

FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE DENGUE GRAVE EN
PACIENTES COLOMBIANOS CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE DENGUE
2013 – 2015

INVESTIGADORES PRINCIPALES
EVELYN PALACIOS POLANIA
ANGÉLICA MARIA RICO TURCA

ASESOR METODOLÓGICO
CARLOS FEDERICO MOLINA CASTAÑO

ASESOR TEMÁTICO
MAURICIO BELTRÁN DURÁN

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ D.C.
2017

FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE DENGUE GRAVE EN
PACIENTES COLOMBIANOS CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE DENGUE
2013 – 2015

Trabajo de investigación para optar al título de Magíster en Epidemiología
Presentado por:

EVELYN PALACIOS POLANIA
Bacterióloga y Laboratorista Clínico
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima

ANGÉLICA MARÍA RICO TURCA
Bacterióloga y Laboratorista Clínico
Esp. Gerencia de laboratorios
Instituto Nacional de Salud

ASESOR METODOLÓGICO
CARLOS FEDERICO MOLINA CASTAÑO
MD, Toxicólogo clínico, Esp. En Salud Ocupacional, PhD Epidemiología
Docente Universidad CES - Universidad del Rosario

ASESOR TEMÁTICO
MAURICIO BELTRÁN DURÁN
Bacteriólogo, Ms. Salud Pública
Director de Redes en Salud Pública - Instituto Nacional de Salud

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2017

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Primero a Dios por permitirme iniciar este proceso de aprendizaje y poder desarrollar aptitudes y actitudes que contribuyen con el conocimiento y estudio de una las enfermedades que afecta a la población colombiana como el virus de Dengue.

A mis asesores temáticos y metodológicos Carlos Federico Molina y Mauricio Beltrán respectivamente, de quienes tuve la oportunidad de aprender y de quienes pude percibir la responsabilidad, compromiso y dedicación con este proyecto de investigación.

A la Universidad del Rosario y Universidad CES, a todos los docentes de quienes tuve la oportunidad de aprender y construir poco a poco conocimientos, a mis compañeros porque me permitieron crear ambientes no sólo de aprendizaje sino de mejora continua en donde no solo pude forjar conocimientos sino valores propios de profesionales como lo son el respeto por el otro, rigor, honestidad y responsabilidad.

A mis amigos (as) quienes siempre tuvieron una voz de aliento y una palabra de optimismo en diferentes momentos, por su apoyo incondicional, por creer en la culminación de este proceso.

A Angélica María Rico Turca, mi compañera de proyecto y de aventura en este proceso por su buena energía y fe en cada avance en esta investigación.

Por último a mi familia, mi pilar, quienes me brindaron su apoyo incondicional, amor, cariño, quienes siempre tuvieron las palabras perfectas en los momentos de crisis y cansancio; a ellos porque son mi motor, ejemplo e inspiración.

Evelyn Palacios Polania

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque sin él nada es posible.

A mi hija... por ser mi todo.

A mi familia y en especial a mi madre quien siempre esta cuando más la necesito

Al Instituto Nacional de salud en especial al grupo de Virología, por ser mí casa desde hace unos cuantos años...

A Mauricio Beltrán y Federico Molina no solo por la dirección de este trabajo, sino además por confiar en mí, por su comprensión y apoyo incondicional durante todo este proceso.

A Evelyn Palacios por tener la fuerza para continuar en esta travesía en momentos difíciles.

A los docentes de quienes recibí no solo el conocimiento, sino también experiencias de vida.

Al equipo de Enfermedades Transmitidas por Vectores a quienes respeto y admiro por su dedicación al trabajo en arbovirus.

A mi inseparable compañera de laboratorio quien conoce la lucha de cerca.

A quienes siempre están conmigo...

Angélica María Rico Turca

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	10
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	12
1.1 Planteamiento del problema	12
1.2 Justificación del problema.....	16
1.3 Pregunta(s) de investigación	17
2. MARCO DE REFERENCIA	18
2.1 Aspectos generales	18
2.2 Comportamiento de la enfermedad	19
2.3 Epidemiología del Dengue.....	22
2.4 Trasmisión del virus.....	23
2.5 Clasificación actual de la enfermedad	25
2.6 Infección virus DENV	27
2.7 Clínica.....	28
2.7.1 Fase febril.....	29
2.7.2 Fase crítica	30
2.7.3 Fase de recuperación.....	33
2.8 Clasificación según la gravedad del Dengue	34
2.9 Diagnóstico por laboratorio	36
2.9.1 Métodos de diagnóstico: directos e indirectos	36
2.9.1.1 Métodos directos	37
2.9.1.2 Métodos indirectos	38
3. HIPÓTESIS	39
4. OBJETIVOS	40
4.1 Objetivo general.....	40
4.2 Objetivos específicos	40
5. METODOLOGÍA.....	41
5.1 Enfoque metodológico	41
5.2 Tipo y diseño de estudio.....	41

5.3	Población y muestra	42
5.4	Criterios de inclusión.....	43
5.5	Criterios de exclusión.....	43
5.6	Descripción de las variables	43
5.6.1	Tabla de variables	44
5.7	Técnicas de recolección de la información	51
5.7.1	Fuentes de información	51
5.7.2	Instrumento de recolección de información	51
5.7.3	Proceso de obtención de información	51
5.8	Control de errores y sesgos.....	52
5.9	Técnicas de procesamiento y análisis de datos.....	53
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	55
7.	RESULTADOS	56
8.	DISCUSIÓN.....	65
9.	CONCLUSIONES.....	74
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
	ANEXOS.....	84

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición del evento - Dengue	26
Tabla 2. Problemas clínicos en las fases febril, crítica y de recuperación del dengue	34
Tabla 3. Características demográficas de la población colombiana confirmada para dengue 2013-2015	56
Tabla 4. Características clínicas presentadas en la población colombiana confirmada para dengue 2013-2015	58
Tabla 5. Paraclínicos y pruebas de laboratorio empleadas en la identificación y seguimiento de dengue en pacientes Colombianos 2013-2015	59
Tabla 6. Características epidemiológicas presentadas en los casos confirmados para dengue grave y dengue. Colombia 2013-2015	60
Tabla 7. Características clínicas presentadas en los casos confirmados para dengue grave y dengue. Colombia 2013-2015	61
Tabla 8. Paraclínicos y seguimiento de dengue en pacientes Colombianos 2013-2015	62
Tabla 9. Pruebas confirmatorias para dengue en Colombianos 2013-2015	63
Tabla 10. Variables asociadas con presencia de dengue grave en pacientes Colombianos 2013-2015	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de gravedad	25
Figura 2. Dengue, curso de la enfermedad.....	29
Figura 3. Clasificación gravedad del dengue	35
Figura 4. Métodos diagnósticos del dengue	37

RESUMEN

Introducción: El dengue es el arbovirus más importante del mundo. Colombia es hiperendémico por esta enfermedad y su complicación severa está presente en la población colombiana.

Objetivo: Determinar los factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio que se asocian con la presencia de dengue grave en pacientes Colombianos con diagnóstico confirmado de dengue notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública durante los años 2013 – 2015.

Métodos: Es un estudio observacional analítico retrospectivo de corte transversal. Se evaluó la asociación entre la variable dependiente y las independientes mediante U Mann-Whitney y Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Las variables que mostraron un valor de ($p < 0,25$) se incluyeron en el análisis multivariado.

Resultados: En los 1172 casos con criterios de inclusión (1044 de dengue y 128 dengue grave), el 50% de los pacientes diagnosticados con dengue tenían menos de 19 años. Los resultados del análisis multivariado mostraron: leucocitosis $p=0,026$, trombocitopenia $p < 0,001$, presencia de melenas (OR= 48,97; IC 95%: 7,90-303,30), hemoptisis (OR= 46,71; IC 95%: 3,59-606,54), hipotensión (OR= 12,06; IC 95%: 4,68-31,04), hepatomegalia (OR= 10,34; IC 95%: 3,66-29,21), gingivorrea (OR= 6,45; IC 95%: 1,76-23,56), petequias (OR= 2,87; IC 95%: 0,98-8,39), dolor abdominal (OR= 2,42; IC 95%: 1,22-4,79), cefalea (OR= 0,38; IC 95%: 0,19-0,76) y serotipo DENV2 (OR 2,62; IC 95%: 1,25-5,50).

Conclusiones: La mayoría de variables asociadas con la presencia de dengue grave en este estudio fueron clínicas donde las manifestaciones de sangrado tienen un peso importante dentro de los resultados; sin embargo, el encontrar asociado el serotipo DENV2 lo convierte en un hallazgo relevante en la gravedad de la enfermedad también reportado en varias publicaciones a nivel mundial.

Palabras claves: Dengue, dengue grave, factores asociados, *Aedes aegypti*, Colombia.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is the most important arboviruses around the world. Colombia is hyperendemic for this disease and their severe complication is present in the population Colombian.

Objective: To determine the sociodemographic, clinical and laboratory factors associated with the presence of severe dengue in Colombian patients with a confirmed diagnosis of dengue reported to the National Public Health Surveillance System during the years 2013 - 2015.

Methodology: Cross-sectional retrospective analytical observational study. The association between the dependent variable and the independent ones was evaluated by U Mann-Whitney and Chi square or Fisher's exact test. The variables that showed a value of ($p < 0.25$) were included in the multivariate analysis.

Results: Of the total cases (1172) with inclusion criteria (1044 dengue and 128 severe dengue), 50% of the patients diagnosed with dengue were under 19 years of age. The multivariate analysis showed: leukocytosis $p=0.026$, thrombocytopenia $p < 0.001$, presence of manes (OR = 48.97, 95% CI: 7.90-303.30), hemoptysis (OR = 46.71, CI 95 %: 3.59-606.54), hypotension (OR = 12.06, 95% CI: 4.68-31.04), hepatomegaly (OR = 10.34, 95% CI: 3.66-29, 21), gingivorrea (OR = 6.45, 95% CI: 1.76-23.56), petechiae (OR = 2.87, 95% CI: 0.98-8.39), abdominal pain (OR = 2.42, 95% CI: 1.22-4.79), headache (OR = 0.38, 95% CI: 0.19-0.76) and serotype DENV2 (OR 2.62, 95% CI: 1.25-5.50)

Conclusions: Most of the variables associated in this study with the presence of severe dengue corresponding to clinical manifestations, where the bleeding have a significant weight within the results; however, the finding associated with serotype DENV2 makes it a relevant finding in the prognostic of severity of the disease, this association was also reported by other authors in different studies worldwide.

Key words: Dengue, severe dengue, associated factors, *Aedes aegypti*, Colombia.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El dengue es una enfermedad infecciosa tropical causada por cuatro serotipos del virus del dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4); esta patología se transmite a través de la picadura del mosquito infectado *Aedes aegypti*; el cual es una especie tropical y subtropical ampliamente distribuida en todo el mundo, especialmente entre las latitudes 35°N y 35°S (1,2). Se tiene conocimiento que las personas que se encuentran en riesgo de infección habitan en zonas urbanas de los países tropicales y subtropicales del Sudeste Asiático, el Pacífico y Américas; sin embargo se ha encontrado que la transmisión también ocurre en África y el Mediterráneo Oriental (3). Esta enfermedad se presenta como dengue con signos y sin signos de alarma (dengue clásico) y dengue grave.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 100 millones de casos se producen cada año en todo el mundo, con una tasa de mortalidad del 2,5% y más de 3 mil millones de personas viven en regiones endémicas para dengue. Además, el impacto global del dengue se ha estimado recientemente siendo 390 millones de infecciones por año (2), haciendo el dengue la enfermedad viral humana más importante transmitida por vectores artrópodos en términos de morbilidad y mortalidad (4).

En América, el dengue comenzó a ser considerado como un problema importante de salud pública a partir del siglo XX (5). En 1950 se inició un programa que tenía como objetivo erradicar el mosquito *Aedes aegypti* y aunque este programa, coordinado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) fue exitoso en muchos países, el mosquito no pudo erradicarse por completo de toda la región (5,6).

Para 1981, se registró la primera gran epidemia de dengue hemorrágico (DH) en las Américas la cual ocurrió en Cuba, con un estimado de 344.000 casos de dengue, de los cuales, 116.000 pacientes requirieron hospitalización, 10.000 casos clasificados como DH y una incidencia para DH del 2,9% (4,7)

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) entre 2001 y 2007, cerca de 30 países de las Américas notificaron 4.332.731 casos de dengue; de los cuales 106.037 (2,4%) correspondieron a dengue grave, con una tasa de mortalidad del 1,2%. Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay informaron 64,6% de los casos de dengue. Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú, y Venezuela informaron 19,0% (819.466) de los casos de dengue con 58% de los casos de dengue grave y 306 muertes (1,8).

De igual forma según la OPS en el año 2015, al cierre de la semana epidemiológica número 21, se contabilizaron 1.206.172 casos de dengue en todo el continente americano, para una incidencia promedio de 198 casos/100.000 habitantes. Los datos registrados hasta la fecha, superan desde ya el total de casos reportados al cierre del 2014. Sin embargo, cabe mencionar y resaltar, que a pesar de este incremento en el número de casos, la cantidad de casos graves (2.824) y muertes (459) aún se mantienen muy por debajo de los valores observados durante el 2014. La tasa de letalidad promedio para las Américas es de 0.04%. Brasil, Colombia y México han reportado la co-circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus del dengue (9).

En Colombia, el dengue es una enfermedad endémica y los cuatro serotipos del virus han sido reportados. Entre 2004 y 2006, fue el país con el mayor número de casos de dengue severo y de muertes por esta causa en América (1). El número de casos ha aumentado en los últimos 10 años, ejemplo de ello, para la semana epidemiológica 50 del año 2007 se reportaron 41.773 casos por la OPS (10); y de acuerdo con el Boletín Epidemiológico del Dengue emitido por el Instituto Nacional

de Salud, hasta la semana epidemiológica 53 de 2014 se reportaron al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública – SIVIGILA: 110.473 casos totales de dengue, 107.696 (97,5%) casos de dengue y 2.777 (2,5%) dengue grave, y 109 muertes con confirmación de laboratorio para un 3,9% de letalidad, muy por encima de la de 2010 (2,3%) (1,11).

Así mismo, en los últimos cincuenta años, el número de casos de dengue, tanto en la forma leve [dengue clásico (DC) y dengue hemorrágico (DH)] y la incidencia de la infección por el DENV, se ha incrementado de manera alarmante, lo cual induce al estudio del comportamiento de esta arbovirosis (5).

Dicho incremento en los casos de DENV permitió conocer muchos factores responsables del resurgimiento dramático de la epidemia de dengue / dengue hemorrágico. Sin embargo, está claro, que los cambios demográficos y sociales tales como el crecimiento poblacional, la urbanización, el transporte moderno y la continua dispersión de ambos (virus del dengue y vectores mosquitos) a nuevas regiones geográficas contribuyeron en gran medida al aumento de la incidencia y distribución geográfica de la actividad del dengue (2,12).

En algunos países se han realizado descripciones de características clínicas en la enfermedad por virus de dengue; sin embargo, éstas varían acorde con la presencia del serotipo circulante y las demás condiciones que faciliten la infección y el desarrollo de complicaciones.

La circulación de los cuatro serotipos del dengue en el territorio nacional, el comportamiento hiperendémico en grandes zonas del país, el comportamiento de ciclos epidémicos cada dos o tres años, el aumento de los brotes donde la presentación de casos de dengue grave se hace evidente, la infestación de *Aedes aegypti* en más del 90% del país y la introducción de *Aedes albopictus* en la zona periurbana hacen que el problema sea prioritario en Colombia y sea el blanco de

acción para la prevención de la enfermedad para lo cual el Instituto Nacional de Salud (INS) junto al Ministerio de la Protección Social deben realizar las acciones necesarias para tomar decisiones frente a este tema y ampliar el conocimiento de la enfermedad (13).

Es importante resaltar que esta enfermedad tiene una importante tasa de letalidad para un evento de interés en salud pública totalmente prevenible; si bien no existe un tratamiento específico para dengue, si se puede tener manejo clínico el cual consiste en atención básica en salud brindada por profesionales competentes; por lo cual la deficiencia en la atención y fallas en el diagnóstico precoz tienen como consecuencia el padecimiento de dengue grave, el cual no solamente está relacionado con fallas en el sistema de salud sino con la falta de acceso al mismo por parte de poblaciones vulnerables.

Según la revisión de la literatura realizada para el presente estudio a la fecha las investigaciones científicas han encontrado datos sobre la identificación de factores de riesgo relacionados con la progresión de la enfermedad a dengue grave, los cuales están directamente implicados con la respuesta inmunológica y algunas manifestaciones clínicas tal y como se evidenció en los estudios de Villar LA et. al, Agudelo IY et. al, Suárez-Ognio L et. al, entre otros. Estos estudios han sido realizados en población específica y solo en algunos departamentos del país. Sin embargo, no se ha realizado un estudio que integre variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas que busquen identificar la asociación con la presencia de dengue grave en pacientes confirmados por laboratorio provenientes del territorio nacional. Por tal motivo el desarrollo de este trabajo pretende identificar ¿Cuáles son los factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio que se asocian con la presencia de dengue grave en pacientes Colombianos con diagnóstico confirmado por laboratorio notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública durante los años 2013 – 2015?, con el propósito de mostrar los factores que intervienen en la presencia de la enfermedad en su forma grave en la población

diagnosticada para esta arbovirosis, teniendo en cuenta que nuestro país reporta una tasa de letalidad de (0.07%) superior a la regional de 0.04% (9).

1.2 Justificación del problema

El dengue se ha convertido en un problema creciente de salud pública mundial en el cual Colombia participa activamente debido al comportamiento hiperendémico en gran parte del territorio nacional, por lo cual es importante seguir estudiando y entendiendo mejor el comportamiento del virus y la enfermedad.

El dengue grave es una complicación potencialmente mortal en los seres humanos porque cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. Los signos que pueden llegar a advertir la complicación de la enfermedad son dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, respiración acelerada, hemorragias de las encías, fatiga, inquietud y presencia de sangre en el vómito, estos se presentan entre 3 y 7 días después de los primeros síntomas y se acompañan de un descenso de la temperatura corporal (< 38°C). Las siguientes 24 a 48 horas de la etapa crítica pueden ser letales; por lo cual es primordial brindar atención médica para evitar otras complicaciones y disminuir de esta forma el riesgo de muerte por esta enfermedad (6).

Con base en lo anterior, el desarrollo de este estudio no sólo permitirá la identificación de factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio sino también se caracterizarán los pacientes estudiados frente a manifestaciones clínicas, serotipos de dengue entre otros. El tener conocimiento de si existe relación o no entre los factores clínicos, sociales y demográficos descritos previamente en la literatura y que estén presentes en la población de estudio, ayudará a contribuir con la vigilancia epidemiológica (actualización del protocolo, fichas de datos complementarios del evento) y la vigilancia por laboratorio para el fortalecimiento de las estrategias del programa de enfermedades transmitidas por vectores.

También el presente trabajo permitirá demostrar la importancia de la articulación entre los componentes de vigilancia epidemiológica y vigilancia por laboratorio, como se proponen con lo cual se buscaría en un futuro lograr disminuir dentro de la estrategia integrada para dengue y de esta forma fortalecer el diagnóstico del evento.

Otros aportes del presente estudio serán, realizar un análisis más detallado con la información obtenida a partir del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y del Laboratorio de Nacional de Referencia la cual permitirá determinar una línea de seguimiento en el tiempo de esta arbovirosis en Colombia; además los resultados del estudio podrán divulgar y dar a conocer a la comunidad científica los hallazgos y el comportamiento del virus del Dengue en la población Colombiana durante este periodo de tiempo.

1.3 Pregunta(s) de investigación

¿Cuáles son los factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio que se asocian con la presencia de dengue grave en pacientes Colombianos con diagnóstico confirmado por laboratorio notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública durante los años 2013 – 2015?

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Aspectos generales

El dengue es una enfermedad viral febril aguda causada por el virus del mismo nombre. Los últimos 50 años fueron testigos del resurgimiento de epidemias de fiebre del dengue y el surgimiento de la fiebre hemorrágico del dengue (DH) la cual puede llegar a ser fatal cuando se acompaña de síndrome de choque hipovolémico (DH/DSS) en regiones tropicales y subtropicales alrededor del mundo (4,14).

La enfermedad del dengue tiene una incidencia global de 50 a 100 millones de casos al año y ocurre entre el 30% y el 54,7% de la población mundial, repartidos en 128 países cuyos habitantes están en riesgo de contraer dicha enfermedad (15).

El virus del Dengue (DENV) pertenece a la familia *Flaviviridae* al género *Flavivirus*, posee un ARN monocatenario de cadena sencilla, sentido positivo (16). Estructuralmente está compuesto por tres proteínas estructurales (cápside C, prM y envoltura E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) las cuales están implicadas en la replicación viral. Así mismo también están descritos cuatro serotipos relacionados DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4, pero antigénicamente distintos (3,4,17–19).

El virus del DENV se transmite a los seres humanos por la picadura de la hembra de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* infectados a un huésped susceptible, y causa manifestaciones clínicas, que van desde asintomáticas o subclínicas dengue clásico (DC), a la forma más grave de la enfermedad que incluye dengue hemorrágico (DH) y síndrome de shock de dengue (DSS) (17,19). El vector más común es *Aedes aegypti*, aunque *Aedes albopictus* y *Aedes polynesienses* también están involucrados en brotes de dengue (4).

Durante las etapas inmaduras de *Aedes aegypti* este se encuentra en hábitats cubiertos de agua, principalmente en recipientes artificiales estrechamente asociados con viviendas humanas y, a menudo bajo techo. Los estudios sugieren que la mayoría de las hembras de *Aedes aegypti* pasan su período de vida en las casas o alrededor de ellas donde emergen como adultos. Esto significa que las personas, y no los mosquitos, trasladan rápidamente el virus dentro de las comunidades y entre ellas (8).

Varios estudios han demostrado que la frecuencia de casos hemorrágicos durante una epidemia de dengue depende de la cepa del virus. Por lo tanto, el monitoreo de la distribución temporal de serotipos y subtipos en áreas endémicas provee información del riesgo de DH. El DENV-2 es el serotipo que con mayor frecuencia produce casos severos, seguido por el DENV-3, DENV-1 y DENV-4, pero existen diferencias en el potencial virulento entre cepas. Los virus DENV-2 subtipo III y DENV-3 subtipo III son los que más se aíslan de casos severos (14).

2.2 Comportamiento de la enfermedad

Las primeras epidemias de enfermedad del dengue se remontan a 1779-1780, en brotes que ocurrieron en Batavia (Yakarta), el Cairo (Egipto) y Filadelfia (Estados Unidos). La ocurrencia casi simultánea de estos brotes de dengue en tres continentes indica que el virus del dengue y su vector han tenido una distribución mundial en los trópicos por más de 200 años (4,20).

Hasta la Segunda Guerra Mundial, las epidemias se produjeron en casi todos los continentes cada 10-30 años, principalmente porque el transporte desde los países de los trópicos se basaba en buques de vela, en donde se podía trasladar tanto el virus como el vector. Durante la mayor parte de este tiempo, el dengue fue una enfermedad benigna, no fatal, que se caracterizó por fiebre alta y severo dolor óseo y de espalda. Después de 1945, los casos de dengue complicados por hemorragia

y síndrome de shock del dengue (DH y DSS) se documentaron cada vez más en el sudeste asiático. La primera epidemia de DH se reportó en Islas Filipinas en 1953-1954; después de eso, la actividad epidémica de DH se intensificó en esa región, aunque permaneció confinada al sudeste asiático durante los años setenta (4).

Los virus del dengue continúan expandiendo su rango, como lo demuestra el movimiento del virus del dengue tipo 1 (DENV-1) en Hawai en 2001-2002. Este brote de dengue fue el primero en Hawai desde que terminó la Segunda Guerra Mundial. Durante un período de casi un año, 122 casos serológicos de dengue se propagaron en Maui, Oahu y Kauai, con enfermedad observada predominantemente en adultos o adultos jóvenes. La epidemia fue única en que el virus fue transmitido por los mosquitos de *Aedes albopictus*. Este vector ineficaz produce un brote de movimiento lento en contraste con las epidemias agudas asociadas con *Aedes aegypti*. La epidemia fue iniciada por dos variantes de virus DENV-1 importados por los visitantes de Tahití, una isla que se encontraba en estado de grave epidemia de DH / DSS en niños (21).

En las Américas, el DENV no fue considerado un problema de salud pública hasta los últimos años. Los intentos de erradicar *Aedes aegypti* de las Américas se llevó a cabo en los años cincuenta, aunque este programa, coordinado por la OPS, tuvo éxito en varios países, no logró erradicar *Aedes aegypti* de toda la región (12). Después de que se redujo el apoyo a los programas de vigilancia y control de mosquitos, la mayoría se re-infestaron con *Aedes aegypti* a finales de los años setenta. Esto junto con la aparición de nuevos serotipos de dengue dio lugar a grandes epidemias en toda la región y provocó emergencia de DH (4).

Una característica importante de las epidemias de DENV en las Américas durante los años sesenta y setenta fue la circulación de un solo serotipo en un momento dado dentro de una región dada (hipoendemicidad). Sin embargo, durante los años 60, se observó un aumento dramático en la actividad de DENV en muchos lugares

tropicales del resto del mundo, con una serie de epidemias asociadas con un aumento de la incidencia de la gravedad de la enfermedad. A finales de la década de 1960, era evidente que los 4 serotipos DENV compartidos se superponían de una manera espacio temporal (hiperendemicidad) en todo el sudeste asiático y el subcontinente indio (22).

En 1981, ocurrió en Cuba la primera epidemia de DH en las Américas. Durante ese brote, se registraron 344.000 infecciones de dengue, 116.000 pacientes hospitalizados y 10.000 casos de DH informados de mayo a octubre. Desde la re-infestación de América Central y del Sur, las epidemias causadas por múltiples serotipos (hiperendemicidad) fueron más frecuentes y la distribución geográfica de los virus del dengue y sus mosquitos vectores se expandieron (4,13).

De 2001 a 2007, más de 30 países de las Américas notificaron un total de 4.332.731 casos de dengue. El número de casos de fiebre hemorrágica por dengue (DH) en el mismo período fue de 106.037. El número total de muertes por dengue de 2001 a 2007 fue de 1.299, con una tasa de letalidad por la forma hemorrágica de 1,2%. Los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) circulan en la región. En Barbados, Colombia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Guyana Francesa, México, Perú, Puerto Rico y Venezuela, se identificaron simultáneamente los cuatro serotipos en un año durante este período (8).

En Colombia, la presencia del virus dengue se detectó por primera vez en los años setenta cuando se aislaron los serotipos 1, 2 y 3 y posteriormente, en 1986 con la introducción del serotipo 4. Desde entonces los virus se continúan aislando aunque el DEN-3 estuvo ausente entre 1978 y 2000 (14).

2.3 Epidemiología del Dengue

Según la OPS la subregión de las Américas que incluye a Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, contribuyó con 19% (819.466) de los casos de dengue en las Américas de 2001 a 2007. Es la subregión con el mayor número de casos notificados de fiebre hemorrágica por dengue: 58% de todos los casos (61.341) en las Américas y 306 muertes. Colombia y Venezuela tienen la mayoría de los casos de la subregión (81%), y la mayoría de muertes por dengue se dio en Colombia (225, o 73%). En Colombia, Perú y Venezuela se identificaron los cuatro serotipos del dengue (8,23).

El DENV en la actualidad es una de las arbovirosis humanas de mayor importancia en salud pública, resultando endémico en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo, con transmisión en al menos 128 países y casi 4 millones de personas en riesgo (24). Anualmente, en el mundo, se reportan aproximadamente 50-100 millones de casos de dengue clásico y 250.000 a 500.000 casos de dengue hemorrágico, constituyéndose esta enfermedad en la principal causa de hospitalización y muerte entre los niños del sudeste de Asia (13,25).

La incidencia del dengue ha aumentado significativamente en los últimos 50 años en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, infectando a unos 390 millones de personas al año, de los cuales 2 millones presentan enfermedad grave del DENV calculando una mortalidad de ~ 25.000 por año (17,26). La propagación del DENV se ha atribuido a varios factores: la densidad de población en las zonas urbanas, los viajes y la propagación del vector y el resurgimiento de los mosquitos *Aedes* lo cual ha generado un crecimiento en las Américas (3).

Más de la mitad de la población mundial vive en zonas potencialmente expuestas o con características tales como: aglomeración en vivienda, tratamiento inadecuado del agua, alcantarillado y residuos, urbanización no planeada, entre otros; son

ambientes que han creado condiciones ideales para mayor transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos, ejemplo de esto es que el dengue es la enfermedad viral humana más importante transmitida por los artrópodos en términos de morbilidad y mortalidad (4,25).

Sin embargo, a pesar de las implicaciones clínicas y de salud pública del dengue, en la actualidad no existe un tratamiento antiviral específico y solo la administración de líquidos intravenosos a los casos de mayor riesgo es la intervención que reduce la frecuencia de complicaciones y los casos fatales (27).

2.4 Trasmisión del virus

Se producen dos ciclos de transmisión distintos para la enfermedad de dengue: 1) El DENV endémico circula entre los seres humanos, que sirven tanto como huéspedes de reserva como de amplificación, y peridoméstica *A. aegypti* y *A. albopictus*, con otros *Aedes spp* sirviendo como vectores secundarios. La eficacia del ciclo endémico, que ahora es completamente independiente tanto evolutivamente como ecológicamente de los ciclos ancestrales y silvestres se ve ampliamente reforzada por la ecología y el comportamiento de *A. aegypti*. 2) El DENV selvático circula entre huéspedes de reservorios de primates no humanos y varios mosquitos *Aedes* diferentes en hábitats forestados de África Occidental y Malasia. Aunque los ciclos silvestres de transmisión DENV han recibido poco estudio, se han determinado algunas características importantes (22).

Para transmitir la enfermedad es necesario que el mosquito hembra *A. aegypti* haya picado a una persona infectada con el virus del dengue durante el período de viremia. Después de un período de 7 a 14 días de incubación extrínseca el mosquito hembra puede transmitir la enfermedad por el resto de su vida que es aproximadamente dos meses (28).

Durante más de dos décadas los efectos para identificar mecanismos subyacentes a la aparición repentina de permeabilidad y de hemorragia se han centrado en el papel de la respuesta inmune de las células T. La investigación ha sido centrada casi exclusivamente en infecciones secundarias de dengue (21).

El modo de transmisión del Dengue es a partir de la picadura de la hembra infectada del mosquito *A. aegypti* a un huésped susceptible, tiene un período de incubación varía de 3 a 14 días (promedio 4 a 7 días). En áreas en donde el dengue es endémico la enfermedad es a menudo clínicamente inespecífica, especialmente en niños quienes presentan síntomas de un síndrome viral el cual se puede confundir con otras enfermedades (25,28).

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan después de un curso clínico benigno y de resolución espontánea, una pequeña proporción progresa a una enfermedad grave, caracterizada principalmente por aumento de la permeabilidad vascular, con hemorragia o sin ella. Resulta difícil determinar cuál grupo progresa de la forma no grave a la grave de la enfermedad, lo que genera una gran preocupación pues el tratamiento apropiado puede evitar que se desarrollen condiciones clínicas más graves (8).

Algunos de los factores que se han detectado en pacientes que tienen enfermedad grave durante la transmisión epidémica incluyen la cepa, el serotipo del virus infectante, variaciones genotípicas del virus, infecciones previas por dengue, el estado inmunológico, comorbilidad, edad y antecedentes genéticos del huésped humano (25,29–31). Así como también se han señalado enfermedades tales como el asma, diabetes, hipertensión arterial y anemia de células falciformes (32). Los estudios en las series cubanas también han mostrado una mayor distribución y complicación del Dengue grave en los sujetos de raza blanca, con respecto a la raza negra, mulatos y mestizos. El antecedente de una infección secundaria por un

segundo serotipo del virus del dengue también constituye un importante factor de riesgo para presentar dengue grave (33).

2.5 Clasificación actual de la enfermedad

Según la clasificación actual del dengue sugerida por la OMS, basada en la consideración del dengue como una sola enfermedad con un variado espectro clínico, se clasifican los casos según la presentación de los signos y síntomas de los pacientes, observándose dos categorías de formas clínicas: dengue grave y dengue no grave. La categoría dengue no grave se subdivide en dos grupos: un grupo sin signos de alarma y otro con signos de alarma. En esta nueva clasificación las formas graves no sólo incluyen al dengue hemorrágico y al shock por dengue, sino también las formas clínicas que se presentan con compromiso grave de órganos (30).

Figura 1. Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de gravedad



Fuente: Tomado de World health Organization. Dengue *Guías para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control* [Internet]. 2009. (8)

En Colombia se creó un documento de acuerdo a la clasificación sugerida por la OMS denominado Protocolo para Vigilancia en Salud Pública del Dengue, este protocolo define la metodología para la notificación, recolección y análisis de los datos que orientarán las medidas de prevención y control de los casos de dengue y dengue grave a nivel nacional, departamental y municipal según se requiera. El Protocolo para Vigilancia en Salud Pública del Dengue está al alcance de toda la población colombiana y en él se encuentra establecida la definición de Dengue y Dengue grave de la siguiente manera:

Tabla 1. Definición del evento - Dengue

Tipo de caso	Características de la clasificación
Caso probable	<p>Caso probable de Dengue: Paciente procedente de área endémica que Cumple con la definición de dengue con o sin signos de alarma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dengue sin signos de alarma: enfermedad febril aguda (<7 días) en la que se observan dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, erupción o rash. • Dengue con Signos de alarma: Paciente que cumple con la anterior definición 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. <p>Caso probable de Dengue Grave: Paciente procedente de área endémica que Cumple con cualquiera de las manifestaciones graves de dengue que se mencionan a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extravasación severa de plasma: Que conduce a Síndrome de choque por dengue o acumulo de líquidos con dificultad respiratoria. • Hemorragias Severas: Paciente con enfermedad febril aguda, que presenta hemorragias severas con compromiso hemodinámico. • 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), colecistitis alitiásica, insuficiencia renal aguda y afección de otros órganos.
Caso confirmado por laboratorio	Caso probable de dengue, dengue grave, o mortalidad por dengue confirmado por alguno de los criterios de laboratorio para el diagnóstico de dengue. PCR o aislamiento viral en pacientes con

Tabla 1. Definición del evento - Dengue

Tipo de caso	Características de la clasificación
	menos de 5 días de inicio de la fiebre o Prueba de IgM Dengue ELISA en pacientes con 5 o más días de inicio de la fiebre.
Caso confirmado por nexo epidemiológico	<p>El nexo epidemiológico consiste en confirmar los casos probables de dengue a partir de casos confirmados por laboratorio utilizando la asociación de persona, tiempo y espacio.</p> <p>Metodología: con la información serológica del departamento, distrito o municipio, se utilizará el nexo epidemiológico para confirmar todos los casos probables que residan en un perímetro de 200 metros (dos cuadras aproximadamente) de otro caso confirmado por laboratorio en los 21 días (3 semanas) anteriores o posteriores al diagnóstico por laboratorio.</p> <p>Se debe usar un área de 200 m. a la redonda del caso confirmado por laboratorio, teniendo en cuenta que el caso confirmado sea procedente de la misma zona que los probables que se quieran confirmar por nexo epidemiológico.</p> <p>Se debe verificar que al confirmar los casos probables tengan nexo epidemiológico desde 21 días antes, y 21 días después de la confirmación de un caso por laboratorio en la misma vecindad.</p>
Mortalidad por dengue	Es la muerte de un caso probable de dengue grave con diagnóstico confirmado por laboratorio: muestra de suero para IgM ELISA, aislamiento viral o PCR en suero y tejidos e histopatología compatible.

Fuente: Tomado de Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - Dengue [Internet]. 2014. (28)

2.6 Infección virus DENV

Generalmente la primo-infección con alguno de los cuatro serotipos de dengue es adquirida en la niñez. Se ha encontrado mayor riesgo de infección por dengue en los niños mayores de cinco años, aunque hay reportes de casos de dengue en neonatos por transmisión vertical del virus (34).

Cada uno de los cuatro serotipos del virus del dengue puede causar un espectro de enfermedades que van desde una infección clínicamente inaparente hasta una enfermedad potencialmente letal (4).

Después de que el paciente haya pasado por el período de incubación, la infección por cualquiera de los cuatro DENV puede ser asintomática o sintomática. La enfermedad puede presentarse como fiebre de dengue (con o sin signos de alarma) o dengue grave, de acuerdo a la clasificación clínica actual.

Debido a que las infecciones por un serotipo dado de DENV confieren inmunidad prolongada solo contra ese serotipo, un individuo puede contraer hasta cuatro infecciones por virus del dengue a lo largo de su vida (35,36).

Asimismo, un individuo puede ser naturalmente infectado por alguno de los otros *flavivirus* presentes en la Región (por ejemplo, virus Zika, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla vacunal o natural, virus de la encefalitis de San Luis y otros menos comunes) (37).

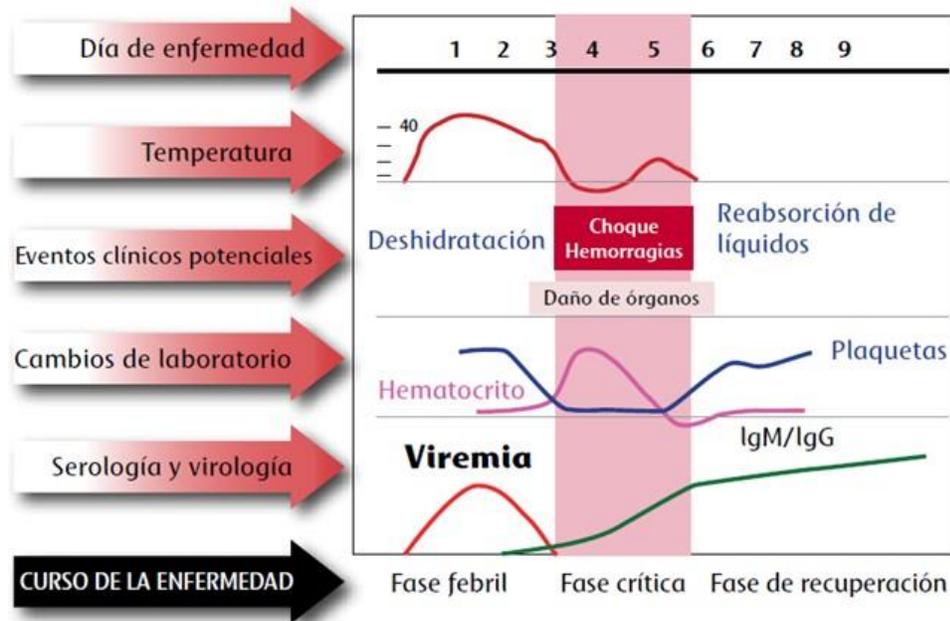
La infección primaria por dengue afecta al individuo sin exposición previa a ningún *flavivirus*. La infección secundaria se da principalmente en aquellos individuos previamente infectados por alguno de los restantes serotipos, pero también en individuos inmunes a otro *flavivirus*. La infección primaria se caracteriza por niveles detectables de anticuerpos IgM al quinto o sexto día del comienzo de la fiebre; los niveles más altos se encuentran entre los días 14 a 15 y pueden permanecer elevados hasta 30 a 60 días después, y reducirse gradualmente con el tiempo. Los anticuerpos IgG a dengue se elevan después del octavo a noveno día de la fiebre y son detectables de por vida. En la infección secundaria, se observan niveles muy elevados de anticuerpos IgG a dengue desde los primeros 2 a 3 días de la fiebre. Los niveles de anticuerpos IgM pueden ser menos elevados en infecciones secundarias y a veces no son detectables (37).

2.7 Clínica

La infección por dengue es una enfermedad sistémica y dinámica. Presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves.

Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y posteriormente se presentan tres fases de evolución: la febril, la crítica y la de convalecencia (8,37,38), como se muestra en la figura 2:

Figura 2. Dengue, curso de la enfermedad



Fuente: Tomado de World Health Organization. *Dengue Guías para la atención de enfermos en la región de las américas* [Internet]. 2015. (37)

2.7.1 Fase febril

Generalmente durante esta fase, los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina, que puede ser bifásica. Normalmente, la fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele estar acompañada de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgia, artralgia, cefalea y dolor retroorbitario (19,25,37,39). Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. Los trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómito y evacuaciones líquidas) son comunes. Durante la fase febril temprana puede ser difícil llegar a diferenciar clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles agudas. Además, al comienzo de la etapa febril, esas características clínicas son indistinguibles entre

los casos de dengue y los que más tarde evolucionan a dengue grave; por lo cual la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos es primordial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica (37,40).

A los pocos días del inicio de la enfermedad se pueden presentar manifestaciones hemorrágicas menores, tales como petequias y equimosis en la piel. Asimismo también se puede presentar un aumento del tamaño del hígado, el cual puede ser doloroso a la palpación. (33,37,41). Según lo reportado en la literatura la primera anomalía del hemograma es una disminución progresiva del recuento total de glóbulos blancos, sobre lo cual el médico debe prestar atención, pues le puede indicar una alta probabilidad de infección por dengue en el paciente. También la bradicardia relativa es común en esta fase, ya que la fiebre no eleva sustancialmente la frecuencia cardíaca (37).

2.7.2 Fase crítica

En esta fase se ha encontrado que en algunos de los pacientes en quienes durante los primeros 3 a 7 días de la enfermedad la temperatura desciende y se mantiene a 37,5°C o menos, por lo general, puede haber un aumento de la permeabilidad capilar; paralelamente, incrementan los niveles de hematocrito (42). Estos hallazgos indican el comienzo de la fase crítica en el paciente; es decir, el de las manifestaciones clínicas debidas a la extravasación de plasma, que por lo general dura de 24 a 48 horas y puede asociarse con hemorragia de la mucosa nasal (epistaxis) y de las encías (gingivorragia), así como con sangrado transvaginal en mujeres en edad fértil (metrorragia o hipermenorrea). La leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15% a 20% de formas atípicas, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder la extravasación de plasma (37,40).

Para este momento de la enfermedad se ha descrito que los pacientes que no presentan un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos pacientes con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar su estado, producto de la pérdida de volumen plasmático y son susceptibles a presentar signos de alarma. Por lo cual, si no se restaura la volemia de manera oportuna y correcta, “pocas horas después” esos pacientes suelen presentar signos clínicos de hipoperfusión tisular y choque hipovolémico (37).

La progresión de la intensidad de la extravasación de plasma se expresa también en un incremento progresivo de los niveles del hematocrito del paciente; lo cual influye en la hemodinámica del paciente que, en una primera etapa, puede durar horas y expresarse en alteración de la presión arterial por estrechamiento de la presión arterial diferencial o presión de pulso, acompañada de taquicardia y de otros signos iniciales de choque, sin caída de la tensión arterial. En los niños es muy importante determinar alteraciones del estado mental (irritabilidad o letargo), taquipnea y taquicardia. En una segunda etapa, el paciente puede cursar con descompensación hemodinámica, caída de la presión sistólica, presión arterial media y choque, que pueden agravarse por la presencia de alteración miocárdica en algunos pacientes (33,37).

El choque ocurre cuando se pierde un volumen crítico de plasma por extravasación y por lo general, es precedido por signos de alarma. Cuando se produce el choque, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Es importante tener presente que si el período de choque es prolongado o recurrente, produce hipoperfusión de órganos, con hipoxia y deterioro progresivo del paciente, lo cual puede conllevar al paciente a presentar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y daño orgánico múltiple, que se acompañan de acidosis metabólica y coagulopatía de consumo (37).

Los signos y síntomas señalados anteriormente pueden conducir a hemorragia grave que causa disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de choque. En esta fase las hemorragias se presentan principalmente en el aparato digestivo (hematemesis, melena), pero pueden afectar también los pulmones, el sistema nervioso central o cualquier otro órgano. Los evidencia clínica muestra que cuando la hemorragia es grave, en lugar de leucopenia puede observarse leucocitosis. Con menor frecuencia, la hemorragia profusa también puede aparecer sin extravasación de plasma evidente o choque (37).

Se ha encontrado que algunos pacientes con dengue pueden llegar a tener varios órganos afectados desde las fases tempranas de la infección a casusa de la acción directa del virus, bien sea por apoptosis u otros mecanismos, que pueden causar encefalitis, hepatitis, miocarditis y nefritis; anteriormente ese tipo de afecciones se describían como casos atípicos; sin embargo, estos casos pueden presentar daño grave de órganos. Otros órganos como el riñón, los pulmones y los intestinos también pueden llegar sufrir daños por la misma causa, así como el páncreas, aunque aún se dispone de poca información sobre la repercusión en este último órgano (37,43).

Se ha evidenciado que los pacientes que mejoran después de la caída de la fiebre se consideran casos de dengue sin signos de alarma (DSSA). Al final de la fase febril, algunos pacientes pueden evolucionar a la fase crítica de fuga de plasma sin que se resuelva la fiebre, que desaparecerá algunas horas después. En estos pacientes, es importante usar la presencia de signos de alarma y los cambios en el recuento sanguíneo completo para detectar de esta forma poder determinar el inicio de la fase crítica y extravasación del plasma (37).

Los pacientes que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma son casos de Dengue con Signos de Alarma (DCSA), quienes podrán presentar: dolor abdominal intenso y continuo o dolor a la palpación del abdomen, vómitos

persistentes, acumulación de líquidos, sangrado activo de mucosas, letargo/irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia >2cm y aumento progresivo del hematocrito. Estos pacientes por lo general se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana. No obstante, algunos casos que no reciben tratamiento oportuno y adecuado, ya sea porque consultan tardíamente al centro de salud, no son diagnosticados tempranamente, se le administran soluciones inadecuadas (en composición, volumen, velocidad) o porque no tienen seguimiento del médico durante las diferentes etapas de la enfermedad, son los que habitualmente evolucionan a las formas graves de la enfermedad (33,37).

2.7.3 Fase de recuperación

Los pacientes que superan la fase crítica, pasan a la fase de recuperación, que es cuando se genera una reabsorción gradual del líquido extravasado, que retorna del compartimiento extravascular al intravascular. Esta etapa de reabsorción de líquidos puede oscilar entre 48 a 72 horas. En estos casos, se aprecia la mejoría del estado general de los pacientes quienes recuperan el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales, estabilizan el estado hemodinámico y aumentan la diuresis. Sin embargo, se ha evidenciado que algunos pacientes pueden presentar una erupción tardía denominada “islas blancas en un mar rojo” acompañada de prurito generalizado (37,44).

El hematocrito se estabiliza o puede ser más bajo debido al efecto de dilución causado por el líquido reabsorbido. Normalmente, el recuento de glóbulos blancos comienza a subir evidenciando un aumento de neutrófilos y disminución de linfocitos. La recuperación del número de plaquetas suele ser posterior a la de los glóbulos blancos. El número de plaquetas circulantes incrementa rápidamente en la fase de recuperación y, a diferencia de otras enfermedades, ellas mantienen su actividad funcional eficiente (37).

Finalmente, existen pacientes en quienes la dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis masiva se puede producir en cualquier momento de la fase crítica o de recuperación, lo cual está generalmente asociados a la excesiva administración de líquidos intravenosos, la velocidad de administración o cuando se continua administrando líquidos después de finalizada la extravasación de plasma. Dicho fenómeno también se puede presentar en pacientes con alteración renal, miocárdica o pulmonar por dengue o en aquellos con nefropatía o miocardiopatía anteriores y representa la causa principal de insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar o ambas (37). Las complicaciones clínicas durante las diferentes fases del dengue, se resumen en la tabla 1.

Tabla 2. Problemas clínicos en las fases febril, crítica y de recuperación del dengue

Fase	Problema clínico
Febril	Deshidratación. La fiebre alta puede asociarse a trastornos neurológicos y convulsiones en niños.
Crítica	Choque por la extravasación de plasma; hemorragias graves, compromiso grave de órganos.
Recuperación	Hipervolemia (si el tratamiento intravenoso con líquidos ha sido excesivo o se ha extendido en esta fase).

Fuente: Tomado de World Health Organization. *Dengue Guías para la atención de enfermos en la región de las américas* [Internet]. 2015. (37)

2.8 Clasificación según la gravedad del Dengue

Es muy importante la clasificación según la gravedad del paciente como se muestra en a figura 3, la cual tiene un gran potencial práctico para el médico tratante para decidir dónde y con qué intensidad se debe observar y tratar al. En la última edición de *Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas* se puede encontrar toda la información pertinente a esta enfermedad (45).

Figura 3. Clasificación gravedad del dengue

Dengue sin signos de alarma - DSSA	Dengue con signos de alarma - DCSA	Dengue grave - DG
<p>Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas / vómitos 2. Exantema 3. Cefalea / dolor retroorbitario 4. Mialgia / artralgia 5. Petequias o prueba de torniquete (+) 6. Leucopenia <p>También puede considerarse caso todo niño proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, usualmente entre 2 a 7 días y sin foco aparente.</p>	<p>Todo caso de dengue que cerca de y preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen. 2. Vómitos persistentes. 3. Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico) 4. Sangrado de mucosas 5. Letargo / irritabilidad 6. Hipotensión postural (lipotimia) 7. Hepatomegalia >2 cm 8. Aumento progresivo del hematocrito. 	<p>Todo caso de dengue que tiene uno o más manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidenciado por pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso ≤ 20 mmHg: hipotensión en fase tardía. 2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central [SNC]). 3. Compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT ≥ 1000 UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

Requieren observación estricta e intervención médica inmediata.

Fuente: Tomado de World Health Organization. *Dengue Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas* [Internet]. 2015. (37)

2.9 Diagnóstico por laboratorio

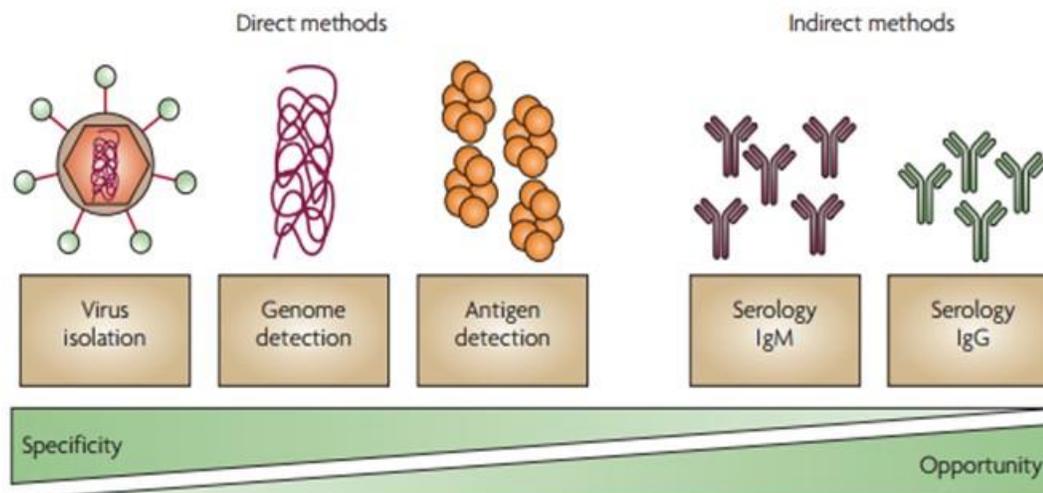
La ventana óptima para diagnosticar infección por dengue se encuentra aproximadamente desde el inicio de la fiebre a los 10 días después de la infección; sin embargo como no todos los pacientes son diagnosticados dentro de este período, se requiere el uso de pruebas diagnósticas sensibles capaz de determinar la infección por dengue independientemente de la etapa de la infección (46).

Dentro de las acciones por laboratorio, es importante definir dos líneas de acción para el diagnóstico de dengue en el contexto clínico y la vigilancia por laboratorio. Dependiendo del estado actual de la enfermedad del paciente podrán ser realizadas diferentes pruebas de laboratorio para lograr la confirmación de dengue.

2.9.1 Métodos de diagnóstico: directos e indirectos

El aislamiento viral, la detección del genoma viral (mediante RT-PCR o RT-PCR en tiempo real) y de alguno de los antígenos del dengue, así como el estudio de la respuesta serológica permiten realizar el diagnóstico de la infección por dengue (Figura 4). La muestra clínica de elección para realizar el diagnóstico es el suero; sin embargo, también se recomienda recolectar muestras de hígado, bazo, ganglio linfático y otros tejidos para los exámenes de los pacientes fallecidos con sospecha clínica de dengue, donde las pruebas moleculares son la mejor alternativa para la detección del material genético de dengue (37,47).

Figura 4. Métodos diagnósticos del dengue



Fuente: Tomado de Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, et al. *Evaluation of diagnostic tests : dengue*. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2010. (46)

2.9.1.1 Métodos directos

Aislamiento viral / detección molecular /detección de antígeno. Tanto el aislamiento viral como la detección molecular del virus dengue puede realizarse a partir de sueros obtenidos durante los primeros cinco días de inicio del cuadro febril, aunque el tercer día de inicio de síntomas es el momento ideal para lograr la detección del virus o su material genético (28). La detección de antígenos tiene una alta sensibilidad y especificidad, permitiendo así realizar un diagnóstico temprano y permitir un rápido manejo clínico del paciente; ejemplo de ello el uso de pruebas comerciales en formato ELISA basadas en la glicoproteína NS1 producida por todos los flavivirus, la cual es esencial para la replicación viral y la viabilidad, debido a que esta proteína se secretada en el torrente sanguíneo se han desarrollado pruebas para detección de antígeno NS1 (3,37). Es importante que la muestra se obtenga de pacientes que presenten cuadros febriles agudos con menos de cinco días de evolución desde el inicio de los síntomas, de acuerdo con las consideraciones dadas por el Laboratorio de Virología del INS.

2.9.1.2 Métodos indirectos

Los anticuerpos IgM para dengue aparecen en el suero aproximadamente al quinto día de iniciado el cuadro febril y persisten dos o tres meses indicando infección actual. La muestra debe obtenerse en los casos que presenten cuadro febril con más de cinco días de evolución, teniendo en cuenta las recomendaciones del laboratorio de virología del INS (28).

La presencia de anticuerpos IgG en el suero indica infección pasada; sin embargo, la seroconversión o incremento de cuatro o más veces del título de anticuerpos en un suero pareado obtenido de un caso clínicamente sospechoso de dengue indica infección reciente o infección confirmada. Esta característica revela su importancia en infecciones secundarias donde a menudo no se detectan anticuerpos tipo IgM (37).

De acuerdo a la OMS, un caso altamente sugestivo de dengue debe tener en cuenta los siguientes hallazgos de laboratorio: IgM positiva en solo una muestra de suero, IgG positiva en una sola muestra de suero con un título de anticuerpos de 1280 o más y/o NS1 positiva. Los hallazgos en un caso confirmado de dengue son los siguientes: RT-PCR positiva, cultivo viral positivo, seroconversión de anticuerpos IgM en sueros pareados y seroconversión de anticuerpos IgG o aumento de cuatro veces el título de anticuerpos en sueros pareados (37).

Los métodos anteriormente descritos excepto la detección de anticuerpos tipo IgG son llevados a cabo en el laboratorio de arbovirus del Instituto Nacional de Salud para la confirmación de casos de dengue monitoreados en el territorio nacional según el algoritmo presentado en el anexo 2.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: Los factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio no se asocian con la presencia de dengue grave en pacientes Colombianos con diagnostico confirmado por laboratorio notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública durante los años 2013 – 2015.

Hipótesis alterna: Existen factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio que se asocian con la presencia de dengue grave en pacientes Colombianos con diagnostico confirmado por laboratorio notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública durante los años 2013 – 2015.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar los factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio que se asocian con la presencia de dengue grave en pacientes Colombianos con diagnóstico confirmado por laboratorio notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública durante los años 2013 – 2015.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar los pacientes estudiados según variables sociodemográficas, manifestaciones clínicas, y serotipos de dengue.
- Estimar la prevalencia de los casos de pacientes enfermos con dengue grave en la población confirmada por laboratorio y notificada en el SIVIGILA en el periodo comprendido entre 2013-2015.
- Comparar las características sociodemográficas, manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes diagnosticados como dengue y dengue grave de la población en estudio.
- Explorar que factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio se asocian con la presencia de dengue grave en los pacientes Colombianos confirmados por laboratorio notificados en el SIVIGILA durante los años 2013 – 2015.

5. METODOLOGÍA

5.1 Enfoque metodológico

El enfoque metodológico del estudio fue cuantitativo, el cual pretende la identificación de factores asociados con la presencia de dengue grave en los pacientes colombianos confirmados por laboratorio captados por el sistema de vigilancia, siguiendo el método científico; se emplearon métodos estadísticos y epidemiológicos para lograr la comprobación de hipótesis y los resultados obtenidos están basados en el análisis estadístico de datos.

5.2 Tipo y diseño de estudio

Es un estudio observacional analítico retrospectivo de corte transversal empleando la metodología de análisis de casos y controles, de fuente secundaria conformada por la información suministrada por el grupo de vigilancia epidemiológica y datos del Laboratorio de arbovirus que pertenece a la dirección de redes de salud pública del INS, que contenía 1172 pacientes diagnosticados con dengue y dengue grave, en la cual se consignaron datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos de estos pacientes y con esta información se realizó una comparación entre estos dos grupos y posteriormente se identificaron factores asociados con la presencia de dengue grave.

El presente estudio buscó analizar todos los datos que se tenían a la fecha para los años 2013-2015 y de esta forma obtener resultados que contribuyan a la vigilancia de este evento teniendo en cuenta que nuestro país es endémico para dicha enfermedad.

5.3 Población y muestra

La población estuvo enmarcada a los 330.605 registros provenientes de la notificación del sistema de vigilancia de los casos sospechosos para dengue, dengue grave y mortalidad por dengue durante el periodo 2013 al 2015. De igual forma, durante el mismo periodo el laboratorio de arbovirus del INS recibió 34.414 muestras de casos con sospecha de dengue como parte de la vigilancia por laboratorio en salud pública, de las cuales fueron procesadas 4978 muestras con una positividad para dengue en 1.823 (36,62%) mediante pruebas virológicas y posteriormente serotipificadas para alguno de los cuatro serotipos de dengue mediante prueba molecular (RT-PCR), considerándose la base de datos final por laboratorio para trabajar en el presente estudio.

Es importante resaltar que el objetivo de la vigilancia por laboratorio se basa en la detección e identificación de los serotipos y/o genotipos para establecer la circulación del virus del dengue en el territorio nacional; sin embargo, no se contempla como una vigilancia de caso individual por lo tanto no es necesario el procesamiento de la totalidad de las muestras recibidas en el laboratorio de arbovirus.

Posterior a la obtención de las bases de datos, se realizó el cruce de datos entre las mismas y se excluyeron los registros que presentaran duplicidad bajo los criterios descritos en la metodología. Se obtuvo una base de datos con 1172 registros que cumplieron los criterios de inclusión, convirtiéndose en la base final para iniciar los análisis del estudio. Ver anexo 3

5.4 Criterios de inclusión

- Registros con diagnóstico confirmado por laboratorio para de dengue y dengue grave a través de la prueba RT-PCR durante 2013 – 2015.
- Registros que cuenten con datos sociodemográficos, clínicos, moleculares en las bases de datos del laboratorio de arbovirus y de vigilancia epidemiológica.

5.5 Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten co-infección con otros arbovirus.
- Pacientes con duplicidad en la notificación en el mismo año

5.6 Descripción de las variables

El estudio tomó como variable dependiente el evento Dengue grave y como variables independientes: los factores sociodemográficos (edad, sexo, municipio de ocurrencia del caso, tipo de régimen de salud, pertenencia étnica, desplazamiento en los últimos 15 días, antecedentes de dengue y algún familiar conviviente con antecedente de dengue en los últimos 15 días), clínicos (signos y síntomas), paraclínicos (exámenes de laboratorio) y pruebas moleculares.

Las variables que no fueron incluidas en el estudio correspondieron a aquellas que presentaban más del 20% en datos perdidos.

5.6.1 Tabla de variables

Tabla de variables					
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
Tipo de dengue	Clasificación de la enfermedad según protocolo de vigilancia en salud pública para dengue	Cualitativa	Nominal	0= Dengue grave 1= Dengue	Vigilancia epidemiológica
Edad	Corresponde al valor registrado en la ficha de notificación del evento.	Cuantitativa	Razón	Años	LNR
Sexo	Corresponde al sexo del paciente por fenotipo.	Cualitativa	Nominal	0= Masculino 1= Femenino	Vigilancia epidemiológica
Municipio de ocurrencia del caso	Corresponde al municipio en donde ocurre el caso.	Cualitativa	Nominal	1= Endémico 2= No endémico	Vigilancia epidemiológica
Tipo de Régimen en Salud	Forma de afiliación al Sistema de Seguridad Social en Colombia	Cualitativa	Nominal	0 =Contributivo 1= Subsidiado 2= Excepción 3= Especial 4= No asegurado	Vigilancia epidemiológica
Pertenencia étnica	Se basa en el código asignado por el DANE a la pertenencia étnica.	Cualitativa	Nominal	1= Indígena 2= ROM gitano 3= Negro, mulato, afrocolombiano o 4= Otro	Vigilancia epidemiológica
Desplazamiento en los últimos 15 días	Desplazamiento en los últimos 15 días a áreas diferentes a su residencia	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Antecedente de dengue	Corresponde a si el paciente	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica

Tabla de variables					
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
	ha sido previamente diagnosticado con dengue.			3= Desconocido	
Familiar antecedente dengue 15 días antes	Algún familiar o conviviente ha tenido sintomatología de dengue en los últimos 15 días	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 3= Desconocido	Vigilancia epidemiológica
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Mialgias	Dolor muscular	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Cefalea	Dolor de cabeza intenso y persistente	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Artralgia	Dolor de las articulaciones	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Dolor retroorbicular	Dolor ocular con sensación urente, pulsátil, dolorosa o lacerante en o alrededor del ojo.	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Vomito	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Dolor abdominal	Síntoma que se produce en el área abdominal, tanto a nivel alto o más bajo	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Diarrea	Alteración intestinal que	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica

Tabla de variables					
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
	se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y, a menudo, volumen de las deposiciones				
Erupción/Rash	Aparición repentina en la piel o las mucosas de granos, vesículas o manchas	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Taquicardia	Velocidad excesiva del ritmo de los latidos del corazón	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Hemorragia comprometido hemodinámico	Perdida sanguínea de alto volumen que inestabiliza los signos vitales en un paciente	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Daño grave de órganos	Síndrome donde una alteración en el sistema circulatorio ocasiona carencia generalizada de perfusión y oxigenación, causando activación del metabolismo anaerobio	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Hipiremia conjuntival	Enrojecimiento de los ojos, ojos inyectados en sangre, ojos rojos	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica

Tabla de variables					
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
Petequias	Lesiones pequeñas de color rojo, debido a extravasación de un número pequeño de eritrocitos cuando se daña un capilar	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Hipotensión	Presión excesivamente baja de la sangre sobre la pared de las arterias	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Choque	Es una afección potencialmente mortal que se presenta cuando el cuerpo no está recibiendo un flujo de sangre suficiente	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Extravasación severa de plasma	Alteración fisiopatológica mediante la cual se escapa agua y proteínas hacia el espacio extravascular y se produce la hemoconcentración	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Epistaxis	Hemorragia proveniente del interior de la nariz	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Hepatomegalia	Aumento patológico del	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica

Tabla de variables					
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
	tamaño del hígado				
Gingivorreas	Sangrado de las encías	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Oliguria	Producción anormalmente baja de orina por el organismo	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Derrame pleural	Acumulación de líquido entre los pulmones y el tórax	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Alteración de conciencia	Es un síntoma que afecta la conciencia de un individuo	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Hematemesis	Expulsión de vomito con sangre procedente del tubo digestivo alto	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Ascitis	Acumulación de una cantidad anormal de líquido dentro del abdomen	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel y mucosas debida a un aumento de la bilirrubina	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Edema pulmonar	Acumulación anormal de líquido en los pulmones	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Melenas	Signo de una hemorragia interna alta	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Hemoptisis	Expulsión de sangre por la boca, que	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica

Tabla de variables					
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
	proviene de las vías respiratorias				
Equimosis	Lesión subcutánea caracterizada por depósitos de sangre extravasada debajo de la piel intacta	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Hematuria	Presencia de hematíes o de sangre en la orina	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Convulsiones	Espasmos involuntarios de un músculo	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Esplenomegalia	Agrandamiento o patológico del bazo	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Metrorragia	Sangrado vaginal diferente al ciclo menstrual	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	Vigilancia epidemiológica
Serotipo	Es la clasificación del virus del dengue según sus características moleculares antigénicas	Cualitativa	Nominal	1= Serotipo 1 2= Serotipo 2 3= Serotipo 3 4= Serotipo 4	LNR
Exámenes de laboratorio clínico (recuento de leucocitos, plaquetas y hematocrito)	Procedimientos diagnósticos, como son las pruebas de laboratorio, realizados rutinariamente en todos los individuos o en categorías específicas de individuos que	Cuantitativa	Intervalo	mm3, %	Vigilancia epidemiológica

Tabla de variables					
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
	están en una situación específica.				
Nivel de atención	Nivel de atención de la entidad donde fue atendido el paciente	Cualitativa	Nominal	1= Primer nivel 2= Segundo nivel 3= Tercer nivel 4= Cuarto nivel	Vigilancia epidemiológica
Conducta	Conducta para el manejo del paciente según el grado de gravedad del cuadro clínico	Cualitativa	Nominal	1 Ambulatorio 2 Hospitalización 3 Remisión para hospitalización 4 Observación 5 Unidad de cuidados intensivos	Vigilancia epidemiológica
Condición final	Es la clasificación de la condición del paciente al momento de notificar al sistema de vigilancia	Cualitativa	Nominal	0= No sabe, no responde 1= Vivo 2= Muerto	Vigilancia epidemiológica
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la recolección de la muestra	Cuantitativa	Razón	Días	LNR

5.7 Técnicas de recolección de la información

5.7.1 Fuentes de información

Se trabajó con datos provenientes de bases de fuente secundaria que contenía registros de casos notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública – SIVIGILA los cuales ingresan como parte de la vigilancia epidemiológica para el evento de dengue y dengue grave del territorio nacional durante los años 2013 – 2015 y la base de datos del Laboratorio de Arbovirus con los registros de muestras confirmadas para dengue. La ficha epidemiológica del 2013 presento cambio a partir del año 2014, donde aparecen las variables de signos y síntomas clasificadas como dengue sin y con signos de alarma y dengue grave; sin embargo, se mantiene el código de notificación 210 para dengue sin/con signos de alarma y código 220 para dengue grave. Para efectos del presente estudio se emplearon los códigos de clasificación 210 y 220.

5.7.2 Instrumento de recolección de información

El instrumento empleado para la recolección de la información fue la ficha epidemiológica para dengue bajo el código 210 y 220 para dengue grave; el diligenciamiento de dicha ficha es obligatorio en el momento que se presente un caso sospechoso en una institución prestadora de salud para la captura de la información y posterior ajuste de caso. La presente investigación no hizo parte de la recolección de información pues se trabajó información de fuentes secundarias.

5.7.3 Proceso de obtención de información

Una vez recibida la información de manera oficial por las direcciones de Vigilancia y Análisis del riesgo en Salud Pública y Redes en Salud Pública mediante memorando, se hizo un análisis exploratorio de la bases de datos para verificar la

completitud de las mismas, la presencia de datos perdidos, la presencia de valores atípicos y no se tuvieron en cuenta variables con más del 20% de datos perdidos para lo cual no se hizo imputación de datos en aquellas variables en el desarrollo de esta investigación.

En relación a la base de datos del laboratorio de arbovirus, se recibieron los registros de las muestras serotipificadas para dengue durante los años del estudio, la cual fue unificada con la base de datos recibida del área de vigilancia epidemiológica para contener los datos del periodo estudiado en una única base. Posterior a esto se excluyeron los registros duplicados en el mismo año de notificación para evitar sobreestimar los casos. Solo se conservaron aquellos casos que tuvieran una prueba positiva para dengue por RT-PCR y se encontraran notificados al sistema de vigilancia. A partir de esta base se iniciaron los análisis del presente estudio.

5.8 Control de errores y sesgos

En este estudio se controló el sesgo de información, el cual está directamente relacionado con los errores presentes en la obtención de la información. Se controló mediante la depuración de las bases de datos cuyo objetivo final es obtener una base de datos con variables de interés para el presente estudio para su posterior análisis y emisión de resultados.

En relación al sesgo de selección, se trabajó únicamente con los pacientes que fueron confirmados por laboratorio para dengue mediante prueba de RT-PCR con su respectiva serotipificación.

Sesgo de confusión este fue controlado eliminando de la base de datos los pacientes que tuvieran una prueba de RT-PCR positiva para chikungunya y/o zika al momento del ingreso al estudio por la probabilidad de aumentar la gravedad de

la enfermedad y haciendo un análisis multivariado de los datos mediante un modelo de regresión logístico binario.

La temporalidad no se pudo controlar dado que correspondió a un estudio de orden de corte transversal en donde la variable dependiente e independientes se miden en el mismo momento.

5.9 Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Se elaboró una base final en Excel con todos los datos condensados y posteriormente exportados al software estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 para su respectivo análisis estadístico.

La confirmación por laboratorio de dengue, se realizó siguiendo el algoritmo diagnóstico del laboratorio de arbovirus del INS. Durante los años 2013 al 2015, se tomó un porcentaje de muestras para confirmar la circulación de dengue en el territorio nacional ya que la función de la vigilancia por laboratorio no es la confirmación de la totalidad de los casos recibidos sino demostrar la circulación de los cuatro serotipos de dengue en Colombia.

La base de datos final tuvo un proceso de depuración de datos, encontrando datos perdidos los cuales fueron declarados en el software estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 en el momento en que se iba a iniciar el análisis de datos. El análisis estadístico se realizó en tres etapas, las cuales estaban conformadas de la siguiente manera: durante la primera etapa o análisis univariado se describieron las variables cuantitativas (edad y exámenes de laboratorio); a dichas variables se les realizó en el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, lo cual permitió distinguir el comportamiento de las mismas y así presentar medidas como la mediana y el rango intercuartil para su distribución no-normal; asimismo se estimó el cálculo de la prevalencia en los pacientes confirmados por laboratorio para dengue tanto para

el grupo de pacientes de dengue grave como dengue. Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencias absolutas y relativas y se calcularon sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

En la segunda etapa o análisis bivariado se exploró la asociación entre el grupo de dengue y dengue grave con las variables: edad, sexo, municipio de ocurrencia del caso, tipo de régimen, antecedentes de dengue, signos y síntomas, serotipo de dengue y otros; para las variables cuantitativas se evaluó con la prueba no paramétrica U Mann-Whitney y las variables cualitativas se evaluaron usando la prueba estadística Chi cuadrado o test exacto de Fisher según la frecuencia observada en cada casilla.

Durante la tercera etapa se realizó el análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria para determinar las variables asociadas con la presencia de dengue grave. Para la estimación del modelo se utilizó el método "intro", en el cual la variable dependiente fue el evento dengue grave y fueron calculados OR. Se incluyeron todas las variables independientes que en el análisis bivariado mostraron un valor $p < 0,25$ según criterio de Hosmer-Lemeshow y criterio epidemiológico. El modelo final mostró las variables independientes que tenían un valor de $p < 0,05$ reflejándose de esta manera un modelo lo más parsimonioso posible, adicionalmente se calculó el R cuadrado de Nagelkerke para determinar el porcentaje de explicación de la variabilidad en la presencia de dengue grave.

Para todas las pruebas de hipótesis se considerará significativo un valor de $p < 0,05$ e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se considera sin riesgo, de acuerdo a lo estipulado en la Resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud puesto que se utilizarán fuentes secundarias de información lo cual no conlleva a realizar una intervención a los pacientes.

También el estudio toma en cuenta las consideraciones éticas promulgadas en la declaración de Helsinki de 1964 y enmendada por la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil en octubre de 2013. Además de tener presente las buenas prácticas clínicas y las recomendaciones de investigaciones del Instituto Nacional de Salud.

Teniendo en cuenta que el Instituto Nacional de Salud-INS tiene un enfoque científico-técnico en salud pública que busca contribuir con la protección de la salud de los colombianos, donde los objetivos misionales consisten en promover, orientar, coordinar y ejecutar investigaciones en salud pública en el marco del Sistema Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación, se presentó la propuesta de investigación a las direcciones de Vigilancia y Análisis del riesgo en Salud Pública y Redes en Salud Pública con el fin de conocer su viabilidad y continuar con el proceso institucional.

En el escenario previo, la Dirección Redes en Salud Pública viene desarrollando el proyecto “Fortalecimiento de la capacidad diagnóstica, de investigación y de vigilancia de enfermedades transmisibles emergentes y reemergentes en Colombia” financiado por Colciencias el cual fue presentado por la Dirección General del INS. Dentro de este proyecto de fortalecimiento se vinculó la investigación propuesta como estudiantes de maestría de la Universidad del Rosario – Universidad CES para optar al título de magister en epidemiología.

7. RESULTADOS

En el periodo de estudio analizado 1172 casos fueron confirmados por laboratorio para dengue y notificados al sistema de vigilancia de los cuales el 10,9% (n=128) tenían Dengue Grave. El 53,6% (n=628) de los pacientes analizados eran hombres, el rango de edad fue 5 días a 93 años donde el 50% de los pacientes diagnosticados con dengue tenían menos de 19 años (RI) 25 y el número de casos en dengue y dengue grave no fue similar en los grupos de edad analizados. El 73,5% (n=861) de los casos se presentaron en cabecera municipal, el 59,3% (n=695) pertenecen al régimen subsidiado y en cuanto a la pertenencia étnica el 95,6% (n=1121) son otro grupo poblacional diferente a los mencionados en la ficha epidemiológica de dengue del sistema nacional de vigilancia. Solo el 8,5% (n=100) de los pacientes se desplazó los últimos 15 días a zonas de riesgo para dengue y el 3,9% (n=41) notificó haber tenido dengue en tiempo anterior. Ver tabla 3. De los 128 pacientes con dengue grave se observaron 49 casos (16,1%) en menores de 10 años de los cuales el predominio fue en el sexo masculino.

En cuanto a los días de evolución de la enfermedad el cual se refiere al tiempo de evolución del paciente tomado como la diferencia entre el inicio de síntomas y el momento de la toma de la muestra este osciló entre 0 y 76 días; durante este tiempo el 42,4% (n=497) de los pacientes fueron atendidos de manera ambulatoria, 32,5% (n=381) hospitalizados, 14,2% (n=167) observación, 10,3% (n=121) unidad de cuidados intensivos y el 0,5% (n=6) fueron remitidos para hospitalización.

Tabla 3. Características demográficas de la población colombiana confirmada para dengue 2013-2015

Característica epidemiológica	n	%
Sexo		
Masculino	628	53,6
Femenino	544	46,4
Edad (años)		
0-9	305	26,0

Característica epidemiológica	n	%
10-19	306	26,1
20-29	205	17,5
30-39	130	11,1
40-49	76	6,5
50-59	61	5,2
>60	89	7,6
Municipio de ocurrencia		
Endémico	562	48,0
No endémico	610	52,0
Tipo de régimen		
Subsidiado	695	59,3
Contributivo	353	30,1
No asegurado	77	6,6
Especial	33	2,8
Excepción	14	1,2
Pertenencia étnica		
Otro	1121	95,6
Indígena	23	2,0
Negro, mulato, afrocolombiano	23	2,0
ROM gitano	4	0,3
Desplazamiento últimos 15 días		
No	1072	91,5
Si	100	8,5
Antecedente dengue		
No	924	88,3
Si	41	3,9
Algún familiar o conviviente dengue últimos 15 días		
No	978	83,4
Si	78	6,7
Tiempo de evolución (días)		
Si	1030	87,9
Nivel de atención		
Primer nivel	395	37,8
Segundo nivel	402	38,5
Tercer nivel	228	21,1
Cuarto nivel	20	1,9

En relación a los síntomas clínicos, el 100% (n=1172) de los casos presentó fiebre, seguido de mialgias 78,5% (n=920), cefalea 73,4% (n=860), artralgia 57% (n=668) y dolor retroorbicular 42,4% (n=497). Los signos y síntomas clínicos de gravedad definidos en el protocolo de vigilancia para dengue con signos de alarma e incluso dengue grave (hipotensión, choque, hepatomegalia, hemorragia con compromiso hemodinámico) se encuentran en nuestro estudio por debajo del 10% donde la metrorragia obtuvo el menor porcentaje 0,5% (n=5). Los síntomas incluidos en el presente estudios se encuentran descritos en la tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas presentadas en la población colombiana confirmada para dengue 2013-2015

Característica clínica	n	%
Fiebre	1172	100
Mialgias	920	78,5
Cefalea	860	73,4
Artralgia	668	57,0
Dolor retroorbicular	497	42,4
Vómito	411	35,1
Dolor abdominal	375	32,0
Diarrea	212	18,1
Erupción/Rash	197	16,8
Taquicardia	98	9,4
Hemorragia con compromiso hemodinámico	9	8,0
Daño grave de órganos	9	8,0
Hiperemia Conjuntival	68	6,5
Petequias	63	6,0
Hipotensión	74	6,3
Choque	64	5,5
Extravasación severa de plasma	5	4,5
Epistaxis	48	4,6
Hepatomegalia	55	4,7
Gingivorreas	36	3,4
Oliguria	35	3,4
Derrame Pleural	35	3,4
Alteración de conciencia	30	3,0
Hematemesis	30	2,9
Ascitis	29	2,8
Ictericia	22	2,1
Edema pulmonar	19	2,0
Melenas	20	1,9
Hemoptisis	17	1,6
Equimosis	12	1,1
Hematuria	10	1,0
Convulsiones	13	1,0
Esplenomegalia	13	1,0
Metrorragia	5	0,5

Para los parámetros de laboratorio se contó con reporte de resultados para recuento de leucocitos 69,6%, hematocrito inicial 70,1%, hematocrito control 27,3%, recuento de plaquetas inicial 66,5% y recuento de plaquetas control 27,8%. Ver tabla 5. Teniendo en cuenta que el 42,4% de los pacientes fue atendido ambulatoriamente

muy probablemente estos no regresaron al centro de salud para que les tomaran los exámenes de control; sin embargo, con los datos obtenidos se encontró que el valor mínimo de recuento de leucocitos fue 1.100 mm³ y el máximo 57.520 mm³, así como para el recuento inicial de plaquetas y recuento de plaquetas control los valores mínimos fueron 7.700 mm³ y 10.500 mm³ respectivamente y el máximo para el recuento de plaquetas control fue 407.000 mm³.

Tabla 5. Paraclínicos y pruebas de laboratorio empleadas en la identificación y seguimiento de dengue en pacientes Colombianos 2013-2015

Variable	n	%
Recuento leucocitos	816	69,6
Hematocrito inicial	821	70,1
Hematocrito control	320	27,3
Recuento de plaquetas inicial	779	66,5
Recuento de plaquetas control	326	27,8

La proporción más alta de los serotipos correspondió a DENV-1 38,3% (n=449), seguido de DENV-3 28,2% (n=330), luego DENV-2 24,7% (n=289) y finalmente DENV-4 8,9% (n=104).

Posteriormente en el análisis bivariado se observaron diferencias significativas en la variable edad comparando los grupos dengue y dengue grave, siendo mayor en dengue con una mediana de 19 (RI 24) p=0,039. De las variables demográficas la únicas que aumentaron la probabilidad de tener dengue grave fueron el sexo (OR=1,45; IC 95%: 0,99-2,11) en donde los hombres tienen 45% más probabilidad de presentar dengue grave que las mujeres y el municipio de ocurrencia (OR=1,26; IC 95%: 0,87-1,82) en donde los pacientes que habitaban en municipios endémicos tienen 26% más probabilidad de presentar dengue grave frente a los pacientes que habitan en municipios no endémicos. Además el no desplazamiento los últimos 15 días reduce la probabilidad de presentar dengue grave (OR=0,49; IC95%:0,21-1,15) p=0,106; así como el ser atendido en un cuarto nivel reduce la probabilidad de presentar a dengue grave (OR=0,03; IC95%:0,01-0,09) p= < 0,001 que el ser atendido en un primer nivel de atención Ver Tabla 6.

Tabla 6. Características epidemiológicas presentadas en los casos confirmados para dengue grave y dengue. Colombia 2013-2015

Característica epidemiológica	Dengue Grave n (%)	Dengue n (%)	OR	(IC95%)	p
Sexo					
Masculino	79 (12,58)	549 (87,49)	1,45	(0,99-2,11)	0,051
Femenino	49 (9,0)	495 (91,0)	1		
Municipio de ocurrencia					
Endémico	68 (12,1)	494 (87,9)	1,26	(0,87-1,82)	0,215
No endémico	60 (9,8)	550 (90,2)	1		
Tipo de régimen					
Contributivo	42 (11,9)	311 (88,1)	1		
Subsidiado	64 (9,2)	631 (90,8)	1,33	(0,88-2,01)	0,173
Excepción	2 (14,3)	12 (85,7)	0,81	(0,17-3,74)	0,788
Especial	9 (27,3)	24 (72,7)	0,36	(0,15-0,82)	0,016
No asegurado	11 (14,3)	66 (85,7)	0,81	(0,39-1,65)	0,564
Pertenencia étnica					
Indígena	5 (21,7)	18 (78,3)	0,43	(0,15-1,18)	0,103
ROM gitano	2 (50,0)	2 (50,0)	0,12	(0,01-0,85)	0,035
Negro, mulato, afrocolombiano	1 (4,3)	22 (95,7)	2,63	(0,35-19,74)	0,345
Otro	120 (10,7)	1001 (89,3)	1		
Desplazamiento últimos 15 días					
Si	6 (6,0)	94 (94,0)	0,49		
No	122 (11,4)	950 (88,6)	1	(0,21-1,15)	0,106
Antecedente dengue					
Si	1 (2,4)	40 (97,6)	4,47	(0,60-32,94)	0,141
No	93 (10,1)	831 (89,9)	1		
Algún familiar o conviviente dengue últimos 15 días					
Si	7 (9,0)	71 (91,0)	1,18	(0,52-2,63)	0,685
No	102 (10,4)	876 (89,6)	1		
Nivel atención					
Primer Nivel	10 (2,5)	385 (97,5)	1		
Segundo nivel	19 (4,7)	383 (95,3)	0,52	(0,24-1,14)	0,103
Tercer nivel	69 (30,3)	159 (69,7)	0,06	(0,03-0,11)	< 0,001
Cuarto nivel	9 (45,0)	11 (55,0)	0,03	(0,01-0,09)	< 0,001

La condición final muerta para los pacientes con dengue grave fue del 65,5% (n=36) y para dengue fue del 34,5% (n=19). En relación al manejo clínico el 71,9% (n=87) de los pacientes con dengue grave tuvo manejo en unidad de cuidados intensivos-UCI y el 4,7% (n=18) fue hospitalizado; así como de los pacientes con dengue el 28,1% (n=34) de los pacientes con dengue se manejó en UCI, el 92,2% (n=154) estuvo en observación y el 95,3% (n=363) fue hospitalizado.

En cuanto a las características clínicas en el grupo de pacientes con dengue grave se presentaron más casos de gingivorrea, hipotensión, hepatomegalia, oliguria, alteración de la conciencia, melenas, hemoptisis, equimosis y esplenomegalia ($p < 0,001$). En dengue se presentaron más casos de dolor retroorbicular ($p=0,007$), diarrea ($p=0,002$), erupción/rash ($p=0,004$), hematuria ($p=0,013$), vomito, dolor abdominal y petequias ($p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación a hiperemia conjuntival ($p=0,670$) y metrorragia ($p=0,085$). Ver tabla 7. La mediana de la edad presentó una diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos: para dengue grave fue 14 (RI 27,5) y para dengue 19 (RI 24) con una significancia de ($p=0,039$); el mayor número de casos de dengue grave se presentó en el grupo de pacientes de 0 – 9 años 16,1% ($n=49$) y para dengue fue en el grupo de 10-19 años 91,2% ($n=279$) así como se presentaron 4 casos (5,35%) de dengue grave en el grupo de edad de 40-49 años.

Tabla 7. Características clínicas presentadas en los casos confirmados para dengue grave y dengue. Colombia 2013-2015

Característica clínica	Dengue Grave n (%)	Dengue n (%)	OR	(IC95%)	p
Signos y síntomas dengue generales					
Cefalea	69 (8,0)	791 (92,0)	0,37	(0,25-0,54)	< 0,001*
Dolor Retroorbicular	40 (8,0)	457 (92,0)	0,58	(0,39-0,86)	0,007*
Mialgias	82 (8,9)	838 (91,1)	0,43	(0,29-0,64)	< 0,001*
Artralgia	57 (8,5)	611 (91,5)	0,56	(0,39-0,82)	0,003*
Erupción/Rash	33 (16,8)	164 (83,2)	1,86	(1,21-2,86)	0,004*
Signos y síntomas dengue de mayor gravedad					
Dolor Abdominal	79 (21,1)	296 (78,9)	4,07	(2,78-5,96)	< 0,001*
Vómito	68 (16,5)	343 (83,5)	2,31	(1,59-3,35)	< 0,001*
Diarrea	36 (17,0)	176 (83,0)	1,92	(1,27-2,93)	0,002*
Hipotensión	51 (68,9)	23 (31,1)	29,4	(17,06-50,65)	< 0,001*
Hepatomegalia	39 (70,9)	16 (29,1)	28,2	(15,13-52,38)	< 0,001*
Gingivorrea	20 (55,6)	16 (44,4)	13,2	(6,61-26,46)	< 0,001*
Melenas	16 (80,0)	4 (20,0)	41,00	(13,42-125,26)	< 0,001 ^{a*}
Hemoptisis	13 (76,5)	4 (23,5)	32,3	(10,31-100,91)	< 0,001 ^{a*}
Epistaxis	20 (41,7)	28 (58,3)	7,46	(4,03-13,79)	< 0,001*
Metrorragias	2 (40,0)	3 (60,0)	5,93	(0,98-35,89)	0,085 ^{a*}
Taquicardia	33 (33,7)	65 (66,39)	5,98	(3,7-9,69)	< 0,001*
Hiperemia Conjuntival	8 (11,8)	60 (88,29)	1,18	(0,54-2,54)	0,670
Petequias	23 (36,5)	40 (63,5)	6,14	(3,5-10,70)	< 0,001*
Hematuria	4 (40,09)	6 (60,0)	6,02	(1,67-21,7)	0,013 ^{a*}
Oliguria	22 (62,9)	13 (37,1)	18,4	(8,94-37,82)	< 0,001*
Alteración de conciencia	24 (80,0)	6 (20,0)	44,9	(17,85-112,97)	< 0,001*

Característica clínica	Dengue Grave n (%)	Dengue n (%)	OR	(IC95%)	p
Ictericia	10 (45,5)	12 (54,5)	7,94	(3,34-18,87)	< 0,001*
Equimosis	7 (58,3)	5 (41,7)	13	(4,06-41,87)	< 0,001*
Esplenomegalia	9 (69,2)	4 (30,8)	21,4	(6,48-70,910)	< 0,001 ^{a*}

En cuanto al recuento de leucocitos en los dos grupos se presentó una mediana de 6.100 mm³ (RI 6.800) y 4.000 mm³ (RI 2.390) para dengue grave y dengue respectivamente; los parámetros recuento de leucocitos, recuento de plaquetas inicial y recuento de plaquetas control mostraron significancia valor p <0,001, por el contrario se encontró que el valor de hematocrito inicial y control no fue significativo en el presente estudio. Ver tabla 8. Así como se observó que la mediana para el recuento de plaquetas inicial fue similar en el grupo de dengue grave y dengue en los grupos de edad con mayor número de casos para el grupo de 0-9 años la mediana fue 130.000 mm³ (RI 117.625) y para el grupo de 10-19 años la mediana fue 134.000 mm³ (RI 82.500). El tiempo de evolución mostró una diferencia significativa p < 0,001 y la mediana de los días de evolución en los dos grupos fue similar.

Tabla 8. Paraclínicos y seguimiento de dengue en pacientes Colombianos 2013-2015

Variable	Dengue Grave		Dengue		p ^b
	Mediana	RI	Mediana	RI	
Recuento Leucocitos	6100	6800	4000	2390	< 0,001*
Recuento de Plaquetas Inicial	54500	70600	137000	63000	< 0,001*
Recuento de Plaquetas Control	38500	84100	111500	72500	< 0,001*
Días de evolución	4	3	3	2	< 0,001*
Hematocrito inicial	40	10	39	7	0,130
Hematocrito control	39	9	39	7	0,468

^b Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes; * valor p < 0,05

La prueba molecular en la cual se identifica el serotipo de dengue mostró que el serotipo que se presentó con mayor frecuencia en dengue grave fue el serotipo DENV-2 18,0% (n=52) y para dengue fue el serotipo DENV-1 92,9% (n=417). En relación con el serotipo DENV-2 los pacientes que lo presentaron tienen 1,33 veces

más probabilidad de presentar dengue grave (OR= 2,33; IC 95%: 1,59-3,41) $p < 0,001$ frente a los pacientes que presentaron otro serotipo de DENV. Ver tabla 9.

Tabla 9. Pruebas confirmatorias para dengue en Colombianos 2013-2015

Pruebas de confirmación Dengue	Dengue Grave n = 128		Dengue n = 1044		OR	IC95%	p
	n	%	n	%			
Serotipo DENV2	52	18,0	237	92,9	2,33	(1,59-3,41)	< 0,001*
Serotipo DENV1, 3, 4	76	8,6	807	82,0			

* valor $p < 0,05$

Durante los años 2013-2015, los departamentos que presentaron mayor número de casos confirmados por el laboratorio de INS fueron Putumayo 20% (n=234), Huila 14,8% (n=173), Casanare 9,5% (n=111), Tolima 8,2% (n=96), Meta 7,6% (n=89) y Boyacá 4,4% (n=52). Sin embargo, a pesar de que el departamento del Putumayo presentó mayor número de casos el 98,7% (n=231) correspondían a Dengue y tan solo el 1,3% de los casos (n=3) correspondieron a dengue grave. Por otro lado en el departamento del Tolima el 24,0% (n=23) correspondió a Dengue grave y el 76,0% (n=73) a Dengue, este departamento fue quien mayor número de casos de dengue grave presentó durante el periodo de tiempo analizado. Dentro del análisis realizado también se encontró que los departamento de Cundinamarca, Valle del Cauca, Meta, Santander y Huila representaron el 33,3% (n=11), 42,3% (n=11), 12,4% (n=11), 21,6% (n=8) y 4.6% (n=8) casos de Dengue grave respectivamente

Al realizar el análisis multivariado se observó en el modelo de regresión logística binaria que las variables de manifestaciones clínicas que presentaron mayor probabilidad de presentar dengue grave fueron: presencia de melenas (OR= 48,97; IC 95%: 7,90-303,30), hemoptisis (OR= 46,71; IC 95%: 3,59-606,54), hipotensión (OR= 12,06; IC 95%: 4,68-31,04), hepatomegalia (OR= 10,34; IC 95%: 3,66-29,21), gingivorrea (OR= 6,45; IC 95%: 1,76-23,56), petequias (OR= 2,87; IC 95%: 0,98-8,039), dolor abdominal (OR= 2,42; IC 95%: 1,22-4,79) y cefalea (OR= 0,38; IC 95%: 0,19-0,76). Por otro lado como alteraciones en los paraclínicos se observó que la

leucocitosis (OR= 2,6; IC 95%: 1,06-5,3) y la trombocitopenia (OR= 7,1; IC 95%: 3,2-10,1) aumentaron la probabilidad de presentar dengue grave. Adicionalmente se estableció que la explicación de la variabilidad de la presencia de dengue grave correspondió a un 56,1% para el presente modelo. Ver tabla 10.

Tabla 10. Variables asociadas con presencia de dengue grave en pacientes Colombianos 2013-2015

Síntoma	Dengue Grave		Dengue		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Presencia de Cefalea	69	8,0	791	92,0	0,38	(0,19-0,76)	0,006
Presencia de Dolor abdominal	79	21,1	296	78,9	2,42	(1,22-4,79)	0,011
Hipotensión	51	68,9	23	31,1	12,06	(4,68-31,04)	<0,001
Presencia de Hepatomegalia	39	70,9	16	29,1	10,34	(3,66-29,21)	<0,001
Presencia de Gingivorrea	20	55,6	16	44,4	6,45	(1,76-23,56)	0,005
Presencia de Melenas	16	80,0	4	20,0	48,97	(7,90-303,30)	<0,001
Presencia de Hemoptisis	13	76,5	4	23,5	46,71	(3,59-606,54)	0,003
Presencia de Petequias	23	36,5	40	63,5	2,87	(0,98-8,39)	0,053
Serotipo DENV2	52	18,0	237	82,0	2,62	(1,25-5,50)	0,010
Leucocitosis	55	26,1	155	73,9	2,6	(1,05-5,3)	0,026
Trombocitopenia	70	33,3	140	66,6	7,1	(3,2-10,1)	<0,001

R cuadrado de Nagelkerke: 56,1%

8. DISCUSIÓN

El propósito del presente estudio fue determinar los factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio asociados con la presencia de dengue grave en pacientes confirmados por RT-PCR para dengue y determinar la prevalencia de dengue grave en la población estudiada.

Las variables del perfil sociodemográfico de los pacientes confirmados con dengue por RT-PCR analizados en este estudio en relación al sexo y la edad son similares a las descritas por Suarez-Ognio et al. 2011, en su estudio en Perú, y Ramírez-Zepeda et al. 2009, en México las cuales no se relacionaron como factores asociados a la presentación de dengue grave; estas dos variables fueron estadísticamente significativas en la exploración de los dos grupos pero en el modelo final no mostraron ninguna asociación con la presentación de dengue grave. Por el contrario el antecedente de dengue en los estudios de Lee et al. 2006, en Taiwan y Suarez-Ognio et al. 2011, fue significativa en la presencia de dengue grave contrario a los resultados obtenidos en la presente investigación (30,48,49).

Es probable que esta diferencia frente a otros estudios esté relacionada con la debilidad en el momento de realizar el cuestionario por el personal médico y se refleje en la negatividad en la variable de la ficha epidemiológica, porque Colombia es un país endémico para dengue y aproximadamente el 80% de la población se ubica en zonas endémicas y esta variable que podría aportar un valor agregado dentro de la vigilancia de los casos de dengue grave en el país. La otra explicación podría ser que el paciente pasara por alto los signos y síntomas de la enfermedad y lo relacionara con otra patología o no consultara a un servicio de salud por lo tanto la información no reposaría en el sistema de vigilancia.

En este estudio el perfil de síntomas que estuvieron asociados en los pacientes con dengue grave fueron: cefalea, dolor abdominal, hipotensión, hepatomegalia, gingivorrea, melenas, hemoptisis y petequias. La presencia de cefalea, dolor

abdominal e hipotensión en pacientes con dengue grave fue lo más frecuente. Zhang et al, en su estudio de meta análisis identificaron síntomas predictivos para la progresión a dengue grave en pacientes con dengue donde los pacientes que presentaron vómitos/náuseas, dolor abdominal, erupciones cutáneas, sangrado (hematemesis/melena) y hepatomegalia tuvieron más probabilidades de desarrollar dengue grave, mientras que los pacientes con cefalea tuvieron un menor riesgo de desarrollar dengue grave correspondiendo con el presente estudio (50).

En nuestro estudio el 8% de los pacientes con dengue grave presentaron cefalea la cual la cefalea hace parte de las variables que presentan asociación con la presentación de dengue grave con una significancia de p 0,006 (IC 95%: 0,19-0,76) a diferencia del estudio de Pozo-Aguilar et al. 2014, en donde 109 pacientes (96,3%) con dengue severo presentaron este síntoma sin relevancia estadística, no considerándose una variable a incluir en los análisis posteriores (2,51). Sin embargo, la presencia de cefalea sin otros hallazgos carece de valor clínico pues no es un síntoma característico que haga pensar al personal de salud en la progresión a dengue grave, pero acompañado de dolor abdominal e hipotensión componen una triada importante clínicamente en nuestra población estudiada para la presentación de dengue grave debido a la pérdida de líquidos hacia el espacio extravascular.

En una serie de casos febriles agudos con sospecha diagnóstica para dengue realizado en Colombia durante el 2013 por Rodríguez- Salazar et al. 2016, el dolor abdominal tuvo una significación en pacientes con dengue grave a diferencia de otras enfermedades febriles causadas por otros agentes como leptospira. Por otro lado en el estudio de Ramírez Zepeda et al. 2009, llevado a cabo durante el 2003, el dolor abdominal se encuentra clasificado dentro de los signos generales con una presentación en 13 casos (38,2%) en dengue hemorrágico correspondiendo en lo reportado por los investigadores de este estudio donde este hallazgo se reportó en 79 casos (21,1%) para dengue grave. En la población estudiada durante esta

investigación el dolor abdominal puede contribuir a la orientación rápida y manejo clínico de prontitud para evitar que se presenten complicaciones de mayor gravedad en los pacientes (48,52).

En Tailandia Surangrat et al. 2013, llevaron a cabo un estudio durante los años 2007 al 2010 donde 777 pacientes menores de 15 años con infección por dengue fueron incluidos al estudio. El objetivo de esta investigación era desarrollar un sistema de puntuación para predecir la gravedad de la infección del dengue basado en las características de los pacientes y los laboratorios clínicos de rutina. Dentro de los hallazgos más representativos para la presencia de dengue grave se encontró la hepatomegalia con un OR de 12,31 (IC 95%: 8,84-17,15) valor de $p < 0,001$. Este hallazgo sugiere coherencia y relación con el presente estudio pues la hepatomegalia tuvo un OR 10,34 (IC 95%: 3,66-29,21) $p < 0,001$. Duarte Wakimoto et al. 2015, en su revisión sistemática publicada en 2015, demostró que la hepatomegalia, el dolor abdominal, presencia de sangrado y trombocitopenia entre otros fueron los parámetros clínicos y de laboratorio asociados a la gravedad de la enfermedad en más de un estudio soportando lo encontrado en esta investigación y reafirmando la definición de caso emitida por la OMS en el 2009 con la cual se basó la definición de caso que actualmente se vigila el evento en el país (53,54).

La hipotensión es una manifestación que se presenta cuando el paciente está iniciando la fase de choque en dengue. Se acepta que esta manifestación sea una expresión provocada por la hipovolemia la cual podría ser explicada por la extravasación de plasma que presentan los pacientes con dengue grave. Encontrar este hallazgo con una significancia estadística en este estudio, es un reflejo de lo descrito en la literatura cuando se habla de la enfermedad, confirmando que este hallazgo puede ser orientador para el personal médico y de esta forma establecer el manejo clínico adecuado para evitar que el paciente progrese a la fase crítica y el desenlace sea fatal (45).

Así mismo, en los estudios realizados en el Hospital General Lahore en Lahore, Pakistán por Hasan Khan et al. 2013 y Suárez-Ognio et al. 2011; de casos y controles durante la epidemia ocurrida en Iquitos, se encontró que la presencia de sangrado estaba asociada significativamente con dengue hemorrágico; sin embargo, no reportaron las variables de sitio específico de sangrado sino la presencia de sangrado en general. A diferencia del presente estudio en el cual se tomaron manifestaciones individuales de sangrado (gingivorrea, melenas y hemoptisis) las cuales mostraron asociación con la presencia de dengue grave, dicho sangrado de mucosas puede ser debido a la extravasación de plasma siendo un signo de alarma importante en los pacientes con dengue (30,55).

Por otra parte, Lee et al. 2008, desarrolló un estudio en el hospital Tan Tock Seng, Singapur en 2004; en el cual encontró que los pacientes con dengue hemorrágico tuvieron una diferencia significativa en la presentación de variables clínicas como: sangrado de encías $p = <0,01$, menorragia $p = <0,01$ y sangrado nasal $p = <0,01$ frente a los pacientes con dengue y no encontraron diferencias estadísticamente significativas con el sangrado de tracto intestinal $p = 0,09$ y erupción cutánea. De igual forma en su modelo final determinaron que la presencia de sangrado en cualquier sitio se asoció de forma independiente y significativa con dengue hemorrágico; así mismo en el presente estudio se encontró que la presencia de gingivorrea, melenas y petequias $p = <0,001$ fueron más frecuentes y estadísticamente significativas en los pacientes con dengue grave frente a los pacientes con dengue; igualmente el análisis multivariado del presente estudio mostró como asociación con la presencia de dengue grave la presencia de gingivorrea, melenas y petequias. Considerándose el sangrado del tracto intestinal como un signo de alarma importante para presentar dengue grave, por el aumento en la permeabilidad vascular característica del dengue hemorrágico y el síndrome de choque de dengue. Sin embargo, es apropiado resaltar que las melenas fueron más frecuentes en los pacientes con dengue grave que con dengue, lo cual nos indica claramente que dicho síntoma es característico de la presencia de dengue

grave, pero es necesario realizar otros estudios que permitan confirmar que dicho síntoma este asociado con la presencia de dengue grave a partir de pacientes confirmados por laboratorio para dengue (56).

Ramírez et al. 2009, reportó en su estudio realizado durante octubre-diciembre de 2003 en el Hospital General Dr. Bernardo J. Gastélum de Culiacán la presencia de gingivorrea como un signo de alarma que anuncia la inminencia de choque por dengue; muy similar a los resultados encontrados en el presente estudio en donde también se encontró dentro de las manifestaciones hemorrágicas la presencia de gingivorrea que se ve asociada con la presencia de dengue grave, lo cual puede deberse al secuestro de plaquetas que no permiten la formación de coagulo y a la permeabilidad capilar que presentan los pacientes durante la fase crítica de la enfermedad (48).

En el presente estudio se encontró que la hemoptisis ($p= 0,003$) es un síntoma presente en los pacientes con dengue grave, lo cual puede ser debido al aumento de la permeabilidad de la membrana alveolar-capilar conllevando a la disfunción pulmonar. Mohamed et al. 2013, en su estudio durante agosto a diciembre de 2009 en pacientes confirmados para dengue por RT-PCR en el Hospital Internacional Yemen-Taiz, encontraron que dentro de los síntomas que presentaron los pacientes con dengue que desarrollaron afección respiratoria se encontraba hemoptisis ($p= <0,001$); sin embargo, es importante resaltar que el objetivo de dicho estudio era evaluar la incidencia de las manifestaciones de los casos de dengue hospitalizados en dicho hospital, por lo cual estos resultados no fueron presentados individualmente para fiebre de dengue, fiebre hemorrágica de dengue y síndrome de shock de dengue (57).

En el estudio que se llevó a cabo en la Capital de Sao Luís, noreste del estado brasileño de Maranhao por Carvalho, Branco et al. 2014, en menores de 13 años cuyo objetivo era evaluar los factores de riesgo asociados con la muerte en niños

con dengue severo, bajo la metodología de casos y controles, los resultados arrojaron que la epistaxis ($p=0,002$), hemoptisis ($p= 0,004$) y vómitos persistentes fueron signos clínicos significativamente asociados con la muerte. Lo cual es similar al resultado obtenido en el presente estudio en donde uno de los signos y síntomas en los pacientes colombianos con dengue grave fue la presencia de hemoptisis ($p= 0,003$); dicho resultado es relevante ya que la OMS considera la hemoptisis como un signo de alarma que se encuentra dentro de los criterios para el diagnóstico de dengue (58).

Priyadarshini et al. 2010, reportó en su estudio una fuerte asociación entre la presencia de petequias/rash y dengue hemorrágico, similar a los resultados obtenido en el presente estudio, en donde la presencia de petequias se puede asociar con la presencia de dengue grave. Sin embargo, algunos estudio reportan las manifestaciones cutáneas como un complejo rash/petequias, lo cual difiere del presente estudio, en el que cada una de esas manifestaciones cutáneas se manejó como variables independientes; encontrándose relación de asociación con la presencia de petequias más no con la presencia de rash. Por lo anterior, es importante realizar otros estudios en donde se analicen por separado las manifestaciones cutáneas expresadas anteriormente para poder fortalecer la hipótesis de existencia de asociación entre estas manifestaciones y la presencia de dengue grave (59,60).

Se identificaron los cuatro serotipos de dengue en los 128 pacientes que presentaron dengue grave a través de una prueba de RT-PCR en donde el 52 pacientes (40,2%) corresponde a serotipo DENV2 seguido de 32 pacientes (25%) para serotipo DENV1, 20,3% y 14,1% para los serotipos DENV3 y DENV4 respectivamente; dichos resultados son similares a los reportados en diferentes estudios realizados en Colombia, Perú y Brasil, donde la mayor severidad en la presentación clínica se relaciona con el serotipo DENV2. La relación de severidad también está ligado a los genotipos Asiático y Americano/Asiático; sin embargo, no

fue posible la genotipificación del serotipo DENV2 para obtener mayor información que soportara mejor este hallazgo (61–63).

Finalmente la trombocitopenia es uno de los criterios empleados según las guías OMS como potencial indicador de gravedad clínica en la presentación de dengue. Durante el año 2013 Krishnamoorthy et al. 2017, llevó a cabo un estudio en la India en 1308 pacientes confirmados para dengue donde la trombocitopenia se consideró un marcador de mortalidad para dengue. De los pacientes incluidos en el estudio 1123 (85,9%) presentaron trombocitopenia, así mismo nuestro estudio presentó trombocitopenia según los criterios de OMS. Duarte Wakimoto et al. 2015, en su revisión sistemática reporta que tener un recuento de plaquetas $\leq 100.000 \text{ mm}^3$ es significativo estadísticamente, confirmando la trombocitopenia como parámetro indicador de gravedad de la enfermedad de dengue. Si bien su población de estudio son niños menores de 15 años hay que tener presente que nuestro estudio tiene un 52% en menores de 19 años, lo cual hace relevante este hallazgo para la vigilancia clínica de dengue (54,64,65).

Para concluir, 36 pacientes con dengue grave fallecieron con presencia de alguno de los siguientes signos y/o síntomas clínicos: cefalea, dolor abdominal, hipotensión, hepatomegalia, gingivorrea, melenas, hemoptisis y petequias. Adicionalmente el 63,8% (n=23) de estos pacientes provenían de municipios clasificados como endémicos para dengue, de este modo es importante relacionar la severidad en los síntomas de dengue, la procedencia del caso y aumentar las medidas de vigilancia para disminuir la mortalidad por esta enfermedad.

LIMITACIONES

En el presente estudio se evidenciaron limitaciones como: el análisis a partir de una información secundaria, pues a pesar de trabajar con bases confiables no fuimos

participes de la recolección primaria de la información, ya que esto deriva de la responsabilidad de las UPGD y no es alcance del presente estudio.

En el presente estudio solamente fue posible controlar las variables de las enfermedades transmitidas por vectores con relación a arbovirus, debido a que las fichas epidemiológicas para el evento solo consignan información específica para dengue y no se tuvo acceso a información de otras áreas para robustecer el análisis con diagnósticos diferenciales.

Se evidenció el subregistro de notificación al sistema de vigilancia para dengue debido a que se obtuvieron resultados de laboratorio confirmando dengue por RT-PCR los cuales no fueron encontrados en la base de datos entregada por el área vigilancia epidemiológica de INS.

El periodo del estudio se realizó durante el años 2013 a 2015 teniendo en cuenta que dengue es endémico en Colombia; sin embargo, durante el 2015 se presentó la epidemia por Chikungunya lo que probablemente redujo la notificación y confirmación de casos para dengue en ese periodo. Adicional a lo anterior, el personal médico tuvo un mayor énfasis en la circulación del momento (Chikungunya) dejando de lado enfermedades típicas del país como dengue.

Dentro de las limitaciones encontradas en este estudio se tienen: falta de realización de pruebas confirmatorias para dengue grave por parte del laboratorio debido a que el laboratorio no conoce el código de notificación al sistema de vigilancia y probablemente la muestra de este estudio habría podido ser más amplia, así mismo, enriquecer el conocimiento de la circulación de serotipos; deficiencia en la notificación al sistema de vigilancia por lo cual no se obtuvieron datos importantes de diferentes variables, realización de pruebas de laboratorio control por parte de los pacientes quienes por lo general probablemente solo asisten una ve al centro de salud para ser valorados y diagnosticados más no regresan para realizar el control

y seguimiento de su enfermedad, deficiencia en el envío de las muestras e información de las mismas al laboratorio, lo cual dificulta el análisis de las mismas.

9. CONCLUSIONES

La identificación temprana y pronta atención en los pacientes con dengue puede evitar la presencia de dengue grave y con ello evitar las complicaciones que se presentan durante la etapa de gravedad; esta identificación temprana no solo contribuirá con el estado de salud de los pacientes sino también ayudará a reducir días de estancia hospitalaria, mortalidades y costos en los centros de salud.

En el presente estudio ninguno de los factores sociodemográficos incluidos demostró asociación con la presencia de dengue grave en los pacientes colombianos notificados al SIVIGILA confirmados por laboratorio nacional de referencia de virología grupo arbovirus del INS para dengue durante los años 2013-2015; sin embargo, estudios posteriores pueden indagar con mayor énfasis en los macrodeterminantes y confirmar si lo descrito en la literatura aplica a la población Colombiana.

El seguimiento e inclusión de datos en las variables cuantitativas en su mayoría datos de laboratorio clínico en el sistema de vigilancia fortalecería el conocimiento de la presencia de dengue grave, las únicas variables de laboratorio asociadas con la presencia de dengue grave fueron: el recuento de leucocitos y el recuento inicial de plaquetas, sin embargo; como ya se mencionó en las limitaciones del estudio, los parámetros del laboratorio que incluían las pruebas de control dependían directamente de la asistencia oportuna de los pacientes.

La gran mayoría de los signos y síntomas asociados con la presencia de dengue grave fueron clínicos, y como era de esperarse por la patogénesis de la infección las variables de sangrado se ven mayormente asociadas con la presencia de dengue grave en los pacientes colombianos analizados en el presente estudio quien fueron confirmados para dengue por el Laboratorio Nacional de Referencia de Virología grupo Arbovirus del INS.

Evaluar hallazgos de laboratorio en relación a la función hepática puede contribuir a tener mayor evidencia de la presentación de dengue grave en la población Colombiana.

En nuestro estudio se evidencia que la presencia del serotipo DENV2 en la población colombiana estudiada es de gran interés en la presentación de dengue grave. Este serotipo se relaciona con mayor severidad en la presentación de las características clínicas, de igual forma los genotipos Asiático y Americano/Asiático. Lo anterior sugiere que a nivel nacional se garantice el conocimiento de los genotipos circulantes para conocer el impacto en la población, a nivel asistencial el reforzamiento en este aspecto de laboratorio junto a la sintomatología de gravedad para dengue y de esta manera se comprenda la necesidad de un diagnóstico temprano para evitar desenlaces fatales en la población.

Como se encuentra descrito en la clasificación de casos de dengue sugerida por la OMS y en concordancia con los resultados del presente estudio frente a la sospecha de un caso probable de dengue con signos de alarma que presente signos clínicos como presencia de melenas, hemoptisis, hipotensión, hepatomegalia, gingivorrea, petequias, dolor abdominal y cefalea y tipificación de serotipo DENV-2 se debe monitorear constantemente al paciente pues puede estar cursando con dengue grave.

Como recomendación, para analizar los casos de dengue podría considerarse incluir una separación (dengue con signos de alarma y sin signos de alarma) al momento de notificar al sistema nacional de vigilancia y con esto poder generar evidencia en relación al comportamiento del evento en la población Colombiana y tomar decisiones para actualización del protocolo de vigilancia.

Consideramos que para futuros estudios en nuestro país sobre este importante evento en salud pública, que aqueja a gran parte de nuestra población, sería

adecuado continuar evaluando de manera individual las variables del sangrado de mucosas; para de esta forma poder comparar con el presente estudio cuáles son los sitios de sangrado con mayor frecuencia de presentación en la gravedad de la enfermedad y en la población diagnosticada con dengue.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvis-Guzman N; Rodríguez-Barreto H; Mattar-Velilla S. Dengue in an area of the Colombian Caribbean, 2003 – 2010. *Colomb Med*. 2015;46:3–7.
2. Pozo-Aguilar JO, Monroy-Martínez V, Díaz D, Barrios-Palacios J, Ramos C, Ulloa-García A, et al. Evaluation of host and viral factors associated with severe dengue based on the 2009 WHO classification. *Parasit Vectors* [Internet]. 2014;7(1):590. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84929321596&partnerID=tZOtx3y1>
3. Guzman MG; Halstead SB; Artsob H; Buchy P; Farrar J; Gubler DJ et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2010;8(12):S7–16. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro2460>
4. Mairuhu ATA, Wagenaar J, Brandjes DPM, Van Gorp ECM. Dengue: An arthropod-borne disease of global importance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(6):425–33.
5. Castrillón JC, Carlos J, Urcuqui S. Dengue en Colombia: diez años de evolución. *Rev Chil Infectología*. 2015;32(2):142–9.
6. WHO. Dengue and severe dengue. WHO media centre [Internet]. [cited 2016 Jun 1]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
7. Rodríguez R. Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegypti* en las Américas. *Rev Cubana Med Trop*. 2002;54(3):189–201.
8. World health Organization. DENGUE Guías para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control [Internet]. 2009. Disponible en: http://www.who.int/topics/dengue/9789995479213_spa.pdf
9. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Dengue: Datos, mapas y estadísticas [Internet]. Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=449

4&Itemid=2481&lang=es

10. Rodríguez J, Correa C. Predicción Temporal de la Epidemia de Dengue en Colombia: Dinámica Probabilista de la Epidemia. *Rev Salud Pública*. 2009;11(3):443–53.
11. Instituto Nacional de Salud. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública Enfermedades Transmitidas por vectores. *Boletín Epidemiológico Semanal*. [Internet]. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn Epidemiolgico/2014 Boletin epidemiologico semana 53.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2014%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2053.pdf)
12. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol*. 2002;10(2):100–3.
13. Mostorino R, Rosas A, Gutierrez V, Anaya E, Cobos M, García M. Manifestaciones Clínicas y Distribución Geográfica de los Serotipos del Dengue en el Peru. *Manifestaciones Clin y Distrib Geogr los serotipos del dengue en el Peru*. 2002;19(4):171–80.
14. Cortés FM;Gómez SY; Ocazonez RE. Subtipos de virus dengue serotipos 2, 3 y 4 aislados en el Departamento de Santander, Colombia. *Rev Cubana Med Trop*. 2007;59(3):186–92.
15. Bhaskar E, Sowmya G, Moorthy S, Sundar V. Prevalence , patterns , and factors associated with bleeding tendencies in dengue. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9:105–10.
16. Ebi KL, Nealon J. Dengue in a changing climate. *Environ Res* [Internet]. 2016;151:115–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.026>
17. Olganier D, Amatore D, Castiello L, Ferrari M, Palermo E, Diamond MS, et al. Dengue Virus Immunopathogenesis: Lessons Applicable to the Emergence of Zika Virus. *J Mol Biol*. 2016;428(17):3429–48.
18. Pawitan JA. Dengue Virus Infection : Predictors for Severe Dengue. *Acta Médica Indones*. 2011;43(2):129–35.

19. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis.* 2017;215(S2)(September):S89-95.
20. Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(4):376–96.
21. Halstead SB. Dengue. *Lancet.* 2007;370(9599):1644–52.
22. Weaver SC; Vasilakis N. Molecular Evolution of Dengue Viruses: Contributions of Phylogenetics to Understanding the History and Epidemiology of the Preeminent Arboviral Disease. *Infect Genet Evol.* 2009;9(4):523–40.
23. PAHO. Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion) [Internet]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=1&Itemid=40734
24. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):712–23.
25. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):480–96.
26. Peña-García VH, Triana-Chávez O, Mejía-Jaramillo AM, Díaz FJ, Gómez-Palacio A, Arboleda-Sánchez S. Infection rates by dengue virus in mosquitoes and the influence of temperature may be related to different endemicity patterns in three Colombian cities. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(7):1–16.
27. Villar LA; Gélvez RM; Rodríguez JA; Salgado D; Parra B; Osorio L; et al. Biomarcadores pronósticos de gravedad del dengue. *Biomédica.* 2013;33.
28. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - Dengue [Internet]. 2014. 1-24 p. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Dengue/01 Protocolo Dengue.pdf](http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Dengue/01%20Protocolo%20Dengue.pdf)
29. Acosta-Bas C; Gómez-Cordero I. Biología y métodos diagnósticos del dengue. Revisión. *Rev Biomédica.* 2005;16(2):113–37.

30. Suárez-Ognio L, Casapía M, Sihuincha M, Ávila J, Soto G, Álvarez C, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011. *Rev Peru Epidemiol.* 2011;15(1):7.
31. Agudelo IY; Piedrahita LD; Álvarez LG; Avendaño E; Bedoya G; Restrepo BN. Factores asociados a extravasación plasmática en pacientes con dengue de Antioquia y Chocó entre el 2000 y 2013. Colombia. *Rev CES Med.* 2015;29(1):23–34.
32. Kourí G; Guzmán MG; Bravo J. Dengue hemorrágico en Cuba: Crónica de una epidemia. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)* [Internet]. 1986. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/15825>
33. Hoyos A; Pérez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue Updating in the epidemiological and clinical aspects of dengue. *Rev Cuba Salud Pública.* 2010;36(1):149–64.
34. Alvarado-Castro VM, Ramírez-Hernández E, Paredes-Solís S, Legorreta Soberanis J, Saldaña-Herrera VG, Salas-Franco LS, et al. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo , Guerrero , México : serie de casos Vianey Guadalupe Salda ñ. *Boletín Médico Hosp Infant México.* 2016;73(4):237–42.
35. Halstead Scott B. Pathogenesis of Dengue : Challenges to Molecular Biology. *Science (80-).* 1983;239(1893):476–81.
36. Torres-Galicia I, Cortés-Poza D, Becker I. Dengue en México : análisis de dos décadas. *Gac Med Mex.* 2014;10–2.
37. World Health Organization. Dengue Guías para la atención de enfermos en la región de las américas [Internet]. 2015. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
38. Kalayanarooj S. Clinical Manifestations and Management of Dengue / DHF / DSS. *Trop Med Health.* 2011;39(4 Supplement):83–7.
39. Betancourt YP. Papel del sistema inmune en la patogenia de la infección por

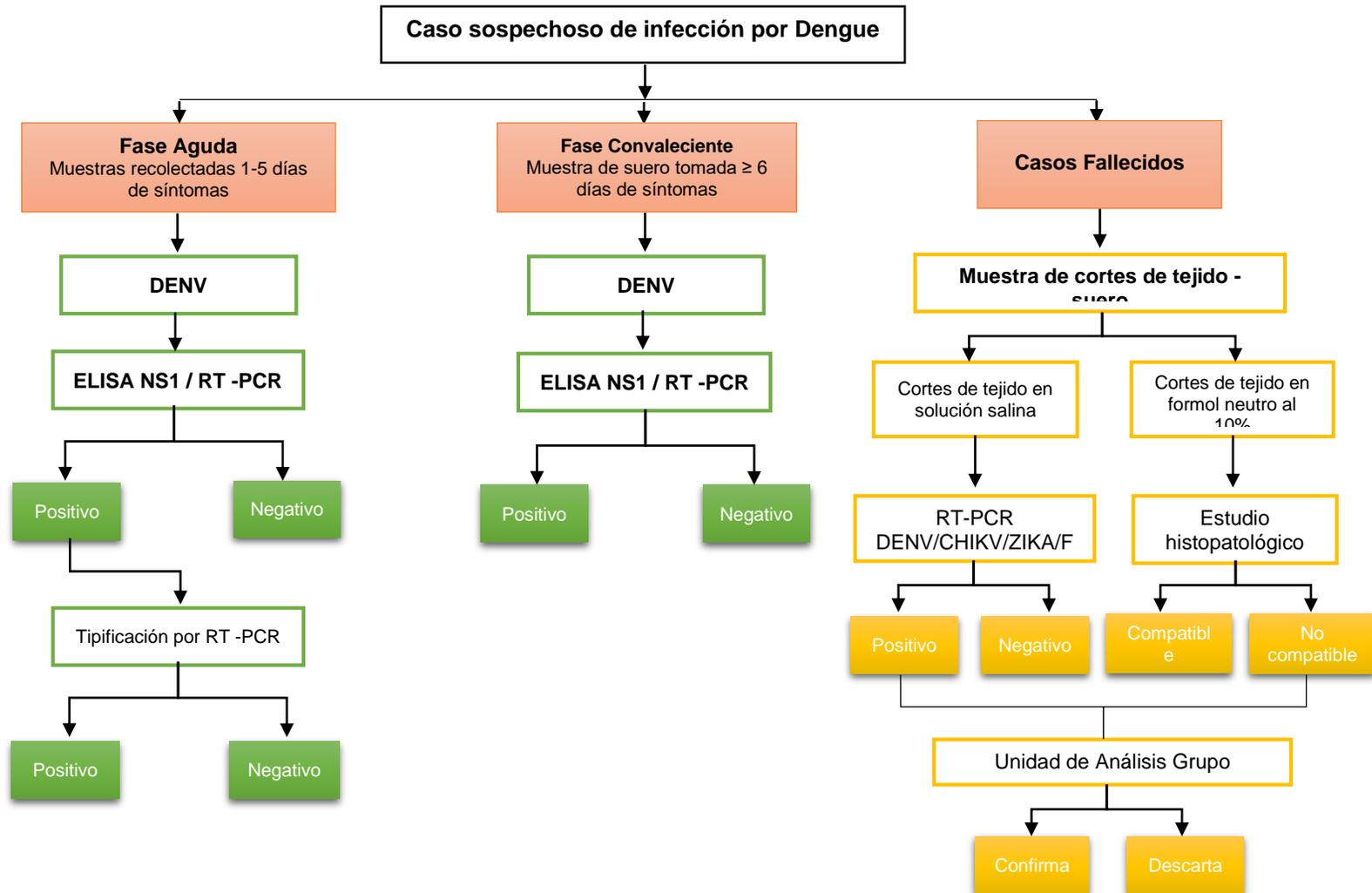
- el virus del dengue. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas*. 2010;19:23–9.
40. Byron E.E.M; Koraka P; Osterhaus A.D.M.E. Dengue Virus Pathogenesis : an Integrated View. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):564–81.
 41. Rigau-Pérez J, Clark G, Gubler D, Reiter P, Sanders E VVA. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet (ScienceDirect)*. 1998;352(9132):971–7.
 42. Srikiatkachorn A; Krautrachue A; Warangkana R; Wongtapradit L; Nithipanya N; Kalayanarooj S et al. Natural History of Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):283–90.
 43. Martínez Torres E; Polanco Anaya AC; Pleites Sandoval EB. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? *Rev Cubana Med Trop*. 2008;60(1):40–7.
 44. Kautner I; Robinson MJ; Kubnle U. Dengue virus infection : Epidemiology , pathogenesis , presentation , diagnosis , and prevention. *J Pediatr*. 1997;131:516–24.
 45. World Health Organization. Instrumento para el diagnóstico y la atención de pacientes con sospecha de arbovirosis [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2016. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31448/9789275319369_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y
 46. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic tests : dengue. *Nat Rev Microbiol [Internet]*. 2010;8(12 Suppl):S30–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2459>
 47. Guzmán MG; Kourí G. Advances in Dengue Diagnosis. MINIREVIEW. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3(6):621–7.
 48. 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 Pública*. 2009;25(1):16–23.
 49. Lee M, Hwang K, Chen T, Lu P, Chen T. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the

2002. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39:121–9.
50. 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.* 2014;2014:359308.
 51. World Health Organization. Cefaleas [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/>
 52. Rodríguez-salazar CA, Recalde-reyes DP, Mercedes M, Padilla L, Quintero-álvarez L, Carlos J, et al. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue . Quindío (Colombia). *Infectio.* 2016;20(2):84–92.
 53. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J, Namwongprom S. Development of Dengue Infection Severity Score. *ISRN Pediatr.* 2013;2013:1–6.
 54. Wakimoto MD, Antonio L, Camacho B, Guaraldo L, Damasceno LS. Dengue in children : a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(12):1441–56.
 55. Hasan Khan MI, Anwar E, Agha A, Mohamed Hassanien NS, Ullah E, Syed IA, et al. Factors Predicting Severe Dengue in Patients with Dengue Fever. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013;5:e2013014.
 56. Lee VJ, Lye DCB, Sun Y, Fernandez G, Ong A, Sin Y. Predictive value of simple clinical and laboratory variables for dengue hemorrhagic fever in adults. *J Clin Virol.* 2017;42(2008):34–9.
 57. Mohamed NA. Respiratory manifestations of dengue fever in Taiz-Yemen. *Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet].* 2013;62(2):319–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.03.002>
 58. Branco C, Jose IIE, Luna DA, Leo II, Villar R, Oliveira B De, et al. Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue : a case-control study. *Clin (Sao Paulo).* 2014;69(1):55–60.
 59. Priyadarshini D, Gadia RR, Tripathy A, Gurukumar KR, Bhagat A, Patwardhan S, et al. Clinical Findings and Pro-Inflammatory Cytokines in Dengue Patients

- in Western India : A Facility-Based Study. PLoS One. 2010;5(1):e8709.
60. Lee VJ, Lye DC, Sun Y, Leo YS. Decision tree algorithm in deciding hospitalization for adult patients with dengue haemorrhagic fever in Singapore. *Trop Med Int Heal*. 2009;14(9):1154–9.
 61. Ocazonez RE, Gómez SY, Cortés FM. Serotipo, Patrón de Infección y Dengue Hemorrágico en Área Endémica Colombiana. *Rev Salud Pública*. 2007;9(2):262–74.
 62. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1999;354:1431–4.
 63. Oliveira MF, Galvão Araújo JM, Costa Ferreira OJ, Fernandes Ferreira D, Bonfim Lima D, Barreto Santos F, et al. Two Lineages of Dengue Virus Type 2 , Brazil. *Emerg Infect Dis J*. 2010;16(3):576–8.
 64. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei HY, Lin YS. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. *Viral Immunol*. 2006;19(2):127–32.
 65. Krishnamoorthy S, Bhatt AN, Mathew CT, Ittyachen AM. Hepatitis and thrombocytopenia : markers of dengue mortality. *Trop Doct*. 2017;47(2):136–41.

ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo diagnóstico en caso sospechoso de dengue.



Fuente: Laboratorio de Arbovirus-Grupo Virología. INS Colombia.

Nota: El procesamiento se priorizará según la impresión diagnóstica diligenciado en la ficha epidemiológica.

Anexo 2. Flujograma de obtención de la información para analizar en el estudio.

