

**UROANÁLISIS COMO MARCADOR PREDICTOR DE DENGUE GRAVE EN
NIÑOS**

SILVIA JULIANA VARGAS PEÑUELA

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

**UROANÁLISIS COMO MARCADOR PREDICTOR DE DENGUE GRAVE EN
NIÑOS**

SILVIA JULIANA VARGAS PEÑUELA

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

**DIRECTORA
PILAR AMADO
Md., NEFRÓLOGA PEDIATRA**

**CODIRECTOR
LUIS ÁNGEL VILLAR CENTENO
Md., M.Sc. en Epidemiología Clínica**

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

2017

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 GENERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
4. HIPÓTESIS	17
5. ESTADO DEL ARTE	18
5.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL DENGUE A NIVEL MUNDIAL	18
5.2 SITUACIÓN DEL DENGUE EN EL CONTINENTE AMERICANO	19
5.3 SITUACIÓN DEL DENGUE EN COLOMBIA	20
5.4 CLÍNICA DEL DENGUE	22
5.4.1 Curso de la Enfermedad	22
5.4.1.1 Fase Febril	22
5.4.1.2 Fase Crítica - Complicaciones	23
5.4.1.3 Fase de Recuperación	24
5.5 CLASIFICACIÓN DEL DENGUE SEGÚN OMS 2009	25
5.5.1 Dengue	26
5.5.2 Dengue Grave	26
5.6 PREDICTORES DE SEVERIDAD EN DENGUE	27
6. METODOLOGÍA	32
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	32

6.2 POBLACIÓN OBJETO	32
6.3 POBLACIÓN DISPONIBLE	32
6.4 TAMAÑO DE MUESTRA	32
6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	33
6.5.1 Criterios de Inclusión	33
6.5.2 Criterios de Exclusión	33
6.6 DIAGNÓSTICO DE DENGUE.....	34
6.6.1 Diagnóstico Probable de Dengue	34
6.6.2 Diagnóstico Probable de Dengue con Signos de Alarma	34
6.6.3 Diagnóstico Probable de Dengue Grave	34
6.6.4 Diagnóstico Confirmado de Dengue	35
6.6.5 Diagnóstico Probable de Muerte por Dengue	35
6.6.6 Diagnóstico Confirmado de Muerte por Dengue	35
6.7 PROCEDIMIENTOS	35
6.8 VARIABLES DEL ESTUDIO	36
6.8.1 Variables Dependiente o Desenlace	36
6.8.2 Variables Independientes	36
6.8.2.1 Variable Exposición	36
6.8.2.2 Alteraciones del Uroanálisis	36
6.8.3 Variables de Confusión	36
6.8.4 Definición de las Variables.....	37
6.8.5 Variable Exposición	38
6.8.6 Variable Desenlace	38
7. ANÁLISIS DE LOS DATOS	41
8. ASPECTOS ÉTICOS	42
9. PRESUPUESTO	44

10. RESULTADOS	45
11. DISCUSIÓN	50
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
BIBLIOGRAFÍA	61
ANEXOS	69

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tamaño de la Muestra	33
Tabla 2. Características del uroanálisis	46
Tabla 3. Análisis multivariado de variables del uroanálisis	49

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Curso de la enfermedad	25
Figura 2. Clasificación del dengue	27
Figura 3. Desenlaces	45
Figura 4. Variable Edad	46
Figura 5. Variables del uroanálisis	48

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Operacionalización de las variables	69
Anexo B. Niveles de presión arterial en niños de acuerdo con la edad y la talla	73
Anexo C. Niveles de presión arterial en niñas de acuerdo con la edad y la talla	75
Anexo D. Valores normales de creatinina en niños y niñas	77

RESUMEN

TÍTULO: UROANÁLISIS COMO PREDICTOR DE DENGUE GRAVE EN NIÑOS*

AUTOR: SILVIA JULIANA VARGAS PEÑUELA**

PALABRAS CLAVE: dengue, dengue grave, proteinuria, niños, uroanálisis, riñón.

INTRODUCCIÓN: La infección por el virus dengue (VDEN) es la arbovirosis de mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En su fase temprana es indistinguible de cualquier síndrome febril agudo, lo que dificulta su diagnóstico inicialmente, de allí que se requiera contar con predictores simples y válidos que identifiquen tempranamente pacientes con riesgo de evolucionar hacia la severidad.

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre alteraciones del uroanálisis e incidencia de severidad en infección por VDEN.

METODOLOGÍA: Estudio de cohorte retrospectiva en menores de edad que consultaron al Hospital Universitario de Santander entre 2012-2015, con diagnóstico de dengue confirmado por IgM positiva, sin signos de severidad (OMS, 2009), con uroanálisis y pruebas de función renal realizados en la fase aguda de la enfermedad. Se estimaron incidencias acumuladas de severidad y riesgos relativos (RR), ajustados por edad y sexo, para cada uno de los hallazgos anormales del uroanálisis mediante regresión de Poisson.

RESULTADOS: Se incluyeron 127 pacientes (media de la edad: 10.2 años; DE: 4.5; 45.7% hombres) con una mediana de seguimiento de 2 días (rango intercuartílico: 1-3 días) e incidencia de severidad de 30.7% (IC95%: 22.8 – 39.5). Entre los hallazgos del uroanálisis, solo la presencia de proteínas (RR=3.19; IC95%: 1.05 – 9.64) se asoció a un mayor riesgo de severidad.

CONCLUSIÓN: La presencia de proteinuria predice independiente severidad en la infección VDEN en pacientes menores de 18 años de edad.

* Trabajo de grado

** Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría. Especialización en Pediatría. Directora: AMADO, Pilar Maritza, Md. Nefróloga Pediatra. Codirector: VILLAR CENTENO, Luis Ángel, M.Sc. en Epidemiología Clínica

SUMMARY

TITLE: UROANALYSIS AS PREDICTOR OF SEVERE DENGUE IN CHILDREN^{*}

AUTHOR: SILVIA JULIANA VARGAS PEÑUELA^{**}

KEY WORDS: dengue, severe, dengue, proteinuria, children, kidney, uroanalysis.

INTRODUCTION: Dengue virus infection (DENV) is the arbovirosis with the highest morbidity and mortality worldwide. Its early phase is indistinguishable from any acute febrile syndrome, which makes it difficult to diagnose it initially, thus requiring simple and valid predictors that early identify patients at risk of progression to severity.

OBJECTIVE: To evaluate the association between alterations of uroanalysis and incidence of severity in DENV infection

METHODOLOGY: Retrospective cohort study on minors of age who consulted to the University Hospital of Santander, between 2012-2015, with a diagnosis of dengue confirmed by IgM positive, without signs of severity (WHO, 2009), with uroanalysis and renal function tests performed in the acute phase illness. Cumulative incidences of severity and relative risks (RR), adjusted for age and sex, were estimated for each of the abnormal findings of uroanalysis by Poisson regression.

RESULTS: Twenty-seven patients (mean age: 10.2 years; SD: 4.5; 45.7% men) with a median follow-up of 2 days (interquartile range: 1-3 days) and incidence of severity were 30.7% (95% CI: 22.8 - 39.5). Among the findings of uroanalysis, only the presence of proteins (RR = 3.19, 95% CI: 1.05 - 9.64) was associated with an increased risk of severity.

CONCLUSION: The presence of proteinuria predicts independently severity in DENV infection in patients younger than 18 years of age.

^{*} Bachelor Thesis

^{**} Industrial University of Santander, Faculty of Health. Medicine School. Department of Pediatrics. Specialization in Pediatrics. Director: AMADO, Pilar Maritza, Md. Nephrologist Pediatrician. Codirector: VILLAR CENTENO, Luis Ángel, M.Sc. In Clinical Epidemiology

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue es una enfermedad febril aguda, de origen viral con un alto impacto en morbilidad y mortalidad a nivel mundial, lo que constituye un serio problema en salud pública(1). Inicialmente el dengue es indistinguible de cualquier síndrome febril agudo, especialmente en los niños pequeños, en quienes los síntomas son inespecíficos, lo que dificulta su diagnóstico en fases tempranas. Esta arbovirosis es una causa frecuente de consulta en distintos niveles de atención puesto que su espectro clínico incluye tantos episodios febriles inespecíficos, autolimitados, hasta enfermedad severa potencialmente fatal. Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar predictores simples y válidos, que permitan identificar aquellos pacientes con virus dengue, con mayor probabilidad de evolucionar hacia la severidad, con el fin de ofrecer un manejo adecuado y oportuno(2). Particularmente en la población pediátrica, en la que se ha encontrado mayor susceptibilidad para desarrollar dengue grave(3)(4).

La introducción de otras arbovirosis en la región de las Américas como el virus del chikungunya y el Zika, hace prácticamente imprescindible contar con un diagnóstico oportuno de dengue, así como ofrecer un seguimiento clínico adecuado, con el fin de prevenir la progresión de los casos a las formas graves, con el uso de pautas adecuadas con el propósito de impactar en la tasa de letalidad(5).

Diversas investigaciones han propuesto evaluar parámetros de laboratorio, como factores pronóstico para la enfermedad del dengue, entre ellos la hemoglobina, el hematocrito, el recuento plaquetario, y la proteinuria, entre otros. Con relación a esto, la evidencia reportada hasta el momento, sugiere que el seguimiento de varios marcadores es más útil que una determinación aislada (6)

El presente estudio tuvo como finalidad evaluar si observar alteraciones en el uroanálisis como la proteinuria, hematuria, leucocituria, cetonuria durante la fase temprana de la enfermedad se asocia con progresión hacia la severidad del dengue como lo han sugerido algunos estudios(7)(8)(9).; resultados en esa dirección podrían conferir un valor pronóstico al uroanálisis, una prueba de bajo costo y complejidad, disponible en todos los niveles de atención de salud.

2. OBJETIVOS

2.1 GENERAL

Evaluar la asociación entre alteraciones del uroanálisis (proteinuria, hematuria, leucocituria, cetonuria) e incidencia de severidad en infección por virus dengue.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las frecuencias de proteinuria, leucocituria, hematuria y cetonuria en el uroanálisis de los pacientes con diagnóstico de dengue y dengue grave.
- Evaluar el desempeño de las alteraciones en el uroanálisis como predictor de complicaciones del dengue.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con dengue no complicado, menores de 18 años de edad, ¿son las alteraciones en el uroanálisis, como proteinuria, hematuria, cetonuria, leucocituria, marcadores de progresión de los cuadros de dengue hacia dengue grave?

4. HIPÓTESIS

Las alteraciones en el uroanálisis como proteinuria, hematuria, leucocituria, cetonuria, son marcadores predictores de dengue grave en niños.

5. ESTADO DEL ARTE

La fiebre del dengue es una enfermedad viral ,que de acuerdo a la literatura se diseminó por el mundo entre los siglos XVIII y XIX (10).

Entre los años 50 y 60 del siglo XX, las epidemias del dengue fueron controladas de forma eficaz en la mayoría de los países de América Latina, gracias al control del vector, *Aedes aegypti*, por los programas iniciados por la Organización Panamericana de la Salud, para la erradicación de la fiebre amarilla y la malaria. Este programa permitió la eliminación del vector en más del 70% de la región. Desafortunadamente, después de la década de los 70, los programas perdieron importancia política y sobrevino su reinvasión (10).

El dengue es una enfermedad ocasionada por un arbovirus de la Familia Flaviridae, transmitido al humano por la picadura de algunas especies de mosquitos infectados, de los géneros *Aedes*. El virus del dengue tiene cuatro serotipos (dengue 1, dengue 2, dengue 3, dengue 4) y la infección con alguno de estos serotipos no produce protección cruzada para los otros.

Es la arbovirosis de mayor incidencia en el mundo y por lo tanto un desafío en salud pública (5).

5.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL DENGUE A NIVEL MUNDIAL

Según datos de la OMS, se estima que se producen 300 millones de casos de dengue por año, aproximadamente 96 millones son sintomáticos y 20,000 son casos fatales. Cada año, unas 500 000 personas padecen dengue grave y una gran proporción de esta población son niños (5).

A nivel mundial, antes de la década de los años 70, hubo epidemias de dengue grave en nueve países; ahora la enfermedad es endémica en más de 100 países de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más gravemente afectadas son las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental (5).

En la actualidad la mayor parte de los países de Asia y América Latina están afectados por esta enfermedad, y se ha convertido en una de las causas principales de hospitalización y muerte en los niños de dichas regiones (11).

La mortalidad en la población pediátrica va del 1% al 26% en dengue y 47 % en formas graves del dengue (10).

5.2 SITUACIÓN DEL DENGUE EN EL CONTINENTE AMERICANO

En el año 2013 el dengue tuvo un comportamiento epidémico en el continente americano, con el mayor reporte de casos hasta el momento. Se notificaron más de 2.3 millones de casos, de los cuales 37,898 fueron casos graves y 1.318 fueron muertes por dengue, para una letalidad promedio de 0.055%. La incidencia promedio fue de 455.9 casos por 100 mil habitantes. Se reportó la circulación simultánea de los 4 serotipos en 11 países (12).

Los datos estadísticos reportados hasta la semana epidemiológica No 39, mencionan que la subregión del Cono Sur tuvo el 60% de los casos (551,330), seguido por la subregión Andina, Norteamérica, México y Centroamérica. El reporte de casos graves fue de 10.080, con 553 defunciones, para una letalidad promedio de 0.059%. Los países con mayor letalidad son: Brasil (348 defunciones), Colombia (62 defunciones), Ecuador (9 defunciones), Guatemala (9 defunciones), Panamá (8 defunciones), Perú (25 defunciones) y República

Dominicana (56 defunciones), siendo éste último el país con la mayor tasa de letalidad de las Américas (13).

En el 2014, la incidencia en el continente americano fue de 194 casos/100,000 habitantes, a pesar del aumento en el número de casos reportados, hubo una reducción aproximada del 50% en el número de casos graves y muertes por dengue comparado con el año 2013. Sin embargo, la tasa de letalidad mantuvo su mismo valor (14).

Al cierre de la semana epidemiológica número 47 del 2016 se contabilizaron 2,249,842 casos de dengue en todo el continente, para una incidencia promedio de 235.5 casos/100,000 habitantes. La tasa de letalidad promedio para las Américas fue de 0.04% (15).

5.3 SITUACIÓN DEL DENGUE EN COLOMBIA

Colombia es uno de los países con mayor incidencia en dengue y ha ocupado los primeros lugares en casos severos y mortalidad (13). Una de las razones por las cuales el dengue es una enfermedad endémica en nuestro país, es que su vector se encuentra ampliamente distribuido en todo el territorio, debido a que el 80% de los municipios están por debajo de los 2.200 metros sobre el nivel del mar, donde existen condiciones ambientales aptas para la propagación del *Aedes aegypti*.

Otras de las razones incluyen la presentación de ciclos epidémicos cada dos o tres años, el aumento en la frecuencia de brotes de dengue grave, la circulación simultánea de los 4 serotipos del virus, la urbanización de la población por situaciones de violencia, los problemas de abastecimiento de agua potable, un inadecuado sistema de eliminación de aguas residuales, sumado a la falta de ordenamiento ambiental en las viviendas y sus alrededores, que facilitan la

proliferación de criaderos del mosquito transmisor. Por lo tanto el dengue en Colombia constituye una preocupación a nivel de salud pública (16)(17).

Según datos reportados por el instituto nacional de salud colombiano, el comportamiento del dengue a nivel nacional en el 2013 para las semanas 1 a 52, el país presentó epidemia durante todo el año. Hasta la semana epidemiológica 52 de 2013 se notificaron en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) 125.554 casos de dengue, y 3.113 de dengue grave, con respecto al número de casos reportados en el 2012 hubo un incremento del 42%. La letalidad por dengue grave para Colombia fue de 5,8% y el 42% de los casos fatales se presentó en menores de 14 años de edad (11).

La mayoría de los afectados por esta enfermedad, fueron hombres y casi la mitad de todos los casos (45%) eran menores de 14 años de edad. Al igual que los casos de dengue grave se presentaron con mayor frecuencia en menores de 14 años, lo que indica que ésta es la población más afectada (11).

En relación a la semana epidemiológica 52 de 2015 se notificaron 94.916 casos de dengue, el 98,6 % corresponde a dengue y el 1,4 % a dengue grave. Con respecto al año anterior, hubo una reducción de 14. 396 casos, que representa un 13,2 % de variación (18).

La distribución según la edad, mostró que el 33,9 % de los casos de dengue se concentró en los menores de 14 años al igual que el 51,5 % de los casos de dengue grave (18).

Se reportaron 72 muertes por dengue, lo que representa una letalidad del 5,3 % para dengue grave. El mayor número de muertes se concentraron en Amazonas, Caquetá, Tolima, Valle del Cauca y Cundinamarca (18).

5.4 CLÍNICA DEL DENGUE

El espectro clínico del dengue es muy amplio. Más del 50% de las infecciones son asintomáticas y quienes enferman usualmente presentan un síndrome febril benigno conocido como dengue; sin embargo, una proporción variable de pacientes desarrollan manifestaciones hemorrágicas y evidencia clínica de fuga plasmática. La conjunción de estas complicaciones es conocida como dengue grave y se presenta en aproximadamente el 15% de los casos sintomáticos (19).

A pesar de que no existe una terapia antiviral específica, el dengue se considera una causa de mortalidad evitable, entre otras, porque el manejo oportuno con medidas de soporte podría reducir la severidad y evitar los decesos. Sin embargo, la letalidad del dengue permanece elevada y una de las probables razones es la dificultad para reconocer y tratar tempranamente aquellos individuos con mayor riesgo de complicaciones. Se ha documentado que la detección oportuna y el acceso a la asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1% (11).

5.4.1 Curso de la Enfermedad. Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y le siguen tres fases de evolución: la febril, la crítica y la de convalecencia (20).

5.4.1.1 Fase Febril. Durante esta fase los pacientes presentan fiebre alta, que puede ser bimodal, que dura en promedio 2-7 días y se asocia a síntomas como cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, anorexia, náuseas, vómito, en menor frecuencia odinofagia, congestión faríngea y conjuntival. Esta fase se asemeja a muchas enfermedades febriles agudas, lo que constituye un reto para el clínico hacer el diagnóstico de dengue en su fase temprana. Se puede presentar sangrados leves como petequias o equimosis en piel, bradicardia relativa y disminución progresiva en el recuento de glóbulos blancos. Además durante la

fase febril se presenta los signos de alarma sugestivos de progresión a dengue severo (20).

5.4.1.2 Fase Crítica - Complicaciones. Esta fase inicia cuando la temperatura desciende. Se aumenta la permeabilidad capilar, a la vez que asciende el hematocrito. El período de fuga plasmática puede durar de 24-48h, y en ocasiones se asocia a hemorragias, como epistaxis, gingivorragia, metrorragias o hipermenorrea (20).

Se puede observar cambios en el hemograma como la leucopenia con neutropenia y linfocitosis, con 15% a 20% de formas atípicas. Luego un descenso progresivo en el recuento plaquetario, que suele preceder a la extravasación de plasma. Algunos signos de fuga plasmática son el derrame pleural y la ascitis. El ascenso del hematocrito, la caída de la tensión arterial media, o la presión de pulso, también son indicativos de extravasación plasmática. Dependiendo de la magnitud de la permeabilidad capilar los pacientes evolucionarán hacia la mejoría o por el contrario desarrollarán cuadros severos, que pueden llegar al choque. La mayoría de las veces el estado de choque está precedido de signos de alarma (20).

La hipoperfusión de órganos secundario al estado de choque, puede generar acidosis metabólica y coagulopatía de consumo, que lleva a hemorragias graves, principalmente a nivel gastrointestinal, pulmonar y SNC (1).

Cuando hay hemorragia grave, en lugar de leucopenia puede observarse que el recuento total de glóbulos blancos aumenta, hay descenso del hematocrito y agravamiento del estado de choque (1).

El compromiso grave de diferentes órganos, como la hepatitis grave, la encefalitis, la miocarditis y la hemorragia profusa, también puede desarrollarse sin

extravasación evidente de plasma o choque. Otros órganos afectados son el riñón, el pulmón y el intestino (1).

Los pacientes que mejoran después de que baja la fiebre, se consideran casos de dengue sin signos de alarma, mientras que algunos pueden progresar a la fase crítica de extravasación de plasma. En estos casos, se debe tener en cuenta la presencia de signos de alarma y los cambios en el cuadro hemático, para lograr identificar el inicio de la fase crítica y la extravasación de plasma.

Los que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, son casos de dengue con signos de alarma. Estos pacientes con signos de alarma casi siempre se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana. Sin embargo algunos pacientes pueden deteriorarse progresivamente y se consideran como casos de dengue grave (1).

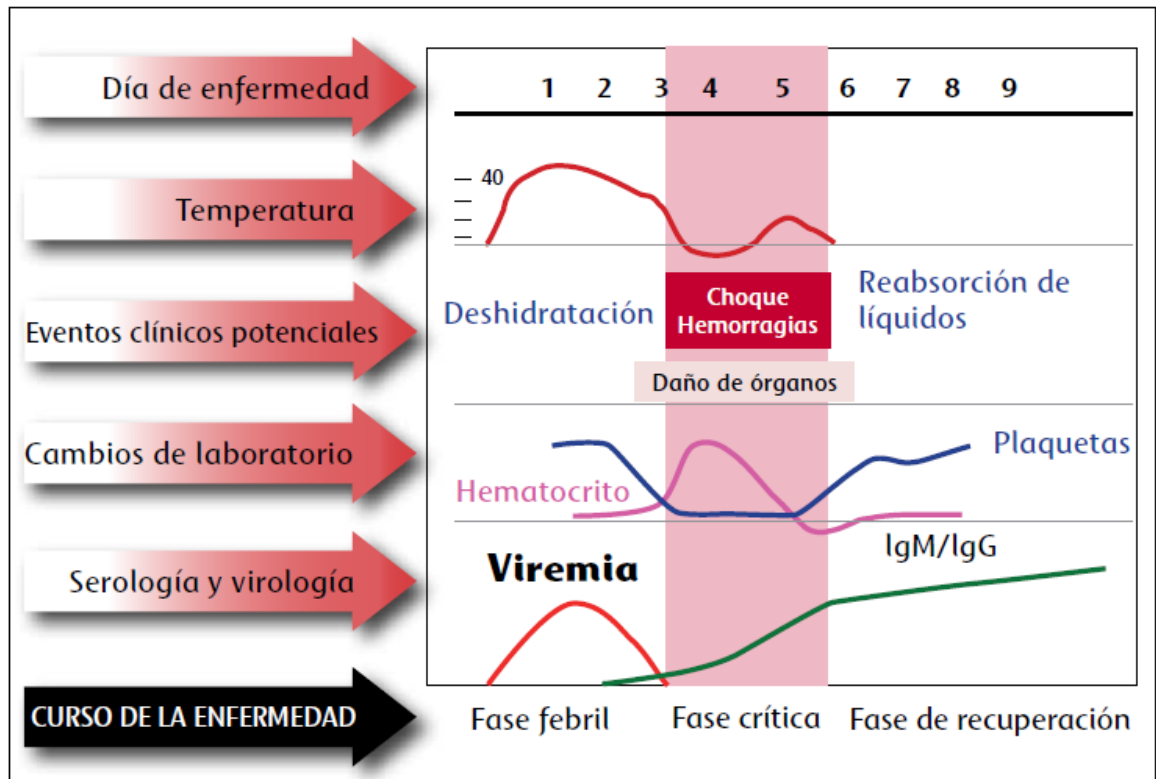
5.4.1.3 Fase de Recuperación. Posterior a la fase crítica, que dura de 24 a 48 horas, ocurre la reabsorción progresiva de los líquidos del compartimiento extravascular al intravascular. El estado hemodinámico se estabiliza al igual que el hematocrito, y disminuye la sintomatología del paciente (1).

Algunos pacientes pueden presentar una erupción cutánea, que asemeja a “islas blancas en un mar rojo”, en ocasiones, algunos pueden presentar prurito generalizado. También es común en esta etapa la bradicardia y los cambios en el electrocardiograma (1).

En el hemograma se aumenta el número de leucocitos, al igual que el número de plaquetas (1).

En la fase crítica o de recuperación puede ocurrir insuficiencia respiratoria aguda, producida por edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva, si se ha administrado líquidos intravenosos en exceso (1).

Figura 1. Curso de la enfermedad



Fuente: tomado de Organización mundial de la salud, 2015 (1).

5.5 CLASIFICACIÓN DEL DENGUE SEGÚN OMS 2009

Según la clasificación revisada por la OMS en el 2009, el dengue tiene dos formas: dengue y dengue grave. El dengue con signos de alarma, pertenece a la forma dengue, sólo que debido a su relevancia como predictor de dengue grave se menciona por separado. Esta nueva clasificación está dirigida a identificar oportunamente los “signos de alarma”, que se manifiestan antes de la progresión

del dengue hacia la severidad de la enfermedad y se pueden identificar fácilmente en el primer nivel de atención (20).

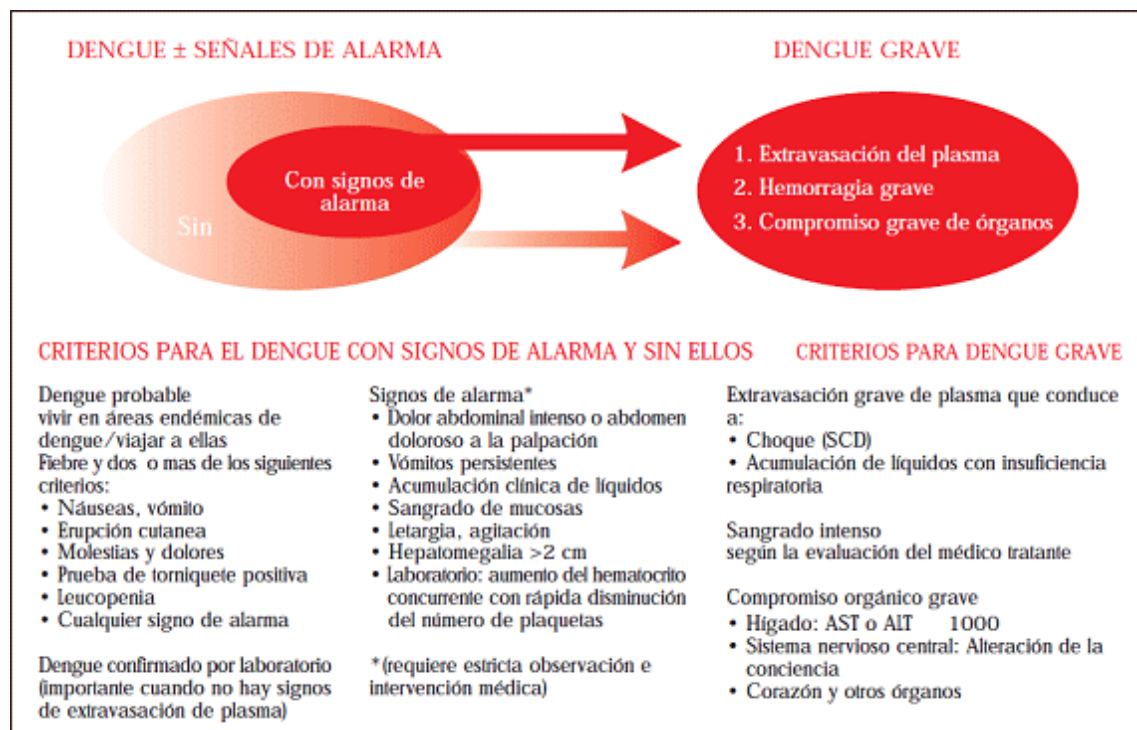
5.5.1 Dengue

1. Con signos de alarma: incluye síntomas como dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, alteración del estado de conciencia, hepatomegalia, aumento progresivo del hematocrito. Esta sintomatología es secundaria a la fuga capilar y marca el inicio de la fase crítica (20).
2. Sin signos de alarma: coincide con la fase febril del dengue. En los niños los síntomas son pocos, manifestándose como una enfermedad febril inespecífica. El nexa epidemiológico con casos confirmados con dengue es determinante para sospechar el diagnóstico (20).

5.5.2 Dengue Grave. Se define por la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- Choque por extravasación plasmática, acumulación de líquido con dificultad respiratoria o ambos.
- Sangrado profuso
- Compromiso de órganos grave: miocarditis, hepatitis, encefalitis (11)(20).

Figura 2. Clasificación del dengue



Fuente: tomado de Organización mundial de la salud (21)

5.6 PREDICTORES DE SEVERIDAD EN DENGUE

Con el fin de reducir la mortalidad por dengue se han realizado varios estudios, en busca de encontrar parámetros clínicos y de laboratorio, predictores de dengue grave, que permitan al clínico tomar decisiones terapéuticas acertadas, y remisiones oportunas.

Al revisar la literatura se ha encontrado que dentro de los predictores clínicos, la edad es un factor predominante en la gravedad del dengue (22)(23)(24). En el estudio de González AL, se encontró que los menores de 13 años tienen mayor riesgo de complicaciones intrahospitalarias (22).

La población pediátrica, especialmente en el rango de edad de los 0 a 14 años, representa uno de los grupos etáreos con mayor riesgo de mortalidad y letalidad por dengue, como lo reportó el estudio de Santos, realizado en Brazil (25).

Los síntomas y los signos más pronunciados por los estudios, como predictores de dengue complicado, son el vómito persistente, el dolor abdominal, la ascitis, sangrados como hematemesis, melenas, incluso hemorragias menores, como sangrado gingival, epistaxis, y la hepatomegalia a más de 2 cm por debajo del reborde costal, como factor de riesgo significativo de choque en niños con dengue (9,26–29)(30)(31)(24).

La trombocitopenia es un rasgo distintivo del dengue y su intensidad ha sido tomada como un parámetro para clasificar la severidad de la enfermedad. Sin embargo la clasificación de la OMS del 2009 no la incluye, pues esta no siempre se asocia al choque. Su descenso progresivo es un marcador de la evolución negativa del paciente con dengue grave, especialmente cuando se asocia a un aumento del hematocrito. La hemoconcentración por sí sola, se ha asociado con severidad, como un signo de fuga plasmática (1,9,27,32,33).

La prueba de torniquete se ha propuesto como una herramienta que apoye el diagnóstico de dengue, en caso que no se disponga de pruebas de laboratorio y además como un indicador de severidad en dengue; sin embargo un meta-análisis realizado por H. Zhang, que incluyó 16 trabajos, no encontró la asociación significativa de dicha prueba con dengue grave (3,34).

La ecografía también es una herramienta útil, porque permite diferenciar los casos leves de aquellos con riesgo de mala evolución, ya que logra identificar derrames en cavidades, engrosamiento de la pared vesicular, hepatoesplenomegalia y aumento del tamaño del páncreas. Estos hallazgos ecográficos se correlacionan con la severidad de la enfermedad y en algunos casos se han detectado antes de

presentarse cambios en el hematocrito, como lo describe el estudio de Srikiatkachorn en el 2007 (35,36)(37).

Dentro de los probables predictores bioquímicos, se ha encontrado asociación con el descenso en los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) con aumento del riesgo de desarrollo de dengue grave (38). Los niveles de albúmina, PCR, LDH, triglicéridos y aumento de alanina aminotransferasa también se han asociado con severidad en dengue (29,33,39).

Marcadores virales como NS1, una proteína soluble, no estructural del virus dengue, se ha encontrado elevada durante la fase aguda de la enfermedad y se ha relacionado con pacientes que desarrollan las formas severas (40,41) .

También se han reportado trastornos hidroelectrolíticos y alteraciones en la función renal en pacientes con dengue. La hiponatremia es un hallazgo común en los pacientes con dengue hemorrágico especialmente en aquellos con dengue complicado (42).

En 2011 Vasanwala y colaboradores, concluyó que el pico de proteinuria podría predecir el dengue hemorrágico en aquellos pacientes con dengue que requieren una estrecha vigilancia y tratamiento (2). En 2014 un nuevo estudio de este autor concluyó que la proteinuria medida por la relación proteinuria/creatinuria puede ser sensible y específica en pronosticar pacientes adultos que desarrollarán dengue hemorrágico (43).

Adisorn Lumpaopong, realizó un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos con dengue de 2004 a 2007 y encontró que la proteinuria y la hematuria estaban presentes en los pacientes con dengue (7).

El estudio de Muhammad Imran, sobre predictores de severidad, mostró que los pacientes que presentaron hematuria y/o proteinuria, tenían mayor riesgo de complicaciones, al igual un estudio realizado en Pakistán por Khan M., encontró relación entre la proteinuria y la hematuria con el desarrollo de dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue, con un OR de 1.1 (IC: 0.97-0.99) y 1.4 (IC: 95% 0.179-0.900) respectivamente (42). Un estudio nacional, encontró la hematuria microscópica como un indicador temprano de gravedad, con un OR de 2.33 (IC 95%: 1.36-4) (9).

Se han descrito marcadores bioquímicos más complejos, como predictores de severidad en dengue, como IL6, IL10, factor de necrosis tumoral alfa, quimoquinas que estarían relacionadas con inducción de la permeabilidad vascular. (44,45). Otros biomarcadores propuestos como potenciales predictores de dengue grave se encuentra la ferritina, con una sensibilidad y especificidad de 76.9% y 83.3 % respectivamente, según el estudio de Soundravally R (46).

La infección por dengue se ha asociado con distintas alteraciones a nivel renal, como la insuficiencia renal aguda, proteinuria, hematuria y glomerulonefritis durante o poco después de la infección por dengue (47). Se ha relacionado las alteraciones a nivel renal con hipoperfusión, rhabdomiólisis, hemólisis. Sin embargo el compromiso de la función renal no es frecuente (48,49)

El estudio de Horvath et al. en Australia, registró proteinuria en el 74% de los pacientes en quienes se les realizó uraoanálisis (49).

Al revisar la literatura referente a la fisiopatología del dengue y su relación con la proteinuria, se encontró que los pacientes con dengue presentan cambios a nivel endotelial generados por una cascada de citoquinas, que favorecen la fuga capilar. El estudio de Wills et al. midió el tamaño y las características de la carga de proteínas que se fugan a través del endotelio en pacientes con dengue

hemorrágico y observó diferencias en duración y cantidad de la fuga de proteínas en los pacientes con dengue hemorrágico, con respecto a los pacientes con dengue. Además se encontró un incremento en la excreción de proteínas y heparán sulfato (un elemento estructural del glicocalix endotelial) en la orina de los pacientes con dengue hemorrágico. Por lo tanto se plantea que la detección de proteinuria en la fase aguda del dengue puede proveer evidencia temprana de aumento de la permeabilidad vascular (50).

A pesar de la utilidad de estos hallazgos, la mayoría de los estudios se han realizado en adultos, hay poca información con relación a la población pediátrica, por lo tanto existe la necesidad de encontrar métodos no invasivos, sencillos, realizables en la práctica clínica diaria, a cualquier nivel de complejidad, que permita predecir la severidad de la enfermedad.

6. METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte retrospectiva.

6.2 POBLACIÓN OBJETO

Pacientes menores de 18 años en la fase febril o afebril de un cuadro de dengue.

6.3 POBLACIÓN DISPONIBLE

Pacientes menores de 18 años hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander entre 2012 y 2015 con IgM positiva para dengue.

6.4 TAMAÑO DE MUESTRA

- El tamaño de la muestra calculado fue de 132 pacientes, a través del programa epidata 4.1, tomando como riesgo base para el desenlace 25%, con un nivel de confianza del 95%, poder del 80%, relación no expuestos: expuestos 1, riesgo relativo: 2, Odds ratio: 3. Se tuvo como base para el cálculo, los hallazgos en el uroanálisis como predictores de dengue grave, del estudio de Khan MIH y colaboradores en el 2013 y Díaz-Quijano en el 2005 (9,51).
- Para definir la factibilidad del estudio y el tamaño de la muestra, se consultó la base de datos de epidemiología del Hospital Universitario de Santander (HUS) de los casos de dengue presentados en el periodo comprendido entre los años 2008 y 2014 y se encontró que el 61% de estos tenía IgM para dengue, de los cuales el 87% fue positiva, que equivale a 298 pacientes.

- Se realizó una revisión preliminar de las historias clínicas del HUS, de pacientes con diagnóstico de dengue confirmados por Ig M positiva atendidos en el primer trimestre del 2014, se encontraron 57 Casos con dengue E IgM positivo, 49.1% con uroanálisis y un 20% de éstos desarrollaron dengue grave.

Tabla 1. Tamaño de la Muestra

	Kelsey	FF	Fleiss	Fleiss w/CC
E EXPUESTOS	59	58	66	
NO EXPUESTOS	59	58	66	
T TOTAL	118	116	132	

6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

6.5.1 Criterios de Inclusión. Se incluyeron en la cohorte pacientes menores de 18 años de edad, con diagnóstico de dengue al ingreso a urgencias del HUS y con reporte de inmunoglobulina M positiva para dengue, uroanálisis y creatinina, tomados durante su observación u hospitalización en el HUS.

6.5.2 Criterios de Exclusión. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de dengue grave al ingreso a urgencias, antecedente conocido de IVU, de enfermedad renal primaria o secundaria, diabetes mellitus y/o HTA no controlada o con compromiso renal documentado, antecedente de insuficiencia renal aguda, uso de sustancias nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina B, medios de contraste, antineoplásicos-cisplatino, inmunosupresores-ciclosporina, diuréticos-furosemida (52).

6.6 DIAGNÓSTICO DE DENGUE

6.6.1 Diagnóstico Probable de Dengue. Todo paciente que presente una enfermedad febril aguda de hasta siete días, de origen no aparente, acompañada de 2 o más de los siguientes síntomas: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, postración, exantema y que además tenga antecedente de desplazamiento (hasta 15 días antes del inicio de los síntomas) o que resida en un área endémica de dengue (11,12).

6.6.2 Diagnóstico Probable de Dengue con Signos de Alarma. Paciente que cumple con los criterios para diagnóstico de probable dengue y además presenta cualquiera de los siguientes signos de alarma: Dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, diarrea, somnolencia y/o irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia dolorosa > 2cms, disminución de la diuresis, caída de la temperatura, hemorragias en mucosas, caída abrupta de plaquetas (<100.000) asociada a hemoconcentración (11,12).

6.6.3 Diagnóstico Probable de Dengue Grave. Cumple con cualquiera de las manifestaciones graves de dengue que se mencionan a continuación:

1. Extravasación severa de plasma: definida como aquella que conduce a síndrome de choque por dengue o acúmulo de líquidos con dificultad respiratoria.
2. Hemorragias severas: paciente con enfermedad febril aguda, que presenta hemorragias severas con compromiso hemodinámico.
3. Daño grave de órganos: paciente con enfermedad febril aguda y que presente signos clínicos o paraclínicos de daño severo de órganos como: miocarditis,

encefalitis, hepatitis (Transaminasas>1.000), insuficiencia renal aguda y afección de otros órganos (11,12).

6.6.4 Diagnóstico Confirmado de Dengue. Caso probable de dengue, dengue grave, o mortalidad por dengue confirmado por alguno de los criterios de laboratorio para el diagnóstico (pruebas serológica IgM dengue o pruebas virológicas como aislamiento viral o RT- PCR (11,12).

6.6.5 Diagnóstico Probable de Muerte por Dengue. Es la muerte de un caso probable de dengue grave (11,12).

6.6.6 Diagnóstico Confirmado de Muerte por Dengue. Es la muerte de un caso probable de dengue grave con diagnóstico confirmado por pruebas virológicas (aislamiento viral o RT-PCR) o pruebas serológicas (IgM ELISA dengue) y por histopatología (11,12).

6.7 PROCEDIMIENTOS

- A. Se identificaron los pacientes con diagnóstico de dengue e IgM positiva, menores de 18 años de edad, hospitalizados en el período comprendido entre los años 2012-2015, registrados en la base de datos de estadística del Hospital Universitario de Santander.
- B. Se accedió a las historias clínicas de pacientes hospitalizados, menores de 18 años de edad, en el hospital Universitario de Santander, bajo diagnóstico de dengue, con reporte de IgM positiva y examen general de orina realizado durante su hospitalización. Se realizó la clasificación de los pacientes en dengue y dengue grave, al momento del ingreso a urgencias del HUS, según las variables tenidas en cuenta, basadas en los criterios de la OMS de clasificación del dengue del 2009. Se incluyeron en el estudio los pacientes con

diagnóstico de dengue al ingreso a urgencias, se excluyeron los pacientes con diagnóstico inicial de dengue grave. Se describieron las alteraciones que presentaron en el uroanálisis y el desenlace final (dengue, dengue grave o muerte por dengue confirmado por autopsia).

C. La información de las historias clínicas fueron digitadas en una base de datos de Excel, se ajustaron y codificaron las variables.

6.8 VARIABLES DEL ESTUDIO

6.8.1 Variables Dependiente o Desenlace

- Dengue grave

6.8.2 Variables Independientes

6.8.2.1 Variable Exposición

- Proteinuria

6.8.2.2 Alteraciones del Uroanálisis

- Hematuria
- Leucocituria
- Cetonuria

6.8.3 Variables de Confusión

- Edad
- Género

- Tiempo de inicio de la enfermedad.

6.8.4 Definición de las Variables

- **Alteraciones del uronálisis:**

Se define como la presencia de hematuria o leucocituria o cetonuria en el examen general de orina.

- **Hematuria**

Se define como la presencia anormal de hematíes en la orina. Para el presente estudio se tendrá en cuenta el examen microscópico del sedimento urinario. Se considera hematuria significativa la presencia de más de 5 hematíes por campo en orina centrifugada (52).

- **Leucocituria**

Se define como la presencia de leucocitos en el sedimento urinario del examen general de orina. Se considera leucocituria significativa la presencia de 10 o más leucocitos por campo (52).

- **Cetonuria**

Se define como la presencia de cetonas en el examen químico de una muestra de orina, medida por tira reactiva. Se considera positivo cualquier valor (52).

6.8.5 Variable Exposición

- Proteinuria

Se define como la presencia de proteínas en la orina. Para el presente estudio se considera como valor positivo la presencia de 100mg/dl de proteínas o equivalente a dos cruces (++) en un examen general de orina (52).

6.8.6 Variable Desenlace

PACIENTES CON DENGUE GRAVE

Definida por una o más de las siguientes condiciones:

1. Extravasación severa de plasma que conduce a:

A. Hipotensión: definida al menos con uno de los siguientes criterios:

- 1) Taquicardia* y presión de pulso $< \text{o} = 20 \text{ mm Hg}$.
- 2) Presión arterial media $< 70 \text{ mm Hg}^*$ asociada o no a piel fría o diaforesis.
- 3) Presión arterial sistólica $< 90 \text{ mm Hg}^*$.

* Puntos de corte específicos para la edad en pacientes menores de 19 años (53).

B. Síndrome de choque por dengue: se considera que el paciente está en choque si la presión de pulso (es decir, la diferencia entre la presión sistólica y diastólica) es igual o menor de 20 mm Hg en niños o si la persona presenta signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso débil), presión arterial indetectable (1).

- C. Acúmulo de líquidos con dificultad respiratoria: definida como la presencia de taquipnea, tirajes, aleteo nasal, desbalance toracoabdominal asociados a derrame pleural o ascitis marcada, documentados por radiografía y/o ecografía (1).
2. Daño grave de órganos: Paciente con enfermedad febril aguda y que presente signos clínicos o paraclínicos de daño severo de órganos como: miocarditis, encefalitis, insuficiencia renal aguda y afección de otros órganos.
- a) Miocarditis: definida como la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos: Bradicardia, taquicardia supraventricular, inversión de la onda T y disfunción ventricular (alteración de la función diastólica, así como disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) (54).
- b) Encefalitis: definida como la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos:
- Trastorno del estado de consciencia (somnolencia, estupor o coma)
 - Déficit motor o sensitivo que aparece durante la hospitalización.
 - Episodios convulsivos no explicados por desequilibrio hidro-electrolítico.
 - Cefalea intensa y aparición de signos meníngeos (55).
- c) Insuficiencia renal aguda: definida como el aumento de la creatinina en más de 0.3 mg/dl con respecto a la creatinina basal o a la normal esperada para la edad, y/o aumento del nitrógeno ureico por encima de 20 (56).
- d) Hepatitis: transaminasas con valor mayor o igual a 1000, prolongación del PT, PTT (57).

3. Hemorragias mayores: definidas como hematemesis, melenas, rectorragia, meno-metrorragia, hematuria macroscópica, equímosis, hematomas, hemartrosis, epistaxis o gingivorragia severa (1).

EDAD: Definida cómo el número de años contados desde la fecha de nacimiento, y en menores de un año el número de meses cumplidos.

GÉNERO: Definida como femenino o masculino.

TIEMPO DE INICIO DE LA ENFERMEDAD: se consideró como el primer día de la enfermedad la fecha en que apareció la fiebre.

7. ANÁLISIS DE LOS DATOS

La muestra se describió empleando medias (desviaciones estándar [DE]) y conteos (proporciones) para el caso de las variables continuas y discretas, respectivamente. Estimamos incidencias acumuladas (riegos) de progresión a dengue grave para cada grupo de acuerdo al estado de exposición, así como riesgos relativos (RR) y su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%) mediante regresión de Poisson ajustando por covariables. Para todas las pruebas estadísticas consideramos un nivel de significancia del 5% (a dos colas). El análisis se realizó empleando el programa estadístico Stata/MP 12.1.

8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto de investigación se fundamenta en la normatividad ética contemplada en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, teniendo en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, descritos en los numerales 9, 22, 23, 24 (58); además se adapta a las normas establecidas por el Ministerio de Salud de Colombia en la resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 (59), según la cual, este proyecto se considera una investigación sin riesgo, puesto que en el diseño del estudio, la fuente de información será secundaria, es decir a partir de la revisión de historias clínicas, tomada de la base de datos de estadística del Hospital Universitario de Santander.

Se mantuvo la confidencialidad de la información para respetar la privacidad de los pacientes. Se asignará a cada paciente un código consecutivo y se eliminará el nombre del paciente para identificarlo en la base de datos, donde se consignará la información pertinente. La información recolectada será manejada sólo por el investigador y el instrumento se guardará bajo llave, en las oficinas del centro de investigaciones epidemiológicas de la UIS, custodiada por la unidad de acopio, administración y análisis de datos UAD. El análisis de la información será publicada en forma colectiva, no habrá forma que los pacientes sean identificados.

Se tuvo en cuenta la ley estatutaria 1581 de 2012 por la cual se dictaron disposiciones generales para la protección de datos personales descritos en su artículo 2º que serán aplicables a todas las bases de datos que los haga susceptibles de tratamiento por entidades de naturaleza pública o privada (60); así como la Resolución de Rectoría de la UIS No. 1227 de Agosto 22 de 2013 que regulan los asuntos de protección de datos personales y, de esta manera, se mantendrá la autonomía.

No se vislumbraron problemas con el principio de beneficencia, no maleficencia, ni justicia.

9. PRESUPUESTO

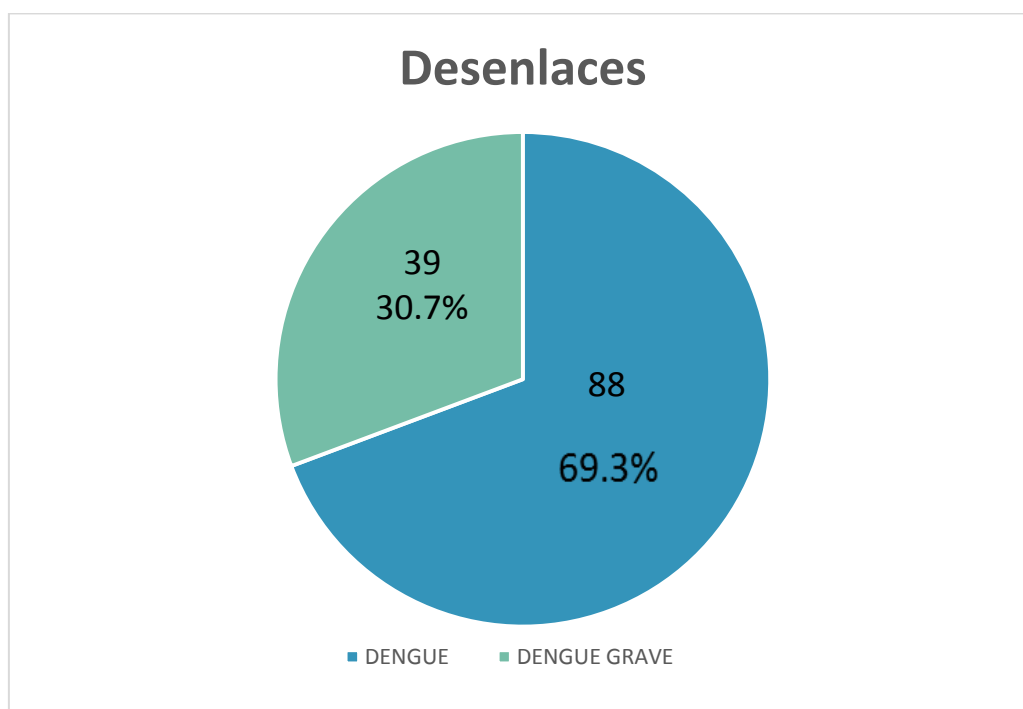
Rubros	FUENTES DE FINANCIACIÓN		TOTAL*
	ESPECIE – UIS	EFFECTIVO	
Personal	7.200		7.200
Equipos (computador)	2.000		2.000
Materiales (papelería)	200		200
Material Bibliográfico (Bases de datos UIS)	2.000		2.000
Publicaciones		1000	1.000
TOTAL	11.400	1.000	\$ 12.400

*en miles de pesos

10. RESULTADOS

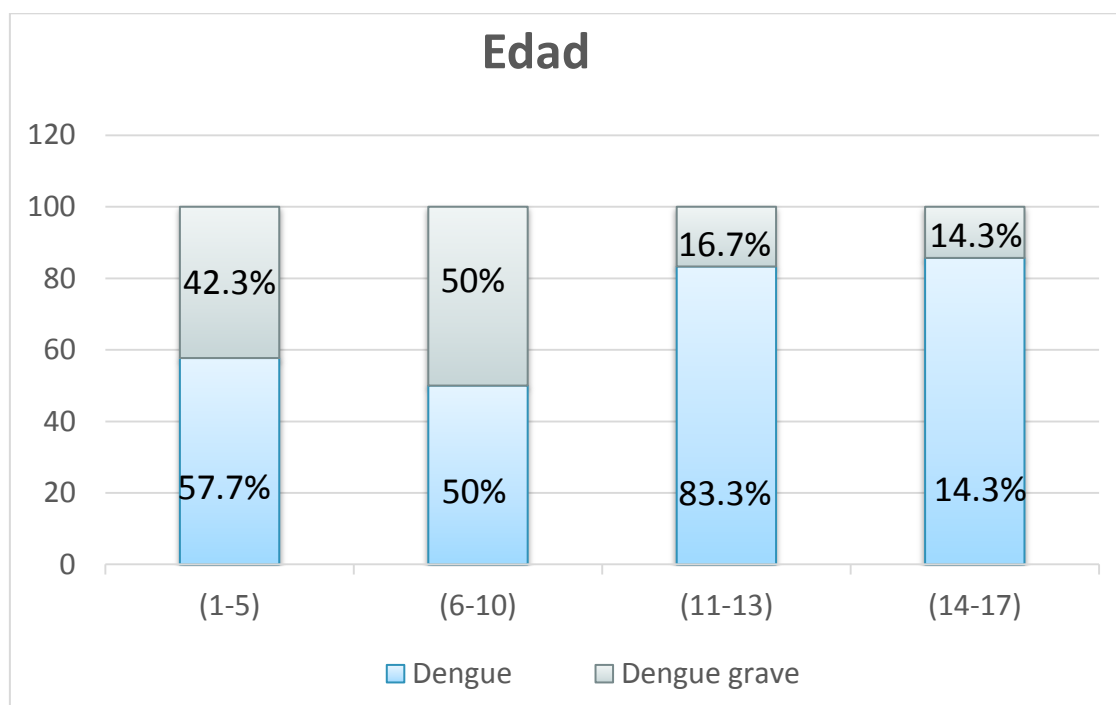
Se evaluó una muestra de 127 pacientes menores de edad (media de la edad: 10.2 años, DE=4.5 años), hospitalizados con disponibilidad de resultados de uroanálisis, de los cuales 58 (45.7%) eran de sexo masculino. Posterior a una mediana de seguimiento de 2 días (rango intercuartílico=2 días) se observaron 39 casos incidentes de dengue grave (30.7%, IC95%: 22.6 – 38.8) Figura 3. Ninguno de los pacientes de la cohorte desarrolló falla renal aguda ni se presentaron casos fatales.

Figura 3. Desenlaces



Entre las características demográficas y de los hallazgos clínicos de la evaluación de línea de base de estos pacientes, la edad se asoció a un menor riesgo de progresión (RR=0.91, IC95%: 0.85 – 0.98) Figura 4.

Figura 4. Variable Edad



En cuanto al uroanálisis, este fue considerado anormal en 23 (59.0%) de los casos incidentes de dengue grave y 36 (40.9%) de los no incidentes (Tabla 2), sin embargo, la diferencia en el riesgo no fue estadísticamente significativa: RR=1.66 (IC95%: 0.88, 3.14).

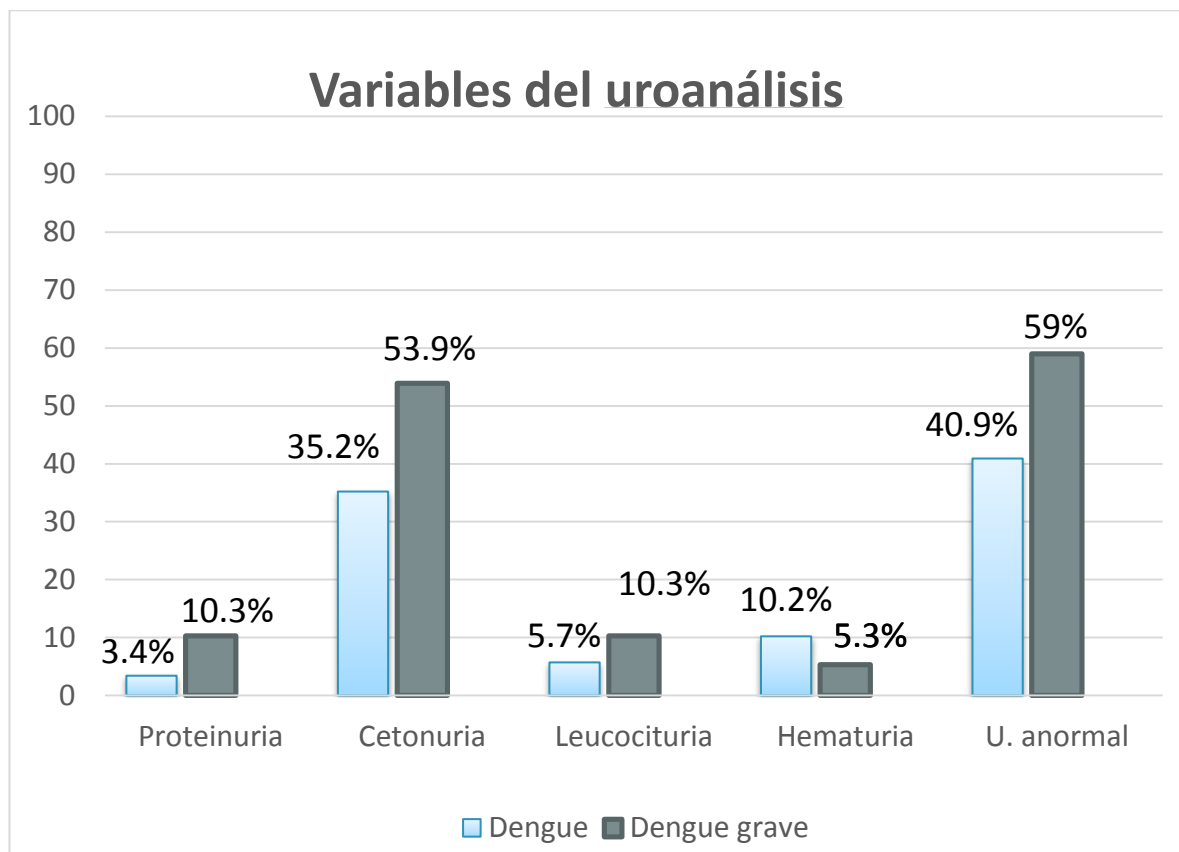
Tabla 2. Características del uroanálisis

Predictor	No incidentes (n=88)	Incidentes (n=39)	RR (IC95%)
pH (por 0.1)	6.90 (0.82)	6.61 (0.83)	0.97 (0.94, 1.01)
Color			
Amarillo	83 (94.3)	38 (97.4)	1.00
Ámbar	0 (0.0)	1 (2.6)	3.18 (0.44, 23.2)
Incoloro	3 (3.5)	0 (0.0)	...

Predictor	No incidentes (n=88)	Incidentes (n=39)	RR (IC95%)
Rojo	1 (1.1)	0 (0.0)	...
Pardo	1 (1.1)	0 (0.0)	...
Aspecto			
Transparente	26 (29.9)	14 (35.9)	1.00
Ligeramente turbio	48 (55.2)	19 (48.7)	0.81 (0.41, 1.62)
Turbio	13 (14.9)	6 (15.4)	0.90 (0.35, 2.35)
Presencia			
Nitritos	2 (2.1)	0 (0.0)	...
Proteínas	3 (3.4)	4 (10.3)	1.96 (0.70, 5.51)
Cetonas	31 (35.2)	21 (53.9)	1.68 (0.90, 3.16)
Glucosa	0 (0.0)	0 (0.0)	...
Bacterias			
0/++++	6 (8.3)	4 (11.1)	1.00
Escasas	32 (44.5)	14 (38.9)	0.76 (0.25, 2.31)
+/++++	26 (36.1)	13 (36.1)	0.83 (0.27, 2.56)
++/++++	8 (11.1)	5 (13.9)	0.96 (0.26, 3.58)
Leucocitos (≥10)	5 (5.7)	4 (10.3)	1.50 (0.53, 4.22)
Hematíes (≥5)	9 (10.2)	2 (5.3)	0.58 (0.14, 2.41)
Bilirrubina	6 (6.8)	5 (12.8)	1.55 (0.61, 3.97)
Uroanálisis anormal	36 (40.9)	23 (59.0)	1.66 (0.88, 3.14)

Por otra parte, entre los hallazgos específicos, si bien no fueron estadísticamente diferentes en el análisis no ajustado, la presencia de proteínas, cetonas, leucocitos y hematuria fue mayor en los casos incidentes comparados con los no incidentes Figura 3.

Figura 5. Variables del uroanálisis



En el análisis multivariado, posterior al ajuste por edad y sexo, la proteinuria se asoció con un incremento de tres veces en el riesgo de severidad (RR= 3.19, IC: 1.05, 9.64), sin que para las demás variables del uroanálisis se hallara evidencia de asociación con progresión (tabla 3).

Tabla 3. Análisis multivariado de variables del uroanálisis

Predictor	Modelo Crudo	Modelo Ajustado
Proteínas	1.96 (0.70, 5.51)	3.19 (1.05, 9.64)
Cetonas	1.68 (0.90, 3.16)	1.48 (0.76, 2.87)
Leucocitos	1.50 (0.53, 4.22)	2.06 (0.71, 6.01)
Hematíes	0.58 (0.14, 2.41)	0.73 (0.17, 3.03)
Uroanálisis anormal	1.66 (0.88, 3.14)	0.76, 2.84)

11. DISCUSIÓN

El dengue se considera una enfermedad sistémica y dinámica, dentro de su fisiopatología se ha establecido la fuga capilar como causa de hipovolemia e hipoperfusión secundaria, que en los pacientes con evolución hacia la severidad se presenta en forma marcada y podría desencadenar choque por dengue (1). Se ha descrito un incremento en la excreción de proteínas y heparán sulfato en la orina de los pacientes con dengue grave en comparación con los pacientes con dengue (50). Además el tropismo renal de los flavivirus, con descripciones de alteración en la membrana basal glomerular y necrosis tubular aguda (61). Durante varios años se ha estudiado posibles marcadores clínicos y de laboratorio que sean predictores de severidad en dengue, dentro de estos la evaluación de la proteinuria y el sedimento urinario, que ha mostrado asociación con dengue grave, sin embargo hasta el momento con resultados no concluyentes.

El presente estudio comparó las alteraciones en el uroanálisis de los pacientes con dengue y dengue grave, encontró asociación entre la presencia de proteinuria y el desarrollo de cuadros severos, como en el estudio publicado por Muhammad et al. En la cohorte evaluada la proteinuria se asoció con un riesgo tres veces mayor de desarrollar dengue grave (RR= 3.19, IC: 1.05, 9.64). Las otras variables como la leucocituria y la cetonuria también fueron más prevalentes en el grupo de incidentes. La hematuria, a diferencia de lo publicado por Díaz Quijano en el 2005 y Muhammad et al. en el 2013, no mostró asociación con dengue grave.

A diferencia de los estudios citados en el protocolo con asociación entre hematuria y dengue grave y/o leucocituria y dengue grave, el presente estudio no halló diferencias significativas en los dos grupos de pacientes, una de las razones pudo ser el tamaño de la muestra calculada.

La injuria renal se ha descrito como una complicación del dengue, con una baja prevalencia, 2-5% de los casos con una alta tasa de mortalidad (47). Las condiciones más frecuentemente asociadas son el choque prolongado con acidosis metabólica, que lleva a un estado de hipoxia e isquemia y resulta en disfunción orgánica múltiple (62). Dentro de los hallazgos histopatológicos se incluye la necrosis tubular aguda, la cual se ha asociado con edema intersticial e infiltración mononuclear, glomerulonefritis aguda, microangiopatía trombótica y falla renal mioglobínúrica en el contexto de falla orgánica múltiple (61,63). Sin embargo se han reportado casos de necrosis tubular aguda no asociado a choque (64). En este estudio ninguno de los pacientes presentó falla renal, que coincide con la baja prevalencia mencionada en la literatura

La edad como predictor clínico de severidad, reportado en varias investigaciones (22–24), fue confirmado en el estudio, donde los menores de 10 años fueron los que presentaron mayor número de casos de dengue grave. Lo cual soporta la importancia de una atención cuidadosa en estos pacientes.

Dentro de las fortalezas del estudio, el uroanálisis fue realizado en toda la muestra analizada, con una finalidad distinta a establecer un valor predictivo, disminuyendo el riesgo de selección.

Considerando la naturaleza retrospectiva de la cohorte, puedan haberse presentado problemas en la medición de las alteraciones en el uroanálisis, la variable de exposición; por ello los resultados obtenidos deben ser validados en nuevos estudios de cohorte, en los que se controle estrictamente la validez de esta medición. De confirmarse, a futuro los resultados podrían introducir cambios en la práctica clínica.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud., Organización Panamericana de la Salud. Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas. 2015. 3-15 p.
2. Vasanwala FF, Puvanendran R, Fook-Chong S, Ng J-M, Suhail SM, Lee K-H. Could peak proteinuria determine whether patient with dengue fever develop dengue hemorrhagic/dengue shock syndrome?--a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011 Jan;11(1):212.
3. Cao XTP, Ngo TN, Wills B, Kneen R, Nguyen TTH, Ta TTM, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2002 Feb;7(2):125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11841702>
4. Lam PK, Tam DTH, Diet TV, Tam CT, Tien NTH, Kieu NTT, et al. Clinical characteristics of Dengue shock syndrome in Vietnamese children: a 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Sep 29];57(11):1577–86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3814826&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. Nota descriptiva. [Internet]. Organización mundial de la salud. Centro de prensa. 2016 [cited 2016 Sep 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
6. Halstead SB. Dengue: The syndromic basis to pathogenesis research. Inutility of the 2009 WHO case definition. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(2):212–5.

7. Lumpaopong A, Kaewplang P, Watanaveeradej V, Thirakhupt P, Chamnanvanakij S, Srisuwan K, et al. ELECTROLYTE DISTURBANCES AND ABNORMAL URINE. 2010;41(1).
8. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998;11(3):480–96.
9. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LÁ. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2005;23(9):529–32. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-indicadores-tempranos-gravedad-el-dengue-13080262>
10. Lemos G. Dengue, un problema social reemergente en América Latina. Estrategia para su erradicación. Biotecnol Apl. 2006;23:130–6.
11. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico [Internet]. Centro de prensa. 2014 [cited 2014 Oct 20]. p. 1–5. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
12. Organización Panamericana de la Salud. Guías para el abordaje integral del dengue en Panamá. <http://www.paho.org/>. 2014. p. http://www.paho.org/pan/index.php?option=com_content
13. 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;82(1):128–35.
14. Organización Mundial de la Salud., Organización Panamericana de la Salud. Descripción de la situación Epidemiológica Actual del Dengue en las Americas [Internet]. <http://www.paho.org/>. [cited 2015 Jul 15]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&lang=es
15. Pan American Health Organization. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas [Internet]. www.paho.org. [cited 2016 Dec 18]. Available from: <file:///C:/Users/User/Downloads/2016-cha-dengue-cases-dec-12-ew-47.pdf>

16. Ministerio de Protección Social, Federación Médica Colombiana. Dengue Memorias 2012- 2013 [Internet]. [cited 2014 Aug 20]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Memorias_dengue.pdf.
17. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Dengue [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 18]. p. 1–24. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20de%20vigilancia/Dengue/Protocolo%20de%20vigilancia%20de%20Dengue.pdf>
18. Instituto Nacional de Salud. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 52 de 2015 [Internet]. 52. 2015. Available from: [http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletin Epidemiologico/2015/Boletin epidemiologico Semana 52.pdf](http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletin%20Epidemiologico/2015/Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf)
19. Lugo S, Pavlicich V. Indicadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados Early Indicators of Severe Dengue in Hospitalized Patients. 2014;41(1):113–20.
20. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías de atención para enfermos en la region de las Américas. Dengue: guías de atención para enfermos en la region de las Américas. 2010. 6-11 p.
21. Oms 2009. Dengue Guías Para El Diagnóstico, Tratamiento, Prevencion Y Control. Oms Y Programa Espec Para Investig Y Capacit Enfermedades Trop. 2009;12.
22. González AL, Martínez RA, Villar LA. Clinical evolution of dengue in hospitalized patients. Biomed Rev del Inst Nac Salud [Internet]. 2008;28(4):531–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19462558>

23. Cardoso IM, Cabidelle A de SA, Borges P de CELP de C e L, Lang CF, Calenti FGFG, Nogueira L de O, et al. Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the Southeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2011;44(4):430–5. Available from:
<Go to ISI>://WOS:000294128200006
24. Sahana K, Sujatha R. Clinical Profile of Dengue Among Children According to Revised WHO Classification: Analysis of a 2012 Outbreak from Southern India. In: *The Indian Journal of Pediatrics*. 82nd ed. 2015. p. 109–13.
25. Paixão ES, Costa M da CN, Rodrigues LC, Rasella D, Cardim LL, Brasileiro AC, et al. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(4):399–405.
26. Zhang H, Zhou YP, Peng HJ, Zhang XH, Zhou FY, Liu ZH, et al. Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever: a meta-analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 28];2014:359308. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4100454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Narayanan M, Aravind M, Thilothammal N, Prena R, REX C, Ramamurty N. Dengue Fever Epidemic in Chennai - A Study of Clinical Profile and Outcome. In: *Indian Pediatric*. 2002. p. 1027–33.
28. Shah G, Islam S, Das B, van der Bom JG. Clinical and laboratory profile of dengue.pdf. *Kathmandu Univ Med J*. 2006;4:40–3.
29. 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>

30. Ramírez-zepeda MG, Velasco-mondragón HE, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-ceceña MA, Murillo-Ilanes J, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue : experiencia del Hospital General de Culiacán , Sinaloa , México. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal* [Internet]. 2009;25(1):16–23. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1020-49892009000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
31. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatr*. 2011;57(6):451–6.
32. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. 1998;11(3).
33. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol*. 2007;39(2):76–81.
34. Costa A, Laporte G, Nunes LI, Alberto L, Filho G, Prado RS, et al. Evaluation of the diagnostic value of the tourniquet test in predicting severe dengue cases in a population from Belo Horizonte , State of Minas Gerais , Brazil. *Soc Bras Med Trop*. 2013;46(August):542–6.
35. Castrillón ME, Iturrieta N, Cattivelli S, Padilla F. Hallazgos ultrasonográficos en pacientes con Dengue . Revisión de la literatura. 2010;(december 2009):71–6.
36. Méndez GF, María K. Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico. 2006;44(3):243–8.
37. Setiawan M, Samsi T, Wulur H, Sugianto D, Pool T. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. In: *Pediatric Radiology*. 1998. p. 1–4.
38. Biswas HH, Gordon A, Nuñez A, Perez MA, Balmaseda A, Harris E. Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Are Associated with Severe Dengue Outcome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):1–19.

39. Villar-centeno LÁ, Lozano-parra A, Salgado-garcía D, Herrán ÓF. Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. 2013;33.
40. 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* [Internet]. 2002;186(8):1165–8. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/343813>
41. Paranavitane SA, Gomes L, Kamaladasa A, Adikari TN, Wickramasinghe N, Jeewandara C, et al. Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14:570. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84920866255&partnerID=tZOtx3y1>
42. Khan MIH, Anwar E, Agha A, Hassanien NSM, Ullah E, Syed IA, et al. Factors predicting severe dengue in patients with dengue Fever. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 25];5(1):e2013014. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3591277&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Vasanwala FF, Thein T-L, Leo Y-S, Gan VC, Hao Y, Lee LK, et al. Predictive value of proteinuria in adult dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 May 3];8(2):e2712. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3930505&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez R, Ospina M, Alvarez LG. Serum levels of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in infants with and without dengue. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(1):6–10.

45. Ferreira RAX, de Oliveira SA, Gandini M, Ferreira L da C, Correa G, Abiraude FM, et al. Circulating cytokines and chemokines associated with plasma leakage and hepatic dysfunction in Brazilian children with dengue fever. *Acta Trop* [Internet]. 2015;149:138–47. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X15001205>
46. Soundravally R, Agieshkumar B, Daisy M, Sherin J, Cleetus C. Ferritin levels predict severe dengue. In: *Infection*. 43rd ed. 2015. p. 13–9.
47. Lizarraga KJ, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. *J Nephropathol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Oct 30];3(2):57–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3999585&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Méndez Á, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomedica*. 2006;49(26):61–70.
49. Horvath R, McBride WJH, Hanna JN. Clinical Features of Hospitalized Patients During Dengue-3 Epidemic in Far North Queensland ,. 1999;23:1997–9.
50. 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;190(4):810–8.
51. Khan MIH, Anwar E, Agha A, Hassanien NSM, Ullah E, Syed IA, et al. Factors predicting severe dengue in patients with dengue fever. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1).
52. Saieh C, Escala JM. *Manual de Nefrología y Urología Pediátrica*. 4th ed. 2009. 21, 162 p.
53. High N, Pressure B, Program E, Health N, Survey NE, Heart N. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2004;114(2):555–76. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.114.2.S2.555>

54. Castro D, Vega MR, Xhaja K, Dinsmore JH, López JR, Bosch I. Heart and skeletal muscle are target of dengue virus infection. *J Infect Dis.* 2010;29(3):238–42.
55. Domingues R, Kuster G, Castro F, Souza V, Levi J, Pannuti C. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *Neurol Sci.* 2008;267:36–40.
56. Johnson R, Feehally J, Floege J. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. 2003. p. 183.
57. Souza L, Alves J, Nogueira R, Gicovate NC, Bastos DA Siqueira E, Souto FJ, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patient with dengue fever. *Brazilian J infect dis.* 2008;8:156–63.
58. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 59ª Asamblea General [Internet]. www.wma.net. 2008 [cited 2014 Sep 5]. Available from:
http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.
59. República de Colombia, Ministerio de Salud. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud Artículo 11. [En línea] [Internet]. Resolución 008430 de octubre de 1993. 1993 [cited 2014 Sep 5]. Available from:
http://www.dib.unal.edu.co/promocion/etica_res_8430_1993.pdf
60. Congreso de la Republica de Colombia. Ley estatutaria 1581 de 2012. Disposiciones Generales para la Protección de Datos Personales [Internet]. Colombia; 2012. Available from:
http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1581_2012.html
61. Duflot J, Cohen A, Sharon A. Macroscopic hematuria as a presenting manifestation of oliguric acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:607–10.

62. George R, Liam C, Chua C, Lam S, Pang T, Geethan R. Unusual clinical manifestations of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Heal*. 1988;18(4):585–90.
63. Mehra N, Saha A, Dubey N, Batra V. Acute tubular necrosis in dengue fever in a child. *Indian J Nephrol*. 2012;22(5):400–1.
64. Lima EQ, Gorayeb FS, Zanon JR, Nogueira ML, Ramalho HJ, Burdmann EA. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3322–6.
65. Anton M, Rodriguez L. *Nefrologia Pediátrica*. Asociación Española de Nefrologia Pediátrica; 2011. 273 p.

BIBLIOGRAFÍA

- Anton M, Rodriguez L. Nefrología Pediátrica. Asociación Española de Nefrología Pediátrica; 2011. 273 p.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 59a Asamblea General [Internet]. www.wma.net. 2008 [cited 2014 Sep 5]. Available from: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.
- Biswas HH, Gordon A, Nuñez A, Perez MA, Balmaseda A, Harris E. Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Are Associated with Severe Dengue Outcome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):1–19.
- Cao XTP, Ngo TN, Wills B, Kneen R, Nguyen TTH, Ta TTM, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2002 Feb;7(2):125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11841702>
- Cardoso IM, Cabidelle A de SA, Borges P de CELP de C e L, Lang CF, Calenti FGFG, Nogueira L de O, et al. Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the Southeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2011;44(4):430–5. Available from: <Go to ISI>://WOS:000294128200006
- Castrillón ME, Iturrieta N, Cativelli S, Padilla F. Hallazgos ultrasonográficos en pacientes con Dengue . *Revisión de la literatura*. 2010;(december 2009):71–6.
- Castro D, Vega MR, Xhaja K, Dinsmore JH, López JR, Bosch I. Heart and skeletal muscle are target of dengue virus infection. *J Infect Dis*. 2010;29(3):238–42.
- Congreso de la Republica de Colombia. Ley estatutaria 1581 de 2012. Disposiciones Generales para la Protección de Datos Personales [Internet]. Colombia; 2012. Available from: http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1581_2012.html

- Costa A, Laporte G, Nunes LI, Alberto L, Filho G, Prado RS, et al. Evaluation of the diagnostic value of the tourniquet test in predicting severe dengue cases in a population from Belo Horizonte , State of Minas Gerais , Brazil. *Soc Bras Med Trop*. 2013;46(August):542–6.
- Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LÁ. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2005;23(9):529–32. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-indicadores-tempranos-gravedad-el-dengue-13080262>
- Domingues R, Kuster G, Castro F, Souza V, Levi J, Pannuti C. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *Neurol Sci*. 2008;267:36–40.
- Dufлот J, Cohen A, Sharon A. Macroscopic hematuria as a presenting manifestation of oliguric acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*. 1993;22:607–10.
- Ferreira RAX, de Oliveira SA, Gandini M, Ferreira L da C, Correa G, Abiraude FM, et al. Circulating cytokines and chemokines associated with plasma leakage and hepatic dysfunction in Brazilian children with dengue fever. *Acta Trop* [Internet]. 2015;149:138–47. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X15001205>
- George R, Liam C, Chua C, Lam S, Pang T, Geethan R. Unusual clinical manifestations of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Heal*. 1988;18(4):585–90.
- González AL, Martínez RA, Villar LA. Clinical evolution of dengue in hospitalized patients. *Biomed Rev del Inst Nac Salud* [Internet]. 2008;28(4):531–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19462558>
- Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. 1998;11(3).

- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):480–96.
- Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatr.* 2011;57(6):451–6.
- Halstead SB. Dengue: The syndromic basis to pathogenesis research. Inutility of the 2009 WHO case definition. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(2):212–5.
- High N, Pressure B, Program E, Health N, Survey NE, Heart N. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2004;114(2):555–76. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.114.2.S2.555>
- Horvath R, McBride WJH, Hanna JN. Clinical Features of Hospitalized Patients During Dengue-3 Epidemic in Far North Queensland ,. 1999;23:1997–9.
- Instituto Nacional de Salud. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 52 de 2015 [Internet]. 52. 2015. Available from: [http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn Epidemiolgico/2015 Boletin epidemiologico Semana 52.pdf](http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf)
- Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Dengue [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 18]. p. 1–24. Available from: [http://www.ins.gov.co/lineas-de accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%](http://www.ins.gov.co/lineas-de%20accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20de%20vigilancia/Dengue.pdf)
- Johnson R, Feehally J, Floege J. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. 2003. p. 183.

- Khan MIH, Anwar E, Agha A, Hassanien NSM, Ullah E, Syed IA, et al. Factors predicting severe dengue in patients with dengue Fever. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 25];5(1):e2013014. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3591277&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Khan MIH, Anwar E, Agha A, Hassanien NSM, Ullah E, Syed IA, et al. Factors predicting severe dengue in patients with dengue fever. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1).
- Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol*. 2007;39(2):76–81.
- Lam PK, Tam DTH, Diet TV, Tam CT, Tien NTH, Kieu NTT, et al. Clinical characteristics of Dengue shock syndrome in Vietnamese children: a 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Sep 29];57(11):1577–86. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3814826&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Lemos G. Dengue, un problema social reemergente en América Latina. Estrategia para su erradicación. *Biotechnol Apl*. 2006;23:130–6.
- 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* [Internet]. 2002;186(8):1165–8. Available from:
<http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/343813>
- Lima EQ, Gorayeb FS, Zanon JR, Nogueira ML, Ramalho HJ, Burdmann EA. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3322–6.

- Lizarraga KJ, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. J Nephropathol [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Oct 30];3(2):57–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3999585&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Lugo S, Pavlicich V. Indicadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados Early Indicators of Severe Dengue in Hospitalized Patients. 2014;41(1):113–20.
- Lumpaopong A, Kaewplang P, Watanaveeradej V, Thirakhupt P, Chamnanvanakij S, Srisuwan K, et al. ELECTROLYTE DISTURBANCES AND ABNORMAL URINE. 2010;41(1).
- Mehra N, Saha A, Dubey N, Batra V. Acute tubular necrosis in dengue fever in a child. Indian J Nephrol. 2012;22(5):400–1.
- Méndez Á, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. Biomedica. 2006;49(26):61–70.
- Méndez GF, María K. Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico. 2006;44(3):243–8.
- Ministerio de Protección Social, Federación Médica Colombiana. Dengue Memorias 2012- 2013 [Internet]. [cited 2014 Aug 20]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Memorias_dengue.pdf.
- Narayanan M, Aravind M, Thilothammal N, Prena R, REX C, Ramamurty N. Dengue Fever Epidemic in Chennai - A Study of Clinical Profile and Outcome. In: Indian Pediatric. 2002. p. 1027–33.
- Oms 2009. Dengue Guías Para El Diagnóstico, Tratamiento, Prevención Y Control. Oms Y Programa Espec Para Investig Y Capacit Enfermedades Trop. 2009;12.
- Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. Nota descriptiva. [Internet]. Organización mundial de la salud. Centro de prensa. 2016 [cited 2016 Sep 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>

- Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico [Internet]. Centro de prensa. 2014 [cited 2014 Oct 20]. p. 1–5. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
- Organización Mundial de la Salud., Organización Panamericana de la Salud. Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas. 2015. 3-15 p.
- Organización Mundial de la Salud., Organización Panamericana de la Salud. Descripción de la situación Epidemiológica Actual del Dengue en las Américas [Internet]. <http://www.paho.org/>. [cited 2015 Jul 15]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&lang=es
- Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías de atención para enfermos en la región de las Américas. Dengue: guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2010. 6-11 p.
- Organización Panamericana de la Salud. Guías para el abordaje integral del dengue en Panamá. <http://www.paho.org/>. 2014. p. http://www.paho.org/pan/index.php?option=com_conte.
- Paixão ES, Costa M da CN, Rodrigues LC, Rasella D, Cardim LL, Brasileiro AC, et al. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(4):399–405.
- Pan American Health Organization. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas [Internet]. www.paho.org. [cited 2016 Dec 18]. Available from: <file:///C:/Users/User/Downloads/2016-cha-dengue-cases-dec-12-ew-47.pdf>
- Paranavitane SA, Gomes L, Kamaladasa A, Adikari TN, Wickramasinghe N, Jeewandara C, et al. Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14:570. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84920866255&partnerID=tZOTx3y1>

- Ramírez-zepeda MG, Velasco-mondragón HE, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-ceceña MA, Murillo-Ilanes J, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue : experiencia del Hospital General de Culiacán , Sinaloa , México. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal [Internet]. 2009;25(1):16–23. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1020-49892009000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- República de Colombia, Ministerio de Salud. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud Artículo 11. [En línea] [Internet]. Resolución 008430 de octubre de 1993. 1993 [cited 2014 Sep 5]. Available from: http://www.dib.unal.edu.co/promocion/etica_res_8430_1993.pdf
- Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez R, Ospina M, Alvarez LG. Serum levels of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in infants with and without dengue. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(1):6–10.
- Sahana K, Sujatha R. Clinical Profile of Dengue Among Children According to Revised WHO Classification: Analysis of a 2012 Outbreak from Southern India. In: The Indian Journal of Pediatrics. 82nd ed. 2015. p. 109–13.
- Saieh C, Escala JM. Manual de Nefrología y Urología Pediátrica. 4th ed. 2009. 21, 162 p.
- San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenooghe 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;82(1):128–35.
- Setiawan M, Samsi T, Wulur H, Sugianto D, Pool T. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. In: Pediatric Radiology. 1998. p. 1–4.
- Shah G, Islam S, Das B, van der Bom JG. Clinical and laboratory profile of dengue.pdf. Kathmandu Univ Med J. 2006;4:40–3.
- Soundravally R, Agieshkumar B, Daisy M, Sherin J, Cleetus C. Ferritin levels predict severe dengue. In: Infection. 43rd ed. 2015. p. 13–9.

- Souza L, Alves J, Nogueira R, Gicovate NC, Bastos DA Siqueira E, Souto FJ, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patient with dengue fever. *Brazilian J infect dis*. 2008;8:156–63.
- Vasanwala FF, Puvanendran R, Fook-Chong S, Ng J-M, Suhail SM, Lee K-H. Could peak proteinuria determine whether patient with dengue fever develop dengue hemorrhagic/dengue shock syndrome?--a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011 Jan;11(1):212.
- Vasanwala FF, Thein T-L, Leo Y-S, Gan VC, Hao Y, Lee LK, et al. Predictive value of proteinuria in adult dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 May 3];8(2):e2712. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3930505&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 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>
- Villar-centeno LÁ, Lozano-parra A, Salgado-garcía D, Herrán ÓF. Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. 2013;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;190(4):810–8.
- Zhang H, Zhou YP, Peng HJ, Zhang XH, Zhou FY, Liu ZH, et al. Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever: a meta-analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 28];2014:359308. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4100454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ANEXOS

Anexo A. Operacionalización de las 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	1 m a 17 años y 11 meses
Género	Cualitativa, nominal, independiente	Medida por observación del sexo del paciente	Femenino: 0 Masculino: 1
Día de enfermedad al momento de ingresar a urgencias (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);
Temperatura axilar	Cuantitativa (Continua), intervalo independiente	Temperatura medida en grados centígrados	0-40°C
Frecuencia Respiratoria	Cuantitativa Discreta, independiente	Tomada en examen físico durante 1 minuto	Respiraciones por minuto
Frecuencia Cardíaca	Cuantitativa (discreta), independiente	Tomada en examen físico durante 1 minuto	Latidos por minuto
Presión Arterial	Cuantitativa (continua), independiente	Tomada al examen físico	Valor en mmHg

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Unidad de medida y valores límites y códigos
Presión arterial media	Cuantitativa (continua), independiente	Se calcula con la fórmula $(PAD + (PA - PAD) / 3)$	Valor en mmHg
Presión de pulso	Cuantitativa (continua), independiente	Diferencia entre presión arterial sistólica y diastólica	Valor en mmHg
Irritabilidad	Cualitativa nominal independiente	En el examen físico se observa llanto fácil, inquietud, movimiento constante	No: 0 Si: 1
Alteración de la conciencia	Cualitativa Ordinal independiente	Evaluada en el examen físico	No: 0 Somnolencia: 1 Estupor: 2 Coma: 3
Signos Respiratorios	Cualitativa nominal independiente	En el examen físico se evalúa cada uno de los siguientes signos: aleteo nasal, tirajes, disbalance toracoabdominal	No: 0 Si: 1
Signos Cardiovasculares	Cualitativa nominal independiente	En el examen físico se evalúa cada uno de los siguientes signos: pulso débil, piel fría y pálida, hipotensión	No: 0 Si: 1

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Unidad de medida y valores límites y códigos
Signos de Extravasación de plasma	Cualitativa nominal independiente	En el examen físico se evalúa cada uno de los siguientes signos: edema palpebral, fascies abotagadas, edema de miembros inferiores, signos de derrame pleural, de ascitis	No: 0 Si: 1
Hemoglobina (gr/dl)	Cuantitativa Continua independiente	Reporte de laboratorio	Valor gr/dl
Hematocrito (%)	Cuantitativa Continua Independiente	Reporte de laboratorio	Valor %
Plaquetas recuento/mm³	Cuantitativa Continua independiente	Reporte de laboratorio	Número/mm ³
Signos de choque	Cualitativa Nominal Independiente	Si el paciente cumplió los siguientes criterios: pulso débil y rápido, presión de pulso < 20 mmHg, hipotensión para la edad, piel fría y pegajosa o alteraciones de la conciencia	No: 0 Si: 1

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Unidad de medida y valores límites y códigos
Dengue severo	Cualitativa Nominal Dependiente	Clasificación de acuerdo a los criterios clínicos mencionados en el protocolo	Si:1 No: 0
Hipotensión: hipotensión arterial	Cuantitativa (continua), Independiente	Definida según los criterios mencionados en el protocolo	Si:1 No: 0
Proteinuria	Cualitativa Nominal Independiente	100mg/dl de proteínas o equivalente a dos cruces (++) en un examen general de orina	Si: 1 No: 0
Leucocituria	Cualitativa Nominal Independiente	10 o más leucocitos por campo, en el sedimento urinario	Si:1 No: 0
Hematuria	Cualitativa Nominal Independiente	más de 5 hematíes por campo en el sedimento urinario	Si:1 No: 0

Anexo B. Niveles de presión arterial en niños de acuerdo con la edad y la talla

		SBP, mm Hg								DBP, mm Hg							
		Percentil talla								Percentil talla							
Edad	BP	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	
1	50th	80	81	83	85	87	88	89		34	35	36	37	38	39	39	
	90th	94	95	97	99	100	102	103		49	50	51	52	53	53	54	
	95th	98	99	101	103	104	106	106		54	54	55	56	57	58	58	
	99th	105	106	108	110	112	113	114		61	62	63	64	65	66	66	
2	50th	84	85	87	88	90	92	92		39	40	41	42	43	44	44	
	90th	97	99	100	102	104	105	106		54	55	56	57	58	58	59	
	95th	101	102	104	106	108	109	110		59	59	60	61	62	63	63	
	99th	109	110	111	113	115	117	117		66	67	68	69	70	71	71	
3	50th	86	87	89	91	93	94	95		44	44	45	46	47	48	48	
	90th	100	101	103	105	107	108	109		59	59	60	61	62	63	63	
	95th	104	105	107	109	110	112	113		63	63	64	65	66	67	67	
	99th	111	112	114	116	118	119	120		71	71	72	73	74	75	75	
4	50th	88	89	91	93	95	96	97		47	48	49	50	51	51	52	
	90th	102	103	105	107	109	110	111		62	63	64	65	66	66	67	
	95th	106	107	109	111	112	114	115		66	67	68	69	70	71	71	
	99th	113	114	116	118	120	121	122		74	75	76	77	78	78	79	
5	50th	90	91	93	95	96	98	98		50	51	52	53	54	55	55	
	90th	104	105	106	108	110	111	112		65	66	67	68	69	69	70	
	95th	108	109	110	112	114	115	116		69	70	71	72	73	74	74	
	99th	115	116	118	120	121	123	123		77	78	79	80	81	81	82	
6	50th	91	92	94	96	98	99	100		53	53	54	55	56	57	57	
	90th	105	106	108	110	111	113	113		68	68	69	70	71	72	72	
	95th	109	110	112	114	115	117	117		72	72	73	74	75	76	76	
	99th	116	117	119	121	123	124	125		80	80	81	82	83	84	84	

7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Fuente: Tomado de Pediatrics (53).

Anexo C. Niveles de presión arterial en niñas de acuerdo con la edad y la talla

Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																
Tabla de valores de presión arterial normal en niños y adolescentes																

4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	18	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85

Fuente: Pediatrics (53).

Anexo D. Valores normales de creatinina en niños y niñas

EDAD	CREATININA EN SANGRE (mg/dl)
1-2 meses	0.40 +/- 0.02
3-4 meses	0.36 +/- 0.02
5-8 meses	0.37 +/- 0.03
9-12 meses	0.40 +/- 0.04
3-6 años	0.47 +/- 0.02
7-10 años	0.55 +/- 0.02
11-13 años	0.63 +/- 0.03

Fuente: AENP (65)