

**RELACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA SEVERIDAD DEL
DENGUE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN COLOMBIA**

IDALI AMADO CAMARGO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2014**

**RELACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA SEVERIDAD DEL
DENGUE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN COLOMBIA**

IDALI AMADO CAMARGO

Trabajo de Grado para optar al título de Especialista en Pediatría

**DIRECTOR:
LUIS ÁNGEL VILLAR CENTENO
MD, MSc.**

**ASESORES
EDUARDO VILLAMOR
M.D., M.P.H., Dr. P.H.
OSCAR HERRÁN FALLA
ND, MSc. Epidemiológica.**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2014**

DEDICATORIA

A los niños de Colombia por quienes nace el interés de seguir investigando para contribuir a la mejora de su estado de salud.

A mi gran maestro, guía y mentor, Dr. Luis Ángel Villar, por sus sabios consejos, por creer en mí e inspirarme y conducirme por al apasionado campo de la investigación científica, medio para aportar beneficios al mundo

A mi madre y hermano, por su gran amor, entrega y apoyo en todas las etapas y momentos de mi vida.

A Jimmy por su amor, paciencia y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por hacer de mí quien soy, conducirme en la vida y permitirme ser un instrumento al servicio de la humanidad y de los niños.

A todos los participantes de la cohorte “AEDES”, Por su dolor y esfuerzo

A todo el grupo del Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la UIS, por su apoyo, su amistad y cariño.

Al Dr. Eduardo Villamor y Dr. Oscar Herrán por sus constantes asesorías, su amistad, confianza y apoyo.

Al Dr. Mauricio Herrera, por su colaboración y guía epidemiológica en este trabajo

Al Dr. Luis Alfonso Díaz, por su aprecio, consejos y orientaciones

A mis Docentes de Pediatría, por sus enseñanzas, entrega y cariño

A mis compañeros de Residencia, con quienes compartí una etapa de mi vida inolvidable, por su complicidad, apoyo y aliento

A Mónica, nuestra de “R” de “R”, por su colaboración y amistad durante mi residencia

A los amigos sinceros que nacieron durante mi residencia

A Heiner, mi amigo, por su gran ayuda.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	15
1. JUSTIFICACIÓN.....	16
1.1 ESTADO NUTRICIONAL RELACIONADO CON DENGUE SEVERO	17
1.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	18
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION	23
3. HIPÓTESIS	23
4. OBJETIVOS	24
4.1 Objetivo General	24
4.2 Objetivos Específicos.....	24
5. MARCO TEÓRICO.....	25
5.1 EPIDEMIOLOGÍA	25
5.1.1 Frecuencia e impacto del Dengue en el ámbito mundial	25
5.1.2 Frecuencia e impacto del Dengue en las Américas	27
5.1.3 Frecuencia e impacto del Dengue en Colombia	27
5.2 TRANSMISIÓN	28
5.3 CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS.....	29
5.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	29
5.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	31
5.5.1 Etapa febril	32
5.5.2 Etapa crítica	32
5.5.3 Etapa de recuperación	32
5.6 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	33
5.6.1 Clasificación OMS en 1997.....	33
5.6.2 Clasificación OMS 2009.....	33
5.6.3 Controversia actual.....	34
5.7 DIAGNÓSTICO	35
5.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	36
5.9 MANEJO MÉDICO.....	37
5.10 PREDICTORES DE SEVERIDAD DEL DENGUE	37

6. METODOLOGÍA.....	39
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	39
6.2 POBLACIÓN Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA	39
6.2.1 Población	39
6.2.2 Muestra	40
6.2.3 Tamaño de Muestra	40
6.2.4 Muestreo	40
6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	41
6.3.1 Criterios de inclusión.....	41
6.3.1.1 Participantes de la Cohorte ambulatoria AEDES	41
6.3.1.2 Participantes del presente estudio	41
6.3.2 Criterios de exclusión.....	41
6.3.2.1 Participantes de la cohorte ambulatoria AEDES.....	41
6.3.2.2 Participantes del presente estudio.....	41
6.4 VARIABLES.....	42
6.4.1 Variables Dependientes.....	42
6.4.1.1 Dengue sin signos de alarma (según definición operativa de la OMS, Clasificación vigente del 2009)	42
6.4.1.2 Dengue con Signos de alarma (según definición operativa de la OMS, Clasificación vigente del 2009).	43
6.4.1.3 Dengue Grave o severo (según definición operativa de la OMS, Clasificación vigente del 2009).	43
6.4.2 Variables independientes.....	44
6.4.2.1 Variable Independiente principal.....	44
6.4.2.2 Otras variables independientes.....	45
6.4.3 Variables de Control	45
6.5 Recolección de la Información.....	45
6.6 Procesamiento y análisis estadístico	46
6.7 Consideraciones éticas.....	46
7. RESULTADOS.....	47

7.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO.....	47
7.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA A ESTUDIO Y DESENLACE DE INTERES.	49
7.3 PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE LOS INDICADORES ANTROPOMETRICOS EN LA MUESTRA A ESTUDIO Y DESENLACE DE INTERES	50
7.4 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	52
7.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	54
7.6 ESTADO NUTRICIONAL EN LINEA DE BASE	56
7.7 CATEGORIAS DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LINEA DE BASE	59
7.8 ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA LÍNEA DE BASE CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES	61
7.9 ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL POR CATEGORÍAS EN LA LÍNEA DE BASE CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES.....	63
8. DISCUSION	65
9. CONCLUSIONES	75
10. DIVULGACIÓN	77
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	78
BIBLIOGRAFIA.....	84
ANEXOS.....	90

LISTADO DE FIGURAS

FIGURA 1. ESTUDIOS QUE EVALUARON LA ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR DENGUE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	21
FIGURA 2. NÚMERO DE CASOS REPORTADOS ANUALMENTE A LA OMS..	25
FIGURA 3. RIESGO GLOBAL PARA DENGUE.	26
FIGURA 4. FISIOPATOLOGÍA DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....	30
FIGURA 5. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL DENGUE.....	31
FIGURA 6. CLASIFICACIÓN DE CASOS DE DENGUE Y NIVELES DE GRAVEDAD.....	34
FIGURA 7. OPCIONES DE DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR DENGUE	36
FIGURA 8. SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO	48
FIGURA 9. SELECCIÓN DE LA MUESTRA A ESTUDIO Y DESENLACE DE INTERES	49
FIGURA 10. COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS EN LA MUESTRA DE ESTUDIO Y DESENLACE DE INTERES.....	51
FIGURA 11 12 Y 13. DISTRIBUCIÓN DE LOS INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS EN LA LÍNEA DE BASE DE ACUERDO AL DESARROLLO DE COMPLICACIONES. (PESO/EDAD, TALLA/EDAD, IMC/EDAD).....	58

LISTADO DE CUADROS

CUADRO 1. ESTUDIOS QUE EVALUARON LA ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL CON LA SEVERIDAD DEL DENGUE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	19
CUADRO 2. INDICADOR ÍNDICE DE MASA CORPORAL PARA LA EDAD (IMC/EDAD)	44
CUADRO 3. INDICADOR TALLA PARA LA EDAD (TALLA/EDAD)	45
CUADRO 4. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EN LA LÍNEA DE BASE.	53
CUADRO 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LA LÍNEA DE BASE.	55
CUADRO 6. ESTADO NUTRICIONAL EN LA LÍNEA DE BASE.	57
CUADRO 7. CATEGORÍAS DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA LÍNEA DE BASE.	60
CUADRO 8. ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA LÍNEA DE BASE CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES.	62
CUADRO 9 ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL (CATEGORÍAS) EN LA LÍNEA DE BASE CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES.	64
CUADRO 10. ESTUDIOS QUE EVALUARON LA ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL CON LA SEVERIDAD DEL DENGUE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	91
CUADRO 11. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	101

LISTADO DE ANEXOS

ANEXO A. ESTUDIOS QUE EVALUARON LA ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL CON LA SEVERIDAD DEL DENGUE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	91
ANEXO B. CUADRO OPERACIONAL DE VARIABLES.....	101

RESUMEN

TITULO: RELACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA SEVERIDAD DEL DENGUE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN COLOMBIA*

AUTOR: IDALI AMADO CAMARGO**

PALABRAS CLAVE: Dengue, Dengue Severo, Estado Nutricional.

Introducción: El estado nutricional es un componente de gran impacto en la salud de la población pediátrica, siendo aún controversial la evidencia de su rol en la evolución clínica del Dengue.

Objetivo: Determinar la asociación del estado nutricional y la severidad del Dengue en niños y adolescentes

Metodología: Estudio de cohorte prospectiva, anidado a un estudio multicéntrico colombiano, en sujetos con Dengue Confirmado/probable, con edad ≥ 5 años y ≤ 19 años, con datos de peso y talla y sin manifestaciones clínicas de severidad en línea de base (choque y/o sangrado mayor). El estado nutricional fue determinado por (talla/edad) e (IMC/edad). Los pacientes fueron seguidos para complicaciones definidas como choque y/o hemorragia mayor.

Resultados: Evaluamos 330 niños libres de complicaciones en línea de base, 75 (22.7%) desarrollaron complicaciones: (19.1%) choque, (2.7%) hemorragia mayor y (0.9%) ambos. La talla/edad e IMC/edad, fue menor en los casos incidentes que no los no incidentes; un incremento en 1 unidad Z score de talla/edad e IMC/edad fueron independientemente asociadas con 23% and 25% menos probabilidad de complicaciones respectivamente. Los sujetos con riesgo de talla baja/talla baja tuvieron 2.8 veces más probabilidad de complicarse que los de talla adecuada, y por otro lado los que tuvieron riesgo de delgadez/delgadez/delgadez severa, la probabilidad de complicarse fue aproximadamente el doble. El sobrepeso/obesidad no se encontró asociado al riesgo de complicaciones.

Conclusiones:

Nuestros resultados tienen importancia en el escenario clínico ya que permite al personal de salud reconocer de manera temprana a los niños y adolescentes con infección aguda por dengue que están a riesgo de desarrollar complicaciones teniendo presente su estado nutricional; así mismo desde una perspectiva de salud pública el control y manejo de la malnutrición en la población pediátrica en países endémicos como Colombia podría reducir la carga de esta enfermedad en la población infantil.

* Tesis de Grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría, Especialización en Pediatría. Director: Dr. Luis Ángel Villar Centeno. Asesores: Eduardo Villamor, Dr. Oscar Herrán Falla.

ABSTRACT

TITLE: RELATIONSHIP BETWEEN THE NUTRITIONAL STATUS AND DENGUE SEVERITY IN CHILDREN AND ADOLESCENT IN COLOMBIA*

AUTHOR: IDALI AMADO CAMARGO**

KEYWORDS: Dengue, Dengue Severe, Nutritional Status.

Introduction: The nutritional status becomes an important component that could impact the pediatric population health because it shows controversial evidence with respect to the development of the Dengue

Objective: To determine the association of nutritional status and Dengue severity in children and adolescents

Methods: A cohort study nested in an AEDES Colombia cohort study where subjects were diagnosed with Dengue (confirmed and probable). The Ambulatory cohort of Aedes was used. The baseline sample was ≥ 5 years and ≤ 19 years old and without clinical manifestations of severity (shock and major bleeding).

The nutritional status was determined by index of height for age and body mass index for age in z scores. The subjects were followed until they present complications like shock and major bleeding.

Results: We evaluated 330 children free of complications at baseline, 75 (22.7%) developed complications: 63 (19.1%) shock, 9 (2.7%) severe hemorrhage, and 3 (0.9%) shock and severe hemorrhage. Baseline HFA and BFA were lower among incident than non-incident cases, an increase in 1 z-score unit of HFA and BFA were independently associated with 23% and 25% lower probability of complications, respectively.

The subjects with low risk / low height size were 2.8 times more likely to develop severe complications of the appropriate size, and secondly those who had risk of thinness / slimness / thinness severe, complicated the likelihood was approximately doubled. Overweight / obesity were not found associated with the risk of complications.

Conclusions:

Our results have great importance in the clinical setting because it allows health workers to recognize early on children and adolescents with acute dengue infection who are at risk of developing complications mindful of their nutritional status; likewise from a public health perspective the control and management of malnutrition in the pediatric population in endemic countries such as Colombia could reduce the burden of this disease in children.

* Tesis de Grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría, Especialización en Pediatría. Director: Dr. Luis Ángel Villar Centeno. Asesores: Dr. Eduardo Villamor, Dr. Oscar Herrán Falla.

INTRODUCCIÓN

El Dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos de más rápida propagación e importancia a nivel mundial, esto en tema de morbilidad, mortalidad e impacto económico, siendo un gran problema de salud pública; actualmente es endémica en más de 100 países del área tropical y subtropical, con un incremento alarmante en su incidencia y extensión a zonas no afectadas en los últimos años (1). Colombia es uno de los países de América con mayor incidencia y ha ocupado los primeros lugares en casos de severidad y mortalidad.

El acceso a asistencia médica adecuada, la detección temprana de los casos e individuos a riesgo, el uso de medidas de soporte oportuno y el seguimiento clínico estricto, reducen la tasa de mortalidad por Dengue a menos del 1% (2).

Es por esta razón que se ha lanzado un gran esfuerzo internacional para disminuir la mortalidad y morbilidad, integrando y apoyando los avances tecnológicos y la investigación para el desarrollo de vacunas y de estrategias que nos permitan mejorar la prevención, intervención y control, (predicción del brote, vigilancia entomológica, epidemiológica, lucha anti vectorial y la capacitación de las instituciones y el personal de salud para la detección y el manejo adecuado de los brotes y casos) (3).

Se ha logrado identificar dificultades para reconocer aquellos individuos con mayor riesgo de presentar complicaciones en la evolución natural de esta enfermedad, lo que ha generado el interés mundial por la búsqueda de condiciones asociadas a la severidad del Dengue, condiciones propias del Virus, del contexto epidemiológico o del huésped en sí mismo(4).

Dadas las implicaciones del estado nutricional en la salud de la población pediátrica y ante evidencia científica acumulada contradictoria y no concluyente de si este aspecto del huésped, es un factor asociado a la severidad de las manifestaciones clínicas, surgió nuestro interés para la realización de esta investigación y responder este interrogante. Planteamos realizar un estudio prospectivo anidado a una importante cohorte multicéntrica colombiana, realizada con metodología rigurosa durante el periodo de 2003 a 2011, en sujetos febriles mayores de 5 años, sin foco infeccioso al examen clínico. Esperamos que los resultados del presente estudio tengan impacto en el aspecto clínico y de salud pública, de Colombia y países endémicos de Dengue, permitiendo crear estrategias que permitan reducir la carga de esta enfermedad en la población pediátrica

1. JUSTIFICACIÓN

El Dengue puede presentarse en un amplio rango de severidad en su presentación clínica, desde cuadros asintomáticos, indiferenciados, hasta formas graves que llevan a shock, fallas en órganos vitales y posibilidad de muerte, por lo tanto debe ser tratada como una sola enfermedad con evolución clínica y resultados impredecibles(1).

La mayor amplitud del espectro clínico de las complicaciones del Dengue, van más allá de las manifestaciones propias de la extravasación plasmática e incluyen trastornos hemorrágicos severos y compromiso de órganos tales como hígado, corazón, riñón, pulmón y cerebro (5).

La mortalidad es evitable con el manejo oportuno de medidas de soporte, que reducen la severidad y evitan los decesos. Sin embargo, a pesar de esto la letalidad del dengue permanece elevada y una de las razones es la dificultad para el personal de salud, de reconocer y tratar tempranamente aquellos individuos con mayor riesgo de complicaciones (2)(4).

Es por lo tanto deseable identificar tempranamente, mediante marcadores clínicos o biológicos, a quienes padeciendo Dengue y estando libre de complicaciones, tienen un mayor riesgo de sufrirlas y así ofrecerles un cuidado médico diferencial y oportuno y disminuir la letalidad por esta causa.

Dada esta necesidad, en los últimos años se ha dado un crecimiento importante en la búsqueda de condiciones asociadas a la severidad en Dengue, tales como factores relacionados con el virus, la edad, factores genéticos, inmunológicos, hallazgos clínicos y de laboratorio así como el estado nutricional propio del huésped (6).

1.1 ESTADO NUTRICIONAL RELACIONADO CON DENGUE SEVERO

La reacción del huésped ante una infección puede influir en el curso natural de la enfermedad, sin una adecuada nutrición el sistema inmune es privado de componentes necesarios para mantener y generar una respuesta inmune efectiva (7).

En el Dengue se discute si el estado nutricional ejerce alguna acción sobre la aparición de complicaciones y la progresión hacia un Dengue Grave; hay datos anecdóticos y observaciones informales que han sugerido que el Dengue Hemorrágico y síndrome de choque por Dengue son poco frecuentes en niños desnutridos(8) (9).

Se ha propuesto que incluso grados leves de desnutrición proteico calórica puede disminuir la potencia de la respuesta inmune y por consiguiente la gravedad del Dengue (9) (10) (11)(12).

Un estudio realizado en Florida, Norteamérica, con niños de 6 a 19 años obesos sin comorbilidades, comparados con un grupo control de características similares, encontró que el grupo de niños obesos tiene concentraciones plasmáticas mayores de proteína C reactiva, interleuquina 6, inhibidor del activador del plasminógeno y fibrinógeno, lo cual constituye un estado protrombótico y pro inflamatorio basal en estos pacientes, a diferencia del grupo de niños con adecuado estado nutricional. (13). Esto podría complicar la respuesta a la infección por Dengue, donde su gravedad está directamente relacionada con un proceso inflamatorio sistémico (14).

Considerando todo lo anterior, podría existir una asociación entre obesidad infantil y el curso severo del Dengue, para establecer si este interrogante había sido resuelto, se realizó una revisión sistemática de la literatura mundial, donde se asociara el estado nutricional con la severidad del Dengue, en Población pediátrica.

1.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Se realizaron dos búsquedas en Pubmed en septiembre de 2011, sin límites de fechas o tipos de estudio.

1. "Dengue"[MeSH Terms] AND ("child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR "infant, newborn"[MeSH Terms])

- **Resultados: 1610 estudios**

2. "Dengue"[MeSH Terms] AND ("nutritional sciences"[MeSH Terms] OR "nutritional status"[MeSH Terms] OR "nutrition assessment"[MeSH Terms] OR "nutrition disorders"[MeSH Terms] OR "albumins"[MeSH Terms] OR "molecular biology"[MeSH Terms] OR "risk factors"[MeSH Terms] OR "severity of illness index"[MeSH Terms] OR "child nutritional physiological phenomena"[MeSH Terms] OR "anthropometry"[MeSH Terms])

- **Resultados: 483 estudios**

Total de artículos revisados: 2093 incluyendo resumen y título

Estudios seleccionados: 13

Estudios incluidos: 12; (8)(9)(10)(11)(12)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)

Estudios descartados: 2080

Se seleccionaron los estudios que evaluarán la asociación del estado nutricional representado por medidas antropométricas, con la severidad del Dengue en población pediátrica en el mundo, (Ver cuadro 1 y anexo A).

Cuadro 1. Estudios que evaluaron la asociación del estado nutricional con la severidad del Dengue en población pediátrica

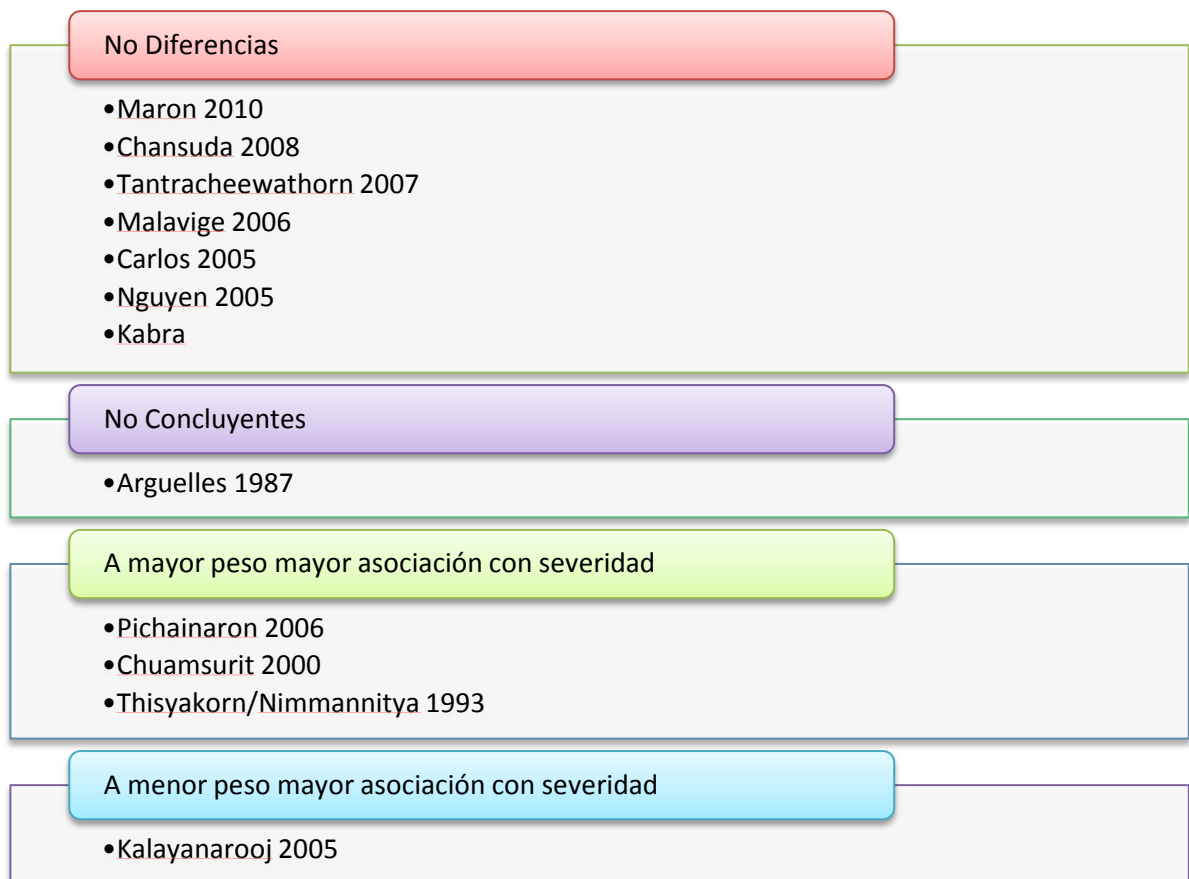
ESTUDIO DE LOCALIZACIÓN	VARIABLES NUTRICIONALES	METODOLOGIA	CONCLUSIONES
Arguelles, Cuba 1987 (15)	P/T, datos para Habana Metropolitana durante la Investigación Nacional de Crecimiento y Desarrollo, 1972-1974.	Transversal DF, DHF, DSS Edad: 2a–15.9 años	Sobrepeso: DF 76.0% vs. DHF/DSS 67.5%, P = 0.42
Thisyakorn, Nimmannitya, Thailandia 1993 (11)	Peso, talla, circunferencia del brazo, estándares locales, clasificación Gómez. P/E grados de severidad	Transversal DHF, otros con otras enfermedades infecciosas y controles sanos Edad: 1 mes–15 años	Malnutridos: DHF 13% vs. Otras enfermedades infecciosas 71%, P < 0.001; DHF 13% vs. CS 33%, P < 0.001
Kabra, India 1999 (16)	P/E, NCHS standards,	Cohorte prospectiva DF, DHF, DSS Edad: 4 meses –13 años	Malnutridos: DF 55% vs. DHF/DSS 39%, P = 0.05
Chuansumrit, Thailandia 2000 (12)	P/E Referencias de Crecimiento Nacional de Thailandia	Transversal DHF, DSS Edad: 9 meses –16 años	P/E > P50% mayor en DHF vs P/E < P 50% (p: 0.039) P/E > 95%: DHF 13.8% vs. DSS 27.3%, P = 0.06
Nguyen, Vietnam 2005 (17)	P/E, T/E, P/T, score Z, OMS	Casos y controles DHF, DSS, HC Edad: < 12 meses	Malnutridos: DHF 12.8% vs. CS 1.1%, P < 0.001, DHF 12.8% vs. DSS 19.1%, P = 0.3
Carlos, Philippines, 2005 (18)	CDC 2000 GROWTH Charts	Cohorte prospectiva DF, DHF Edad: 2–17 años	Malnutridos: DF 7.0% vs. DHF 8.2%, P = 0.06

ESTUDIO DE LOCALIZACIÓN	VARIABLES NUTRICIONALES	METODOLOGIA	CONCLUSIONES
Kalayanarooj, Tailandia 2005(21)	P/E standard Growth curve for Thai children from the Department of Health 2000 normal: 75-110%	Casos y controles DF, DHF, otros pacientes con otras infecciones edad: 1–12 años	Malnutridos : DF 8.8% vs. DHF 11.1%, P = 0.43; DF/DHF 9.2% vs. otros pacientes 19.6%, P < 0.001 DNT +DSS 37.7 % vs Normal +DSS 29.8% vs Obesos +DSS 30.1% →DNT+DHF 62% vs Normal+DHF 70% vs obesos +DHF 70% (OR: 1.43, p=0.004)
Pichainaron, Tailandia 2006(9)	P/E, P/T, 3 categorías, normal, malnutrición, obesidad (Standard Growth curve of Thai Children department of Health, 2000)	Casos y controles DHF, DSS Edad: 0–14 años	Obesos (P/T > 1.5 SD) > DSS vs normales OR = 2.77, (IC95%= 1.19–6.45)
Malavige, Sri Lanka, 2006 (19)	IMC (NCHS 2000)	Cohorte prospectiva DF, DHF Edad: 1 mes –12 años	Malnutridos: DF 53.8% vs. DHF 51.9%, P > 0.05.
Tantracheewathorn Tailandia 2007 (10)	P/E: National Growth References for Thai children normal 90-120%	Casos y controles DHF, DSS Edad: 5 meses –15 años	Malnutridos: DHF 33.6% vs. DSS 27.3%, P = 0.48
Chansuda tailandia 2008 (20)	P/E: Standard Growth Curve for Thai patients from the Department of Health 2000 normal: 75-110%	Transversal DF - DHF 0 - 15 años	p: 0.929 no fue posible la correlación entre el estado nutricional y el dengue severo
Maron, salvador 2010 (8)	P/E,T/E, IMC/E OMS 2007	Casos y controles DHF-DF 5-12 años	Malnutridos: DHF 8.1% vs. DF 1.5%, P = 0.1; DHF 8.1% vs. CS 1.4%, P = 0.09

Fuente. Elaboración propia

Tras analizar los artículos, se observaron resultados contradictorios entre los doce estudios, ya que algunos encontraron que el mayor peso en los sujetos evaluados se relacionaba más con severidad en la infección por Dengue (9)(11)(12), a diferencia de Kalayanarooj que encontró que el choque en la infección por Dengue fue presentado más por niños malnutridos, por otra parte, otros estudios no encontraron diferencias y otros fueron no concluyentes, (Ver figura 1).

Figura 1. Estudios que evaluaron la asociación entre el estado Nutricional y la severidad de la infección por Dengue en población pediátrica



Fuente: Elaboración propia

Pichainarong et al, 2006, encontró que la obesidad aumenta la severidad del dengue, OR 3 IC del 95%: 1.20 a 7.48 (9); hallazgos similares a los reportados por Chuansumrit.

Chuansumrit et al, 2000, encontró que quienes presentan peso corporal mayor al percentil 50 tienen mayor riesgo de severidad, valor de p de 0.039 (12).

Thisyakorn et al, 1993, encontró que en niños con otras enfermedades es más frecuente encontrar desnutrición tanto grado 1 como grado 2 que en niños con dengue hemorrágico, evidenciado por RR 2.6 (IC del 95%: 1.42-4 a 75) y RR 5.19 (IC del 95%: 2.03 a 13.28), respectivamente (11).

Las debilidades detectadas de estos estudios son la heterogeneidad de los diseños, uso de metodología variable, medición no uniforme de los criterios diagnóstico por Dengue, características diferentes en la población estudiada, variabilidad en la variable de exposición nutricional, usando diferentes indicadores antropométricos y estándares crecimiento locales, la mayoría de estos estudios han sido realizados en Asia, contando con solo dos en América (8)(15), tamaños muestrales pequeños, excepto por Kalayanarooj et al, 2005.

Adicionalmente no se ha realizado esta evaluación comparando los últimos patrones de crecimiento universales estandarizados por la OMS en el 2007 y la clasificación vigente del Dengue, según la Organización mundial de la Salud en el 2009.

Es así como las anteriores observaciones sugirieron que el estado nutricional influye en la respuesta del individuo ante la infección aguda por Dengue y la severidad con la cual se desarrollará la misma; por lo tanto se planteó el siguiente interrogante e hipótesis teniendo presente los datos anteriormente descritos.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El estado nutricional de los niños y adolescentes de Colombia se encuentra asociado a la severidad del Dengue?

3. HIPÓTESIS

La Obesidad/Sobrepeso se encuentra asociada a mayor riesgo de severidad del Dengue en niños y adolescentes.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Determinar la asociación del estado nutricional (obesidad/sobrepeso) y la severidad del Dengue en niños y adolescentes con edades entre los 5 y 19 años.

4.2 Objetivos Específicos

- Estimar el estado nutricional en el grupo de pacientes con Dengue y Dengue severo (clasificación vigente de la OMS), usando los últimos patrones de crecimiento universales estandarizados por la OMS en el 2007.
- Evaluar la asociación entre el estado nutricional y los signos de alarma para Dengue Severo.
- Establecer la potencial asociación entre el estado nutricional y la severidad del Dengue

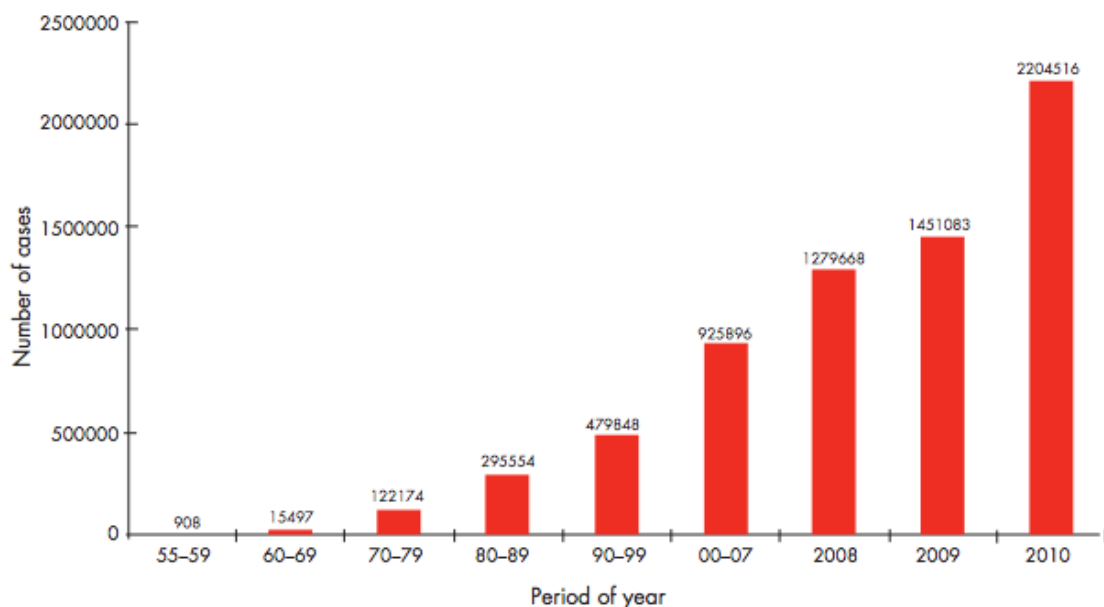
5. MARCO TEÓRICO

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

5.1.1 Frecuencia e impacto del Dengue en el ámbito mundial

La incidencia de Dengue ha aumentado dramáticamente en todo el mundo en las últimas décadas, Con un aumento en la incidencia global de 30 veces en los últimos 50 años, (figura 2), aproximadamente unos 2500 millones de personas, (más del 40% de la población mundial), están en riesgo de contraerlo, siendo endémico en aproximadamente 100 países de las regiones tropicales y subtropicales del mundo (1).

Figura 2. Número de casos reportados anualmente a la OMS



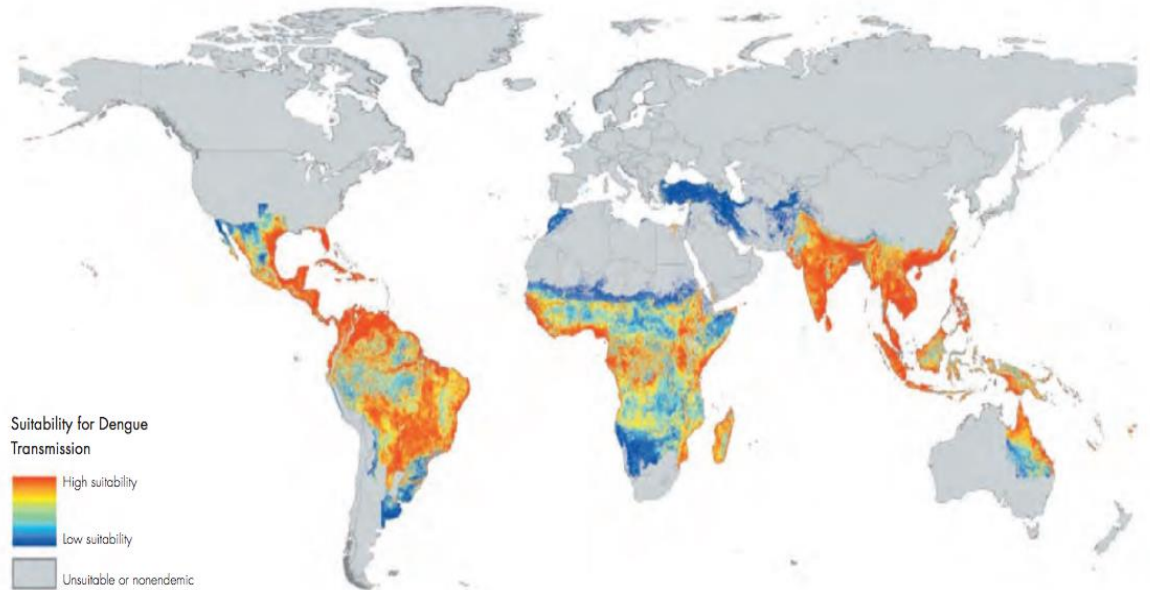
Fuente: Tomado de la organización mundial de la salud (3)

El Dengue Grave (anteriormente conocido como Dengue Hemorrágico) fue reconocido por primera vez en la década de 1950 durante las epidemias de Dengue registradas en Filipinas y Tailandia. Hoy en día, casos graves de Dengue afectan a la mayoría de países asiáticos y de América Latina y se ha convertido en la principal causa de hospitalización y muerte entre los niños en estas regiones.

Se calcula que ocurren de 50 a 100 millones de infecciones de Dengue en todo el mundo cada año, en este periodo unas 500.000 personas con Dengue Grave requieren hospitalización (una proporción muy grande de los cuales son niños). Cerca de 2.5% de los afectados mueren (2).

El número de casos va en aumento con propagación de la enfermedad a nuevas zonas (países europeos) y el riesgo latente de pandemia por la propagación de los 4 serotipos (3).

Figura 3. Riesgo global para Dengue.



Fuente: Tomado de la Organización mundial de la salud OMS (3)

5.1.2 Frecuencia e impacto del Dengue en las Américas

La región de América aporta el mayor número de casos de Dengue en todo el mundo (68% de 2000-2006), con un aumento de 4.6 veces en las últimas tres décadas, aunque la mayor cantidad de muerte se presenta en Asia sudoriental y el Pacífico Occidental. La naturaleza endemo-epidémica del continente es en picos recurrentes cada 3-5 años con aumentos mayores cada vez y así mismo mayor número de casos de Dengue Severo (22).

En 2010, 1,6 millones de casos de dengue fueron reportados sólo en América, de los cuales 49 000 fueron casos de Dengue grave. Hasta la semana epidemiológica 44 del 2010, la región había notificado un total de 1.536.899 casos de la Dengue, con 35.455 casos severos y 807 muertes, con un índice de fatalidad de caso de 2.28% (23).

En 2013 las Américas reportaron un número de casos francamente histórico, con un total de casos de 2.3 millones, con 37 692 casos de Dengue Severo y 1280 muertes, letalidad promedio de 0.05% y circulación simultánea de los 4 serotipos en 11 países (24).

A abril de 2014, semana epidemiológica 12, la región andina aportó el mayor número de casos a nivel de América, con un total de 53171 de los cuales el 1.58% fue Dengue Severo, siendo Colombia el de mayor incidencia y mayor porcentaje de Dengue Severo (2.99%) (25).

La problemática del escaso abastecimiento de agua potable, sistemas inadecuados de eliminación de aguas residuales, déficit de sanidad en las viviendas y sus alrededores, promueven la proliferación del mosquito vector (24).

5.1.3 Frecuencia e impacto del Dengue en Colombia

El Dengue produce gran impacto en Colombia, actualmente de gran prioridad en salud pública y esto es debido múltiples factores entre ellos:

- La reemergencia e intensa transmisión viral con tendencia creciente,
- El comportamiento de ciclos epidémicos cada vez más cortos
- El aumento en la frecuencia de brotes de dengue grave.
- Circulación simultánea de los 4 serotipos.

- La infestación por *Aedes Aegypti* del más del 90% de las poblaciones del territorio nacional situadas por debajo de 2200 msnm.
- Urbanización de la población, colocando en riesgo a aproximadamente 25 millones de personas que habitan en zonas urbanas o periurbanas con transmisión de esta enfermedad (4).

El Instituto Nacional de Salud, en su boletín de la semana 14 año 2014, declaró comportamiento nacional en zona de alarma, adicionalmente reporto 29741 casos totales; de éstos el 97.6% corresponde a Dengue y 2.3% a Dengue Grave; si comparamos con las cifras del año pasado para esta misma semana, hubo un aumento este año del número total de casos en un 3.4%.

El 45% de los casos de Dengue y el 55% de casos de Dengue grave, ocurre en los menores de 14 años, siendo la población de mayor susceptibilidad y riesgo de complicaciones en Colombia.

Santander y Bucaramanga se encuentran dentro del grupo de los departamentos y municipios con mayor reporte de casos de Dengue y Dengue severo (26).

5.2 TRANSMISIÓN

El virus es transmitido por mosquitos hembra del género *Aedes*, principalmente por *Aedes Aegypti* y secundariamente por *Aedes Albopictus*.

El mosquito *Aedes Aegypti* tiene amplia distribución mundial entre latitudes tropicales y subtropicales, adicionalmente el *Aedes Albopictus* gracias a su capacidad adaptativa y mayor tolerancia a bajas temperaturas se ha expandido dramáticamente en los últimos años (27)(28).

Luego de un periodo de incubación del virus que dura entre 4 y 10 días, el mosquito infectado puede transmitir el agente patógeno durante toda la vida.

Las personas infectadas son los principales portadores del virus, y los mosquitos se infectan al picarlas. Tras la aparición de los primeros síntomas, las personas infectadas con el virus pueden transmitir la infección (durante 4 o 5 días; 12 días como máximo) a los mosquitos(2).

5.3 CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

El Dengue es una enfermedad producida por el virus DENV, virus RNA que pertenece al género Flavivirus, de la familia Flaviviridae, Existen cuatro serotipos del Virus, (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4) que difieren entre sí en sus componentes genéticos y las estructuras proteicas de la cápside viral.

Dentro de estas estructuras tenemos: la cápside, proteína de la matriz (prM), la envoltura, las proteínas no estructurales NS1 a NS5, y la membrana de glucoproteínas (29).

Cada serotipo tiene la capacidad de provocar infección y enfermedad. La infección por un serotipo sólo produce inmunidad específica para éste, por lo que existe la probabilidad de sufrir hasta cuatro infecciones diferentes por virus Dengue (30).

5.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Durante la infección por Dengue, cambios inespecíficos menores se han detectado en los estudios de histopatología de la microvasculatura y hasta el momento no hay evidencia de que el virus infecta las células endoteliales (31)

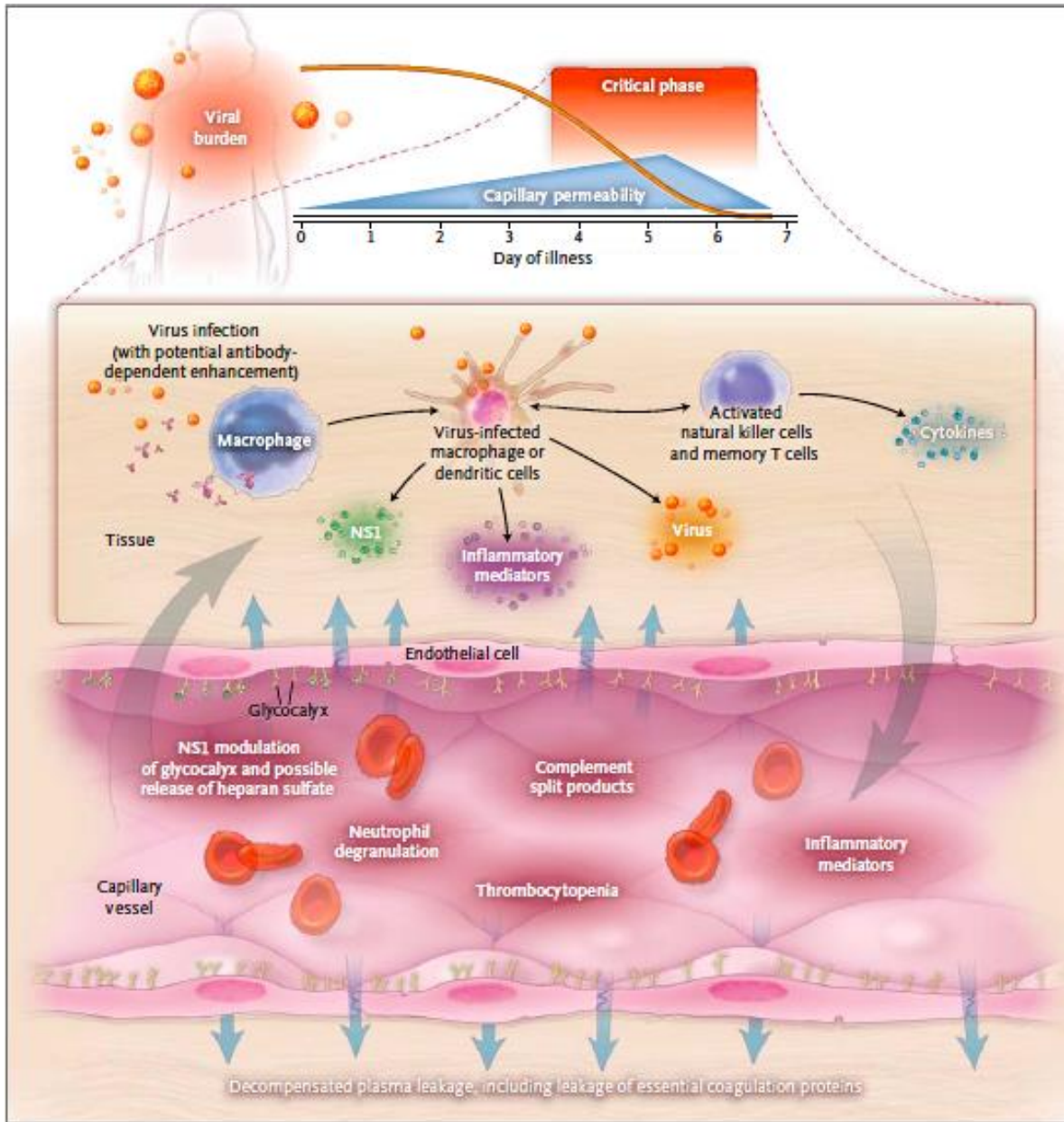
Datos preliminares sugieren que ocurre interrupción transitoria de la función de la capa de glicocálix endotelial, que funciona restringiendo de forma selectiva, según su tamaño, carga y forma, moléculas en el espacio intravascular el plasma (32).

Proteínas del tamaño incluso de la albúmina son perdidas, generando hipoalbuminemia y proteinuria (33).

Tanto el propio virus y la proteína no estructural, NS1 del dengue se adhieren al Heparán sulfato, un elemento estructural clave del glicocálix, un aumento de la excreción urinaria de Heparán sulfato que se ha detectado en los niños con infección grave (34).

Igualmente, participan la activación del Complemento inducida por la presencia de complejos inmunes (virus-anticuerpos), y a la producción excesiva de Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Interferón Gama e Interleuquina 2 a partir de monocitos y linfocitos T activados tras la infección viral, generando un proceso inflamatorio sistémico (14). Ver Figura 4

Figura 4. Fisiopatología de Disfunción Endotelial

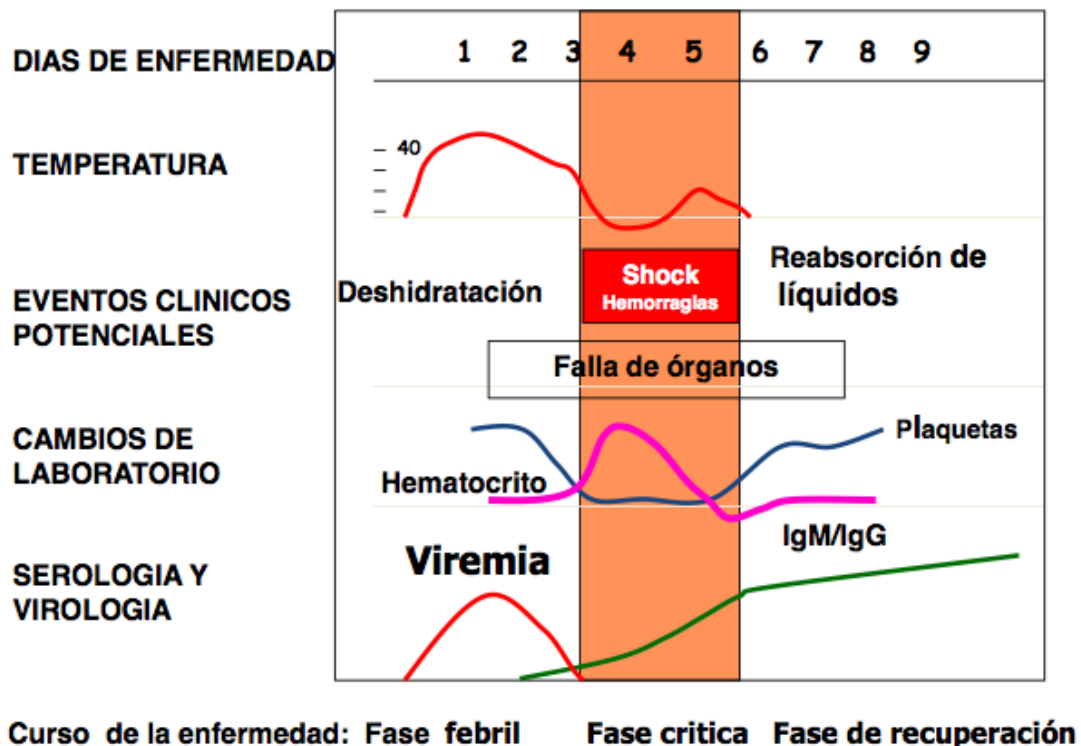


Fuente: Tomado de Dengue, current concepts (35)

5.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Dengue es una enfermedad de amplio espectro clínico, más de la mitad de los casos son asintomáticos y los sintomáticos generalmente presentan un síndrome febril auto limitado, benigno, anteriormente denominado Dengue Clásico, sin embargo existe un porcentaje menor y variable de pacientes que desarrollan una enfermedad de curso severo (anteriormente llamado Dengue Hemorrágico) acompañado de trombocitopenia, tendencia al sangrado, fuga plasmática, daño orgánico multisistémico con compromiso hepático, encefalopatía, miocarditis y hemorragias severas que favorecen la aparición del shock y posteriormente la muerte (1)(36)(37). La enfermedad es dinámica, dura menos de 1 semana el 90% de los casos, después del periodo de incubación de 3 a 7 días, los síntomas inician repentinamente y siguen 3 fases, (Ver figura 5).

Figura 5. Evolución de la enfermedad del Dengue



Adapted from WCL Yip, 1980 by Hung NT, Lum LCS, Tan LH

Fuente: tomado de la Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS (4)

5.5.1 Etapa febril Es la fase inicial y coincide con el virus en sangre (viremia) y su duración varía (3-7 días). Se caracteriza por fiebre alta $>38.5^{\circ}\text{C}$ de duración variable, acompañado de síntomas inespecíficos y transitorios.

En esta fase no es posible reconocer si el paciente va a evolucionar a curación espontánea o hacia dengue grave, es por lo tanto que es crucial el seguimiento estricto de las manifestaciones clínicas y de laboratorio para detectar signos de alarma.

5.5.2 Etapa crítica Etapa siguiente a la fase febril, entre el tercer y sexto día de enfermedad, coincide con el descenso en la temperatura, aumento de la permeabilidad plasmática, y aumento del hematocrito, este es un periodo crítico ya que el aumento en la permeabilidad capilar conlleva a la disminución secundaria del volumen plasmático

Los pacientes que mejoran al entrar en la fase crítica tienen Dengue no Grave, los que no por lo general tienen signos de alarma y probablemente mejoraran con rehidratación endovenosa temprana, otros pueden complicarse y llegar a Dengue Grave (1)(4).

5.5.3 Etapa de recuperación Fase de reabsorción gradual de los líquidos del compartimento extravascular hacia el intravascular, en esta fase mejora el estado general, la hemodinamia y el apetito, a nivel de hemograma, el hematocrito se nivela o disminuye por dilución plasmática, aumento gradual del número de leucocitos con posterior aumento y normalización del número de plaquetas.

El manejo adecuado de los líquidos intravenosos, es crucial ya que el exceso de estos puede producir edema pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva (1)(4).

5.6 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

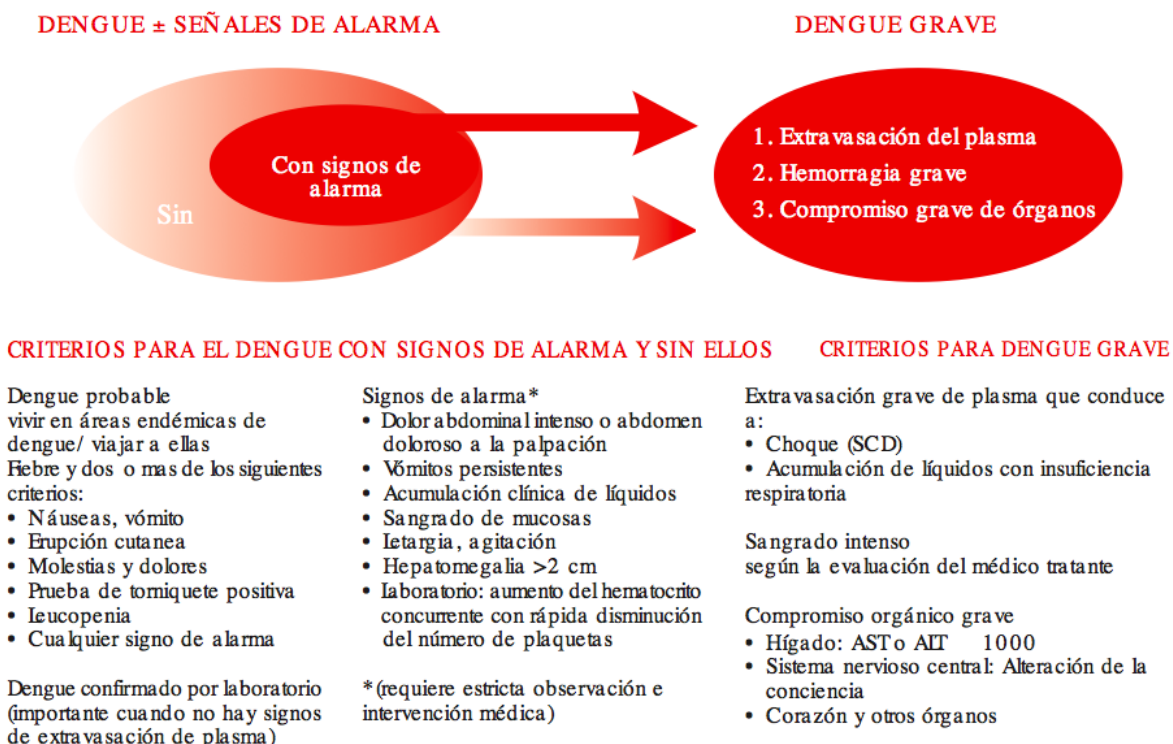
5.6.1 Clasificación OMS en 1997 Donde se clasificó como Fiebre Dengue o Fiebre Hemorrágica Dengue, esta última con grado I, II, III y IV, según el grado de severidad) (5).

En la última década surgieron controversias acerca de la utilidad de la clasificación del año 1997; el cuestionamiento se dio ya que la clasificación es considerada rígida, dependiente de los resultados de laboratorio y con dificultades para incluir pacientes con formas graves pero a veces inusuales de la enfermedad, por estas mismas razones tenía limitaciones para el adecuado manejo de los pacientes (38).

La Organización Mundial de la Salud auspició un estudio internacional, llamado Denco - Dengue Control - que incluyó cerca de 2.000 enfermos con Dengue confirmado, procedentes de siete países de dos continentes, concluyendo que hasta un 40% de los casos y hasta un 15 % de los casos con choque no podían ser clasificados mediante la Clasificación de la OMS de 1997 (39).

5.6.2 Clasificación OMS 2009 Los resultados del estudio Denco fue la base para la revisión del 2009, que clasifica la enfermedad en Dengue con o sin signos de alarma y Dengue Grave (1); los criterios para el diagnóstico se presentan en la figura 6; debe tenerse en cuenta que los pacientes con Dengue sin signos de alarma pueden desarrollar Dengue Grave.

Figura 6. Clasificación de Casos de Dengue y niveles de gravedad



Fuente: tomado de la Organización Mundial de la Salud (1)

5.6.3 Controversia actual Ha habido un debate considerable sobre el valor de la clasificación de 1997 y 2009, dado porque como se comentó en los apartes anteriores, la primera se considera con criterios más rígidos, que la hace más específica con el riesgo de no detectar manifestaciones de Dengue Severo en muchos pacientes, con respecto a la clasificación del 2009, esta es más sensible para para el diagnóstico de Dengue Grave , sin embargo es considerado por muchos como demasiado amplia, lo que ha planteado el interrogante de si se requiere una definición más específica de los signos de advertencia o si hay elementos de ambos sistemas de clasificación que se pueden combinar (40)(41).

5.7 DIAGNÓSTICO

Los métodos diagnósticos de la infección por el virus del Dengue, pueden ser directos o indirectos:

Métodos directos: detección de componentes virales en suero.

Métodos indirectos: detección por métodos serológicos.

La sensibilidad de cada prueba es influenciada por la duración de la enfermedad del paciente, (Ver figura 7).

Durante la fase febril, se realiza la detección de ácidos nucleicos virales en suero por reacción en cadena de polimerasa o detección de su proteína soluble no estructural (NS1), por método de ELISA. En infección primaria la sensibilidad de la prueba NS1 es > 90% y el antígeno puede persistir por muchos días después de resolverse la fiebre; en infección secundaria la sensibilidad baja a 60-80%.

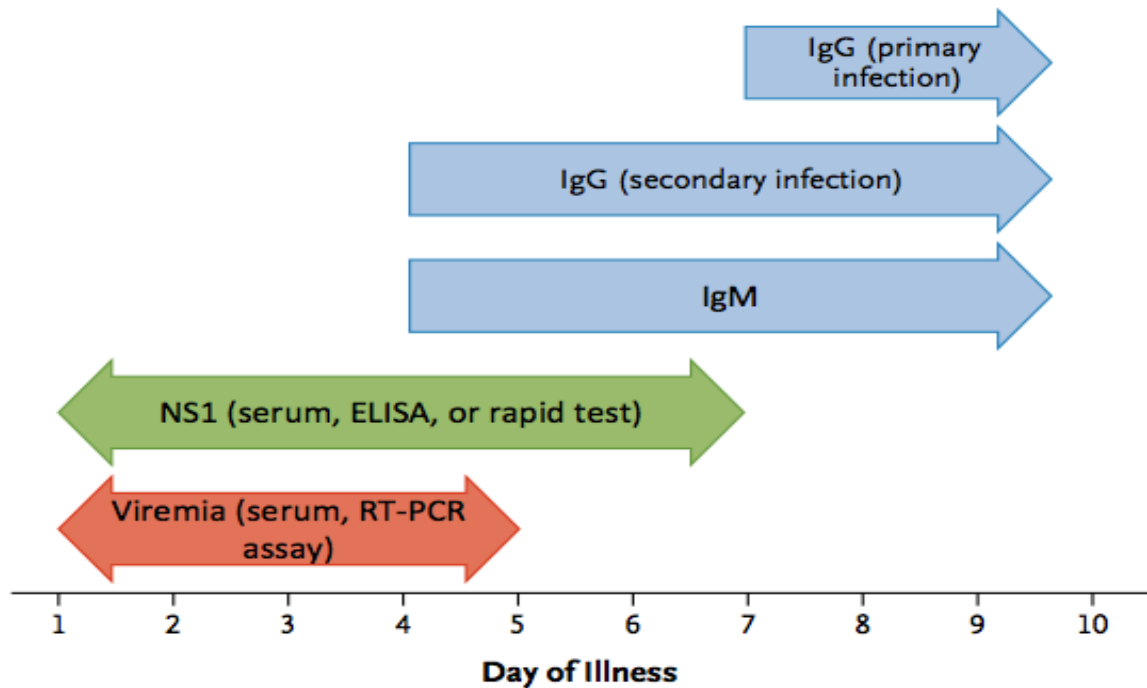
El diagnóstico serológico, se basa en la detección por método de ELISA de niveles de IgM específica para Dengue, esta se detecta 4 días posterior al inicio de la fiebre, la seroconversión de IgM en muestras pareadas es confirmatorio, en una sola muestra es diagnóstico presuntivo. Esta prueba puede ser confundida en infección o vacunación reciente con un Flavivirus antigénicamente relacionado (virus asociado a Fiebre Amarilla o encefalitis Japonesa).

En infección secundaria la IgG predomina sobre la IgM.

En los sitios donde no se cuenta con detección molecular, la detección de IgM y NS1 en suero da un enfoque diagnóstico pragmático (35).

Se considera un caso confirmado de Dengue cuando existe un aislamiento viral, una RT-PCR positiva o un viraje o cuadruplicación de los títulos de anticuerpos en sueros pareados (4).

Figura 7. Opciones de diagnóstico de laboratorio en pacientes con sospecha de infección por Dengue



Fuente: Tomado de Dengue, current concepts (35)

5.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque la mayoría de las infecciones por el virus del dengue son asintomáticas, una amplia variedad de manifestaciones clínicas pueden ocurrir, que van desde una enfermedad febril leve a grave y fatal enfermedad. El diagnóstico diferencial es amplio y varía como la enfermedad evoluciona, durante la fase febril, incluye otras infecciones por Arbovirus, así como sarampión, rubéola, infecciones por enterovirus, infecciones por adenovirus e influenza. Otras enfermedades que deben ser considerados como parte del diagnóstico diferencial, dependiendo del cuadro clínico y la prevalencia local de la enfermedad incluyen, Malaria, Fiebre Tifoidea, Leptospirosis, Hepatitis Viral, Rickettsiosis y la Sepsis bacteriana (35).

5.9 MANEJO MÉDICO

Actualmente no hay ningún agente antiviral eficaz para el tratamiento de la infección por Dengue. La OMS ha dado el direccionamiento para el manejo adecuado de los pacientes según el reconocimiento precoz de los signos de alarma, el continuo monitoreo y re estratificación de los casos y el inicio oportuno de la reposición hídrica (1)(4).

Los pacientes que no presentan complicaciones y son capaces de tolerar líquidos por vía oral pueden permanecer en casa con instrucciones para volver al hospital inmediatamente si se presenta sangrado o señales de advertencia que sugieran desarrollo de fuga vascular.

Ante el desarrollo de signos de alarma se indica la necesidad de hospitalización y observación, con un uso juicioso de líquidos isotónicos cristaloides por vía parenteral en los pacientes con una ingesta oral inadecuada o un aumento rápido del hematocrito. Para limitar el riesgo de sobrecarga de líquidos intravenosos, estos se deben mantener al mínimo necesario para mantener la estabilidad cardiovascular hasta que la permeabilidad endotelial vuelve a su nivel normal.

En la actualidad no hay evidencia científica del uso de plaquetas profilácticas en pacientes sin sangrado clínico significativo, incluso con trombocitopenias profundas (42)(43).

El uso de hemoderivados, se reserva para casos especiales e individualizados, con hemorragia grave y compromiso de la función cardiovascular, al igual que medidas complementarias como uso de inotrópicos, terapias de reemplazo renal y medidas de soporte para disfunción orgánica, el manejo de estos paciente debe ser realizado en unidades de cuidado intensivo (1)(4)(35).

5.10 PREDICTORES DE SEVERIDAD DEL DENGUE

La evidencia acumulada muestra que la severidad de las manifestaciones del Dengue depende de varios factores: (6)

Factores Virales: la infección heterotípica con el genotipo asiático del serotipo DENV-2 fue asociado con Dengue Hemorrágico y Síndrome de Shock por Dengue en el Sureste Asiático y América (44)(45). Niveles incrementados de NS1 en suero se correlaciona con niveles de viremia y enfermedad más severa (46), al igual que cargas virales elevadas.

Edad: las edades extremas, lactantes y tercera edad han sido asociadas con dengue severo (47).

Genética: raza caucásica, grupo sanguíneo AB (48)(49)

Estado Nutricional: aun es no concluyente, se requieren estudios adicionales (6). Este aspecto se describe más profundamente en la revisión sistemática de la literatura, descrita en este documento en la página 17 y anexo A.

Reacción Inmune del Hospedero: aún falta evidencia para determinar si el aumento de células NK, componente de la respuesta inmune innata, puede asociarse a severidad, al igual que el número de células T CD4 y CD8. La elevación de diferentes citoquinas, producidas por diferentes células de la respuesta innata y específica, también se ha visto asociada a dengue severo (50). En cuanto respuesta inmune humoral, la presencia de anticuerpos no neutralizantes heterólogos, presentes en infecciones secundarias, y anticuerpos contra NS1 también se han visto asociados (51).

Condiciones Coexistentes: diabetes Mellitus, hipertensión, uremia (52). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades hematológicas crónicas (anemia falciforme), enfermedad cardiovascular grave, enfermedad ácido péptica y enfermedades autoinmunes (4).

Hallazgos clínicos y de Laboratorio: estudios recientes han confirmado estos predictores, dolor abdominal, hepatomegalia, letargia, frío extremo y sangrado (47); hallazgos de laboratorio que se encontraron asociados a severidad: plaquetas < 75000/mm³, hematocrito del 50% o elevaciones del 18-22% de la línea de base (10).

Sustancias circulantes en suero: un nivel incrementado en plasma de varias sustancias se han encontrado en la infección por dengue y en sus estados severos: elastasa, hyaluronan, trombomodulina soluble, óxido nítrico, moléculas de adhesión soluble, y células endoteliales circulantes (43). En Colombia, una cohorte de 199 pacientes con dengue (30 de los cuales evolucionaron hacia Dengue Hemorrágico) reveló que los niveles de Creatincinasa (CK), Lactato deshidrogenasa (LDH), Albúmina y Triglicéridos pueden asociarse a un peor desenlace (53).

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte prospectiva anidado al estudio de cohorte multicéntrico colombiano “**AEDES**”: **Abordando las áreas endémicas para dengue para el estudio de su severidad**, llevado a cabo por el Centro de Investigación de Epidemiología Clínica de la UIS, con código Colciencias,1102-459-21561.

Este estudio fue llevado a cabo en Bucaramanga, Piedecuesta, Floridablanca, Palmira, Buga y Barranquilla, en pacientes con 5 o más años, con síndrome febril agudo de más de 48 horas y menos de 96 horas de evolución, sin foco aparente después del examen físico, con cumplimiento de criterios para caso sospechoso de Dengue, según la definición operativa de la OMS, año 1997,...véase el numeral 6.3.1.1..., a quienes se le realizó evaluación clínica y paraclínica basal y de seguimiento. La evaluación basal, tras firma de consentimiento informado, consistió en valoración médica al momento del ingreso al estudio, con toma de muestra sanguínea para hemograma y suero para pruebas diagnósticas. La evaluación de seguimiento consistió en valoración médica diaria con búsqueda activa de complicaciones y toma de muestras sanguíneas al día sexto, la última evaluación fue el día décimo de inicio de los síntomas con toma de muestra sanguínea convaleciente (54). El estudio contó con dos cohortes, ambulatoria y hospitalaria.

El presente estudio, para determinar la asociación del estado nutricional y la severidad del Dengue, accedió a los sujetos con diagnóstico de Dengue Confirmado/probable, de la cohorte ambulatoria de “AEDES”, con edad ≥ 5 años y ≤ 19 años, con datos de peso y talla y sin manifestaciones clínicas de severidad en línea de base (choque o sangrado mayor)...ver definiciones en el numeral 6.4.1.4... en definición de Caso.

6.2 POBLACIÓN Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

6.2.1 Población

Niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 5 y 19 años, con diagnóstico de Dengue confirmado/probable.

6.2.2 Muestra

Niños y adolescentes con edad comprendida entre 5 y 19 años, con diagnóstico de Dengue confirmado/probable que pertenecen a la cohorte ambulatoria de AEDES.

En esta cohorte ambulatoria, se incluyeron pacientes captados en los servicios de Urgencias y Consulta Oportuna en centros ambulatorios de las ciudades de Bucaramanga y su área metropolitana (2003-2008, 2009-2011) Barranquilla y Buga (2009-2011). Los participantes fueron incluidos en la cohorte de forma consecutiva hasta completar el tamaño de muestra calculado.

6.2.3 Tamaño de Muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se decidió trabajar con un nivel de confianza del 95% (error alfa del 5%), poder del 80% (error beta del 20%), Odds Ratio (OR) de 2.0 de acuerdo a lo reportado por Pichainarong (9) y una frecuencia esperada de obesidad en controles del 30% de acuerdo a lo reportado en el artículo de Chuansumrit (12).

De esta manera, el tamaño de muestra total calculado para el presente estudio fue de 377, en una relación de 1:4, es decir, 76 casos y 304 controles. Los anteriores cálculos se realizaron en el módulo Statcalc del programa Epi- Info 6.04d, y en el programa Stata 10; obteniendo los mismos valores.

6.2.4 Muestreo

Para la selección de los participantes no se realizó muestreo, porque se tomaron todos aquellos que cumplen criterios de selección.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.3.1 Criterios de inclusión

6.3.1.1 Participantes de la Cohorte ambulatoria AEDES: Pacientes con 5 o más años con síndrome febril agudo de más de 48 horas y menos de 96 horas de evolución, sin foco aparente después del examen físico, con recuento plaquetario $>50.000\text{mm}^3$ y con al menos dos de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas menores y leucopenia ($<5000/\text{mm}^3$), según la definición operativa de caso sospechoso para Dengue de la OMS, año 1997.

6.3.1.2 Participantes del presente estudio: Niños y adolescentes con edad comprendida entre 5 a 19 años, con diagnóstico de Dengue confirmado y Probable que pertenecen a la cohorte ambulatoria de AEDES, con datos de peso y talla y sin manifestaciones clínicas de severidad en la evaluación basal (choque o sangrado mayor)

6.3.2 Criterios de exclusión

6.3.2.1 Participantes de la cohorte ambulatoria AEDES: Pacientes cuyo sitio de residencia impida completar el seguimiento requerido por el estudio, pacientes con síntomas y signos de Dengue Hemorrágico al reclutamiento y/o signos clínicos de extravasación plasmática, pacientes con antecedentes de Cáncer, SIDA, enfermedades del colágeno, insuficiencia renal crónica, falla cardiaca congestiva o trastornos hematológicos y/o reporte de ingesta en los últimos ocho días de corticoides.

6.3.2.2 Participantes del presente estudio: Niños y adolescentes con datos faltantes en la variable de exposición principal (estado nutricional) y manifestaciones de severidad en la evaluación basal (choque o sangrado mayor).

6.4 VARIABLES

6.4.1 Variables Dependientes

6.4.1.1 Dengue sin signos de alarma (según definición operativa de la OMS, Clasificación vigente del 2009): enfermedad febril aguda de hasta siete días, de origen no aparente, antecedente de desplazamiento (hasta 15 días antes del inicio de los síntomas) o que residencia en un área endémica de Dengue, acompañada de 2 ó más de los siguientes síntomas: cefalea y/o dolor retroocular, mialgias y/o artralgias y/o malestar general, náuseas y vómito, exantema, petequias o test positivo del torniquete, leucopenia (1)(4)(55).

Se consideró **infección probable por virus del Dengue** cuando hubo detección por método de ELISA de niveles de IgM específica para Dengue, en una sola muestra tomada.

Se consideró **infección confirmada por virus Dengue** la seroconversión de IgM específica para Dengue o un incremento de los niveles IgG de al menos 4 veces en muestras pareadas o prueba de detección de su proteína soluble no estructural (NS1), por método de ELISA positiva o prueba virológica RT-PCR positiva en muestras tomadas en fase aguda.

Se consideró **Infección negativa por Dengue** la detección negativa por método de ELISA de niveles IgM específica para Dengue en suero convaleciente o detección negativa de proteína NS1 o RT-PCR en muestras tomadas en fase aguda.

6.4.1.2 Dengue con Signos de alarma (según definición operativa de la OMS, Clasificación vigente del 2009): cumplimiento de los criterios del numeral ...6.4.1.2..., más la presencia de uno o más de los siguientes signos de alarma: dolor abdominal intenso y continuo ó abdomen doloroso a la palpación, vómito persistente, acumulación clínica de líquidos (sin dificultad respiratoria asociada ni compromiso hemodinámico), sangrado de mucosas, letargia y/o agitación, hepatomegalia > 2cms, laboratorio: aumento del hematocrito junto con rápida caída de las plaquetas (1)(4)(55).

6.4.1.3 Dengue Grave o severo (según definición operativa de la OMS, Clasificación vigente del 2009): Cumplimiento del criterio para Dengue con o sin signos de alarma y la presencia de una o más de las siguientes manifestaciones de gravedad o severidad: extravasación grave de plasma que conduce a choque y/o acumulación clínica de líquidos con dificultad respiratoria, sangrado intenso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes, signos clínicos o paraclínicos de compromiso grave de órganos como miocarditis, encefalitis, hepatitis (aumento de transaminasas > 1000 U), insuficiencia renal aguda y falla de otros órganos (1)(4)(55).

De acuerdo a los anteriores enunciados, el presente estudio tomó las siguientes definiciones de caso y control; para la definición de caso se tomaron las variables de severidad (choque y sangrado mayor).

CASO: Pacientes con síndrome febril agudo por Dengue confirmado/probable, con o sin signos de alarma, que durante el seguimiento presentaron choque y/o hemorragia mayor. Choque (definida por al menos uno de los siguientes criterios: 1) Taquicardia para la edad (56) y presión de pulso \leq 20 mm Hg; 2) presión arterial media o presión arterial sistólica baja para la edad (4)(55)); sangrado mayor definida por la presencia de hematemesis, melenas, hematoquecia o hematuria (1)(4)(55)). La falla de órganos, no fue incluida como variable para definir caso, pues, según informe reciente de la Organización Panamericana de la Salud, este compromiso requiere definiciones más precisas, las cuales están en proceso de construcción(57).

CONTROL: Pacientes con síndrome febril agudo por Dengue confirmado /probable, con o sin signos de alarma, que durante el seguimiento no presentaron manifestaciones de severidad como choque o sangrado mayor.

6.4.2 Variables independientes

6.4.2.1 Variable Independiente principal

- **Evaluación del Estado Nutricional:** Se analizó el estado nutricional en la población objeto, usando los últimos patrones de crecimiento universales estandarizados por la OMS en el 2007 para las edades de 5 a 19 años (58), con los indicadores de Talla para la edad (Talla/edad) e índice de masa corporal para la edad (IMC/edad), según puntos de corte en desviación estándar, como se muestra en los cuadros 2 y 3. Para esto se utilizaron las medidas antropométricas de peso, medido en kilogramos (kg), talla, medida en centímetros (cms), e índice de masa corporal (IMC); para el cálculo del IMC se desarrolló la fórmula matemática: $\text{peso} / \text{talla}^2$, (58)

Cuadro 2. Indicador Índice de masa corporal para la Edad (IMC/Edad

IMC (kg/m²)/EDAD (años y meses cumplidos)	
Puntos de corte en desviaciones estándar	Denominación
>2 (equivalente a IMC de 30 kg/m ² a los 19 años)	Obesidad
>1 a ≤2 (equivalente a IMC de 25 kg/m ² a los 19 años)	Sobrepeso
≥ -1 a ≤ 1	Adecuado para la edad
≥ -2 a < -1	Riesgo
≥-3 a < -2	Delgadez
<-3	Delgadez severa

Fuente: elaboración propia según patrones de Crecimiento OMS 2007(58)

Cuadro 3. Indicador Talla para la Edad (Talla/Edad)

TALLA (cms)/EDAD (años y meses cumplidos)	
Puntos de corte en desviaciones estándar	Denominación
>2	Talla alta
≥ -1 a ≤ 2	Talla adecuada
≥ -2 a < -1	Riesgo de talla baja
< -2	Talla baja

Fuente: elaboración propia según patrones de Crecimiento OMS 2007(58)

6.4.2.2 Otras variables independientes

- **Sociodemográficas:** edad, sexo, raza, seguridad social.
- **Variable Cronológica:** día de la enfermedad, ≤ 4 días de enfermedad, > 4 días de enfermedad
- **Antecedentes:** antecedentes patológicos, Grupo Sanguíneo.
- **Signos de alarma para Dengue severo:** dolor abdominal, vómito persistente, acumulación clínica de líquidos, hemorragia menor, somnolencia e irritabilidad, hepatomegalia > 2 cms.
- **Antropométricas:** peso, talla e índice de masa corporal.

6.4.3 Variables de Control

- Genero
- Edad
- Días de enfermedad
- Signos de alarma

6.5 Recolección de la Información

Se analizó la información disponible de las bases de datos de la cohorte AEDES del Grupo de Epidemiología Clínica de la UIS previamente descritas, de acuerdo a los objetivos de la presente investigación.

En el protocolo del estudio Aedes se describe con claridad cómo se realizó el reclutamiento y procedimientos de recolección de la información en los pacientes; por lo tanto para profundizar es estos aspectos se sugiere consultar éste.

6.6 Procesamiento y análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis de los datos se empleó el programa estadístico STATA versión 12.0 (Stata Corp.).

En el análisis univariado se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media con la desviación estándar), para las variables categóricas, se utilizaron las proporciones expresadas en porcentajes. La normalidad de las variables se verificó mediante la prueba de Shapiro Wilk.

En el análisis bivariado se utilizó la prueba de T de Student; para las variables categóricas se utilizó OR (IC 95%) y la prueba de Chi².

En el análisis multivariado se utilizó una regresión logística que incluyó potenciales variables de confusión (edad, sexo, días de enfermedad, signos de alarma e interacción entre las variables antropométricas).

6.7 Consideraciones éticas

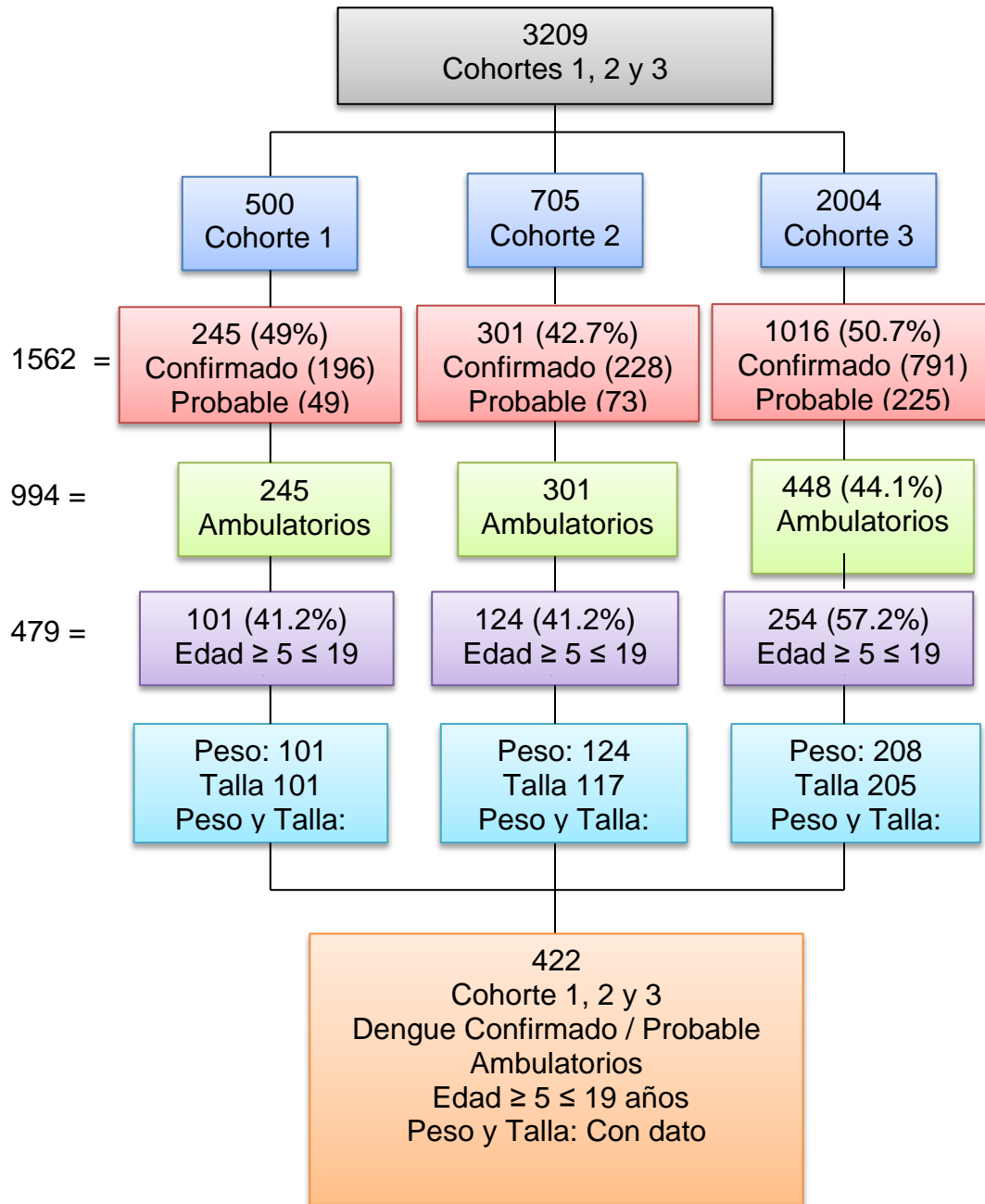
Para la realización de la presente investigación se tuvo en cuenta las normas establecidas por el Ministerio de Salud en la Resolución 008430 de 1993 de Colombia; según ésta, la presente investigación se clasifica como sin riesgo, debido a que la fuente de información es secundaria, es decir se analizó la información o registros de paciente proporcionados por el grupo de Epidemiología Clínica UIS, particularmente, en el estudio de cohorte multicéntrico colombiano “AEDES” aprobado por el comité de ética para la investigación científica de la facultad de salud de la UIS, en el acta N° 14 de junio 23 de 2008, Se mantuvo la confidencialidad de la información para respetar la privacidad de los pacientes.

7. RESULTADOS

7.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

Se partió de una población inicial de 3209 sujetos con edad ≥ 5 años, con síndrome febril agudo de más de 48 horas y menos de 96 horas de evolución sin foco aparente, correspondientes a las cohortes 1, 2, 3, del estudio multicéntrico Colombiano **“AEDES”**: **Abordando las áreas endémicas para dengue para el estudio de su severidad**; posterior a aplicar los criterios de inclusión del presente estudio (infección confirmada/probable por Dengue, ambulatorios, edad ≥ 5 a ≤ 19 años, con datos de peso y talla), se obtuvo 422 sujetos, siendo la cohorte 3 la mayor aportante en número (208), esta cohorte corresponde al periodo 2009-2011, época de la mayor epidemia registrada en Colombia por Virus del Dengue, Ver figura 8.

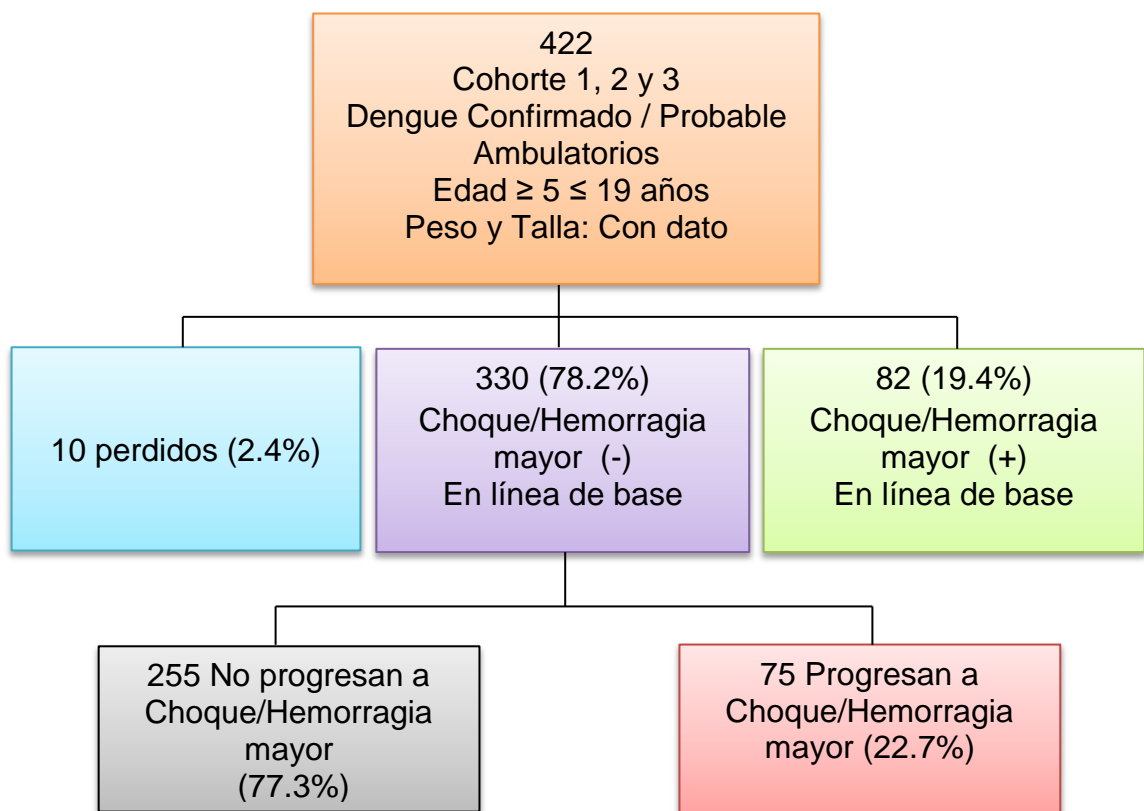
FIGURA 8. SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO



7.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA A ESTUDIO Y DESENLACE DE INTERES

De los 422 sujetos seleccionados, 10 fueron perdidos en su seguimiento, 82 (19.4%), tenían el desenlace de interés (choque/hemorragia mayor) en la línea de base y 330 (78.2%), no lo tenían, siendo ésta última la muestra sujeta al análisis; de éstos 255 (77.3%) no presentaron complicaciones de choque y/o hemorragia mayor durante el seguimiento (no incidentes), pero 75 (22.7%) sí lo hicieron (incidentes), con una relación 1:3.4 entre incidentes y no incidentes; de estos 63 desarrollaron choque (19.1%), 9 hemorragia mayor (2.7%) y 3 choque y hemorragia mayor (0.9%), (Ver figura 9).

FIGURA 9. SELECCIÓN DE LA MUESTRA A ESTUDIO Y DESENLACE DE INTERES



7.3 PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE LOS INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS EN LA MUESTRA A ESTUDIO Y DESENLACE DE INTERÉS

El comportamiento de los indicadores antropométricos, se evaluaron utilizando los patrones de crecimiento infantil de la OMS, 2007, con el software Anthro versión 3.2.2.

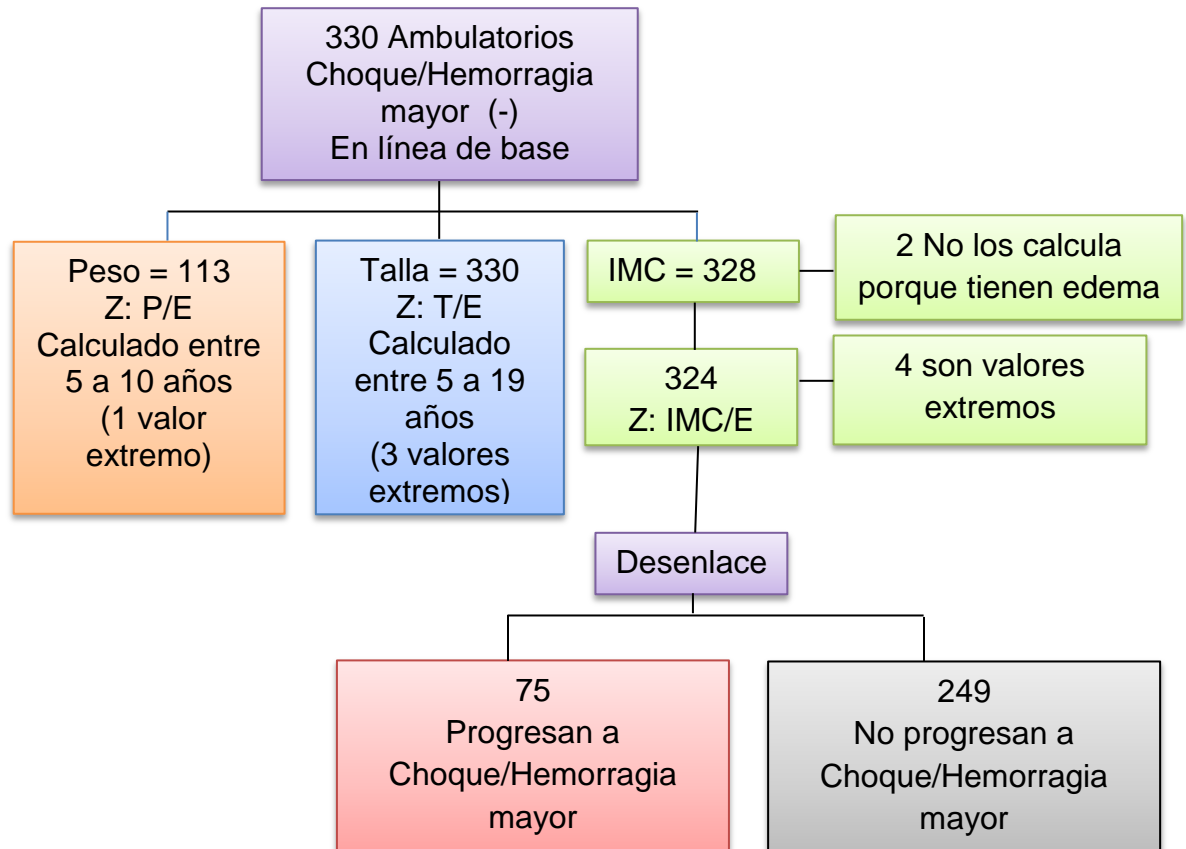
Para el indicador peso para la edad (Peso/edad) en unidades Z score, las edades de posible evaluación son de 5 a 10 años, para un total de 113 sujetos de la muestra estudio, encontrándose 1 valor extremo en éste indicador (Z score inferior a -6 ó mayor a +5).

Para el indicador talla para la edad (Talla/edad) en unidades Z score, las edades de evaluación son de 5 a 19 años, para un total de 330 sujetos, es decir toda la muestra a estudio, encontrándose 3 valores extremos en éste indicador (Z score inferior a -6 o mayor a +6).

Para el indicador índice de masa corporal para la edad (IMC/edad) en unidades Z score, las edades de evaluación son de 5 a 19 años, lográndose evaluar toda la muestra a estudio sin embargo, a 2 sujetos el software no les calculó por presentar edema en su evaluación clínica y se encontraron 4 valores extremos en éste indicador (Z score inferior a -5 o mayor a +5). Excluyendo estos 6 pacientes, la muestra redujo (n: 324) y evaluando el desarrollo del desenlace de interés durante el seguimiento, se encontró que el mismo número de sujetos presentaron complicaciones de severidad (n: 75) y 249 no lo hicieron. (Ver figura 10)

Para el análisis estadístico y con el objeto de evitar sesgo, se consideró excluir los sujetos con valores extremos en los tres indicadores antropométricos.

Figura 10. COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES ANTROPOMETRICAS EN LA MUESTRA DE ESTUDIO Y DESENLACE DE INTERES



7.4 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

El promedio de edad en ambos grupos fue similar, alrededor de los 12 años, y su asociación con el desenlace no fue significativa. Ver cuadro 4

En ambos grupos fue mayor el sexo masculino que femenino, con una distribución similar de ambos sexos en cada grupo de desenlace. Al tomar al femenino como referente, el sexo masculino mostro más probabilidad de sufrir complicaciones de severidad (OR: 1.02), sin embargo, esta asociación no fue significativa (IC 95%: 0.61, 1.72).

La raza más frecuente en ambos grupos fue la raza mestiza, seguida de la raza blanca, sin embargo en el grupo incidente el porcentaje de raza mestiza fue menor y el porcentaje de raza blanca mayor, la probabilidad del desenlace en la raza mestiza con respecto a la raza blanca, es menor, OR: 0.51, sin embargo esta asociación no es significativa, (IC95%: 0.26,1.02), con tendencia del intervalo a la izquierda; al excluir los sujetos pertenecientes a los grupos de raza negra (n=1) o Asiática (n=1), la asociación se mantuvo no significativa, (p:0.055).

El nivel contributivo es el más frecuente, seguido por el subsidiado en segundo lugar y vinculado en tercer lugar, con una distribución similar entre los grupos, la probabilidad de sufrir desenlace en los sujetos con nivel contributivo, vinculado y particular con respecto al subsidiado (usado como referente) es mayor sin embargo esta asociación no es significativa.

Cuadro 4. Características sociodemográficas en la línea de base.

Característica	Desenlace compuesto (choque y/o hemorragia mayor)		OR/ Δ * (IC95%)	p
	No incidente (n=255)	Incidente (n=75)		
Edad (años)	12.2 (4.2)	12.9(4.1)	0.7 (-0.4, 1.7)	0.228
Sexo				
Femenino	110 (43.1)	32 (42.7)	1.00	
Masculino	145(56.9)	43(57.3)	1.02 (0.61, 1.72)	0.942
Raza†				
Blanca	30 (12.2)	15 (21.4)	1.00	0.212
Mestiza	214 (87.0)	55 (78.6)	0.51 (0.26, 1.02)	
Negra	1 (0.4)	0 (0.0)	-	
Asiática	1 (0.4)	0 (0.0)	-	
Seguridad social				
Subsidiado	94 (37.0)	26 (34.7)	1.00	0.707
Contributivo	148 (58.3)	44 (58.7)	1.08 (0.62, 1.86)	
Vinculado	7 (2.8)	2 (2.6)	1.03 (0.20, 5.27)	
Particular	5 (1.9)	3 (4.0)	2.17 (0.49, 9.68)	

* OR/ Δ : Odds ratio o diferencia (grupo de referencia: No incidente). † P=0.055 después de excluir pacientes pertenecientes a grupos de raza negra (n=1) o asiática (n=1).

7.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El promedio de días de enfermedad hasta la evaluación basal fue de 3 días y medio aproximadamente en ambos grupos, su diferencia no fue significativa con el desenlace. Al categorizar esta variable en dos grupos, > 4 días y ≤ 4 días, la mayoría de los sujetos fueron evaluados hasta cuatro días o menos, con distribución similar en ambos grupos, en el grupo de incidentes solo 2 sujetos fueron evaluados posterior a 4 días. (Ver cuadro 5)

El Grupo sanguíneo O, fue el más frecuente en ambos grupos, seguido por el grupo A y en tercer lugar el grupo B; se observó mayor porcentaje de sujetos en Grupo O y A en el grupo no incidente y mayor porcentaje de sujetos del grupo B en el grupo incidente, no se encontró asociación significativa en forma global de los grupos sanguíneos y el desenlace de interés.

El antecedente patológico más frecuente en ambos grupos fue Rinitis, seguido de Asma, ambos con mayor porcentaje de presentación en el grupo incidente, el antecedente de enfermedad ácido péptica solo se presentó en 2 pacientes del grupo no incidente, tanto hipertensión como diabetes no se presentaron en ningún grupo. La asociación entre rinitis y asma con el desenlace fue no significativa.

En ambos grupos, somnolencia e irritabilidad fue el signo de alarma más frecuente, seguido en segundo lugar por dolor abdominal y tercer lugar por hemorragia menor. En el grupo de casos fue mayor el porcentaje de somnolencia, hepatomegalia, acumulación clínica de líquidos y hemorragia menor, siendo significativa la asociación de estos dos últimos signos de alarma con el desenlace de dengue severo, donde la acumulación clínica de líquidos aporta una mayor probabilidad de sufrir el desenlace, con OR: 4.73 y 1.98 respectivamente.

Cuadro 5. Características clínicas en la línea de base.

Característica	Desenlace compuesto (choque y/o hemorragia mayor)		OR/ Δ [*] (IC95%)	p
	No incidente (n=255)	Incidente (n=75)		
Días de enfermedad ^{**}				
Número de días	3.5 (0.9)	3.6 (0.8)	0.1 (-0.2, 0.2)	0.934
>4 días (versus \leq 4 días)	15 (5.9)	2 (2.7)	0.44 (0.10, 1.96)	0.379
Grupo sanguíneo				
0	68 (66.7)	17 (63.0)	1.00	0.635
A	28(27.5)	7 (25.9)	1.00 (0.37, 2.68)	
B	5(4.8)	3 (11.1)	2.40 (0.52, 11.1)	
AB	1 (1.0)	0 (0.0)	-	
Antecedentes				
Rinitis	8 (7.6)	3 (10.3)	1.41 (0.35, 5.71)	0.702
Asma	3 (2.8)	2 (6.9)	2.54 (0.40, 16.0)	0.292
Hipertensión	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Diabetes	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Enfermedad acido-péptica	2 (1.9)	0 (0.0)	-	1.000
Signos de alarma[†]				
Dolor abdominal	184 (72.2)	54(72.0)	0.99 (0.56, 1.76)	0.979
Vómito persistente	34 (13.3)	7 (9.3)	0.67 (0.28, 1.58)	0.359
Acumulación clínica de líquidos	3 (1.2)	4 (5.3)	4.73 (1.04, 21.6)	0.050
Hemorragia menor	81(31.8)	36(48.0)	1.98 (1.17, 3.35)	0.010
Somnolencia, irritabilidad	231 (90.6)	69 (92.0)	1.20 (0.47, 3.04)	0.709
Hepatomegalia >2cm	19 (7.5)	6 (8.0)	1.08 (0.42, 2.81)	0.874

* OR/ Δ : Odds ratio o diferencia (grupo de referencia: No incidente). ** Días desde el inicio de síntomas hasta la evaluación basal. † Definiciones, dolor abdominal: Dolor espontáneo o a la palpación; vómito persistente: vómito en tres o más ocasiones en un día; Acumulación clínica de líquidos: matidez basal, ausencia de frémito táctil basal, disminución del murmullo vesicular basal, matidez cambiante u onda ascítica positiva; hemorragia menor: gingivorragia o epistaxis, en ausencia de hematemesis, melenas, hematoquecia y hematuria; somnolencia e irritabilidad: según evaluación clínica; hepatomegalia > 2cms: hígado por debajo de reja costal derecha > 2cms.

7.6 ESTADO NUTRICIONAL EN LINEA DE BASE

El promedio de peso fue sobre los 40kg, en ambos grupos sin embargo 3 kg mayor en el grupo control, esta diferencia entre grupos no fue significativa con el desenlace de interés, (Ver cuadro 6)

Indicador Peso/edad (Z score): La diferencia de promedios en valor Z score, entre ambos grupos, fue un valor Z score negativo de -0.3, sin embargo no se encontró significancia con respecto al desarrollo de complicaciones.

El promedio de talla fue de 1.50 metros, igual en ambos grupos, no encontrándose asociación con el desenlace de interés

Para el indicador Talla/edad (Z score): el promedio de valores Z score en el grupo de severidad fue hacia la negatividad (-0.1) comparada con grupo no incidente (0.3), y la diferencia entre fue un valor Z score negativo mayor (-0.4), siendo esta asociación estadísticamente significativa con el desenlace de interés, (IC95%: -0.7, -0.1) p: 0.021.

El promedio de IMC (kg/m^2) fue menor en el grupo incidente (18.4), sin embargo la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa.

Para el indicador IMC/edad: el promedio de valores Z score en el grupo de severidad fue negativo (-0.3) comparado con el grupo no incidente (0.1), la diferencia fue un valor Z score negativo mayor (-0.4), siendo esta asociación estadísticamente significativa con el desenlace de interés, p: 0.007.

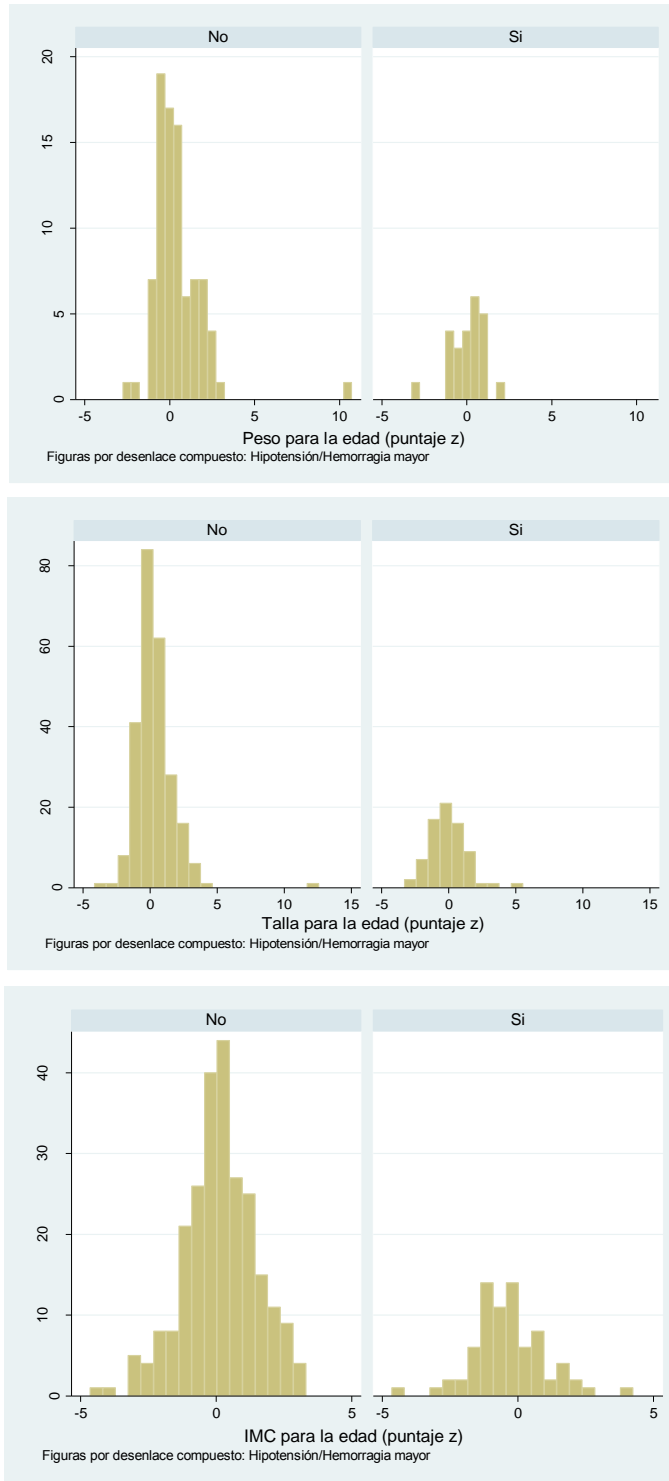
Las figuras 11, 12 y 13 muestran en manera gráfica la distribución de los anteriores indicadores en el grupo incidente y no incidente

Cuadro 6. Estado nutricional en la línea de base.

Indicador	Desenlace Compuesto (choque y/o hemorragia mayor)		Δ^* (IC95%)	p
	No incidente (n=255)	Incidente (n=75)		
Peso (kg)	45.2 (19.0)	42.3 (14.6)	2.9 (-7.5, 1.8)	0.231
Peso para la edad (z) [§]	0.3 (1.1)	0.0 (1.1)	-0.3 (-0.8, 0.2)	0.243
Talla (m)	1.50 (0.20)	1.50 (0.17)	0.00 (-0.05, -0.04)	0.966
Talla para la edad (z) [†]	0.3 (1.2)	-0.1 (1.3)	-0.4 (-0.7, -0.1)	0.021
IMC (kg/m ²)	19.1 (4.0)	18.4 (4.0)	-0.6 (-1.8, 0.3)	0.174
IMC para la edad (z) [‡]	0.1 (1.3)	-0.3 (1.3)	-0.4 (-0.8, -0.1)	0.007

* Δ : Diferencia (grupo de referencia: No incidente). [§] Peso (kg)/Edad (meses y años cumplidos), excluyendo 1 paciente con peso para la edad con valores extremos (Z inferior a -6 o mayor a +5). [†]Talla (cms)/Edad (meses y años cumplidos), excluyendo 3 pacientes con talla para la edad con valores extremos (Z inferior a -6 o mayor a +6). [‡]IMC (kg/m²)/ Edad (meses y años cumplidos), excluyendo 2 pacientes con edema y 4 pacientes con IMC para la edad con valores extremos (Z inferior a -5 o mayor a +5).

Figura 11 12 y 13. Distribución de los indicadores antropométricos en la línea de base de acuerdo al desarrollo de complicaciones. (Peso/edad, talla/edad, IMC/edad).



7.7 CATEGORIAS DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LINEA DE BASE

Se evaluó el estado nutricional por categorías para los indicadores talla/edad e IMC/edad según parámetros de la OMS. (Ver cuadro 7)

Indicador Talla/edad: se evaluaron cuatro categorías (talla alta, talla adecuada, riesgo de talla baja y talla baja) y su asociación con el desenlace de interés en los sujetos a estudio. La mayor parte de sujetos de ambos grupos de encontraron con talla adecuada, en el grupo no incidente la segunda categoría de presentación fue la talla alta, seguida por la de riesgo de talla baja, y en último lugar por la de talla baja, en el grupo incidente, la segunda categoría de presentación fue la de riesgo de talla baja, siendo mayor que la no incidente, y en tercer lugar se encontró la de talla baja.

Tomando la talla adecuada como referente se encontró que el riesgo de talla baja aumenta la probabilidad de sufrir complicaciones clínicas de severidad en 2.4 veces, siendo una asociación estadísticamente significativa, así mismo la talla baja mostro un OR de 3.11 sin embargo el IC de éste pasa por el 1, con una tendencia clara a la derecha, La p global de la variable talla/edad fue significativa, p: 0.013

Indicador IMC/edad: Se evaluaron tres categorías (sobrepeso/obesidad, adecuado, riesgo de delgadez/delgadez/delgadez severa) y su asociación con el desenlace de interés. La mayor parte de los sujetos de ambos grupos se encontraron con índice de masa corporal adecuado, en el grupo no incidente la segunda categoría en presentación fue la de sobrepeso/obesidad, a diferencia con el grupo incidente donde la segunda categoría de presentación fue la de riesgo/delgadez/delgadez severa

Tomando el IMC adecuado como referente se encontró que los sujetos con la categoría de sobrepeso/obesidad tuvieron un 47% menos probabilidad de sufrir el desenlace de severidad, sin embargo el IC atravesó el 1. Los sujetos en categoría de riesgo/delgadez/delgadez severa tuvieron 1.86 veces más probabilidad de sufrir dengue severo, sin embargo el IC95% atravesó el 1 con una tendencia marcada a la derecha. La p global de la prueba es significativa, p: 0.010.

Cuadro 7. Categorías del estado nutricional en la línea de base.

Indicador Antropométrico **	Desenlace compuesto (choque y/o hemorragia mayor)		OR* (IC95%)	p
	No incidente (n=255)	Incidente (n=75)		
Talla para la edad [†]				
Alta	24 (9.5)	3 (4.0)	0.46 (0.14, 1.61)	0.013
Adecuada	202 (80.2)	54 (72.0)	1.00	
Riesgo	20 (7.9)	13 (17.3)	2.43 (1.14, 5.20)	
Baja	6 (2.4)	5 (6.7)	3.11 (0.92, 10.6)	
IMC para la edad [‡]				
Sobrepeso/obesidad	64 (25.7)	10 (13.3)	0.53 (0.25, 1.11)	0.010
Adecuado	145(58.2)	43 (57.3)	1.00	
Riesgo/delgadez/delgadez severa	40 (16.1)	22 (29.4)	1.86 (1.00, 3.45)	

*OR: Odds ratio (grupo de referencia: No incidente).

**Definiciones de estándares de evaluación antropométrica según OMS 2007, para edad entre 5 a 19 años, Talla/Edad (z score), Talla alta: > 2, Talla adecuada: ≥ -1 a ≤ 2, Riesgo de talla baja: ≥ -2 a < -1, Talla baja: < - 2. IMC/Edad (z score): Obesidad: > 2, Sobrepeso: > 1 a ≤ 2, Adecuado: ≥ -1 a ≤ 1, Riesgo: ≥ -2 a < -1, Delgadez: ≥ -3 a < -2, Delgadez Severa: <-3

[†] Excluyendo 3 pacientes con talla para la edad con valores extremos (Z inferior a -6 o mayor a +6).

[‡] Excluyendo 2 pacientes con edema y 4 pacientes con IMC para la edad con valores extremos (Z inferior a -5 o mayor a +5).

7.8 ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA LÍNEA DE BASE CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES

Se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística que incluyó potenciales variables de confusión que pudieran atenuar la asociación encontrada entre el estado nutricional y el desarrollo de las manifestaciones de ya definidas de Dengue severo. (Ver cuadro 8)

Se analizaron tres modelos, el modelo 1 con datos crudos sin ajuste por potenciales factores de confusión; el modelo 2 ajustado por edad, sexo y días de enfermedad; el modelo 3 ajustado por edad, sexo, días de enfermedad y signos de alarma.

Los índices antropométricos talla/edad e IMC/edad se expresaron en valores de una unidad Z score.

Talla/edad: por cada 1 unidad z score de más en talla/edad, en los sujetos con Dengue confirmados/probables, hay una reducción del 23 %, 23%, 22% de probabilidad de complicarse, en los modelos 1, 2 y 3 respectivamente, siendo éstas asociación estadísticamente significativa para los tres modelos.

IMC/edad: por cada 1 unidad z score de más en IMC/edad en los sujetos del grupo con Dengue confirmado/probable, hay una reducción del 24%, 25%, 27% de probabilidad de complicarse, en los modelos 1, 2 y 3 respectivamente, siendo éstas tres asociaciones estadísticamente significativas para los tres modelos.

No se halló evidencia de interacción entre los niveles de talla para la edad y del índice de masa corporal para la edad en ninguno de los modelos multivariados ($p>0.05$).

Cuadro 8. Asociación del estado nutricional en la línea de base con el desarrollo de complicaciones.

Predictor	Modelo		
	Modelo 1* OR (IC95%)	Modelo 2** (†) OR (IC95%)	Modelo 3*** (‡) OR (IC95%)
Edad	-	1.01 (0.95, 1.09)	1.01 (0.95, 1.09)
Masculino	-	1.12 (0.66, 1.91)	1.12 (0.66, 1.91)
Días de enfermedad	-	1.03 (0.75, 1.41)	1.03 (0.75, 1.41)
Dolor abdominal	-	-	1.05 (0.56, 1.97)
Vómito persistente	-	-	0.58 (0.23, 1.48)
Acumulación clínica de líquidos	-	-	8.08 (1.06, 62.0)
Hemorragia menor	-	-	1.89 (1.07, 3.35)
Somnolencia, irritabilidad	-	-	1.04 (0.39, 2.75)
Hepatomegalia >2cm	-	-	0.56 (0.14, 2.19)
Talla para la edad (por 1 z)	0.77 (0.62, 0.96)	0.77 (0.61, 0.98)	0.78 (0.61, 0.99)
IMC para la edad (por 1 z)	0.76 (0.63, 0.93)	0.75 (0.61, 0.92)	0.73 (0.59, 0.90)

*Modelo 1: crudo. **Modelo 2: Ajustado por edad, sexo y días de enfermedad. ***Modelo 3: Ajustado edad, sexo, días de enfermedad y signos de alarma en la línea de base (†) P=0.377 para la interacción Talla/edad-IMC/edad. (‡) P=0.428 para la interacción Talla/edad-IMC/edad.

7.9 ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL POR CATEGORÍAS EN LA LÍNEA DE BASE CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES.

Usando los mismos modelos del análisis multivariado, se evaluó el estado nutricional por categorías para los indicadores talla/edad e IMC/edad, y el comportamiento de su asociación con el desarrollo del desenlace de severidad. (Ver cuadro 9)

Indicador Talla/edad: se evaluaron dos categorías (talla alta/adecuada y riesgo de talla baja/talla baja).

Tomando la categoría de talla alta/adecuada como referente, se encontró que los sujetos con riesgo de talla baja y talla baja tienen 2.8 veces más probabilidad de desarrollar complicaciones y esta asociación es estadísticamente significativa (OR=2.88, IC95%:1.41, 5.88).

Indicador IMC/edad: se evaluaron tres categorías (sobrepeso/obesidad, adecuada, riesgo de delgadez/delgadez/delgadez severa).

Tomando la categoría adecuada como referente, se encontró que los sujetos con sobrepeso u obesidad tienen 48% menor probabilidad de complicaciones comparadas con niños en nivel adecuado de adiposidad, sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa (OR=0.52, IC95%: 0.24, 1.13). Por otra parte, en sujetos a riesgo de delgadez, delgadez o delgadez severa, la probabilidad de complicaciones es aproximadamente el doble y estadísticamente significativa (OR=1.99, IC95%: 1.05, 3.78).

Posteriormente al adicionar al ajuste los signos de alarma (modelo 3), aunque la relación dosis-respuesta persiste, las asociaciones específicas para cada una de las categorías con respecto al referente dejan de ser estadísticamente significativas.

No se halló evidencia de interacción entre los niveles de talla para la edad y del índice de masa corporal para la edad en ninguno de los modelos multivariados ($p > 0.05$).

Cuadro 9 Asociación del estado nutricional (categorías) en la línea de base con el desarrollo de complicaciones.

Predictor	Modelo		
	Modelo 1 OR (IC95%)	Modelo 2 ^{**} (†) OR (IC95%)	Modelo 3 ^{***} (‡) OR (IC95%)
Talla para la edad			
Adecuada/alta	1.00	1.00	1.00
Riesgo/baja	2.75 (1.41, 5.35)	2.88 (1.41, 5.88)	2.47 (0.98, 6.25)
IMC para la edad			
Sobrepeso/obesidad	0.53 (0.25, 1.11)	0.52 (0.24, 1.13)	0.49 (0.20, 1.21)
Adecuado	1.00	1.00	1.00
Riesgo/delgadez /delgadez severa	1.86 (0.99, 3.45)	1.99 (1.05, 3.78)	1.91 (0.95, 3.87)

* Modelo 1: crudo. ** Modelo 2: Ajustado por edad, sexo y días de enfermedad. *** Modelo 3: Ajustado edad, sexo, días de enfermedad y signos de alarma en la línea de base (†) P=0.961 para la interacción Talla/edad-IMC/edad. (‡) P=0.926 para la interacción Talla/edad-IMC/edad.

8. DISCUSION

La motivación para el desarrollo de éste estudio surgió en concordancia con el gran esfuerzo internacional para disminuir la morbilidad y la mortalidad por Dengue, integrando para este fin los avances tecnológicos y la investigación clínica para el desarrollo de estrategias que nos permitan mejorar la prevención, intervención y control de esta enfermedad.

Desde la perspectiva clínica, se ha creado un marcado interés mundial por identificar tempranamente, mediante marcadores clínicos o bioquímicos, a quienes padeciendo Dengue y estando libre de complicaciones, tienen un mayor riesgo de sufrirlas y así ofrecerles un soporte médico oportuno y un seguimiento clínico estricto que permita disminuir a mínimo la letalidad por esta causa.

En Colombia el Dengue es una entidad de gran impacto e importancia en salud pública, dada la tendencia creciente en el número de casos, morbilidad y mortalidad asociados, siendo la población pediátrica la de mayor susceptibilidad y riesgo de complicaciones. Es así como surgió nuestro gran interés por determinar si el estado nutricional, componente de gran impacto en la salud de los niños y adolescentes, es un factor asociado a la severidad de las manifestaciones clínicas del Dengue.

La presente investigación se fundamentó en un diseño de estudio de cohorte prospectiva, anidado a la cohorte Multicéntrica Colombiana “AEDES”, con código Colciencias, 1102-459-21561, la cual incluyó pacientes con 5 o más años, con síndrome febril agudo de más de 48 horas y menos de 96 horas de evolución, sin foco aparente después del examen físico, con cumplimiento de criterios para caso sospechoso de Dengue, según la definición operativa de la OMS, año 1997. Se accedió a los sujetos con diagnóstico de Dengue Confirmado/probable, con edad ≥ 5 años y ≤ 19 años, con datos de peso y talla y sin manifestaciones clínicas de severidad en línea de base. La variable de exposición principal, estado nutricional, se evaluó desde la perspectiva de indicadores antropométricos (talla/edad e índice de masa corporal para la edad), según estándares de crecimiento de la OMS, 2007.

El desenlace de severidad por Dengue, se determinó por el desarrollo de choque y/o hemorragia mayor durante el seguimiento clínico de los sujetos, La falla de órganos, no fue incluida como desenlace, ya que para determinar este compromiso y según consideración de la organización Panamericana de la Salud,

se requiere definiciones más precisas, las cuales están en proceso de construcción, su frecuencia es menor en comparación con hemorragia mayor y choque y finalmente mortalidad en la población pediátrica es mayormente a este último.(26)

Previo al inicio del estudio, se determinó con que evidencia científica se contaba al respecto, por lo tanto se realizó una revisión sistemática de la literatura, encontrando 12 estudios que evaluaban este aspecto desde el punto de vista antropométrico. Encontramos resultados contradictorios; tres estudios encontraron que el mayor peso en los sujetos evaluados se relacionaba más con severidad en la infección por Dengue (Thisyakorn et al, 1993; Chuansumrit et al, 2000 y Pichainaron et al, 2006), a diferencia de (Kalayanarooj et al, 2005) quien encontró que el choque en la infección por Dengue fue presentado más frecuentemente por niños malnutridos; por otra parte, otros estudios no encontraron diferencias y otros fueron no concluyentes. La mayoría de estos estudios fueron realizados en Asia y solo dos en América (Arguelles et al, 1987, Cuba y Marón et al, 2010, El salvador); La metodología utilizada fue muy heterogénea, con diferentes características en la población estudiada, criterios diagnóstico para infección por Dengue no uniformes, uso de diferentes indicadores antropométricos y de estándares de crecimiento locales.

Los anteriores hallazgos nos demostraron como aún el aspecto nutricional no había sido claramente establecido para ser o no un factor predictor de severidad en la infección por Dengue, dándonos razones claras para llevar a cabo la presente investigación y resolver este interrogante.

Las virtudes del presente estudio es que cuenta con el mayor número de muestra estudiada en América, la población de la cual se obtuvo la muestra fueron sujetos captados de manera multicéntrica en Colombia, utilizó los últimos estándares de crecimiento (OMS 2007) y la Clasificación de Dengue vigente (OMS 2009), presenta rigor metodológico y su naturaleza prospectiva le da la validez para determinar la evidencia de causa y efecto posible, hay calidad en la definición de caso, así mismo el desenlace es obtenido con certeza ya que no lo tenían quienes ingresaron al estudio.

Nuestros resultados confirman una asociación entre el estado nutricional de los niños y adolescentes entre 5 y 19 años con infección aguda por Dengue Confirmado/probable y el desarrollo de manifestaciones clínicas de severidad, dónde a menor índice de masa corporal y talla para la edad, aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones.

Estos resultados apuntan en la dirección contraria de nuestra hipótesis inicial de que la obesidad/sobrepeso se encontraba asociada a mayor riesgo de severidad. Consideramos ésta hipótesis, fundamentados en estudios y observaciones previas donde se encontró que el Dengue Hemorrágico y síndrome de choque por Dengue era raramente observada en niños malnutridos (59)(8)(9) y contrariamente mayormente observada en sujetos con mejor estado nutricional y/o sobrepeso/obesidad (9)(11)(12); esto fundamentado en la integridad y la fuerza de la respuesta inmune del huésped ante la infección, la cual puede estar incrementada en el paciente con obesidad, en los cuales se ha hallado evidencia científica de un estado protrombótico y pro inflamatorio basal, creando así un proceso inflamatorio sistémico que conlleva a las manifestaciones de severidad.

No obstante nuestros hallazgos muestran como a menor índice de masa corporal y talla para la edad, aumenta la probabilidad de desarrollar manifestaciones de severidad en la evolución clínica de infección aguda por Dengue, lo cual es similar a lo encontrado en el 2005 en Tailandia (Kalayanarooj et al, 2005), quien observó en una muestra de 4532 pacientes con diagnóstico confirmado de Dengue, que los pacientes desnutridos tuvieron mayor riesgo de desarrollar síndrome de choque por Dengue. Nuestros hallazgos pueden ser explicados desde dos perspectivas de la siguiente manera. Desde la perspectiva del huésped, teniendo presente que éste ante una infección puede influir en el curso natural de la enfermedad, donde el rol inmunológico juega un papel fundamental y sin una adecuada nutrición este sistema es privado de componentes necesarios para mantener y generar una respuesta inmune efectiva, adicionalmente la composición bioquímica del paciente desnutrido es diferente al paciente con buen estado nutricional(7). Desde la perspectiva del ambiente, la condición de estos sujetos se desarrolla en un ambiente hostil, con carencias en su estado socioeconómico, calidad de la dieta, acceso a servicios públicos y de salud, escolaridad de los padres, el ingreso económico. Es así como la interacción entre los mecanismos ambientales y bioquímicos son las vías causales que podrían explicar estos hallazgos donde este tipo de pacientes tienen mayor probabilidad de complicarse.

Selección de la muestra del estudio

En el presente estudio se partió de una población inicial de 3209 sujetos correspondientes al estudio multicéntrico “AEDES”, tras aplicar los criterios de inclusión se llegó a una muestra de 330 sujetos (10% de la población inicial), con Dengue confirmado/probable, captados ambulatoriamente, con edad ≥ 5 a ≤ 19 años, con registro de peso y talla y sin manifestaciones de severidad para Dengue en la evaluación basal; de estos el 22.7% presentaron el desenlace de severidad definido para el presente estudio (choque y/o hemorragia mayor), lo cual excede el porcentaje esperado para manifestaciones de severidad en el comportamiento de la evolución natural de la infección aguda por Dengue, según la Organización Mundial de la salud; sin embargo esto puede ser explicado por el grupo de edad estudiado, donde las manifestaciones de severidad son mayores y adicionalmente porque el mayor número de sujetos aportado al estudio ocurrió en el mayor periodo epidémico registrado en Colombia, año 2010, donde el porcentaje de dengue severo se elevó al 6% y el 44% de los pacientes afectados eran sujetos menores de 14 años (SIVIGILA, boletín 41, año 2010). Al discriminar el desenlace de severidad, se presentó con mayor frecuencia sólo choque (19.1%), seguido por sólo hemorragia mayor (2.7%) y finalmente los dos(0.9%), lo cual es concordante con los hallazgos en Colombia(23).

Características Sociodemográficas

El promedio de edad encontrado en ambos grupos fue alrededor de los 12 años, y no se encontró asociación de la edad con el desenlace de severidad.

Fueron mayores los sujetos masculinos que femeninos, con una distribución similar en ambos grupos, adicionalmente no se encontró asociación del sexo con el desenlace, hallazgos similares a los encontrados por (Nguyen et al, 2005, Vietnam; Carlos et al, 2005, Philippines; Malagive et al, Malagive et al, 2006, Sri Lanka; Marón et al, 2010, El Salvador), un estudio realizado en Delhi, en la epidemia de 1996 (Kabra et al, 1999, India), encontró que las niñas tuvieron manifestaciones más severas.

En cuanto a raza, la distribución fue similar en ambos grupos, siendo la raza mestiza la más frecuente seguida de la raza blanca, sin embargo fue mayor el porcentaje de raza blanca en el grupo incidente, con una diferencia grande entre el número de mestizos y blancos en este grupo. Al realizar este análisis encontramos que los sujetos con raza mestiza tuvieron aproximadamente un 50% menos probabilidad de desarrollar el desenlace sin embargo esta diferencia no fue significativa, pero con una señal del OR bastante fuerte y una gran tendencia del

intervalo de confianza a la izquierda (OR= 0.51, IC95%: 0.26,1.02), p:0.212, al excluir del análisis 1 sujeto de la raza negra y otro de la raza asiática, la p disminuyó a 0.055 sin embargo continuó siendo no significativa; datos previos han registrado como los pacientes de raza caucásica tienen mayor riesgo de presentar complicaciones de severidad (Sierra et al, 2007); debemos tener presente que el dato de la raza es tomado por auto referencia y esto va más ligado a quien se identifican más las personas, lo cual dificulta encontrar una verdadera asociación entre la raza y el desenlace en el presente estudio.

Debido a la naturaleza multicéntrica de este estudio, el nivel de seguridad social más frecuente fue el nivel contributivo, seguido por el subsidiado y vinculado respectivamente, con una distribución similar en ambos grupos, no se encontró asociación de esta variable con el desenlace de interés.

Características clínicas

El grupo sanguíneo O, fue el más frecuente en ambos grupos, seguido por el A y B. A pesar de que se observó mayor porcentaje de sujetos grupo B en el grupo incidente, no se encontró asociación estadística de esta variable con el desenlace. Estudios previos encontraron evidencia que el grupo sanguíneo AB se encuentra asociado a desenlaces de severidad (Kalayanarooj et al, 2007), en nuestro estudio ningún sujeto que desarrolló el desenlace presentó este grupo sanguíneo y solo hubo uno en el grupo que no presentó complicaciones, por otra parte y contrariamente (Malavige et al, 2006, Sri Lanka) encontró asociación para el grupo sanguíneo O.

El antecedente patológico más frecuente fue rinitis, seguido de asma con mayor porcentaje de presentación en el grupo no incidente, enfermedad ácido péptica solo se presentó en 2 sujetos que no presentaron complicaciones, no hubo presentación de hipertensión, diabetes en ninguno de los grupos; estos hallazgos son concordantes con las tasas de prevalencias de este tipo de enfermedades en la población pediátrica, siendo por lo tanto Rinitis y Asma las más frecuentemente observadas en este grupo etario. Finalmente no se encontró asociación con significancia estadística entre ningún antecedente patológico y el desenlace de severidad.

En cuanto a los signos de alarma, el grupo que desarrolló manifestaciones de severidad (choque y/ o hemorragia mayor), presentó mayor el porcentaje de somnolencia, hepatomegalia, acumulación clínica de líquidos y hemorragia menor, siendo significativa la asociación de estos dos últimos signos de alarma con el desenlace de dengue severo; esto es concordante con datos ya reportados

previamente por (Tantracheewathom et al, 2007, Tailandia), quien los identificó como factores predictores de complicaciones de severidad, igualmente consistente con lo reportado por la Organización mundial de la salud.

Análisis Nutricional

Para el análisis del estado nutricional y su relación con las manifestaciones de severidad de nuestra muestra estudio (330 sujetos) se usaron los datos antropométricos talla para la edad e índice de masa corporal para la edad, indicadores útiles para el rango de edad evaluado (≥ 5 años ≤ 19 años)(58). Inicialmente se analizaron los índices antropométricos en valores z score, luego se realizaron categorías nutricionales según puntos de cortes estandarizados por la Organización mundial de la Salud, y finalmente se hizo ajuste para potenciales factores de confusión en un análisis multivariado para ambos tipos de análisis nutricional.

Análisis nutricional usando índices antropométricos en valores z score:

El indicador de peso para la edad (Peso/edad) no fue evaluado en todos los sujetos ya que por criterios de la organización mundial de la salud, año 2007, sólo es útil en los niños de 5 a 10 años; sin embargo en los menores analizados (n=88) no se encontró asociación para este indicador con el desarrollo de severidad, contrario a Kalayanarooj, et al, 2005), descrita anteriormente, quien utilizó en su estudio sólo este indicador antropométrico.

Para el indicador antropométrico talla para la edad (talla/edad), los pacientes que desarrollaron manifestaciones de severidad presentaron menor promedio de unidades z score que los no incidentes, siendo una diferencia significativa, similar a lo encontrado por (Marón et al, 2010), en pacientes con Dengue Hemorrágico vs Dengue Fiebre, sin embargo en dicho estudio no se encontró significancia, quizá por número escaso en sus observaciones (talla baja: n= 7 DHF, n=6 DF, n=1). Dos estudios previos (Thisyakorn et al, 1993, Tailandia y Nyugen et al, 2005, Vietnam) encontraron que el grupo de pacientes con DHF tuvieron tallas más normales que los controles sanos, sin embargo al comparar este parámetro entre grados de severidad de Dengue, no hubo diferencias.

Para el indicador antropométrico índice de masa corporal para la edad (IMC/edad), los pacientes con menores valores en unidades z score, fueron los que tuvieron más probabilidad de desarrollar el desenlace, con rangos de significancia estadística; Correlacionando con estudios previos solo dos evaluaron este

indicador (Malavige et al, 2006, Sri Lanka; Marón et al, 2010, El Salvador), sin embargo no encontraron diferencias entre los pacientes con DF y DHF.

Análisis nutricional por categorías

Para el indicador talla para la edad, se evaluaron cuatro categorías (talla alta, talla adecuada, riesgo de talla baja y talla baja), la mayoría de los sujetos con Dengue y Dengue severo, tuvieron talla adecuada, sin embargo el grupo con manifestaciones de severidad presentó una tendencia levemente inferior en esta categoría y en segundo y tercer lugar de frecuencia se ubicó riesgo de talla baja y talla baja respectivamente; los sujetos con riesgo de talla baja comparados con los de talla normal tuvieron 2.43 más probabilidad de desarrollar complicaciones de severidad, esto es concordante con lo encontrado por (Marón, et al, 2010, El Salvador), en la categoría de baja talla esta probabilidad de empeorar se elevó a 3 veces sin embargo en este caso la diferencia no fue significativa, probablemente por el escaso número de observaciones (n=6 en el grupo no incidente y n=5 en el grupo incidente), mostrando una posible relación del estado de desnutrición con afección de la talla y el desarrollo de complicaciones.

Para el indicador índice de masa corporal para la edad (IMC/edad), se evaluaron tres categorías, (sobrepeso/obesidad, adecuado, riesgo de delgadez/delgadez/delgadez severa). La mayoría de los sujetos con Dengue y Dengue severo tuvieron índice de masa corporal adecuado, los pacientes que desarrollaron manifestaciones de severidad presentaron en segundo lugar de frecuencia la categoría de riesgo de delgadez/delgadez y delgadez severa con un 1.86 veces más probabilidad de complicarse comparado con los de categoría normal, esta diferencia no fue significativa sin embargo queda expuesta una posible relación entre el estado de desnutrición y severidad del Dengue. La frecuencia de obesidad en la muestra total analizada fue del 23% y 25.7% en el grupo no incidente, similar a lo planteado en la metodología de este estudio.

La talla baja en países en vía de desarrollo como Colombia, es la consecuencia de falta de acceso al desarrollo estructural, en pocas palabras es una consecuencia natural de la pobreza. La desnutrición aguda es decir la deficiencia de peso en niños desnutridos crónicos es la expresión de los “pobres de los pobres”. Esa parece ser la vía encontrada en este análisis, lo que hace útil medir otras variables determinantes de esta condición particular del estado de desnutrición, como el estado socioeconómico, la calidad de la dieta, el acceso a servicios públicos y de salud, la escolaridad de los padres, el ingreso económico, etc.

Análisis multivariado con indicadores antropométricos en valores Z score

Con el objetivo evitar sesgo de confusión, se ajustaron las asociaciones del estado nutricional con el desenlace de severidad, tanto para talla para la edad e índice de masa corporal para la edad en valores Z score. Las potenciales variables de confusión que se determinaron para este estudio y que se pudieron analizar fueron edad, sexo, días de enfermedad, y signos de alarma.

Se compararon tres modelos, el modelo 1 sin ajuste por factores de confusión, el modelo 2 ajustando por edad, sexo, y días de enfermedad y el modelo 3 ajustado por las mismas variables anteriores más los signos de alarma.

Encontramos que en los sujetos con Dengue confirmado/probable por cada unidad Z score de más en los índices de talla para la edad (talla/edad), hubo una reducción en la probabilidad de desarrollar manifestaciones de severidad del 23% para el modelo 1 y 2 y 22% para el modelo 3. Así mismo para el índice de masa corporal para la edad, la reducción fue del 24% para el modelo 1, 25% para el modelo 2 y 27% para el modelo 3, siendo estadísticamente significativa para los 3 modelos.

Estos hallazgos son concordantes con lo encontrado a través del estudio, donde a menor índice de masa corporal y talla para la edad, aumenta la probabilidad de desarrollar manifestaciones de severidad en la evolución clínica de infección aguda por Dengue.

Analizamos si el comportamientos de los dos indicadores se modificaba al relacionarlos entre sí, sin embargo no se halló evidencia de interacción entre los valores z scores de talla para la edad y del índice de masa corporal en ninguno de los modelos, siendo asociados de manera independiente con el desenlace.

Análisis multivariado con indicadores antropométricos en categorías

Usando el mismo sistema de análisis estadístico anterior, evaluamos el comportamiento de las categorías nutricionales y su asociación con el desenlace de severidad.

Encontramos que los sujetos con riesgo de talla baja y talla baja tuvieron 2.8 veces más probabilidad de desarrollar complicaciones de severidad que los de talla adecuada, siguiendo esta misma tendencia los sujetos con riesgo de delgadez/delgadez/delgadez severa, la probabilidad de complicarse fue aproximadamente el doble.

Posteriormente al adicionar al ajuste los signos de alarma (modelo 3), las asociaciones específicas para cada una de las categorías con respecto al referente dejaron de ser estadísticamente significativas, aunque la relación estado de desnutrición y severidad persistió.

Consideramos que esta pérdida de significancia al compararla con los indicadores antropométricos en valores Z score sin categorizar, donde la asociación sí persiste a pesar de los diferentes modelos de ajuste por factores de confusión, es debida a pérdida de información al convertir las variables continuas (valores Z score) en variables categóricas; lo importante es que aunque la significancia se pierde la relación del estado de desnutrición y severidad persistió. Otra posible explicación para esta pérdida de asociación es que el estado de desnutrición crónico (talla/edad) sea un confusor y que los verdaderos determinantes estén ocultos en la medición, como por ejemplo, el estado socioeconómico, calidad de la dieta, el acceso a servicios públicos y de salud, la escolaridad de los padres, el ingreso económico, etc.

Al analizar los pacientes obesos, tomando la categoría adecuada como referente, encontramos que los sujetos con sobrepeso u obesidad tuvieron 48% menor probabilidad de complicaciones comparadas con niños en nivel adecuado de adiposidad, sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa (OR=0.52, IC95%: 0.24, 1.13).Valdría la pena explorar este aspecto profundizando en el análisis si la vía de la obesidad es la de los países con afluencia de capital o la nuestra caracterizada por la obesidad en la pobreza(60).

Limitaciones de investigación del presente estudio

Utilizamos pacientes con signos de alarma en línea de base, valdría la pena hacer un análisis de sensibilidad excluyéndolos, para que el análisis fuera puramente de casos incidentes.

Otro punto a tener en cuenta es que el estado nutricional observado es una fotografía transversal, no conocemos del todo la historia nutricional previa (tendencia) de estos pacientes, esto cambia la composición bioquímica corporal, por lo tanto sería útil explorar el cambio del estado nutricional en el tiempo y su relación con el riesgo de desarrollar complicaciones clínicas por Dengue.

No contar con datos del estrato socioeconómico y otras variables que apunten a conocer el grado de desarrollo estructural que este impactando estos sujetos, ya

que esto puede influenciar el comportamiento de los índices antropométricos en una población y mayormente en la población pediátrica.

Propuestas para futuras investigaciones

En futuras investigaciones sería útil hacer un análisis de sensibilidad excluyendo signos de alarma de la línea de base, explorar el cambio del estado nutricional en el tiempo y su relación con el riesgo de desarrollar complicaciones clínicas por Dengue, así mismo condicionar los modelos multivariados como un intento de reflejar el comportamiento real de las variables antropométricas en los sujetos y finalmente analizar otras variables que nos permitan conocer el grado de desarrollo estructural que esté impactando en la población estudiada.

9. CONCLUSIONES

- ❖ Nuestros resultados confirman una asociación estadísticamente significativa entre el estado nutricional de los niños y adolescentes entre 5 y 19 años con infección aguda por Dengue Confirmado/probable y el desarrollo de manifestaciones clínicas de severidad, donde a menor índice de masa corporal y talla para la edad, aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones.
- ❖ El sobrepeso/obesidad en los niños y adolescentes con Dengue no se encontró asociado al desarrollo de complicaciones de severidad.
- ❖ En cuanto a los signos de alarma, el grupo que desarrolló manifestaciones de severidad (choque y/ o hemorragia mayor), presentó mayor el porcentaje de somnolencia y/o irritabilidad, hepatomegalia, acumulación clínica de líquidos y hemorragia menor, siendo significativa la asociación de estos dos últimos signos de alarma con el desenlace de dengue severo; lo cual es concordante con la literatura mundial.
- ❖ No se encontró asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de Dengue severo con las características demográficas de edad, sexo, seguridad social y raza, sin embargo ésta última sí mostró una fuerte tendencia de la raza mestiza como un factor protector con respecto a la blanca, replicando la evidencia acumulada.
- ❖ En las variables clínicas, el grupo sanguíneo y antecedentes patológicos no tuvieron asociación estadísticamente significativa con el desenlace de severidad.
- ❖ A la luz de la actualidad, dadas las limitaciones en la prevención, intervención y control del Dengue, la variabilidad en su presentación clínica, el manejo médico inespecífico, la ausencia de un tratamiento antiviral y aún de una vacuna; estos resultados tienen una gran importancia en el escenario clínico ya que permite al personal de salud reconocer de manera temprana a los niños y adolescentes con infección aguda por dengue que están a riesgo de desarrollar complicaciones teniendo presente su estado nutricional; así mismo desde una perspectiva de salud pública el

control y manejo de la malnutrición en la población pediátrica en países endémicos como Colombia podría reducir la severidad en la infección por esta enfermedad.

- ❖ Identificamos como limitantes de éste estudio, el análisis de paciente con Dengue y signos de alarma en línea basal, la observación del estado nutricional en un punto específico del tiempo sin conocer la historia nutricional previa y la ausencia de datos como el estado socioeconómico, la calidad de la dieta, el acceso a servicios públicos y de salud, la escolaridad de los padres, el ingreso económico, que nos permiten conocer el grado de desarrollo estructural que esté impactando en la población estudiada y el comportamiento de sus índices antropométricos.
- ❖ Somos conscientes de que estas conclusiones se hacen en el marco de unas limitaciones y que se requieren estudios adicionales que confirmen estos hallazgos, superando las debilidades del presente estudio.

10. DIVULGACIÓN

Dada el impacto de estos resultados en la morbilidad y mortalidad del Dengue en la población pediátrica en Colombia y países endémicos para esta enfermedad, se hace necesario difundirlos a la comunidad académica de la Universidad Industrial de Santander, a través de su Departamento de Pediatría, y a la comunidad científica en general, a través de la publicación de un artículo en una revista indexada, previa solicitud de publicación.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. DENGUE Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Nueva edic. 2009.
2. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Dengue and Dengue Severe [Internet]. Fact sheet N° 117. [cited 2014 Apr 14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
3. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Global strategy for Dengue Prevention and Control 2012-2020. 2012.
4. COLOMBIA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue. 2010.
5. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Dengue haemorrhagic fever Diagnosis, treatment, prevention and control. Second Edi. 1997.
6. Pawitan J a. Dengue virus infection: predictors for severe dengue. Acta Med Indones. 2011 Apr;43(2):129–35.
7. Raqib R, Cravioto A. Nutrition, immunology, and genetics: future perspectives. Nutr Rev [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Mar 31];67 Suppl 2:S227–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906227>
8. Marón GM, Clará a W, Diddle JW, Pleités EB, Miller L, Macdonald G, et al. Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in El Salvador. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Apr 13];82(2):324–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2813176&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Pichainarong N, Mongkalangoon N, Kalayanarooj S, Chaveepojnkamjorn W. Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years. Southeast Asian J Trop Med Public Health [Internet]. 2006 Mar;37(2):283–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124987>
10. Tantracheewathorn T. Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. J Med Assoc Thai. 2007;90(2):272–7.

11. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1993 Feb;16(2):295–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8443312>
12. Chuansumrit A, Phimolthares V, Tardtong P, Tapaneya-olarn C. Transfusion Requirements in patients with Dengue Hemorrhagic Fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Heal*. 2000;31(1):10–4.
13. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S, et al. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Apr 13];95(3):1060–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061420>
14. Ho LJ, Wang JJ, Shaio MF, Kao CL, Chang DM, Han SW, et al. Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. *J Immunol*. 2001 Feb 1;166(3):1499–506.
15. Arguelles JM. Evaluación nutricional de niños y adolescentes con diagnóstico de Dengue. *Bol Sanit Panam*. 1987;103(3).
16. Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, Madhulika, Singhal T, Tripathi P, et al. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93(3):294–8.
17. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei H-Y, Lin Y-S, Le BL, Huang K-J, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(4):370–4.
18. Carlos CC, Oishi K, Cinco MTDD, Mapua C a, Inoue S, Cruz DJM, et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. 2005 Aug;73(2):435–40.
19. Malavige GN, Ranatunga PK, Velathanthiri VGNS, Fernando S, Karunatilaka DH, Aaskov J, et al. Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients. *Arch Dis Child*. 2006 May;91(5):396–400.
20. Bongsebandhu-phubhakdi C, Hemungkorn M, Thisyakorn C. Risk factors influencing severity in pediatric dengue infection. *Asian Biomed*. 2008;2(5):409–13.

21. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Is Dengue Severity Related to Nutritional Status? *Southeast Asian J Trop Med Public Heal*. 2005;36(2):378–84.
22. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckennooghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Jan;82(1):128–35.
23. COLOMBIA. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Boletín 41 de Vigilancia Epidemiológica por Dengue en Colombia, año 2010.
24. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Descripción de la situación epidemiológica actual del Dengue en las Américas [Internet]. 2014. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&lang=es
25. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Number or Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: figures for 2014; epidemiological Week 12 (Uptodate Apr 08, 2014) [Internet]. [cited 2014 Apr 15]. Available from: http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24845&Itemid=
26. COLOMBIA. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Boletín Epidemiológico semana 14. 2014 p. 1–43.
27. Mousson, L. Dauga C. Phylogeography of *Aedes* (*Stegomyia*) *Aegypti* (L.) and *Aedes* (*Stegomyia*) *Albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) based on mitochondrial DNA variations. *Genet Res*. 2015;(86):1–11.
28. Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Jan;4(5):e646.
29. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(January):33–42.
30. Henchal E a, Putnak JR. The Dengue Viruses. *Clin Microbiol Rev*. 1990 Oct;3(4):376–96.
31. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis*. 2004 Apr 15;189(8):1411–8.

32. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul 15;87(2):198–210.
33. Wills B a, Oragui EE, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Farrar JJ, et al. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis.* 2004 Aug 15;190(4):810–8.
34. Avirutnan P, Zhang L, Punyadee N, Manuyakorn A, Puttikhunt C, Kasinrerak W, et al. Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interactions with heparan sulfate and chondroitin sulfate E. *PLoS Pathog.* 2007 Nov;3(11):e183.
35. Cameron P S. Dengue Current Concepts. *N Engl J Med.* 2012;(366):1423–32.
36. Endy TP. Epidemiology of Inapparent and Symptomatic Acute Dengue Virus Infection: A Prospective Study of Primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol.* 2002 Jul 1;156(1):40–51.
37. Méndez Á, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *biomedica.* 2006;49(26):61–70.
38. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health.* 2006 Aug;11(8):1238–55.
39. Martínez Torres E. Dengue. *Estud Avançados.* 2008;22(64):33–52.
40. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha R V, Salgado D, Martínez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 2011 Jan;11:106.
41. Hadinegoro SRS. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health.* 2012 May;32 Suppl 1:33–8.
42. Thomas L. Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusion in adult dengue patients. *Transfusion.* 2009;49:1400–11.
43. Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS. Lack of efficacy of prophylactic platelet transfusion for severe thrombocytopenia in adults with acute uncomplicated dengue infection. *Clin Infect Dis.* 2009 May 1;48(9):1262–5.

44. Bernardo L, Izquierdo A, Prado I, Rosario D, Alvarez M, Santana E, et al. Primary and secondary infections of *Macaca fascicularis* monkeys with Asian and American genotypes of dengue virus 2. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Mar;15(3):439–46.
45. Ocazonez RE. Serotipo, Patrón de Infección y Dengue Hemorrágico en Área Endémica Colombiana. *Rev Salud Pública*. 2007;9(2):262–74.
46. Libraty DH, Young PR, Pickering D, Endy TP, Kalayanarooj S, Green S, et al. 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 Oct 15;186(8):1165–8.
47. Pham T. Predictive factors of dengue shock syndrome at the children Hospital No. 1, Ho-chi-Minh City, Vietnam. *Bull Soc Pathol Exot*. 2007;100(1):43–7.
48. Sierra B, Kourí G, Guzmán M. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol*. 2007;152(3):533–42.
49. Kalayanarooj S, Gibbons R V, Vaughn D, Green S, Nisalak A, Jarman RG, et al. Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. *J Infect Dis* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2014 Apr 13];195(7):1014–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17330792>
50. Nguyen T, Chau B, Than N, Quyen H, Thuy TT, Tuan NM. Dengue in Vietnamese Infants — Results of Infection- Enhancement Assays Correlate with Age-Related Disease Epidemiology , and Cellular Immune Responses Correlate with Disease Severity. *J Infect Dis*. 2008;198(4):516–24.
51. Lin C-F, Chiu S-C, Hsiao Y-L, Wan S-W, Lei H-Y, Shiau A-L, et al. Expression of cytokine, chemokine, and adhesion molecules during endothelial cell activation induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1. *J Immunol* [Internet]. 2005 Jan 1;174(1):395–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611263>
52. Lee M, Hwang K, Chen T, Lu P, Chen T. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J microbiol Immunol Infect*. 2006;39(2):121–9.

53. Villar-Centeno LA, Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA. Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2008 Mar;78(3):370–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337328>
54. Villar LA, Parra B, Martínez E, Salgado D, Romero C, Osorio L. Red AEDES: Abordando Áreas Endémicas del Dengue para el Estudio de su Severidad.
55. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. DENGUE Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2010.
56. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2–8.
57. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Informe sobre el taller para la evaluación de impacto de la nueva clasificación del Dengue en Latinoamérica y el Caribe, Habana Cuba 15-16 agosto 2013. 2013.
58. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards. Methods and Development. Geneva. 2006.
59. Halstead SB. Dengue Haemorrhagic fever a public health problem and a field for research. *Bull WHO*. 1980;58(1):1–21.
60. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, Peña M, Ballacao J. La obesidad en la pobreza. 2000 p. Publicación científica y técnica No. 576.

BIBLIOGRAFIA

- Arguelles, J. M. (1987). Evaluación nutricional de niños y adolescentes con diagnóstico de Dengue. *Bol Of Sanit Panam*, 103(3).
- Avirutnan, P., Zhang, L., Punyadee, N., Manuyakorn, A., Puttikhunt, C., Kasinrer, W., ... Diamond, M. S. (2007). Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interactions with heparan sulfate and chondroitin sulfate E. *PLoS Pathogens*, 3(11), e183. doi:10.1371/journal.ppat.0030183
- Bandyopadhyay, S., Lum, L. C. S., & Kroeger, A. (2006). Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Tropical Medicine & International Health : TM & IH*, 11(8), 1238–55. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01678.x
- Barniol, J., Gaczowski, R., Barbato, E. V., da Cunha, R. V, Salgado, D., Martínez, E., ... Jaenisch, T. (2011). Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infectious Diseases*, 11, 106. doi:10.1186/1471-2334-11-106
- Bernardo, L., Izquierdo, A., Prado, I., Rosario, D., Alvarez, M., Santana, E., ... Guzmán, M. G. (2008). Primary and secondary infections of *Macaca fascicularis* monkeys with Asian and American genotypes of dengue virus 2. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*, 15(3), 439–46. doi:10.1128/CVI.00208-07
- Bongsebandhu-phubhakdi, C., Hemungkorn, M., & Thisyakorn, C. (2008). Risk factors influencing severity in pediatric dengue infection. *Asian Biomedicine*, 2(5), 409–413.
- Cameron P, S. (2012). Dengue Current Concepts. *The New England Journal of Medicine*, (366), 1423–1432.
- Carlos, C. C., Oishi, K., Cinco, M. T. D. D., Mapua, C. a, Inoue, S., Cruz, D. J. M., ... Nagatake, T. (2005). Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines., 73(2), 435–40.
- Chuansumrit, A., Phimolthares, V., Tardtong, P., & Tapaneya-olarn, C. (2000). Transfusion Requirements in patients with Dengue Hemorrhagic Fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 31(1), 10–14.

- COLOMBIA. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. (2010). *Boletín 41 de Vigilancia Epidemiológica por Dengue en Colombia, año 2010*.
- , -----, (2014). *Boletín Epidemiológico semana 14* (Vol. 2014, pp. 1–43).
- , MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. (2010). *Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue*.
- Endy, T. P. (2002). Epidemiology of Inapparent and Symptomatic Acute Dengue Virus Infection: A Prospective Study of Primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. *American Journal of Epidemiology*, 156(1), 40–51. doi:10.1093/aje/kwf005
- Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine : A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 6(1), 2–8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
- Guzmán, M. G., & Kourí, G. (2002). Dengue : an update. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(January), 33–42.
- Hadinegoro, S. R. S. (2012). The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatrics and International Child Health*, 32 Suppl 1, 33–8. doi:10.1179/2046904712Z.00000000052
- Halstead, S. B. (1980). Dengue Haemorrhagic fever a public health problem and a field for research. *Bull WHO*, 58(1), 1–21.
- Henchal, E. a, & Putnak, J. R. (1990). The Dengue Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(4), 376–96.
- Ho, L. J., Wang, J. J., Shaio, M. F., Kao, C. L., Chang, D. M., Han, S. W., & Lai, J. H. (2001). Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 166(3), 1499–506.
- Jessie, K., Fong, M. Y., Devi, S., Lam, S. K., & Wong, K. T. (2004). Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(8), 1411–8. doi:10.1086/383043.

- Kabra, S. K., Jain, Y., Pandey, R. M., Madhulika, Singhal, T., Tripathi, P., ... Seth, V. (1999). Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(3), 294–8.
- Kalayanarooj, S., Gibbons, R. V, Vaughn, D., Green, S., Nisalak, A., Jarman, R. G., ... Perng, G.-C. (2007). Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 195(7), 1014–7. doi:10.1086/512244
- Kalayanarooj, S., & Nimmannitya, S. (2005). Is Dengue Severity Related to Nutritional Status? *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 36(2), 378–384.
- Lambrechts, L., Scott, T. W., & Gubler, D. J. (2010). Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(5), e646. doi:10.1371/journal.pntd.0000646
- Lee, M., Hwang, K., Chen, T., Lu, P., & Chen, T. (2006). Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect.*, 39(2), 121–9.
- Levick, J. R., & Michel, C. C. (2010). Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular Research*, 87(2), 198–210. doi:10.1093/cvr/cvq062
- Libraty, D. H., Young, P. R., Pickering, D., Endy, T. P., Kalayanarooj, S., Green, S., ... Rothman, A. L. (2002). High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(8), 1165–8. doi:10.1086/343813
- Lin, C.-F., Chiu, S.-C., Hsiao, Y.-L., Wan, S.-W., Lei, H.-Y., Shiau, A.-L., ... Lin, Y.-S. (2005). Expression of cytokine, chemokine, and adhesion molecules during endothelial cell activation induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 174(1), 395–403. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611263>
- Lye, D. C., Lee, V. J., Sun, Y., & Leo, Y. S. (2009). Lack of efficacy of prophylactic platelet transfusion for severe thrombocytopenia in adults with acute uncomplicated dengue infection. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(9), 1262–5. doi:10.1086/597773

- Malavige, G. N., Ranatunga, P. K., Velathanthiri, V. G. N. S., Fernando, S., Karunatilaka, D. H., Aaskov, J., & Seneviratne, S. L. (2006). Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients. *Archives of Disease in Childhood*, 91(5), 396–400. doi:10.1136/adc.2005.085191
- Marón, G. M., Clará, a W., Diddle, J. W., Pleités, E. B., Miller, L., Macdonald, G., & Adderson, E. E. (2010). Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in El Salvador. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(2), 324–9. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0365
- Martínez Torres, E. (2008). Dengue. *Estudos Avançados*, 22(64), 33–52.
- Mauras, N., Delgiorno, C., Kollman, C., Bird, K., Morgan, M., Sweeten, S., ... Damaso, L. (2010). Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(3), 1060–8. doi:10.1210/jc.2009-1887
- Méndez, Á., & González, G. (2006). Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomedica*, 49(26), 61–70.
- Mousson, L. Dauga, C. (2055). Phylogeography of *Aedes* (*Stegomyia*) *Aegypti* (L.) and *Aedes* (*Stegomyia*) *Albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) based on mitochondrial DNA variations. *Genet Res*, (86), 1–11.
- Nguyen, T., Chau, B., Than, N., Quyen, H., Thuy, T. T., & Tuan, N. M. (2008). Dengue in Vietnamese Infants — Results of Infection- Enhancement Assays Correlate with Age-Related Disease Epidemiology , and Cellular Immune Responses Correlate with Disease Severity. *J Infect Dis*, 198(4), 516–524. doi:10.1086/590117.Dengue
- Nguyen, T. H., Nguyen, T. L., Lei, H.-Y., Lin, Y.-S., Le, B. L., Huang, K.-J., ... Halstead, S. B. (2005). Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(4), 370–374.
- Ocazonez, R. E. (2007). Serotipo, Patrón de Infección y Dengue Hemorrágico en Área Endémica Colombiana. *Rev Salud Pública*, 9(2), 262–274.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. (n.d.-a). Dengue and Dengue Severe. *Fact sheet N° 117*. Retrieved April 14, 2014, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>

----- . Number or Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: figures for 2014; epidemiological Week 12 (Uptodate Apr 08, 2014). Retrieved April 15, 2014, from http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24845&Itemid=

----- . (1997). *Dengue haemorrhagic fever Diagnosis, treatment, prevention and control* (Second Edi.).

----- . (2006). *Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards. Methods and Development*. Geneva.

----- . (2009). *DENGUE Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control* (Nueva edic.).

----- . (2010). *DENGUE Guías de atención para enfermos en la región de las Américas*.

----- . (2012). *Global strategy for Dengue Prevention and Control 2012-2020*.

----- . (2014). Descripción de la situación epidemiológica actual del Dengue en las Américas. Retrieved from http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&lang=es

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. (2013). *Informe sobre el taller para la evaluación de impacto de la nueva clasificación del Dengue en Latinoamérica y el Caribe, Habana Cuba 15-16 agosto 2013*.

-----., Peña, M., & Ballacao, J. (2000). *La obesidad en la pobreza* (p. Publicación científica y técnica No. 576.).

Pawitan, J. a. (2011). Dengue virus infection: predictors for severe dengue. *Acta Medica Indonesiana*, 43(2), 129–35.

Pham, T. (2007). Predictive factors of dengue shock syndrome at the children Hospital No. 1, Ho-chi-Minh City, Vietnam. *Bull Soc Pathol Exot*, 100(1), 43–7.

- Pichainarong, N., Mongkalangoon, N., Kalayanarooj, S., & Chaveepojnkamjorn, W. (2006). Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 37(2), 283–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124987>
- Raqib, R., & Cravioto, A. (2009). Nutrition, immunology, and genetics: future perspectives. *Nutrition Reviews*, 67 Suppl 2, S227–36. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00244.x
- San Martín, J. L., Brathwaite, O., Zambrano, B., Solórzano, J. O., Bouckennooghe, A., Dayan, G. H., & Guzmán, M. G. (2010). The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(1), 128–35. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0346
- Sierra, B., Kourí, G., & Guzmán, M. (2007). Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol*, 152(3), 533–42.
- Tantracheewathorn, T. (2007). Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. *J Med Assoc Thai*, 90(2), 272–277.
- Thisyakorn, U., & Nimmannitya, S. (1993). Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 16(2), 295–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8443312>
- Thomas, L. (2009). Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusion in adult dengue patients. *Transfusión*, 49, 1400–11.
- Villar, L. A., Parra, B., Martínez, E., Salgado, D., Romero, C., & Osorio, L. (n.d.). Red AEDES: Abordando Áreas Endémicas del Dengue para el Estudio de su Severidad.
- Villar-Centeno, L. A., Díaz-Quijano, F. A., & Martínez-Vega, R. A. (2008). Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(3), 370–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337328>
- Wills, B. a, Oragui, E. E., Dung, N. M., Loan, H. T., Chau, N. V., Farrar, J. J., & Levin, M. (2004). Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*, 190(4), 810–8. doi:10.1086/422754

ANEXOS

Anexo A

Cuadro 10. Estudios que evaluaron la Asociación del estado nutricional con la severidad del Dengue en población pediátrica

LOCALIZACIÓN Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Arguelles, Cuba 1987	Evaluación nutricional de niños y adolescentes con diagnóstico de dengue	Transversal	166 pacientes vistos en CEXT de seguimiento de ptes Hospitalizados por dengue entre 1 junio y 10 de julio de 1981	no	Pacientes vistos en CEXT de seguimiento de ptes Hospitalizados por dengue entre 1 junio y 10 de julio de 1981	P/T, datos para Habana Metropolitana durante la Investigación Nacional de Crecimiento y Desarrollo, 1972-1974.
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
No	IH 10 - 48 días de inicio de sx (+ > 160 diluciones)	DH, DHF, DSS, clasificados por HC	2-15.9 años	Sobrepeso: DF 76.0% vs. DHF/DSS 67.5%, P = 0.42	No concluyente por limitaciones del estudio	<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay grupo control, 2. No se usó una escala de nutrición extrapolable, 3. No hay datos de infección 1^{ra} o 2^{ra} 4. La clasificación clínica se hizo por datos de HC 5. Métodos de toma de peso y talla no clara 6. No se estudió la obesidad 7. No hay indicadores bioquímicos ni hematológicos

LOCALIZACIÓN Y AÑO	TITULO	METODOLOGIA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Thisyakorn, Nimmannitya, Thailandia 1993	Nutritional Status of Children with Dengue Hemorrhagic Fever	Transversal	100 pacientes con dx de DHF/DSS Y 125 niños con otras infecciones que fueron admitidos al Hospital de niños de Bangkok	184 niños que consultaron el hospital en un día de celebración	pacientes con dx de DHF/DSS	Peso, talla, circunferencia del brazo , estándares locales, clasificación Gómez. P/E grados de severidad
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
No	IH, Aislamiento viral	DHF GRADO I, II, III, IV	<ol style="list-style-type: none"> 1. Casos 3 meses a 15 años 2. Pacientes con otros dx 1m-5años 3. Controles sanos (CS) 3m-5a 	Malnutridos: DHF 13% vs. Otras enfermedades infecciosas 71%, P < 0.001; DHF 13% vs. CS 33%, P < 0.001	<ol style="list-style-type: none"> 1. No diferencias entre la severidad de la malnutrición y el grado de DHF. 2. Pacientes con DHF están mejor nutridos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Controles sanos no son equivalentes por edad a los casos. 2. Los niños < 5 años tienen más problemas de DNT que otros grupos.

LOCALIZACIÓN Y AÑO	TITULO	DISEÑO	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Kabra, India 1999	Dengue hemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic	Cohorte prospectiva	240 niños con dx DF,DFB,DHF,DSS, admitidos al inst de ciencias médicas agost-nov 1996 New Delhi	No	Niños con dx DF,DFB,DHF,DSS, admitidos al inst de ciencias médicas agost-nov 1996 New Delhi	P/E, NCHS standards,
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
Edad, sexo, hallazgos clx y labs	IIFA, en 1ros 5-6 días de fiebre, igM Elisa post 6 día, aislamiento viral	DF,DFB,DHF,DSS, WHO 1986	4m-13 años niñas tuvieron formas más severas	Malnutridos: DF 55% vs. DHF/DSS 39%, P = 0.05	<ol style="list-style-type: none"> 1. No asociación entre estado nutricional y severidad de la enfermedad. 2. niñas más severamente afectadas que niños 	1. No hay grupo control

LOCALIZACIÓN Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Chuansumrit, Thailandia 2000	Transfusion requirements in patients with Dengue Hemorrhagic Fever	Transversal	175 niños	No	Niños de 9m a 16 años, ptes con infección por Dengue admitidos al departamento de pediatría, Hospital Ramathibodi, Bangkok en el año 1997	P/E
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
Edad, peso, grado de DHF, Sx hemorrágicos, laboratorios, componentes sanguíneos	Clínica WHO 1986	DF, DHF I-IV	1. Mayoría (54%) edad 10-14 años 2. media 9 años y 6 meses	1. 15 Ptes con DF, 160 DHF 2. Confirmación serológica en 16 ptes 3. Media del peso corporal percentil 54% 4. Ptes con peso corporal >P 50% mayor probabilidad de desarrollar DHF grado III Y IV, VS <P50% (P:0.039) 5. P/E > 95th percentile: DHF 13.8% vs. DSS 27.3%, P = 0.06		1. No hay grupo control 2. No se indica las pruebas confirmatorias, 3. No se indica las variables nutricionales ni métodos de medida

LOCALIZACIÓN Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Nguyen, Vietnam 2005	Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever	Casos y controles lactantes < 1 año	272 niños < 1 año Servicio de dengue hemorrágico del Hospital de Niños N° 1 (Ciudad Ho Chi Minh, Vietnam) entre agosto de 1997 diciembre de 2002 diagnóstico clínico de dengue hemorrágico, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1997)	533 Pacientes que consultaron a c. ext para vacunación entre 2001-2002, se evaluó peso y talla	Consentimiento informado aprobación por comité de ética del hospital de niños N°1	P/E, T/E, P/T, score Z, OMS
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
Niveles sanguíneos IFN- ,TNF- , IL-10, IL-6, IL-4, and IL-2	Ig M Elisa (3-7 días) y/o Ig G (ns1) (8-19 días)	DHF, DSS	Edad media 6.8 meses	245 Lactantes con IgM para dengue 182 con DHF, 63 DSS. Malnutridos P/E: DHF/DSS 6.9 vs. CS 11.6%, P < 0.03, Malnutridos T/E: DHF/DSS 7.7 vs. 22.7 Malnutridos P/T: DHF/DSS 14.4% vs CS 1.1% Malnutridos P/T: DHF 12.8% vs DSS 19.1%, P = 0.3	1. No diferencias en el sexo en el grupo de DHF Y DSS con el grupo control en 2. Las variables de DNT para p/e y T/E < DHF vs CS 3. No diferencias en las variables de nutrición DHF VS DSS 4. No diferencias en la producción de Ig M e Ig G y producción de citoquinas entre sexos y entre estado nutricional	1. ¿Son los controles sanos apropiados? 2. No hay grupo con DF 3. Hay inconsistencia en las variables P-T/E con P/T VS CS 4. Las variables de serología y citoquinas se compararon con P/E Solamente

LOCALIZACION Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Carlos, Philippines, 2005	Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines	Cohorte Prospectiva	359 pacientes entre 1999-2001 admitidos al St luke's medical center	No	<ol style="list-style-type: none"> 1. Edad 2años- 17 años 2. Fiebre menor o igual a 5 días. 3. Temperatura al menos de 37.8°C 4. Sin foco infeccioso Consentimiento informado de los padres o tutores.	CDC 2000 GROWTH Charts
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
Edad, sexo, días con fiebre antes de la hx, días hospitalarios, sx antes de la admisión, sx en la admisión, serotipos, hallazgos clx y labs	RT-PCR flavivirus Ig M Dengue	DF, DHF I-IV	2 años-17 años media: 9.8 años	503 pacientes 359 confirmados de dengue 239 DF, 120 DHF	<ol style="list-style-type: none"> 1. No diferencia significativa del estado nutricional entre DF Y DHF 2. malnutridos DF 7% DHF 8.2% P: 0.06 	1. No aclaran las variables nutricionales.

LOCALIZACIÓN Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Kalayanarooj, Thailandia 2005	Is Dengue severity related to nutritional status?	Casos y controles	4532 HC	734 Historias clínicas de pacientes admitidos a la sala de dengue en el periodo estudiado con dx diferentes (comorbilidades), excepto HIV.	HC de pacientes con dengue confirmado y datos de peso, admitidos 1995 to 1999	P/E standard Growth curve for Thai children from the Department of Health 2000 normal: 75-110%
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
Genero, edad, serotipos, inf 1 ría o 2 ría, sg y sx, labs, tiempo de lev, presentaciones inusuales- complicaciones, recuperación, muerte	Elisa, HI, PCR, aislamiento viral	DF-DHF-DSS (WHO, 1997).	7.9±3.8 años	DF 19.1% - DHF 80.9% - de ellos el 30.6% tuvo DSS 1. Desnutridos 419 (9.2%) normal 3018 (66.6%) obesos 1095 (24.2%) Desnutridos: DF 8.8% VS DHF 11.1%, P=0.43 2. Desnutridos DSS 37.7% normal DSS 29.8% obesos DSS 30.1% (P: 0.000) 3. DNT +DHF+DF 9.2% VS DNT+control 19.6% obesos+DHF+DF 24.2% VS obeso+control 12.5% 4. Obesos tuvieron más presentaciones inusuales como encefalopatía e infecciones asociadas al igual que extravasación de plasma. 5. Mayor casos fatales en ptes obesos y DNT que normales	1. No diferencias significativas entre el estado nutricional de ptes DF y DHF. 2. Los ptes DNT tienen más riesgo de desarrollar DSS 3. Los niños DNT comparado con grupo control tienen menos riesgo de tener dengue y los niños obesos más riesgo	

LOCALIZACION Y AÑO	TITULO	METODOLOGIA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Pichainaron, Thailandia 2006	Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years	Casos y controles	105 Casos DHF III o IV	105 Controles con DHF (I Ó II) randomizados usando los mismo criterios de los casos por edad, género y consentimiento. Razón 1: 1 por edad y género.	Randomizados: niños 0-14 años admitidos al Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok, octubre 1 2002-noviembre 30 2003. consentimiento informado	P/E, P/T: 3 Categorías, normal, malnutrition, obesidad (Standard Growth curve of Thai Children department of Health, 2000)
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
Cuidadores, tipo de virus, tipo de infección (1ria, 2ria), grado de severidad DHF (I-IV)		DHF (III Y IV) WHO 1999	0-14 años (rango más fcte 5-9 años)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mayoría tuvo peso normal 59.6%(DHF III 37.6%) (DHF II 34.3%) 2. Mayoría < 5 años amamantados (97.1%) 3. media de amamantamiento 3 meses 4. Mayoría no tuvo previamente DHF 5. Mayoría de casos DEN 2 6. Mayoría de controles DEN 1 7. Obesidad (P/T > 1.5 DS) mayor riesgo de DSS (OR: 3) 95 % CI 1.20 – 7.48) Vs peso normal 8. DEN 2 mayor riesgo para DHF que DEN 1, OR: 4,75 9. Mayoría de casos y controles fueron infecciones secundarias 	<ol style="list-style-type: none"> 1. DEN 2 relaciones con DHF 2. Obesidad factor de riesgo para DHF 	

LOCALIZACION Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Malavige, Sri Lanka, 2006	Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients	Cohorte Prospectiva	125 niños	No	Clínica compatible con infección por dengue	IMC (NCHS 2000)
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
Genero, edad, infección 1ria, 2ria,sg,sx,ch,asat, alat, factores de riesgo para dengue severo	Panbio dengue Duo IgM-IgG Rapid Strip test- primeros 7 días de los síntomas	DF,DHF(I,II,III,IV) (WHO 1997)	1m-12años (media 7.9 años)	1.1.83% Dengue, (17.3% DF, 72% infección 1ria, 28% infección 2ria.), (82.7% DHF 79% 2ria, 21% 1ria). 2. Malnutridos: DF53.8% vs DHF 51.9%, p> 0.005	1. FR para dengue severo: grupo sanguíneo O, Infección secundaria. 2. Edad, sexo, atopia, estado nutricional no diferencias significativas	1. No se describen otras variables de evaluación de estado nutricional diferentes a IMC.

LOCALIZACION Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Tantracheewathorn Tailandia 2007	Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children	Casos y controles DHF - DSS 6 meses - 15 años	165 Historias clínicas		Pacientes admitidos entre enero 2003 y dic 2005-muestreo aleatorio simple compatibles con DHF Y DSS	P/E: National Growth References for Thai children normal 90-120%
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
	Ig M, Ig G dengue	DHF-DSS	Media: 10.3+3.3	Malnutrición 52 (31.5) DHF 37 (33.6) DSS 15 (27.3) normal 70 (42.4) DHF 46 (41.8) DSS 24 (43.6) obesidad 43 (26.1) DHF 27 (24.5) DSS 16 (29.1). Malnutridos: DHF 33.6% vs. DSS 27.3%, P = 0.48	P:0.48 desnutrición no fue FR para DSS	Solo se midió una variable no hay detalle del grupo control

LOCALIZACION Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Chansuda Tailandia 2008	Risk factors influencing severity in pediatric dengue infection	Transversal DF - DHF 0 - 15 años	98		Pacientes con sospecha de dengue, octubre 2004-sept 2006	P/E: Standard Growth Curve for Thai patients from the Department of Health 2000 normal: 75-110%
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
	PCR	DF-DHF	9,87	Malnutrición: DF 2% DHF 2% normal: DF 21% DHF 22% obesos: DF 23% DHF 28%. p: 0.929 no fue posible la correlación entre el estado nutricional y el dengue severo	p: 0.929 no fue posible la correlación entre el estado nutricional y el dengue severo	Solo se midió una variable no hay grupo control

LOCALIZACION Y AÑO	TITULO	METODOLOGÍA	PARTICIPANTES	GRUPO CONTROL	CRITERIOS DE INCLUSION	VARIABLES NUTRICIONALES
Maron, salvador 2010	Association between Nutritional Status and Severity of Dengue Infection in Children in El Salvador	Casos y controles DHF-DF 5-12 años	128	74 compañeros de clase de los casos y vecinos de barrio equivalentes en edad y genero sin sx de enf infecciosa en los 7 días antes del enrolamiento al estudio no dengue en los últimos 5 meses	Niños hx de mayo-octubre de 2004 en el hospital en el hospital nacional de niños del Salvador nivel III con dx de DHF Y DF	P/E, T/E, IMC/E OMS 2007
OTRAS VARIABLES	PRUEBAS Y CONFIRMACION	CLASIFICACION DE DENGUE	RESULTADOS EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NOTA
Estrato socioeconómico	Ig M DENGUE (MAC ELISA)	DF-DHF OMS	8.4 años	<p>Malnutridos: DHF 8.1% vs. DF 1.5%, P = 0.1; DHF 8.1% vs. CS 1.4%, P = 0.09</p>	<ol style="list-style-type: none"> Media de edad y genero similar en los 3 grupos Diferencia significativa en el estrato socioeconómico entre los grupos Puntuación menor en el grupo de infección por dengue vs controles sanos Media de peso, talla e imc, no diferencia entre los grupos Niños de dengue más pesados que los controles Media de altura para la edad fue mayor en el grupo de DF vs controles Subanálisis, DH grado I Y II mas altura para la edad que DH grado III y IV no significativa No diferencias significativas en las proporciones de bajo peso, baja talla, sobrepeso entre los grupos. 	

Anexo B Cuadro Operacional de variables

Se tomaron variables sociodemográficas y clínicas para la elaboración de la base de datos.

Cuadro 11. Cuadro Operacional de variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	unidad de medida y valores límites y códigos
Edad	Cuantitativa, discreta, independiente	medida a partir de la fecha de nacimiento del paciente	5 a 19 años
Sexo	Cualitativa, nominal, independiente	Medida por observación del sexo del paciente	Femenino: 0 Masculino: 1
Raza	Cualitativa, nominal, independiente	Color de piel observado al examen físico	Negra: 1 Mestiza: 2 Blanca: 3 Asiática: 4
Seguridad social	Cualitativa, nominal, independiente	Se interrogo al acudiente del paciente sobre la seguridad social : subsidiado, contributivo, vinculado, particular, especial	Subsidiado: 1 Contributivo: 2 Vinculado: 3 Particular: 4 Especial:5
Día de enfermedad (días)	Cuantitativa Discreta Independiente	Identificación del día de enfermedad a partir de la fecha de inicio de la fiebre	2 días(24-48h); 3 días (48-72 h); 4 días (72-96h); 5 días (96-120h); 6 días (120-144 h); 7 días (>144 - 168horas)
Días de enfermedad por categoría		Identificación de la categoría hasta la cual se llevó la evaluación final	≤4 días: No >4 días: Si
Antecedentes Patológicos	Cualitativa nominal independiente	Se interrogo por cada una de las siguientes patologías	No: 0 Si: 1

		diagnosticada por médico previamente: rinitis, asma, HTA, diabetes, enfermedad ácido péptica u otra	
Grupo Sanguíneo	Cualitativa, nominal, independiente	Grupo Sanguíneo del paciente con su RH, con base en información de su cédula, tarjeta o carnet de grupo sanguíneo	O: 1 A: 2 B: 3 AB: 4 RH + RH -
Dolor Abdominal (signo de alarma)	Cualitativa Nominal independiente	Se interrogó y/o se determinó al examen físico sobre la presencia del síntoma o signo durante la enfermedad	No: 0 Si: 1 NE: 2
Vómito persistente (signo de alarma)	Cualitativa Nominal independiente	Se interrogo o se evidenció ≥ 3 eventos eméticos en 24 horas	No: 0 Si: 1
Acumulación clínica de líquidos (signo de alarma)	Cualitativa, nominal Independiente	Se determinó al examen físico la presencia de al menos uno de los signos siguientes: matidez basal, ausencia de frémito táctil basal, disminución del murmullo vesicular basal, matidez cambiante y onda ascítica	No: 0 Si: 1 NE:2
Hemorragia menor (signo de alarma)	Cualitativa, nominal Independiente	Se interrogó y /o se determinó al examen físico sobre la presencia de alguno de los siguientes: gingivorragia, epistaxis, (en ausencia de hematemesis, melenas, hematoquecia y hematuria)	No: 0 Si: 1 NE:2

Somnolencia e irritabilidad (signo de alarma)	Cualitativa Nominal Independiente	Se determinó al examen físico la presencia de al menos uno de los signos siguientes: somnolencia, irritabilidad	No: 0 Si: 1 NE: 2
Hepatomegalia > 2cms (signo de alarma)	Cualitativa Nominal independiente	Se determinó al examen físico la presencia de hígado por debajo de la reja costal, > 2cms.	No: 0 Si: 1 NE: 2
Talla	Cuantitativa Continua independiente	Medida en examen físico utilizando tallímetro	Centímetros, 0 en adelante
Peso	Cuantitativa Continua independiente	Examen físico utilizando báscula	Kilogramos, 0 en adelante
Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa Continua independiente	Se calculó con la fórmula: peso/talla ²	Valor del índice
Estado Nutricional IMC/Edad	Cualitativa ordinal Independiente	Se clasifica según el cociente entre el IMC y la edad del paciente (unidades Z score)	Obesidad:>2 ; Sobrepeso:>1 a ≤2; Adecuado para la edad:≥ -1 a ≤ 1; Delgadez: < -2; Delgadez severa:<-3
Estado Nutricional Talla/Edad	Cualitativa ordinal Independiente	Se clasifica según el cociente entre la talla y la edad del paciente (unidades Z score)	Talla alta: > 2, Talla adecuada: ≥ -1 a ≤ 2, Riesgo de talla baja: ≥ -2 a < -1, Talla baja: < - 2
Dengue sin signos de alarma	Cualitativa Nominal Dependiente	Si el paciente cumplió los criterios definidos en el numeral...6.4.1.2...	No: 0 Si: 1

Dengue con signos de alarma	Cualitativa Nominal Dependiente	Si el paciente cumplió los criterios definidos en el numeral...6.4.1.3...	No: 0 Si:1
Dengue severo (Desenlace compuesto: Choque y/o hemorragia mayor)	Cualitativa Nominal Dependiente	Si el paciente cumplió los criterios de caso del numeral...6.4.1.3...	No: 0 Si:1