue en Bucaramanga Colombia 2015. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

a) Justificación y objetivos de la investigación

El dengue es una enfermedad que es común en nuestro medio, causada por un virus, que se trasmite a través de un mosquito, Puede generar una sensación de cansancio posterior a la recuperación del cuadro inicial, que muchas veces se confunde con diferentes enfermedades, produciendo mayor miedo y sensación de limitación al no tener el conocimiento de las implicaciones de las infecciones virales en el periodo mediano y tardío de su presentación, esto hace que se soliciten múltiples estudios innecesarios que solo lo confundirá a usted y a su médico sin lograr una respuesta adecuada a la causa de su sintomatología.

El propósito de este proyecto es determinar qué tan frecuente es esta situación a nivel del área metropolitana de Bucaramanga y cuáles son las características particulares de estos pacientes que puedan orientar a futuros manejos.

b) Procedimientos

Si usted decide participar en este estudio, nosotros durante su hospitalización revisaremos su historia clínica con el fin de tomar información; tales como, procedencia, edad, género, teléfonos antecedentes personales, síntomas y

resultados de exámenes que se le hayan tomado durante la hospitalización, entre otros. Además realizaremos un examen físico que consistete en toma la tensión arterial, el pulso, frecuencia respiratoria (signos vitales) y revisión de su estado general de salud, junto a lo anterior, se le pedirá llenar un cuestionario que consiste de 12 preguntas que trata sobre cómo se está sintiendo en el momento. A las 12 semanas de la salida del hospital nosotros realizaremos una llamada telefónica, al teléfono que usted nos ha proporcionado; con el fin de conocer su estado actual se salud. Esta llamada será realizada por la misma persona que lo entrevisto durante su hospitalización y con quien acordó la fecha y hora de la misma.

En dicha llamada se le preguntara los mismos doce aspectos que usted respondió durante la hospitalización, sobre su sensación personal de cansancio. Para recibir esta llamada usted solo requiere que disponga de un tiempo de 3 a 4 minutos, en un lugar cómodo. Si durante el trascurso de la llamada usted requiere información adicional acerca de su enfermedad, de los servicios de salud o del estudio en particular la persona que realiza esta llamada estará dispuesta a resolverlo o a guiarlo con respecto a los métodos disponibles para solucionarla. Es importante aclara que la llamada no será gravada ni escuchada por alguien diferente al investigador que la está realizando. Este mismo procedimiento se realizará también a las semana 24 de su salida de la hospitalización

c) Molestias o Riesgos esperados

Este estudio no genera ningún riesgo para usted, dado que nosotros no interferimos ni intervenimos en su proceso de hospitalización. Tan solo tomamos información a través de su historia clínica, examen físico y el cuestionario que usted realiza en los tiempos estipulados

d) Beneficios

El hecho de participar en esta investigación le traerá como beneficio directo el seguimiento del proceso de enfermedad dado que si en el caso de nosotros encontrar datos, que pueden no ser beneficiosos para su estado de salud, lo notificaremos a su médico tratante durante el proceso de hospitalización o después de ella. De otra parte este proyecto también trae beneficios para las personas que se enfermen de esta patología, pues lo que se busca es conocer más acerca del comportamiento de la infección viral a largo plazo en las personas que lo padecen y con ello se podría mejorar el manejo cuando asistan a los servicios de salud y se podrían adecuar las indicaciones de manejo ambulatorio.

e) Procedimientos alternativos

Al participar en este estudio usted tiene la posibilidad de que si existe datos o información que indique la presencia de alteraciones generadas por la infección de este virus pueda ser remitido oportunamente a su médico tratante para que este le proporcione el manejo apropiado

f) Garantía a recibir cualquier pregunta o aclaración

Como se menciona anteriormente en los procedimientos el investigador se compromete a Responder todas las inquietudes que usted tenga con respecto a los mismos, y al estudio en general.

g) Privacidad y confidencialidad

La información personal que usted dará a nuestros investigadores en el curso de este estudio permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a Usted bajo ninguna circunstancia. Al instrumento de recolección usado,

se les asignará un código de tal forma que el personal que analiza la información, diferente al personal investigador o examinador, no conocerá su identidad. El equipo de procesamiento y análisis de la información general de la investigación y el personal de apoyo sólo tendrá acceso a los códigos, pero no a su identidad. Los resultados de esta investigación pueden ser publicados en revistas científicas o ser presentados en las reuniones científicas, pero la identidad suya no será divulgada. La información puede ser revisada y confrontada por los Comités de Ética de las instituciones participantes.

h) Derecho a retirarse del Estudio:

El estudio es completamente voluntario. Usted puede participar o abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto represente algún tipo de sanción o afecte su proceso de atención habitual y su control ambulatorio por parte del equipo médico tratante.

Si usted nos permitió acceder a la información y a la entrevista durante la hospitalización pero no puede o no pudo atender las llamadas telefónicas nosotros utilizaremos la información inicial que usted nos ha suministrado manteniendo la confidencialidad de sus datos.

i) Compromiso de proporcionar información actualizada

Nos comprometemos a darle información adicional relacionada con la fatiga y con los signos y síntomas, para mejorar su identificación, así como aspectos adicionales que el usuario desee saber.

j) La disponibilidad de tratamiento médico e indemnización

Dado que esta es una investigación de riesgo mínimo que no implica intervención no interfiere en el tratamiento habitual de los sujetos de investigación no requiere de un tratamiento adicional ni indemnización producto de ella. De otra parte no se generaran gastos adicionales excepto de los que son propios del proceso de investigación.

CONSENTIMIENTO

Documento de propiedad y uso exclusivo del grupo investigador.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Yo _____ certifico que el Doctor Edgar Fernando Ayala Sierra Cedula 1054091243 teléfono 3106181857, me ha suministrado información suficiente para decidir participar en esta investigación en constancia firmo.

Nombre del Participante

CC

Firma del Participante

Testigo Numero 1**Testigo Numero 2**

CC

CC

Firma

Firma

Fecha DIA/MES/AÑO

Firma del Investigador Principal**CC-****FECHA:****Estudios Futuros:**

Nuestros planes de investigación aparecen resumidos en el formato de consentimiento. Los resultados de nuestra investigación serán gravados con un código numérico y estos no serán colocados en su protocolo de investigación. Los resultados serán publicados en revistas de literatura científica garantizando que la identificación de los participantes no aparecerá en estas publicaciones. Los resultados serán salvaguardados por el Departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander. Es posible que en el futuro los resultados de su evaluación sean utilizadas para otras investigaciones cuyos objetivos y propósitos no aparecen especificados en el formato de consentimiento que Usted

firmará. Siempre y Cuando sea aprobado por el Comité de Ética Institucional. Si esto llega a suceder, toda su información será entregada de manera codificada para garantizar que no se revelará su nombre. De igual manera, si otros grupos de investigación solicitan información para hacer estudios cooperativos, la información se enviará sólo con el código. Es decir, su identificación no saldrá fuera de la base de datos codificada de nuestro grupo de investigación.

Yo estoy de acuerdo en autorizar que la información de los resultados de mi representado legal o mía sea utilizada en otras investigaciones en el futuro.

Nombre_____

Firma: _____

C.C

Anexo B. Escala Fatiga Fss

Fatiga Pos Infecciada en Pacientes con Dengue, Bucaramanga, 2015

Escala FSS Fatiga Cronica

Identifiacion _____ Numero _____

Conteste a las siguientes afirmaciones, según los criterios de la siguiente escala.

TOTAL DESACUERDO 1 2 3 4 5 6 7 TOTALMENTE DE ACUERDO

1.- Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado.	1	2	3	4	5	6	7
2.- El ejercicio me produce fatiga.	1	2	3	4	5	6	7
3.- Me fatigo fácilmente.	1	2	3	4	5	6	7
4.- La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico.	1	2	3	4	5	6	7
5.- La fatiga me produce con frecuencia problemas.	1	2	3	4	5	6	7
6.- La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado.	1	2	3	4	5	6	7
7.- La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
8.- La fatiga en uno de mis tres síntomas que más me incapacitan.	1	2	3	4	5	6	7
9.- La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social.	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL:

Referencia:

1. Diseñada por Krupp y cols

- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale. Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. Arch Neurol 1989; 46: 1121-4.

2. Consistencia Interna 0.88 Reproducibilidad 0.87

3. Validación al Español

- Bulbena A, Berrios GE, Fernández de Larrinoa P. En Medición Clínica en Psiquiatría y Psicología. Masson SA.Madrid 2000.

4. Validación a Enfermedades Infecciosas

- Rosa K, Fu M, Gilles L, Cerri K, Peeters M, Bubb J, Scott J1 Validation of the Fatigue Severity Scale in chronic hepatitis C. Health Qual Life Outcomes. 2014 Jun 11;12:90. doi: 10.1186/1477-7525-12-90
- Mandorfer M1, Payer BA, Scheiner B, Breitenecker F, Aichelburg MC, Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Health-related quality of life and severity of fatigue in HIV/HCV co-infected patients before, during, and after antiviral therapy with pegylated interferon plus ribavirin. Liver Int. 2014 Jan;34(1):69-77. doi: 10.1111/liv.12253. Epub 2013 Jul 29

Instructivo

El cuestionario FSS contiene nueve estados que la tasa de la severidad de sus síntomas de fatiga. Lea cada declaración y marque un número del 1 al 7, basado en la precisión con la que refleja su condición durante la última semana y hasta qué punto está de acuerdo o en desacuerdo en que la declaración se aplica a usted.

- Un valor bajo (por ejemplo, 1); indica un fuerte desacuerdo con la afirmación, mientras que un valor alto (por ejemplo, 7); indica un acuerdo fuerte.
- Es importante que marque el número (1 a 7), para todas las preguntas.

Interpretación

Una puntuación total inferior a 36 sugiere que usted no puede estar sufriendo de fatiga. Mientras que una puntuación total de 36 o más indica que es posible que curse con síntomas de Fatiga.

Anexo C. Instrumento de Recoleccion de Informacion

A. Identificacion																		
1. Nombre																		
2. Peso																		
3. Lugar	HUS		FCV		FOSCAL		IMC											
4. Dirección																		
Teléfono paciente	5. Fijo																	
	6. Cel																	
7. Correo Electronico																		
8. Nombre Familiar											9. Parentesco							
10. Dirección fliar																		
Teléfono familiar	11. Fijo																	
	12. Cel																	
13. Fecha Nacim	D	D	M	M	A	A					14. Edad Cumplidaaños							
15. Lugar Nacim											16. E Civil			so	ca	ul	vi	sep
17. Procedencia											18. Seg Social			Co	Su	Es	Ot	
19. Raza											20. Seguridad Social							
21. Profesion													22. Sexo				F	M
23. Escolaridad			Analf		PrIn		PriC		SeIn		SecC		Un In		UniC		Tec	

B. Antecedentes Patologicos					
24. Falla cardiaca		25. Diabetes Mellitus		26. EPOC	
27. Cáncer		28. Enfermedad Renal Crónica		29. VIH	
30. Hipertension arterial		31. Tabaquismo		32. Enf Autoinmune	
33. Alcholismo		34. Numero de Medicamentos Usados			

C. Variables Clinicas		
35. Dolor Abdominal	Presente	
	Ausente	
	Sin informacion	
36. Estado de Alerta	Alerta	
	Somnolencia	
	Estupor	
	Coma	

37. Emesis	Presente	
	Ausente	
38. Hipotermia	Presente	
	Ausente	

39. Hepatoesplenomegalia	Presente															
	Ausente															
40. Duracion de Fiebre	Numero de dias	1		2		3		4		5		6		7		8
41. Mialgias	Presente															
	Ausente															
42. Artralgias	Presente															
	Ausente															
	Oligoarticular															
	Poliarticular															
43. Lipotimia	Presente															
	Ausente															
	Duracion															
44. Presion Arterial sitólica																
45. Presión arterial diastólica																
46. Presion Arterial media																
47. Presion de Pulso																
48. Ascitis	Presente															
	Ausente															
49. Derrame Pleural	Presente															
	Ausente															

50. Edema	Presente		
	Ausente		
	Localización		
51. Rash	Presente		
	Ausente		
	Localización		
52. Melenas	Presente		
	Ausente		
53. Hematemesis	Presente		
	Ausente		
54. Gasto urinario	Mayor de 0.5 cc/kg/H		
	Menor de 0.5 cc/kg/H		
55. Frecuencia Cardíaca			
56. Llenado Capilar	Mayor de 2 Seg		
	Menor de 2 Seg		
57. Signos de Deshidratación	Grado I		
	Grado II		
	Grado III		
58. Petequias	Presentes		
	ausentes		
59. Dengue	Grave		
	Con signos de Alarma		

87. Gingivorragia	Presente	
	Ausente	
89. Epistaxis	Presente	
	Ausente	
90. Cefalea	Presente	
	Ausente	

D. Variables Paraclínicas		
60. IgM Dengue	Positiva	
	Negativa	
61. LDH	Menor de 250	
	250 a 500	
	Mayor de 500	
62. PCR	Positiva Mayor de 5	
	Menor de 5	
63. Hemoglobina	Menor de 7	
	7gr/dl a 12 gr/dl	
	Mayor de 12	
64. Creatinina	Menor de 1.5	
	Mayor de 1.5	
65. CK total	Menor de 300	
	300 a 500	

	500 a 1000	
	Mayor de 1000	
66. Hematocrito	Menor de 30	
	30 a 50	
	Mayor de 50	
67. leucocitos	Menor de 5000	
	Mayor de 5000	
68. ASAT	Menor de 40	
	Mayor de 40	
69. Plaquetas	Menores de 10.000	
	10.000 a 50.000	
	Mayor de 50.000	
70. ALAT	Menor de 40	
	Mayor 40	
71. BUN	Mayor de 20	
	Menor de 20	
72. Electrocardiograma	Cambios	
	Normal	

E. Variables Tratamiento		
73. Plaquetas	Transfusión	
	No transfusión	

74. Globulos Rojos	Trasfusion	
	No trasfusion	
75. Acetaminofen	Uso	
	No uso	
76. Cristaloides	Menos de 3 Litros	
	de 3 a 5 Lts	
	Mayor de 5 Litros	
77. Omeprazol	Uso	
	No Uso	
78. Noradrenalina	Uso	
	No uso	
79. Sucralfato	Uso	
	No uso	

F. Variables desenlace		
80. Choque	Presente	
	Ausente	
81. Hemorragia Mayor	Presente	
	Ausente	
82. Estancia Hospitalaria	Menos de 7 dias	
	Mas de 7 dias	
83. Muerte	Si	

	No	
84. Ingreso a UCI	SI	
	No	
85. Fatiga a las 12 semanas	Presente	
	Ausente	
86. Fatiga a las 24 semanas	Presente	
	Ausente	