

**INFECCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA POR VIRUS DENGUE EN
MENORES DE TRECE AÑOS SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE NEIVA 2006**

**JUAN SALVADOR GIRALDO PÁRAMO
MARCOS QUINTERO CARDOZO
JHONATAN TORO ATARÁ**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA 2007**

**INFECCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA POR VIRUS DENGUE EN
MENORES DE TRECE AÑOS SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE NEIVA 2006**

**JUAN SALVADOR GIRALDO PÁRAMO
MARCOS QUINTERO CARDOZO
JHONATAN TORO ATARÁ**

**Trabajo presentado como requisito parcial para optar el título de
médico cirujano**

ASESORES:

**Dra. DORIS SALGADO DE PANQUEBA
Pediatra-Infectóloga**

**DOLLY CASTRO BETANCOURTH
Enfermera MG en Salud Pública
Especialista en Epidemiología**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA 2007**

Nota de aceptación

Firma Presidente del Jurado

Firma Jurado

Firma Jurado

Neiva 25 de Mayo de 2007

DEDICATORIA

A mi madre, a mi novia y a mi amada tía por ser mis pilares incondicionales en la búsqueda de la verdad. Os amo.

Juan Salvador

A mi familia por su apoyo incondicional durante este arduo camino, sin ellos sobrepasar los obstáculos habría sido imposible.

Marcos

A mi madre, por transmitirme su entusiasmo, a mis hermanos por su apoyo incondicional, a mi abuela por enseñarme a valorar al ser humano.

Jhonatan

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

Agradecemos a los pacientes y diligentes tutores la Dra Doris Salgado, el Dr Jairo Rodríguez, la Dra Rocio Vega, Dra Marisol Garzon y Dra Dolly Castro.

Juan Salvador
Marcos
Jhonatan

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	16
1. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
2. JUSTIFICACION	20
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
4. MARCO TEORICO	22
4.1 AGENTE INFECCIOSO	22
4.2 INMUNOPATOGENESIS	23
4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
5. DISEÑO METODOLÓGICO	28
5.1 TIPO DE ESTUDIO	28
5.2 AREA DE ESTUDIO	28
5.3 POBLACIÓN	28
5.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	29
5.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	31
5.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	31
5.7 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	31

	pág.
5.8 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS	32
5.9 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	32
5.10 FUENTES DE INFORMACIÓN	32
5.11 ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN	33
5.12 CONSIDERACIONES ETICAS	33
6. RESULTADOS	35
7. DISCUSIÓN	43
8. CONCLUSIONES	46
9. RECOMENDACIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
REFERENCIAS GENERALES	53
ANEXOS	54

LISTADO DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Distribución de pacientes de acuerdo al municipio de procedencia con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	36
Tabla 2: Determinación de duración de la fiebre de pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	37
Tabla 3: Perfil serológico de los pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	37
Tabla 4: Distribución del tipo de infección primaria o secundaria según grupo etáreo de los pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	38
Tabla 5: Manifestaciones clínicas en infección primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	39
Tabla 6: Relación entre clasificación de severidad según OMS y tipo de infección en pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	40
Tabla 7: Valores de los laboratorios en infección primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	40
Tabla 8: Presentación de derrame pleural en infección primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	41

Tabla 9: Distribución de pacientes con infección primaria y secundaria por grupo edad atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	61
Tabla 10: Distribución por sexo de pacientes con infección primaria y secundaria por grupo edad atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	61
Tabla 11: Distribución de infección 1 ^a y 2 ^a por localización urbana o rural de pacientes con infección primaria y secundaria por grupo edad atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	62

LISTADO DE GRÁFICAS

	Pág.
Grafica 1: Distribución por grupoedad de los pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	35
Grafico 2: Procedencia (rural o urbana) de pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3 ^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.	36

LISTADO DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A: Cronograma de actividades	55
ANEXO B: Presupuesto	56
ANEXO C: Instrumento de recolección	58
ANEXO D: Consentimiento informado	60
ANEXO E: Tablas complementarias	61

RESUMEN

La infección por virus Dengue es un problema de salud pública en la región de influencia del Hospital Universitario Hernando Moncaleano de la ciudad de Neiva y en la región surcolombiana de la cual hay muchos aspectos que aún no han sido caracterizados y falta por conocer.

Es sabido que la infección por virus Dengue suele tener una presentación mucho más severa cuando el paciente ha estado expuesto a un contacto previo de la infección, conocido como Dengue Clásico, que tras el contacto con otro serotipo suele desencadenar sus manifestaciones de severidad, lo que es conocido comúnmente como Fiebre de Dengue Hemorrágico (FDH).

Teniendo en cuenta este aspecto el presente estudio de casos se realizó en pacientes menores de 13 años que ingresaron al servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con Diagnóstico de Fiebre de Dengue Hemorrágico (FDH) o Síndrome de Shock Dengue (SSD) en un periodo comprendido entre el 1° de Marzo del 2006 y el 31 de noviembre del mismo año, con el fin de analizar la incidencia de infección primaria y secundaria y las manifestaciones clínicas y variables de laboratorio que se encuentran asociadas a ellas

Objetivo: Determinar la infección primaria y secundaria por virus dengue en pacientes con FDH o SSD.

Materiales y Métodos: Este es un estudio de tipo descriptivo, prospectivo en el cual se tomaron muestras de pacientes atendidos en el servicio de pediatría del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre el 1° de Marzo del 2006 y el 31 de Noviembre del mismo año. Se tomó una muestra en el día 5° de enfermedad para la cual se aplicó test de avidéz por IgM para diagnóstico de infección por virus Dengue y test de avidéz por IgG para comprobar existencia de anticuerpos antiguos de infección por virus Dengue o Infección secundaria y se tomó una segunda muestra el día 15° de enfermedad para verificar que los títulos de IgG o su ausencia en la primera muestran un comportamiento normal y se trata de una infección primaria. También se obtuvo información de las manifestaciones clínicas de ingreso y laboratorios tomados en 3 muestras diferentes para analizar el perfil clínico y paraclínico de ambos tipos de infección. La información se analizó utilizando el programa Epi-info versión Febrero 3.3.2.9 del 2005.

Resultados: Durante el periodo de tiempo analizado se encontraron 43 pacientes con el diagnóstico de Dengue, en los cuales de un total de 41 casos que dieron positivo para IgM y fueron considerados como infección aguda por virus Dengue; 37.2% fueron infección primaria y 62.8% fueron infección secundaria.

Las manifestaciones hemorrágicas se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con infección primaria como era esperado pero los pacientes con infección primaria presentaron una respuesta celular mucho más importante que los pacientes con infección secundaria. La mayoría de los pacientes se encontraban en el grupo de los menores de 3 años 55.8% , 65.1% provenían del casco urbano de la ciudad de Neiva y el principal síntoma fue el dolor abdominal 51.2 %.

Conclusiones: Los pacientes que presentan una infección secundaria por virus Dengue tienen una presentación más severa de los síntomas asociado a una respuesta celular atenuada con respecto a los pacientes que tienen una infección primaria. La mayor proporción de casos de infección primaria por virus dengue en nuestro estudio se encontró en el grupo etáreo menor de 2 años, 12 de los 14 reportados como infección primaria, lo que concuerda con hallazgos de estudios realizados en la India que reportan paso transplacentario de anticuerpos maternos, la persistencia de estos en suero hasta los 12 meses de edad y la ocurrencia de manifestaciones clínicas características de infección secundaria en un primer contacto con el virus.

PALABRAS CLAVES: Infección Primaria, Infección Secundaria, Dengue, Fiebre de Dengue Hemorrágico (FDH), Síndrome de Shock Dengue(SSD).

ABSTRACT

The infection for virus Dengue is a public health problem in the region of influence of the University Hospital Hernando Moncaleano of the city of Neiva and in the surcolombiana region of which there are many aspects that have not still been characterized and lacks to know.

It is known that the infection for Dengue virus tends to have a much more severe presentation when the patient has been exposed to a previous contact with the virus, known as Classic Dengue, that after the contact with another serotipo usually develop its manifestations of severity, what is commonly known as Dengue Hemorrhagic Fever(FDH).

Keeping in mind this aspect the present study of cases was carried out in patient smaller than 13 years that entered to the service of pediatrics of the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo with Diagnostic of Dengue Hemorrhagic Fever (FDH) or Syndrome of Shock Dengue (SSD) in the period between March 1 the 2006 and November 31 of the same year , with the purpose of analyzing the incidence of primary and secondary infection and the clinical manifestations and laboratory variables that are associated to them

Objective: To determine the primary and secondary infection for Dengue virus in patient with FDH or SSD.

Materials and Methods: This is a study of descriptive type, prospective in which samples were took from patients assisted in the service of pediatrics of the University hospital Hernando Moncaleano Perdomo between March 1° the 2006 and November of the same year 31. First sample was taken in the fifth day of illness for which test of avidity was applied by IgM for diagnostic of infection for Dengue virus and test of avidity for IgG to check existence of old antibodies of infection for Dengue virus or secondary Infection and it was taken a second sample the 15th day of illness to verify that the titles of IgG or its absence to establish a normal behavior and that it is a primary infection. Information of the clinical manifestations of entrance and laboratories taken in 3 different samples to analyze the clinical profile and laboratory of both infection types was also obtained. The information was analyzed using the program Epi-info version February 3.3.2.9 of the 2005.

Results: During the period of analyzed time 43 patients met with the diagnosis of Dengue, in those a total of 41 cases that gave positive for IgM and they were considered as acute infection by Dengue virus ; 37.2% were primary infection and 62.8% they were secondary infection. The hemorrhagic manifestations were presented with more frequency in the patients with secondary infection as it was expected but the patients with

primary infection presented a much more important cellular answer than the patients with secondary infection. Most of the patients were found in the group of those smaller than 3 years 55.8%, 65.1% came from the urban part of the city of Neiva and the main symptom was the pain abdominal 51.2%.

Conclusions: The patients that present a secondary infection for Dengue virus have a more severe presentation of the symptoms associated to a cellular answer attenuated with regard to the patients that have a primary infection. The biggest proportion of cases of primary infection for virus fastidiousness in our study was in the group smaller than 2 years, 12 of the 14 reported as primary infection, which agrees with studies carried out in the India that report transplacental pass of maternal antibodies, the persistence of these in serum until the 12 months of age and the occurrence of characteristic clinical manifestations of secondary infection in a first contact with the virus.

KEY WORDS: Primary infection, Secondary Infection, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever (FDH), Dengue Shock Syndrome (SSD)

INTRODUCCIÓN

La fiebre dengue hemorrágico y el síndrome de shock dengue (FDH/SSD) son condiciones clínicas serias que ocurren en la mayoría de las veces como respuesta a una infección secundaria por virus dengue. El dengue es una enfermedad emergente, característica de regiones tropicales y subtropicales, teniendo como principal vector al *Aedes aegypti*, con un hábitat extenso en Asia, África, América Central, Sur América y el Pacífico.

La infección por virus dengue es un serio problema de salud pública en muchas regiones del mundo. Más de 2500 millones de personas en más de 100 países se encuentran en riesgo de ser infectados, se estima que ocurren 50 millones de infecciones anualmente, incluyendo 500,000 casos de FDH/SSD, al menos 2.5% de los individuos con estas complicaciones mueren.

La gran mayoría de los casos, cerca del 95% ocurre en menores de 15 años, y cerca del 5% de todos los casos FDH/SSD ocurre en menores de 2 años.

En el último estudio preliminar realizado en el Hospital Universitario de Neiva, que evaluó la frecuencia y evolución de pacientes con diagnóstico de FDH en el servicio de pediatría durante los primeros 3 meses de 2001 se determinó, que el total de niños con la entidad en este periodo de tiempo fue de 67, de los cuales 12 terminaron en la UCI pediátrica al presentarse en ellos SSD se registró un caso fatal.

Varias hipótesis han sido formuladas para explicar la patogénesis de la infección por virus dengue. Aunque no está del todo dilucidada, y cada vez se suman más elementos y sitios blanco a la cascada de eventos que desencadenan el proceso patológico; estudios epidemiológicos respaldan la hipótesis de la “amplificación de la respuesta inmune dependiente de anticuerpos” (ADE: antibody-dependent enhancement) -por sus siglas en inglés- a partir de los hallazgos de manifestaciones severas de la enfermedad (FDH/SSD) ocurridas en niños con infección secundaria por virus dengue, quienes presentaban infección por un serotipo diferente al de una infección previa.

El presente estudio espera mediante pruebas serológicas consistentes en la medición de anticuerpos IgM durante la fase aguda, e IgG pareado determinar la incidencia de infección primaria y secundaria por virus dengue en niños menores de trece años de edad atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario de Neiva “HERNANDO MONCALEANO PERDOMO”, durante el periodo comprendido entre el 1 de Febrero de 2006 y el 1 de Agosto del mismo año.

Este estudio será entonces la puerta de entrada a un sin número de interrogantes que rodean esta enfermedad; como lo son el establecer el porcentaje de pacientes menores de trece años que sufren la infección por virus dengue por primera vez y complican su cuadro. Surgirán entonces nuevos interrogantes como el establecer la posible presencia de más de un serotipo, ó la variante genotípica autóctona hasta ahora no considerada. los cuales darán nuevas alternativas y alentarán el desarrollo de más estudios que permitan completar la caracterización de esta enfermedad que ataca con tanta facilidad a la población huilense infantil.

1. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre dengue hemorrágico y el síndrome de shock dengue (FDH/SSD) son condiciones clínicas serias que ocurren en la mayoría de las veces como respuesta a una infección secundaria por virus dengue (1). El dengue es una enfermedad emergente, característica de regiones tropicales y subtropicales, teniendo como principal vector al *Aedes aegypti*, con un hábitat extenso en Asia, Africa, América Central, Sur América y el pacífico (2).

La fiebre dengue, clásicamente caracterizada por fiebre, cefalea, dolor ocular, mialgias, artralgias, y rash, ha sido reconocida desde hace más de 200 años; durante la primera epidemia de la enfermedad descrita en Filadelfia en 1780, pero no fue sino hasta 1950 que las manifestaciones más severas de la infección por virus dengue; la fiebre dengue hemorrágico (FDH), y la caracterización de los defectos en la hemostasia y fuga vascular fueron reconocidos (3).

El virus dengue es miembro de la familia *flaviviridae*, se reconocen cuatro serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, y DEN-4) la infección puede ser asintomática o terminar como una fiebre indiferenciada: fiebre dengue (FD) –antes descrita-, (FDH) con fuga capilar que puede progresar a choque hipovolémico; o (SSD) el cual puede ser fatal si no es tratado correctamente (4, 5).

La infección por virus dengue es un serio problema de salud pública en muchas regiones del mundo. Más de 2500 millones de personas en más de 100 países se encuentran en riesgo de ser infectados, se estima que ocurren 50 millones de infecciones anualmente, incluyendo 500,000 casos de FDH/SSD, al menos 2.5% de los individuos con estas complicaciones mueren (6).

En el Huila los primeros casos de FDH se presentaron en 1991, en 1992 se registraron 123 casos, cuatro años después se presentó una gran epidemia con 304 casos- registrando 8 fallecimientos por la enfermedad- En esta epidemia el mayor número de casos se presentaron en la ciudad de Neiva-244- seguida de Campoalegre con 25 y Garzón con 15.

En el último estudio preliminar realizado en el Hospital Universitario de Neiva, que evaluó la frecuencia y evolución de pacientes con diagnóstico de FDH en el servicio de pediatría durante los primeros 3 meses de 2001 se determinó, que el total de niños con la entidad en este periodo de tiempo fue de 67, de los cuales 12 terminaron en la UCI pediátrica al presentarse en ellos SSD -se registró un caso fatal-(7).

Estudios epidemiológicos realizados en el sudeste asiático en áreas que abarcan a Vietnam y países vecinos y que intentan determinar el patrón

serológico de la infección y la relación de severidad del cuadro con la presentación temprana en niños menores de un año, lograron concluir que en un área de alta endemicidad para la transmisión de virus dengue, cerca de la totalidad de mujeres embarazadas (96.9%) presentan niveles detectables de anticuerpos tipo IgG anti-dengue, y tras ésta seropositividad los transfieren vía transplacentaria a sus hijos (8).

La vida media de estos anticuerpos en los niños es cercana a los 42 días, pero pueden permanecer circulantes hasta los 12 meses de edad -el 3% de los lactantes pierden los anticuerpos a los 2 meses de edad, el 19% al cuarto mes, el 72% al sexto mes, 99% al noveno mes, y en el 100% a los 12 meses no se detectan estos anticuerpos- (9). Espacio de tiempo propicio para el desarrollo de un primer contacto entre virus circulante y el lactante –existiendo reacción cruzada entre éstos anticuerpos y los diferentes serotipos de virus dengue-. Y en el curso de una infección primaria desarrollar complicaciones comunes de una infección secundaria como la FDH o el SSD.

La determinación de la conversión serológica en los estudios epidemiológicos – presencia de infección primaria o secundaria- se ha convertido en el punto de partida de todos estos, llegando a ser esencial el registro de los estados serológicos de las muestras como parte de los resultados; tal como lo corrobora el análisis del patrón serológico realizado en 2715 pacientes Tailandeses menores de 15 años entre 1999 y 2002. Todos los casos producidos por DEN-2 y DEN-4 correspondieron a infección secundaria, mientras que aproximadamente 20% de los casos por DEN-1 y DEN-3 a infección primaria. La gravedad clínica difiere de manera característica en cada una de las respuestas serológicas (10).

La puesta en marcha de esta propuesta orientará frente al interrogante; ¿en que proporción las manifestaciones de FDH/SSD en menores de trece años de edad en el HUN son debidas a infección primaria ó infección secundaria?. Este podría ser un complemento en el desarrollo de una caracterización adecuada de la infección por virus dengue en el departamento del Huila y otro eslabón en la interminable cadena de sucesos por estudiar con respecto al Dengue en el departamento y en el mundo.

2. JUSTIFICACIÓN

La propuesta del presente trabajo es la de caracterizar el comportamiento epidemiológico de la infección por virus dengue en el contexto de una infección primaria o secundaria en los niños menores de trece años atendidos en el HUHMP de Neiva, quienes proceden de un área endémica para el vector y en donde existen antecedentes de infección por el agente.

Dado que no se han realizado estudios de éste tipo en la región y en un Hospital de referencia como este; los resultados podrían orientar hacia la presencia de mas de un serotipo circulante, el grado de virulencia de los mismos -traducida en la capacidad de hacer daño-, servir de indicador de calidad de las medidas de control aélicas, dar una idea de la exposición además de ser fuente regional de datos para futuras investigaciones como las que realiza el Grupo de Parasitología y Medicina Tropical de la Universidad Surcolombiana y que actualmente viene trabajando en la genotipificación de virus dengue circulante en la región.

El conocimiento que de esta investigación se obtenga ayudará a comprender mejor el comportamiento epidemiológico y de severidad de la infección en la región, y podrá ser comparable con el conocimiento que ha nivel mundial se tiene de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la infección primaria y secundaria por virus dengue en niños menores de trece años de edad atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario de Neiva “HERNANDO MONCALEANO PERDOMO”, durante el periodo comprendido entre el 1 de Marzo de 2006 y el 30 de Noviembre del mismo año.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer el diagnóstico serológico de infección por virus dengue en menores de trece años de edad mediante medición de anticuerpos IgM específicos contra dengue.
- Determinar la presencia de infección primaria o secundaria por virus dengue en menores de trece años de edad a través de medición pareada de anticuerpos IgG contra dengue.
- Identificar signos y síntomas clínicos y paraclínicos característicos de infección primaria o secundaria en menores de trece años de edad por virus dengue.
- Determinar mortalidad por infección primaria o secundaria por virus dengue en menores de trece años de edad.
- Reconocer factores epidemiológicos como: edad, sexo, procedencia (rural o urbana), barrio, comuna, casos de dengue en familia o barrio, antecedentes de Dengue y alérgicos; en niños menores de 13 años de edad que puedan relacionarse con riesgo de infección primaria o secundaria por virus dengue.

4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

4.1 EL AGENTE INFECCIOSO

El virus dengue es un virus RNA de una sola cadena de polaridad positiva, de aproximadamente 11000 nucleótidos de longitud. Es un virus envuelto de forma esférica y nucleocápside icosaédrica, hace parte de la familia *flaviviridae* y el género *flavivirus*, al que también pertenecen el virus de la fiebre amarilla y varios virus responsables de encefalitis viral (11,12)

El genoma contiene un marco simple de lectura abierta que codifica una poliproteína que es clivada y mediante tratamiento postranscripcional produce 10 proteínas:

Proteína de la cápside (C): No es tan conservada entre los diferentes flavivirus, mantiene constantes las porciones hidrofóbicas que están en contacto con la membrana citoplasmática, de ésta manera estabiliza la nucleocápside y la envoltura.

Proteína de membrana (M): Importante en el proceso de fusión Virus-Célula huésped. La proteína es parte de viriones inmaduros, y su clivaje por proteasas celulares en el aparato de Golgi genera viriones maduros.

Proteína de Envoltura (E): Es el blanco primario para la neutralización, y su estructura antigénica ha sido extensamente estudiada, así como la inducción de una respuesta inmune de protección. Anticuerpos no neutralizantes dirigidos contra ésta proteína, o anticuerpos neutralizantes pero a concentraciones que no logran serlo, pueden mediar el fenómeno de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos, el cual ha sido implicado en la patogénesis del FDH/SSD (13).

Proteínas no estructurales:

-NS1: Es una glicoproteína expresada en la superficie de células infectadas, pero también es secretada, se ha propuesto un papel en la patogénesis de la FDH con la formación de complejos inmunes de NS1 y NS1 libre unidos al endotelio (14).

-NS3 y NS2B: Poseen actividad de proteasa serina, su función proteolítica permite el ensamblaje de material genético.

-NS5: Codifica para la RNA polimerasa.

-NS2A y NS4: La primera interviene en el procesamiento de NS1, y de la segunda aun se sabe poco.

El virus dengue comprende 4 serotipos antigénicamente relacionados (serotipos 1, 2, 3 y 4), la infección por cualquiera de éstos puede causar ya sea una fiebre relativamente benigna –Fiebre dengue- o una enfermedad mas seria como la fiebre dengue hemorrágico (FDH) o el síndrome shock dengue (SSD).

El dengue ha emergido como una enfermedad de características endémicas, y comportamiento epidémico. Los principales vectores para la transmisión del virus incluyen al *Aedes aegypti*, *A. albopictus*, y al *A. polynesiensis*.

Para infectar las células blanco, el virus utiliza la glicoproteína de su envoltura; la cual contiene los elementos necesarios para la unión y fusión a las células y para interactuar con su receptor. Los pasos de penetración e internación pueden ocurrir ya sea por endocitosis o fusión directa. En una primera infección el virus puede ingresar a la célula después de fijar la proteína de envoltura a receptores localizados en su superficie, en una infección secundaria el virus puede ingresar ya sea a través de los receptores sensibilizados anteriormente, o formar complejos inmunes con anticuerpos no neutralizantes preexistentes, e interactuar con un receptor alternativo como lo es el receptor de la fracción cristalizable de la IgG (FcγR) (15).

En las Américas el único vector conocido es el *Aedes aegypti*, este mosquito abunda en áreas tropicales, en alturas que varían entre los 0 y los 2000 msnm. su hábitat es netamente domiciliario, se les encuentra en los sitios oscuros de las casas –closets, baños etc- se reproduce en aguas limpias que permanecen estancadas, de esta manera el más alto índice aéreo se encuentra durante las estaciones lluviosas o en casos de épocas de sequía cuando el agua es almacenada.

El mosquito tiene un área de vuelo limitado de 200 metros, característicamente pica durante el día y lo hace en múltiples oportunidades. El ciclo viral en el mosquito se inicia cuando este pica a un individuo infectado con el virus, produciéndose dentro del mosquito la replicación viral, proceso que se adelanta en las glándulas salivales del vector y que toma de 10 a 14 para que el mosquito se convierta en transmisor (16).

4.2 INMUNOPATOGENESIS

Varias hipótesis han sido formuladas para explicar la patogénesis de la infección por virus dengue. Aunque no está del todo dilucidada, y cada vez se suman mas elementos y sitios blanco a la cascada de eventos que desencadenan el proceso patológico; estudios epidemiológicos respaldan la hipótesis de la “amplificación de la respuesta inmune dependiente de anticuerpos” (ADE: antibody-dependent enhancement) -por sus siglas en ingles- a partir de los hallazgos de manifestaciones severas de la enfermedad (FDH/SSD) ocurridas en niños con infección secundaria por virus dengue,

quienes presentaban infección por un serotipo diferente al de una infección previa(17).

De esta manera se requiere la presencia de anticuerpos preexistentes de una infección por virus dengue previa, que no puedan neutralizar la infección de novo, pero si amplificarla y facilitar la invasión de las células blanco. Estos anticuerpos presentan reacción cruzada con los diferentes serotipos de virus dengue, se unen a los viriones sin neutralizarlos, y facilitan la invasión a los monocitos a través de los FcR (fracción cristalizable del receptor para la IgG), estos hallazgos conducen al concepto de que la presencia de anticuerpos incrementa así el número de estas células infectadas, su lisis y la liberación de mediadores vasoactivos y procoagulantes como resultado de la limpieza inmune.

Del anterior proceso se evidencia un marcado incremento en la activación de células-T, reflejando un aumento en la presentación de antígenos, el número de células-T específicas para virus dengue, y la rápida activación y proliferación de células-T de memoria.

Las células-T producen citoquinas tales como el $IFN\gamma$, IL-2, y el $TNF\alpha$; lisando los monocitos infectados por virus dengue. El $TNF\alpha$ también es producido por los monocitos. La cascada del complemento es activada por los complejos anticuerpo-virus, y al igual que las citoquinas se liberan C3a y C5a que también poseen efecto directo sobre la permeabilidad vascular (18).

El efecto sinérgico del $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ y las proteínas del complemento activado disparan la fuga plasmática a través del endotelio en la infección secundaria por virus dengue.

La patogénesis no está del todo comprendida, si bien la Amplificación dependiente de anticuerpos, y la inmunopatogénesis mediada por $IFN\gamma/TNF\alpha$ dan luces sobre la alteración de la permeabilidad vascular, son insuficientes para explicar las manifestaciones clínicas de la FDH/SSD tales como la trombocitopenia y la hemoconcentración. La infección por virus dengue induce una aberrante respuesta inmune, sobreproducción de citoquinas, anticuerpos antiplaquetarios, desviación de la respuesta inmune, efectos directos sobre el endotelio, es inductora de coagulopatía y partículas virales han sido aisladas de los hepatocitos (19,20).

Los anticuerpos anti-dengue pueden reaccionar contra las plaquetas y células endoteliales, la unión a las primeras causa lisis plaquetaria –vía activación del complemento-, y en el endotelio induce su apoptosis –por aumento en la expresión de ICAM-1, incremento de adherencia de neutrófilos y células mononucleares-. La infección por virus dengue activa ambos sistemas; el de la coagulación y de fibrinólisis (21).

La virulencia del virus es una hipótesis alternativa para la patogénesis de la FDH/SSD. Las diferentes manifestaciones de FD, FDH y SSD pueden ser causadas por variantes del dengue virus con diferentes grados de virulencia. El riesgo de desarrollar FDH/SSD es mayor en una infección secundaria por virus dengue serotipo 2, comparado con otros serotipos (22).

Así mismo se ha reportado que altos títulos de viremia se encuentran asociados con incremento en la severidad de la enfermedad. Los picos de viremia son 100 a 1000 veces mas altos en pacientes con SSD que quienes presentan FD, los pacientes con una respuesta secundaria de anticuerpos presentan el doble de títulos de viremia comparados con los que poseen respuesta primaria de anticuerpos. Aparentemente la carga viral es un factor que contribuye al desarrollo de FDH/SSD (23).

La sobreproducción de IL-6 puede tener un papel crucial en la generación de anticuerpos antiplaquetarios, elevación de los niveles del tPA (activador tisular del plasminógeno) y la deficiencia del Factor XII de la coagulación en la vía intrínseca. La fuga vascular es disparada ya sea por el mismo virus por su efecto citopático, o los anticuerpos dirigidos contra sus antígenos (24).

De ésta manera cuando la carga viral decrece o el virus es eliminado, la respuesta rápidamente termina, las citoquinas pro-inflamatorias generadas son antagonizadas por la fracción soluble del TNFRI y TNFRII, la IL-10, o la acción anti-inflamatoria de la IL-6 .

4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre dengue hemorrágico se distingue de la fiebre dengue clásica por la presencia de fiebre, trombocitopenia (conteo de plaquetas menor a 100,000/mm), y hemoconcentración (el hematocrito se incrementa en mas del 20% al basal). El SSD es la forma más severa de la enfermedad, caracterizada por hipotensión (presión de pulso 20mmHg, extremidades frías) o choque profundo (25).

La enfermedad en un comienzo es similar a la fiebre del dengue clásico, pero progresa de una manera rápida después de 2 a 5 días; aparece postración, irritabilidad, choque con extremidades frías, diaforesis, taquipnea, pulso rápido e hipotensión. El sangrado espontáneo ocurre, incluyendo petequias, equimosis, y epistaxis. La hemorragia clínicamente relevante ocurre en 10 a 15% de los casos, el sangrado gastrointestinal e intracerebral aunque menos frecuente puede comprometer la vida.

Los hallazgos físicos incluyen petequias, efusión pleural, cambios en los signos vitales y hepatomegalia, la ictericia es una manifestación rara. Las anormalidades neurológicas se reportan en algunos casos; las manifestaciones

más frecuentes se asemejan a una encefalopatía (estupor, coma, convulsiones, parestias), generalmente con LCR normal. Casos con criterio de síndrome de Reye se han descrito.

Las anormalidades de laboratorio de la FDH incluyen hematocrito elevado e hipoproteinemia-reflejando la fuga capilar- trombocitopenia, elevación de las transaminasas séricas, depleción del complemento y fibrinógeno, con presencia de productos de la degradación de fibrina. La progresión a estado de choque es rápida, sin tratamiento oportuno, cerca del 50% de los pacientes con choque profundo mueren. De igual modo el reconocimiento y tratamiento temprano de la condición tiene una tasa de mortalidad menor del 1%.

La gran mayoría de los casos, cerca del 95% ocurre en menores de 15 años, y cerca del 5% de todos los casos FDH/SSD ocurre en menores de 2 años (26).

La localización geográfica y los antecedentes epidemiológicos son importantes para establecer el diagnóstico, también lo es para tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales; fiebre amarilla, leptospira, malaria complicada y fiebre tifoidea.

Se tienen en cuenta criterios clínicos y de laboratorio hasta ahora mencionados, además de la clasificación por grados clínicos de la OMS:

- Grado I: Fiebre acompañada de síntomas constitucionales, única manifestación hemorrágica es la prueba de torniquete positiva.
- Grado II: Adicional a la anterior, presencia de hemorragias espontáneas en piel o mucosas.
- Grado III: Falla circulatoria, expresada en pulso débil, amplio y rápido, estrechamiento de la presión de pulso e hipotensión. Presencia de piel fría, pegajosa. Irritabilidad.
- Grado IV: Choque profundo con presión arterial y pulso no detectable.

Los grados III y IV constituyen el SSD.

El diagnóstico preciso y oportuno es crítico para la implementación temprana de medidas eficaces de prevención y de salud pública, ya que el inicio de una terapia salvadora no se puede retrasar en espera de resultados de laboratorio. Los métodos comúnmente utilizados incluyen el aislamiento del virus (considerada la prueba de oro), RNA en plasma, suero o tejidos, y la presencia de anticuerpos específicos en suero y otros fluidos corporales (27).

Recientemente varias técnicas han sido desarrolladas para el diagnóstico rápido de virus dengue, la citometría de flujo para detección temprana en cultivo viral, variantes de la reacción en cadena de la polimerasa RT-PCR, detección de antígenos no estructurales, anticuerpos antidengue tipo IgM-IgG por ELISA, y diferenciación de infección primaria versus secundaria (28). De ésta última entraremos en detalle en el apartado sobre la metodología.

La FDH tiene una instauración súbita y puede ser difícil su predicción, las citoquinas se cree tienen un papel central en la fisiopatología de la infección, si esto es cierto, podría ser posible predecir el curso de la enfermedad por la medición de las citoquinas en suero (Factor de necrosis tumoral soluble TNFR, IL-6, IL-8, etc) (29).

La Organización Mundial de la Salud ha formulado guías de manejo para la infección por virus dengue (30). Los principios de tratamiento se dictan por la necesidad de un monitoreo constante de signos vitales, del hematocrito y del número de plaquetas. Así como un juicioso reemplazo del volumen plasmático. Las transfusiones de sangre están indicadas solo en casos de hemorragia severa.

No existe una terapia antiviral específica. Varias estrategias para el desarrollo de vacunas sintéticas se han puesto en marcha, partiendo de la inmunidad que se crea contra la Proteína E y posiblemente también contra NS1. los anticuerpos neutralizantes anti-E y las células-T citotóxicas median la protección inmune contra la infección; la inmunidad contra dengue virus es serotipo específica, luego se requiere una inmunización contra todos los cuatro serotipos (31).

Hasta que una vacuna no este disponible, la prevención de epidemias basadas en la reducción y erradicación del *A. aegypti*, con programas de educación a la comunidad, el uso de larvicidas, la fumigación con insecticidas, y el conocimiento del patrón epidemiológico que se tenga son las medidas, que menos costos sociales y económicos acarrea y que mejor se ajustan a una sociedad con nuestras características.

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio descriptivo prospectivo de casos, en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario “HERNANDO MONCALEANO PERDOMO” (HUHMP), durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero hasta el 1 de agosto de 2006.

5.2. AREA

El estudio se llevará a cabo en el servicio de hospitalización de Infectología pediátrica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, en donde se cuenta con 5 camas destinadas a pacientes con síndromes icterohemorrágicos que llegan remitidos a la institución como centro de mayor nivel de complejidad en la región surcolombiana (Hospital de tercer nivel).

La segunda toma de muestras se llevaría a cabo en el control por consulta externa de infección recurrente

5.3. POBLACIÓN

Los pacientes incluidos en este estudio son menores de 13 años con criterios cénicos para Dengue según la clasificación de la OMS que llegan a la institución remitidos de centros de 1° y 2° nivel de las áreas rurales o urbanas de la región surcolombiana. Estos pacientes deben estar entre el 5° y 7° día de enfermedad y deben ser procedentes del departamento del Huila con el fin de garantizar la toma de la segunda muestra a los 15 días de iniciado el cuadro, cuando normalmente estos pacientes ya han sido dados de alta por la institución.

5.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Subvariables	Indicadores o categorías	Nivel de Medición	Índice
Diagnóstico serológico de infección por virus Dengue	Presencia de IgM contra Dengue al 5º día de fiebre		Si o No	Nominal	Porcentaje
Infección por virus dengue	Presencia de parámetros clínicos susceptibles de infección acorde con los criterios OMS	Infección primaria Menos de 4 veces los títulos IgG 2ª muestra	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Infección secundaria Aumento 4 veces los títulos IgG en 2ª muestra	Si o No		
Signos y síntomas característicos de infección 1ª y 2ª.	Manifestaciones clínicas o paraclínicas de infección por virus dengue	Hepatomegalia	Cms abajo del reborde costal	Razón	Porcentaje
		Fiebre	> 37.5°C (si o no)	Nominal	Porcentaje
		Petequias	Si o No	Nominal	Porcentaje
		TA	TAS/TADm mHg	Interval	Porcentaje
		Frecuencia respiratoria (Taquipnea)	Si o no (Fr > 18/min)	Nominal	Porcentaje
		Frecuencia cardíaca (Taquicardia)	Si o No (Fc > 100/min)	Nominal	Porcentaje
		Llenado capilar	Si o no (> 2 seg)	Nominal	Porcentaje
		Ascitis	Si o no	Nominal	Porcentaje
		Mialgias y Artralgias	Si o No	Nominal	Porcentaje
		Hemoconcentración (HCTO)	Si o No (> 20%)	Nominal	Porcentaje
		Hemoglobina, pérdida aguda	Si o No (< 8g/dl)	Nominal	Porcentaje

		Trombocitopenia	SI o No (Plaquetas < 150.000 U/μl)	Nominal	Porcentaje
		Marcadores de función hepática AST y ALT	SI o No (aumento > 5 veces el valor normal)		
		Prolongación de TP y TPT	SI o NO	Nominal	Porcentaje
		Marcadores de Miocarditis EKG y Ecocardiograma	SI o No	Nominal	Porcentaje
		Derrame pleural Rx Lateral de Torax	SI o No	Nominal	Porcentaje
		Elevación de la PCR	SI o No	Nominal	Porcentaje
Mortalidad	Cantidad de pacientes que fallecieron debido a infección primaria y secundaria		SI o No	Nominal	Porcentaje
Factores epidemiológicos	Características epidemiológicas inherentes a pacientes que padecen la infección por virus dengue	Edad	Años o meses si < 1 año	Razon	Porcentaje
		Sexo	Masculino o Femenino	Nominal	Porcentaje
		Procedencia	Municipio (área urbana o rural)	Nominal	Porcentaje
		Barrio	Nombre del barrio de procedencia	Nominal	Porcentaje
		Comuna	1,2,3,o 4....	Ordinal	Porcentaje
		Antecedente de infección por virus dengue	Si/No	Nominal	Porcentaje
		Casos en la familia	Si/No	Razón	Porcentaje
		Antecedentes alérgicos	Si/No	Nominal	Porcentaje

5.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN

Para controlar las posibles variables que crearan sesgos de selección de pacientes, cada formato de recolección de la información fue diligenciado por uno de los investigadores quien lo elaboraba mientras el paciente se encontraba hospitalizado en el servicio y recolectaba los datos de la evolución clínica en la medida en que duraba su estancia en el área de infectología pediátrica.

Para el control del sesgo de medición se llevó acabo la prueba piloto del instrumento “Formato pacientes con dengue hemorrágico del servicio de infectología del HUN” (ANEXO C), que demostró ser útil a la hora de tener en cuenta las variables a estudiar.

5.6 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

Las variables cónicas a estudiar una vez firmado el consentimiento informado por parte del familiar del paciente, fueron recolectadas de manera directa por un investigador del equipo a través del instrumento “Formato pacientes con dengue hemorrágico del servicio de infectología del HUN” (ANEXO C) mediante la entrevista del paciente y/o sus familiares, los datos de evolución clínica y paracínica fueron tomados de la historia clínica del paciente durante su estancia en el servicio y consignadas en dicho formato.

5.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y PRUEBA PILOTO

Como formato para la recolección de datos clínicos y epidemiológicos de pacientes que ingresaron al estudio se tomó la encuesta “Formato pacientes con dengue hemorrágico del servicio de infectología del HUN” (ANEXO C) adoptado por el Grupo de investigación de Enfermedades Tropicales del programa de medicina de la Universidad Surcolombiana, al que se encuentra adscrito el Semillero de investigación y que ha servido para la recolección de datos en estudios de la misma índole, esto por recomendación de la asesora científica del proyecto; la Doctora Doris Salgado de Panqueba –pediatra infectóloga- como alternativa a la herramienta presentada en un principio por el semillero.

Para evaluar la conveniencia del formato en la realización de la presente investigación, se aplicó la herramienta con anterioridad mencionada en los casos presentados durante el mes de febrero de 2006, para determinar si los datos clínicos y epidemiológicos que se buscaban analizar se encontraban contenidos en el formato.

Se aplicaron 7 encuestas con el formato adoptado por el Grupo de Enfermedades Tropicales a pacientes que ingresaron durante el mes de febrero de 2006 y que cumplían con los criterios de inclusión del estudio, encontrándose:

- El formato era adecuado para la recolección de datos de procedencia del paciente.
- El formato recogía de manera óptima los datos clínicos de presentación del cuadro infeccioso, es decir, describía el motivo de consulta que conducía al diagnóstico clínico.
- La herramienta evaluó de manera sistemática los signos clínicos de presentación de la enfermedad durante el examen físico de ingreso al Hospital Universitario de Neiva.
- Los parámetros de laboratorio clínico tenidos en cuenta para el diagnóstico y la evolución clínica fueron acordes al tipo de variables que se tenían proyectadas analizar.
- El formato consignaba las pruebas inmunológicas que interesaban al semillero para valorar grado de respuesta inmune.

Por lo anterior se decidió optar por la adopción del presente formato de encuesta para la recolección de datos clínicos y epidemiológicos dada la facilidad de su diligenciamiento y lo valioso de su aporte para el estudio.

5.8 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos registrados en el “Formato pacientes con dengue hemorrágico” (ANEXO C), y los consignados en la evolución clínica del paciente que para ello tiene el servicio, y que determinan el grado de severidad de la enfermedad, fueron introducidos en el programa estadístico Epi info versión 3.3.2 del año 2005, junto con el perfil serológico de los pacientes obtenidos de la medición de IgM e IgG en el laboratorio, para la creación de una base de datos que permitiera el análisis de la información recolectada.

5.9 TRATAMIENTO ESTADISTICO

Mediante el cruce de información de variables clínicas y paraclínicas en el programa estadístico Epi info, se estableció la incidencia de infección primaria y secundaria por virus dengue, además se correlacionó el grado de severidad de la enfermedad con el diagnóstico serológico, estos resultados fueron representados mediante tablas de frecuencia, porcentajes, promedios y tendencias.

5.10 FUENTES DE INFORMACION

Los datos se obtuvieron de manera directa por parte de familiares del paciente, para la información concerniente al lugar de procedencia y características iniciales del cuadro clínico. Se complementó esta información con la

recolectada de la historia clínica, y las notas de evolución consignadas por el servicio de pediatría.

5.11 ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN

Los resultados parciales del estudio ya han sido presentados en encuentros científicos, como en el mes de septiembre de 2006 durante la primera semana de la Ciencia y la Tecnología en el departamento del Huila. Los resultados finales serán difundidos a través de su publicación en la revista Entornos de la Facultad de salud de la USCO, además de su disposición a la comunidad académica en la biblioteca de la facultad de salud.

5.12 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El dengue hemorrágico, como ya se ha mencionado antes, ataca con mucha más fuerza a los niños quienes representan el futuro del país y de nuestra región. Este estudio entonces se orientó a tratar de idear soluciones que ayuden a contrarrestar uno de tantos problemas de salud que aquejan a esta población, es justo que se les proporcionen todas las ayudas tecnológicas y científicas existentes, para el desarrollo de nuevos planes de atención y métodos de vigilancia que les permita seguir contribuyendo con la construcción de un futuro sano y sin incapacidades.

Cada acudiente, al igual que el paciente si su desarrollo y estado de la conciencia se lo permitían, tuvieron completo consentimiento informado al momento de incorporarse al estudio y si su deseo o el de alguno de sus padres fuera el de no hacerlo se le respetó.

Toda duda o pregunta al respecto fue contestada por el personal a cargo de la toma de muestras y si por algún motivo manifestó deseos de retirarse de la investigación una vez iniciado el proceso contó con toda libertad de hacerlo.

En el análisis de costo-beneficio el proyecto plantea una búsqueda de algunos determinantes de la enfermedad a través de la toma de exámenes que usualmente son de rutina y que no implican ningún tipo de riesgo para el paciente ,y que con la ayuda de un dispendioso análisis de laboratorio y estadístico, permitirán establecer diferencias significativas en el perfil epidemiológico de los pacientes que padezcan infección por virus dengue menores de trece años de edad atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, que en el futuro pueden ser de amplia utilidad para la creación de nuevos protocolos de atención y de vigilancia que permitan modificar los indicadores de esta enfermedad en el departamento.

Los nombres de los pacientes y su lugar exacto de residencia serán mantenidos en reserva y solo se estudiará el lugar de procedencia con el fin de

establecer nexos de tipo epidemiológico que orienten a la caracterización de patrones de la enfermedad.

Se espera entonces que este diseño sirva para modificar la calidad de vida de toda la población infantil, tanto del departamento como de todo Colombia, que día a día afronta amenazas como esta que pueden poner en peligro el futuro de la región.

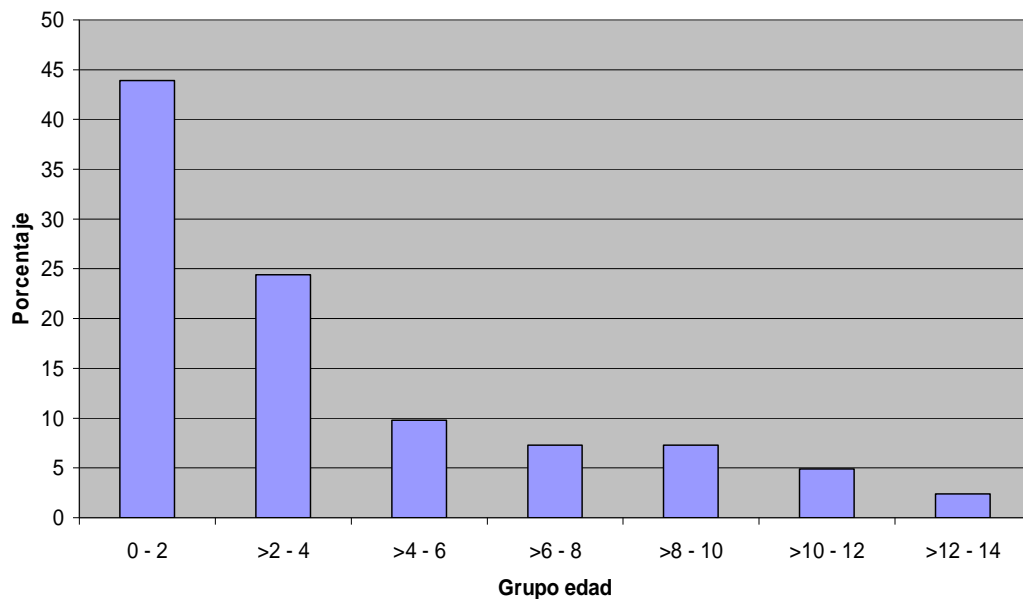
El estudio ha sido avalado por el comité de ética en investigaciones de la Facultad de ciencias de la salud para consideraciones de esta índole. Se anexa el visto bueno del comité y el consentimiento informado.

6. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2006 y 30 de noviembre del mismo año ingresaron al estudio un total de 43 pacientes atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con diagnóstico clínico de DH/SSD, de los cuales se confirmó el diagnóstico en 41 de ellos a través de la serología.

Grafica 1: Distribución por grupo edad de los pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

Distribución por grupo edad de infección por Dengue



La distribución por edad de los pacientes evidenció una inclinación hacia la presentación de pacientes menores de 3 años de edad quienes representan el 55.8% de la muestra (gráfica 1).

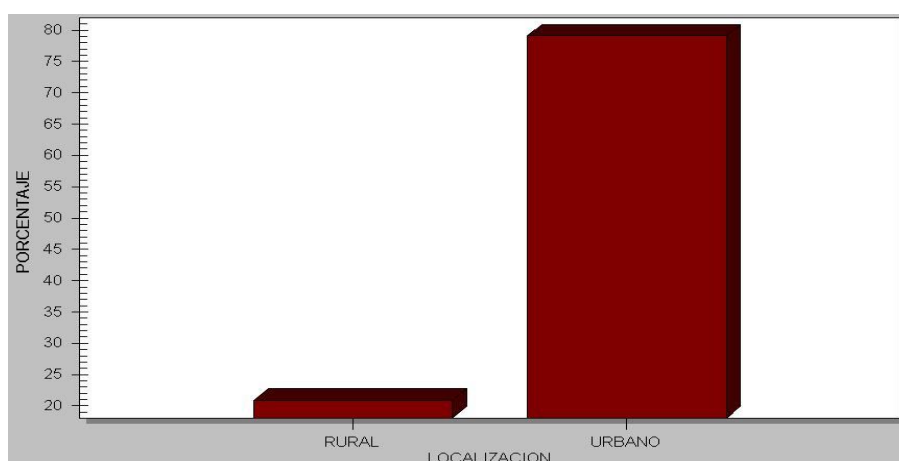
La distribución por sexo fue de manera uniforme, mostrando un 51.2% de pacientes de sexo femenino contra un 48.8% masculino (ver anexo F).

Tabla 1: Distribución pacientes de acuerdo al municipio de procedencia con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

PROCEDENCIA	Frecuencia	Porcentaje
Aipe	5	11,6%
Campoalegre	3	7,0%
Fortalecillas	2	4,7%
Hobo	2	4,7%
Neiva	28	65,1%
Palermo	2	4,7%
Teruel	1	2,3%
Total	43	100,0%

El lugar de procedencia que mostró una mayor frecuencia fue Neiva con un 65.1% de los casos (n=28) (Tabla 1).

Grafico 2: Procedencia (rural o urbana) de pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.



También se encontró que el 79.1% de los pacientes incluidos en este estudio provienen del casco urbano de sus respectivos municipios de procedencia factor importante correlacionado previamente con la severidad de la enfermedad (gráfica 2). Cuando se interrogó sobre el antecedente de infección

por virus Dengue se encontró que ninguno de los pacientes incluidos en este estudio había padecido infección por dicho virus, o por lo menos no creían haberla padecido. Por otro lado tan solo 2 pacientes resultaron ser alérgicos, uno a la Loratadina y el otro a la Clorfeniramina.

En cuanto a los datos clínicos obtenidos de la anamnesis se encontró que un alto porcentaje de pacientes consultó principalmente por vómito (n=27, 37.2%), dolor abdominal (n=21, 48.8%) y cefalea (n=16, 37.2%) por encima de el sangrado que tan solo se encontró en 11 pacientes (25.6%).

Tabla 2: Determinación de duración de la fiebre de pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

DIAS FIEBRE	Frecuencia	Porcentaje
3	4	9,3%
4	9	20,9%
5	15	34,9%
6	4	9,3%
7	8	18,6%
8	2	4,7%
10	1	2,3%
Total	43	100,0%

En promedio el 69.8% de los pacientes (n=30) presentaron 5 o mas días de fiebre al momento de su ingreso a la institución (Tabla 2)

Tabla 3: Perfil serológico de los pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

Serología	Diagnóstico IgM n		Infección secundaria IgG ₁ n		IgG ₂ n		
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	Indeterminado	(-)
Número de pacientes (%)	39 (90.7)	4 (9.3)	27 (62.8)	16 (37.2)	36 (83.7)	4 (9.3)	3 (6.9)
Total n	43		43		43		

Tras practicar la serología se encontró que de los 43 pacientes involucrados en el estudio el 4.6% (n=2) de los pacientes arrojó un resultado negativo para el diagnóstico de infección por virus Dengue. Otros 2 pacientes no fueron

detectados por la prueba de IgM pero al medir IgG demostraron cursar con la enfermedad y además padecer infección secundaria. El estado de infección secundaria se determinó por la positividad de la IgG durante la fase febril, independiente de la IgM (Tabla 3).

Tabla 4: Distribución del tipo de infección primaria o secundaria según grupo etáreo de los pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

Grupo edad	Infección 1 ^a n (%)	Infección 2 ^a n (%)	TOTAL n
>0 - 2	12 (66,7)	6 (33,3)	18
>2 - 4	0 (0)	10 (100)	10
>4 - 6	1 (25)	3 (75)	4
>6 - 8	1 (33,3)	2 (66,7)	3
>8 - 10	0 (0)	3 (100)	3
>10 - 12	0 (0)	2 (100)	2
>12 - 14	0 (0)	1 (100)	1
TOTAL	14	27	41

Se encontró que 29.2% (n=12) de los pacientes corresponden a población menor de 2 años, incluyendo una proporción importante de menores de 12 meses. Este es el grupo etáreo con mayor proporción de infección primaria (Tabla 4).

Tabla 5: Manifestaciones clínicas en infección primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

Manifestaciones Clínicas	Infección primaria n=14 (%)	Infección secundaria=27 (%)	Total N=41 (%)	Valor de P	Chi 2
Temperatura media	36.8°C±0.4	36.8°C±0.3	36.8°C±0.4	P=0.80	0.28
Cefalea	3(21.4)	12(44.4)	15(36.6)	0.15	2.05
Mialgias	2(14.3)	11(40.7)	13(31.7)	0.08	2.90
Vomito	9(64.3)	17(62.9)	26(63.4)	0.93	0.007
Dolor abdominal	3(21.4)	18(66.6)	21(51.21)	P=0.005	7.3
Dificultad respiratoria	1(7.1)	2(7.4)	3(7.3)	0.97	0.0009
Sangrado	1(7.1)	5(18.5)	6(14.6)	P=0.15	0.49
Media Días de Fiebre	4.9±3.4	5.5±1.2	5.2± 2.3	0.11	2.45
Hepatomegalia	11(78.5)	19(70.3)	30(73.2)	0.30	0.03
Petequias	6(42.8)	10(37.1)	16(39.1)	0.36	0.0006
Ascitis	3(21.4)	4(14.2)	7(17.1)	0.31	0.009
Media de TAS	96.6±10	103± 11.5	99.8±10.7	0.045	3.9
Media de TAD	56±12.5	67.3±12.8	61.5±12.6	0.01	6.4
FC media	123.9±20	101.6±18.6	112.7±19.3	0.004	8.2
FR media	30.3±8	26.3±4.6	28.3±6.3	0.06	3.3

Las manifestaciones clínicas para pacientes que cursan con infección primaria y secundaria se muestran en la tabla 5. La media de temperatura; 36.8°C, para ambos grupos, al igual que los síntomas de consulta; cefalea (36.6%), mialgias (31.7%), vómito (63.4%), y dificultad respiratoria (7.3%) fueron mas frecuentes en pacientes que cursaron con infección secundaria, aunque el tamaño de la muestra no permite encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre estos síntomas, no siendo así con el dolor abdominal (P=0.005), con mayor frecuencia de presentación en infección secundaria. Los signos clínicos evaluados al ingreso de los pacientes a urgencias y durante su estabilización en hospitalización reflejan una media de tensión arterial dentro de límites normales, exceptuando 4 casos que requirieron hospitalización en terapia intensiva, 3 de éstos correspondieron a infección secundaria (tabla 5). La hepatomegalia se reportó en 73.2% (n=30) de los casos, presentándose una distribución similar en ambos grupos (p=0.30); 78.5% en infección primaria (n=11) contra 70.3% en infección secundaria (n=19). Las manifestaciones de sangrados fueron mas evidentes en casos de infección secundaria 18.5% (n=5) que en infección primaria 7.1% (n=1), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La ascitis se encontró en el 17.1% (n=7) de los pacientes presentándose en similar proporción en ambos grupos de pacientes

estudiados ($p=0.31$). Las petequias se observaron en un porcentaje un poco mayor en el grupo de infección primaria (42.8%).

Tabla 6: Relación entre clasificación de severidad según OMS y tipo de infección en pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

Variedad de Infección	Clasificación OMS			TOTAL n
	II	III	IV	
Primaria %	5 (35,7)	8 (57,1)	1 (7,1)	14
Secundaria %	17 (63,0)	7 (25,9)	3 (11,1)	27
TOTAL n %	22 (53,7)	15 (36,6)	4 (9,8)	41

Los casos hospitalizados fueron clasificados a partir del grado II de la clasificación de la OMS, 9.8% ($n=4$) fueron catalogados como síndrome shock dengue (grado IV), requiriendo terapia intensiva debido a su inestabilidad hemodinámica, 3 de estos casos fueron casos de infección secundaria (Tabla 6).

Tabla 7: Valores de los laboratorios en infección primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

Prueba de Laboratorio	Infección primaria n=14	Infección Secundaria n=27	Total n=41	Valor de P	Chi 2
AST U/L	102.5±14	82.5±9.6	75.17±7.5	0.31	1.02
ALT U/L	38.75±5.2	40.83±4.2	39.44±3.8	0.40	0.7
Hemoglobina g/dL	11.0±2	12.5±1.5	10.87±2	0.01	6
Hematocrito %	32.5±3.8	37.4±1.3	35.6±2.7	0.56	0.33
Leucocitos	8660±580	6730±392	7446.83±467	0.10	2.5
Linfocitos %	68±3.6	54±2.8	58.51±2.5	0.008	6.9
Plaquetas 10 ³	78.3±245	69.6±216.6	71.8±89.6	0.04	4.03
TP segundos	14.68±0.7	15.53±0.8	15.22±1.25	0.79	0.06
TPT segundos	55.2±2.7	46.3±1.45	48.34±1.98	0.02	5.33

En cuanto a las pruebas de laboratorio que se listan en la tabla 8 se encontró que la media de AST estaba más elevada en la infección primaria que en la infección secundaria, contrario a lo que sucedió con la ALT, esta diferencia no fue estadísticamente significativa para ambas enzimas hepáticas en ninguno de los 2 estados serológicos.

Por otra parte la hemoglobina se encontraba más disminuida en los pacientes que tenían infección primaria mientras que los valores estuvieron más elevados en los casos de infección secundaria, de igual forma sucedió con el hematocrito; de estas dos variables solo la hemoglobina mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$). Por otra parte en la infección primaria se evidenció una respuesta celular mucho más fuerte que en la infección secundaria, ya que se hallaron valores de leucocitos mas elevados en la primaria al igual que un valor de linfocitos más alto, estos últimos con una diferencia estadísticamente significativa. Las plaquetas mostraron un comportamiento de mayor descenso en los casos de infección secundaria ($p=0.04$).

No se evidenció aumento en el tiempo de protrombina (TP) en ninguno de los dos grupos de casos, ubicándose la media dentro de valores normales para esta variable, contrario a lo anterior el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) se elevó en ambos grupos; siendo este aumento mayor en el de infección primaria ($p=0.02$).

Se tomaron otras pruebas de laboratorio como glicemia, PCR que no fueron realizadas en todos los pacientes razón por la cual se excluyeron del análisis, de igual forma no se practicaron electrocardiogramas o ecografías en todos los pacientes.

Tabla 8: Presentación de derrame pleural en infección primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Dengue atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

Variedad de Infección	Derrame Pleural		TOTAL n=41
	Si	No	
Primaria % Porcentaje de Derrame	3 (21,4) 22.5%	11 (78,6)	14 34.14%
Secundaria % Porcentaje de Derrame	11 (40,7) 40.0%	16 (59,3)	27 65.85%
TOTAL n	14	27	41
Valor de p	0.22		

Se le practicó placa de tórax a todos los pacientes y se encontró que los pacientes con infección secundaria padecieron con mayor frecuencia de derrame pleural dando una media de porcentaje de derrame pleural del 40% esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0.22) (Tabla 8)

7. DISCUSIÓN

La infección secundaria por virus dengue es usualmente asociada con mayor severidad de las manifestaciones clínicas que la infección primaria. En nuestro estudio, de 41 casos de infección confirmados por clínica y laboratorio, 14 (34.14%) presentaron infección primaria, y 27 (65.85%) infección secundaria, se excluyeron del análisis 2 casos diagnosticados clínicamente, pero negativos en la tres pruebas serológicas realizadas. La presencia de casos de infección secundaria indica que la infección por virus dengue ha estado presente en el área evaluada y tal vez ha permanecido con un patrón de transmisión continuo durante años previos (8).

De 41 pacientes que al final del estudio fueron confirmados clínica y serológicamente, 39 (95.12%) se diagnosticaron con tan solo la IgM durante la fase febril, 2 casos no presentaron una respuesta de anticuerpos IgM suficiente para el diagnóstico inicial, pero la medición en fase aguda de IgG y su confirmación durante la convalecencia en un periodo de 15 días ayudó a la confirmación del diagnóstico. Este comportamiento encontrado en la capacidad diagnóstica de las pruebas serológicas concuerdan con la literatura a la hora de recomendar la realización de pruebas pareadas para ampliar la sensibilidad y especificidad de estas. (18) (22).

La mayor proporción de casos de infección primaria por virus dengue en nuestro estudio se encontró en el grupo etáreo menor de 2 años, 12 de los 14 reportados como infección primaria, lo que concuerda con hallazgos de estudios realizados en la India que reportan paso transplacentario de anticuerpos maternos, la persistencia de estos en suero hasta los 12 meses de edad y la ocurrencia de manifestaciones clínicas características de infección secundaria en un primer contacto con el virus. (9)

Se hace palpable el desconocimiento de antecedentes de infección por virus dengue por parte de los pacientes, teniendo en cuenta el reporte de infección secundaria en 65.85% de la muestra (n=27) y el cuadro clínico leve de un contacto anterior. La mayor afluencia de pacientes de la ciudad de Neiva se puede relacionar con el estado local del HUHMP, aunque se hace evidente su importancia como institución de referencia en el departamento del Huila.

Las manifestaciones clínicas encontradas mostraron un leve aumento en la frecuencia de presentación de signos y síntomas en el grupo de infección secundaria, siendo evidente en la evaluación del dolor abdominal y las manifestaciones de sangrado; como signos de severidad y pronóstico, y que concuerdan con los hallazgos de Bethell y cols. que evaluaron además de la presencia de estas manifestaciones, el perfil de respuesta por citoquinas y su correlación con la infección secundaria por virus dengue. (19)

La presencia de hepatomegalia en el 73.2% de los casos del estudio concuerda como signo cardinal de evaluación clínica encontrada en otros estudios donde

se encuentra una frecuencia de hepatomegalia del 85% (32). En nuestro estudio se observó una frecuencia similar en los dos estados serológicos de infección, contrario al reporte de estudios donde se hace mas patente en la infección secundaria que en la primaria ($p < 0.002$), como es el caso de los reportados durante la epidemia por virus dengue en Bangladesh India en el 2000 (33).

El dolor abdominal como síntoma temprano de FDH/SSD fue encontrado en el 51.21% ($n=21$) de la muestra, hallazgo que concuerda con estudios donde se reporta una frecuencia similar (5), es la variable clínica con mayor diferencia encontrada entre ambos grupos en nuestro estudio; mas frecuente en el grupo de infección secundaria.

En el presente estudio la ascitis, como signo de fuga vascular se encontró en el 17.1% de los pacientes ($n=7$), con un número de casos similares en ambos grupos (3 en infección primaria y 4 en secundaria), esto concuerda con la frecuencia de ascitis en el estudio de Bangladesh, pero de nuevo en esta última referencia todos los casos pertenecían a pacientes que cursaban con una infección secundaria.

Hung y colaboradores encontraron en su estudio realizado en Taiwán que la Hemoconcentración se encontraba asociada con el nivel de severidad de la enfermedad, evidenciándose valores elevados para los pacientes con SSD que aquellos que no lo padecían, en el presente estudio encontramos que no hay una elevación del hematocrito por encima del 40% contrario a las lineamientos de la OMS y de estudios que mencionan valores superiores a este como signo pronóstico y de severidad en pacientes que presentan SSD. Es probable que los valores del hematocrito no correspondan a lo esperado debido al pequeño número de casos de SSD como también a otras variables como la toma de muestra post reanimación (19) (5).

Innis y colaboradores encontraron que los pacientes que padecían infección secundaria tenían niveles de plaquetas mucho menores que los pacientes que demostraban una primoinfección. En el presente estudio se encontró que la plaquetopenia estaba más asociada a la infección secundaria como se ha descrito antes (3).

La medición de niveles de aminotransferasas se ha utilizado para la identificación de pacientes que puedan cursar con manifestaciones hemorrágicas como las gastrointestinales y del sistema nervioso central, en el presente estudio la elevación de estos valores no superaron 5 veces el valor normal como se viene interpretando, lo que podría correlacionarse con la ausencia de hemorragias importantes a este nivel en los pacientes estudiados, confirmando estos hallazgos el estudio Tailandés 2002-2005 que caracterizó las disfunción hepática en niños con SSD, y la mayor frecuencia de esta en pacientes con infección secundaria. (35).

En este estudio se encontró que los pacientes que padecían infección primaria poseían valores más elevados de tiempo parcial de tromboplastina en comparación con aquellos que tenían infección secundaria, de igual forma se presentó una elevación del porcentaje de linfocitos en infección primaria. La linfocitosis ha sido descrita en otros estudios (36), sin embargo, la determinación de un mayor aumento en la infección primaria que en la secundaria no ha sido establecido.

Como principal dificultad se apreció que la muestra no tiene un tamaño apropiado en el cual se puedan aplicar correctamente las pruebas estadísticas de p y el chi cuadrado, razón por la cual consideramos que los valores no muestran una significancia estadística y que esto se debe a que el tamaño de la muestra es muy pequeño para generalizar los datos aquí encontrados.

8. CONCLUSIONES

De 41 pacientes que al final del estudio fueron confirmados clínica y serológicamente, 39 (95.12%) se diagnosticaron con tan solo la IgM durante la fase febril, este resultado confirma que la medición de anticuerpos IgM contra dengue funciona con una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección por virus dengue.

La medición pareada de anticuerpos IgG contra dengue en nuestro estudio, demostró ser útil para la diferenciación entre infección primaria y secundaria, además se evidencio como su determinación sirvió para confirmar el diagnóstico de infección por virus dengue en dos casos donde la medición de la IgM no logro ser diagnostica.

La determinación de las manifestaciones clínicas y los reportes de laboratorio evidenciaron como el grado de severidad es mayor en la infección secundaria por virus dengue.

De los casos de SSD que requirieron manejo en UCI 3 de 4 hacían parte del grupo con infección secundaria, por lo tanto esto confirma que el mayor grado de severidad se relaciona con infección secundaria.

En nuestro estudio no se presentaron casos de mortalidad, por lo tanto no se pudo observar en que tipo de infección la mortalidad era mas alta.

El reconocimiento de los factores epidemiológicos tales como: edad, sexo, procedencia (rural o urbana), barrio, comuna, casos de dengue en familia o barrio, antecedentes de Dengue y alérgicos, no mostraron aumentar o disminuir el riesgo de infección primaria o secundaria por virus dengue.

El presente estudio logra corroborar los hallazgos en la literatura sobre el perfil serológico de pacientes menores de un año de edad con infección por virus dengue, la cual a pesar de ser infección primaria se comporta con la severidad con la que normalmente lo hace una infección secundaria lo anterior se hace mas evidente en uno de los casos donde un paciente de 4 meses presento infección primaria con un grado de severidad que requirió internación en unidad de cuidados intensivos.

9. RECOMENDACIONES

Una de las limitaciones del presente estudio es la de no haber realizado serotipificación de virus dengue circulante, lo que habría sido útil para comparar estos datos con los ya existentes respecto a serotipos mas severos que la literatura trata, y haber ampliado nuestros resultados al respecto; por lo que se hace pertinente la realización de estudios que correlacionen el serotipo de dengue infectante, y la presencia de infección primaria y secundaria.

Por otra parte se recomienda que para futuras investigaciones la muestra sea más amplia para que pueda representar mejor las características de la población atendida y apoyar mejor los resultados con las respectivas pruebas de poder estadístico.

REFERENCIAS

1. HALSTEAD SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988; 239: 476-81.
2. MONATH TP. Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2395-2400
3. INNIS BL. Dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Porterfield JS, ed. *Kass Handbook of infectious disease: Exotic virus infections*. 1st ed. London: Chapman and Hall Medical, 1995:103-46.
4. VAUGHN DW, Green S, Kalayanarooj S, et al: Dengue in early febrile phase: viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997; 176:322-30.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Dengue hemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control*. 2nd edition. Geneva: WHO, 1997.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Dengue and dengue hemorrhagic fever. Fact sheet N.117*. Geneva: WHO, 2002.
7. SALGADO D. *Dengue: Dengue Hemorrágico una puesta al día*. En: Univ. Surc 2003
8. KLIKS SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 38: 411-419.
9. WATANA V, ENDY TP, SAMAKOSES R, KERDPANICH A, SIMASATHIEN S, POLPRASERT N, AREE C, VAUGHN DW, HO C, and NISALAK A. Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 123-128.

10. SCHILLING S, et al. Laboratory diagnosis of primary and secondary dengue infection. *J Clin Virol.* 2004 Nov;31 (3):179-84.

11. FARFAN JA, OLSON KE, BLACK WC, GUBLER DJ, and BEATY BJ. Rapid diagnosis of dengue viremia by reverse transcriptase-polymerase chain reaction using 3'-noncoding region universal primers. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 424-429.

12. BURKE DS, MONATH TP. In: *Fields Virology*, eds. Knipe DM and Howley PM. (lippicott, Philadelphia), 2001; pp 1049-1109.

13. BURKE DS, MONATH TP. In: *Fields Virology*, eds. Knipe DM and Howley PM. (lippicott, Philadelphia), 2001; pp 1049-1109.

14. LIBRATY DH, YOUNG PR, PICKERING D, ENDY TP, KALAYANAROOJ S, GREEN S, VAUGHN DW, NISALAK A, ENNIS FA, and ROTHMAN AL: High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2002; 185: 1165-1168.

15. GUBLER DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *J Clin Microbiol Rev* 1998; 11; 480-96.

16. SALGADO D. Dengue: Dengue Hemorrágico una puesta al día. En: *Univ. Surc* 2003,

17. LEI HY, YEH TM, LIU HS, LIN YS, CHEN SH, LIU CC. immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci Review* 2001; 8: 377-388.

18. HUNG NT, LEI HY, LAN NT, LIN YS, HUANG KJ, LIEN LB, LIN CF, YEH TM, HA DQ, and HALSTEAD SB. Dengue hemorrhagic fever in infants: A study of clinical and cytokine profiles. *J Infec Dis* 2004; 189: 221-32.

19. AVIRUTNAN P, MALASIT P, SELIGER B, BHAKDI S, and HUSSMANN M. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *J Immunol* 1998; 161: 6338-46.
20. THEPPARIT C, SMITH DR. serotype-specific entry of dengue virus into liver cells: identification of the 37-kDa/67-kDa high-affinity laminin receptor as a dengue virus serotype 1 receptor. *J Virol* 2004; 78: 12647-12656.
21. LEI HY, YEH TM, LIU HS, LIN YS, CHEN SH, LIU CC. immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci Review* 2001; 8: 377-388.
22. VAUGHN DW, GREEN S, KALAYANAROOJ S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000; 181: 2-9.
23. VAUGHN DW, GREEN S, KALAYANAROOJ S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000; 181: 2-9.
24. BETHELL DB, FLOBBE K, et al. pathophysiologic and prognostic role of cytokines in dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1998; 177: 778-82.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue and dengue hemorrhagic fever. Fact sheet N.117. Geneva: WHO, 2002.
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue hemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: WHO, 1997.
27. KAO CL, KING CC, CHAO DY, et al. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. *J Micro immun infec* 2005; 38: 5-16.

28. KAO CL, KING CC, CHAO DY, et al. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. *J Micro immun infec* 2005; 38: 5-16.
29. BETHELL DB, FLOBBE K, et al. pathophysiologic and prognostic role of cytokines in dengue hemorrhagic fever. *J Infec Dis* 1998; 177: 778-82.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue hemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: WHO, 1997.
31. BHAMARAPRAVATI N, SUTE Y. Live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* 18 (suppl 2) 2000; 2: 44-47.
32. KLIKS SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 38: 411-419.
33. HUNG NT, LEI HY, LAN NT, LIN YS, HUANG KJ, LIEN LB, LIN CF, YEH TM, HA DQ, and HALSTEAD SB. Dengue hemorrhagic fever in infants: A study of clinical and cytokine profiles. *J Infec Dis* 2004; 189: 221-32.
34. VAUGHN DW, GREEN S, KALAYANAROOJ S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000; 181: 2-9.
35. WATANA V, ENDY TP, SAMAKOSES R, KERDPANICH A, SIMASATHIEN S, POLPRASERT N, AREE C, VAUGHN DW, HO C, and NISALAK A. Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 123-128.
36. AVIRUTNAN P, MALASIT P, SELIGER B, BHAKDI S, and HUSSMANN M. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine

production, complement activation, and apoptosis. *J immunol* 1998; 161: 6338-46.

37. KLIKS SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 38: 411-419.
38. HUNG NT, LEI HY, LAN NT, LIN YS, HUANG KJ, LIEN LB, LIN CF, YEH TM, HA DQ, and HALSTEAD SB. Dengue hemorrhagic fever in infants: A study of clinical and cytokine profiles. *J Infec Dis* 2004; 189: 221-32.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue hemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: WHO, 1997.
40. AVIRUTNAN P, MALASIT P, SELIGER B, BHAKDI S, and HUSSMANN M. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *J immunol* 1998; 161: 6338-46.
41. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue hemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: WHO, 1997.
42. INNIS BL. Dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Porterfield JS, ed. *Kass Handbook of infectious disease: Exotic virus infections*. 1st ed. London: Chapman and Hall Medical, 1995:103-46.
43. PETDACHAI W. Hepatic Dysfunction in Children with Dengue Shock Syndrome. Department of Paediatrics, Prachomkiao Hospital, Petchburi 76000, Thailand *Dengue Bulletin* . Vol 29, 2005
44. MARTINEZ E, GUZMAN MG, VALDES M, et al. Dengue fever and hemorrhagic dengue in infants with a primary infection. *Rev Cubana Med Trop* 1993;45:97-101.

REFERENCIAS GENERALES

KABILAN I. BALASUBRAMANIAN s. Dengue disease spectrum among infants in the 2001 dengue epidemic in Chennai, tamil nadu, India. *Journal of clinical microbiology* 2003; 41: 3919-3921

MONIRA P, SHAHINA T, Md. MOBARAK A, KAZI ZM and Md. NAZRUL I. Clinical and Laboratory Observations Associated with the 2000 Dengue Outbreak in Dhaka, Bangladesh *Dengue Bulletin – Vol 28, 2004*

AGGARWAL A, CHANDRA J, ANEJA S, PATWARI AK and DUTTA AK. An epidemic of dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi. *Indian Pediatrics*, 1998, 35: 727-732.

PETDACHAI W. Hepatic Dysfunction in Children with Dengue Shock Syndrome. . *Department of Paediatrics, Prachomklao Hospital, Petchburi 76000, Thailand Dengue Bulletin . Vol 29, 2005*

MARTINEZ E, GUZMAN MG, VALDES M, et al. Dengue fever and hemorrhagic dengue in infants with a primary infection. *Rev Cubana Med Trop* 1993;45:97–101.

ANEXOS

ANEXO A. CRONOGRAMA

Meses /	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Actividades														
Estandarización de la prueba														
Recolección de Datos														
Medición de Anticuerpos														
Análisis Estadístico														
resultados														
Revisión Bibliográfica														
Elaboración del proyecto														
Publicación *														
Publicación Congreso**														

*REVISTA ENTORNOS

**CONGRESO ASOCIACIÓN CIENTÍFICA COLOMBIANA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA.

ANEXO B PRESUPUESTO

Los fondos requeridos para estos procedimientos serán proporcionados en gran parte por la Universidad Surcolombiana mientras que el tercera parte restante será gestionada con los diversos grupos económicos de apoyo de la región o con ayuda del grupo de investigaciones que ampara al semillero Faber Alexander Villa conocido como GRUPO DE PARASITOLOGIA Y MEDICINA TROPICAL.

El empleo de los fondos está estipulado en las tablas:

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (Miles de \$)

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	USCO	SECRETARIA DPTAL DE SALUD DEL HUILA	
PERSONAL	\$6.000.000		\$6.000.000
EQUIPOS	\$27.200.000		\$27.200.000
SOFTWARE			
MATERIALES	\$1.150.000	\$530.000	\$1.680.000
SALIDAS DE CAMPO			
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO			
PUBLICACIONES Y PATENTES			
SERVICIOS TÉCNICOS			
VIAJES			
CONSTRUCCIONES			
MANTENIMIENTO			
ADMINISTRACIÓN			
TOTAL	\$34.350.000	\$530.000	34.880.000

Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

Investigador	Formación	Función	Dedicación	Recursos
Jhonatan Toro Atará	Estudiante de Medicina	Investigador	4 h/semana	\$600.000
Marcos Quinteros	Estudiante de Medicina	Investigador	4h/semana	\$600.000
Juan Salvador Giraldo Paramo	Estudiante de Medicina	Investigador	4h/semana	\$600.000
Dolly Castro	Magister	Asesora	3/ semana	\$4.200000

Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio

EQUIPO	VALOR (CONTRAPARTIDA)
SISTEMA DE LAVADO DE LA MICROPLACA (ELX50)	\$7.000.000
LECTOR DE MICROPLACAS (ELX800) CON FILTRO PARA 450M	\$10.000.000
CENTRÍFUGA	\$3.000.000
PIPETA AUTOMATICA	\$800.000
AGITADOR DE MAZZINI	\$4.000.000
COMPUTADOR PENTIUM 4 128 RAM Y 40 GB DE DISCO DURO + IMPRESORA	\$2`400.000

Materiales y suministros

MATERIALES	JUSTIFICACIÓN	VALOR
PANBIO IgM	DIAGNOSTICO DENGUE	\$530.000
2 PANBIO IgG	INFECCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA	\$1.060.000
PUNTAS DESECHABLES	TRATAMIENTO MUESTRAS	\$50.000
TUBOS TAPA ROJA	RECOLECCIÓN DE MUESTRAS	\$40.000
TOTAL		\$1.680.000

ANEXO C. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
FORMATO PACIENTES CON DENGUE HEMORRÁGICO
HOSPITAL UNIVERSITARIO “HERNANDO MONCALEANO PERDOMO”
DE NEIVA 2006-2008

SERVICIO DE PEDIATRIA- GRUPO ENFERMEDADES TROPICALES.

El dengue hemorrágico es una enfermedad viral transmitida por mosquitos que habitan en nuestra región por lo cual está es una zona endémica para Dengue. El dengue hemorrágico es la forma más grave del dengue y afecta principalmente a los niños.

Este estudio pretende saber si el niño ha sido infectado antes por dengue y el grado de severidad y compromiso causado por esta enfermedad. Para ello le realizarán una serie de exámenes de sangre que se llevan a cabo normalmente a todos los pacientes que sufren de dengue hemorrágico. Que tiene como beneficios un mejor conocimiento de la enfermedad y la creación de nuevas formas de tratamiento sin ningún costo para mi o mi familia.

DATOS DE IDENTIFICACION Y EPIDEMIOLOGICOS:

NOMBRE _____ HC: _____
INSTITUCIÓN _____ EDAD: _____
SEXO _____
PROCEDENCIA: _____ RURAL _____ URBANA _____
BARRIO _____ COMUNA _____
DIRECCIÓN _____ TELÉFONO _____
CASOS DE DENGUE EN FAMILIA O BARRIO: SI ___ NO ___
QUIEN _____ CUANDO _____

DATOS CLINICOS:

FECHA _____ HOSPITALIZACIÓN: _____
DÍA _____ MES _____ AÑO _____ LUGAR:UCI _____ URG _____ PISO _____
DÍAS DE FIEBRE _____ CEFALEA _____ VÓMITO _____ DOLOR
ABDOMINAL _____
MIALGIAS _____ D. RESPIRATORIA _____ SANGRADO:
SI ___ NO ___ DONDE _____

ANTECEDENTES:

DENGUE: SI _____ NO _____ ALERGICOS:SI _____ NO _____ QUE
TIPO _____

EXAMEN FÍSICO: PESO _____ T° _____ TA _____ FC _____ FR _____ SATU _____
FIO2 _____
PULSOS _____ LLENADO _____
CAPILAR _____ DIURESIS _____
HIPOVENTILACIÓN _____ TAMAÑO _____
HEPÁTICO _____ ASCITIS _____

PETEQUIAS _____ SANGRADO: SI _____ NO _____
CUAL _____
ESTADO _____ CONCIENCIA:
NORMAL _____ ALTERADO _____
OTROS _____

LABORATORIO:
HTO _____ HB _____ LEUCOCITOS _____ LINFOCITOS _____
PLAQUETAS _____
PT _____ PTT _____ FECHA _____
HTO _____ HB _____ LEUCOCITOS _____ LINFOCITOS _____
PLAQUETAS _____
PT _____ PTT _____ FECHA _____
HTO _____ HB _____ LEUCOCITOS _____ LINFOCITOS _____
PLAQUETAS _____
PT _____ PTT _____ FECHA _____

AST _____ ALT _____ GLICEMIA _____ CPKT _____ CPKMB _____
EKG: _____

ECOCARDIOGRAMA _____

RX _____ DECUBITO _____ LATERAL _____
DERECHO _____
ECOGRAFIA _____
ABDOMINAL _____
PCR _____ FECHA _____
SEROLOGIA _____ IGM _____ IGG _____ IGE _____ FECHA _____

CITOQUINAS: IL _____ 6 _____ IL _____
10 _____ TNF _____ SAA _____ FECHA _____
CLASIFICACION _____ OMS _____ ORGANO _____
BLANCO _____

RECOLECCIÓN DE DATOS POR _____
FECHA _____

**ANEXO D.
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo _____ con cc _____ en pleno uso de mis facultades mentales y psicológicas he recibido la información sobre el proyecto de investigación INCIDENCIA DE INFECCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA POR VIRUS DENGUE EN NIÑOS MENORES DE TRECE AÑOS DE EDAD ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA. 1 DE FEBRERO DEL 2006 A 1 DE AGOSTO DE 2006, al cual he aceptado la participación de mi hijo(a) en condición de tutora de él.

Se me ha explicado y he entendido que el dengue hemorrágico es una enfermedad viral transmitida por mosquitos que habitan en nuestra región por lo cual está es una zona endémica para Dengue. El dengue hemorrágico es la forma más grave del dengue y afecta principalmente a los niños.

También se me ha explicado que este estudio pretende saber si el niño ha sido infectado antes por dengue y el grado de severidad y compromiso causado por esta enfermedad. Para ello le realizarán una serie de exámenes de sangre que se llevan a cabo normalmente a todos los pacientes que sufren de dengue hemorrágico. Que tiene como beneficios un mejor conocimiento de la enfermedad y la creación de nuevas formas de tratamiento sin ningún costo para mi o mi familia.

Se me explica que los riesgos que conllevan la toma de estos exámenes son mínimos y no afectan (alteran) el tratamiento del niño ya que son exámenes de rutina para todo paciente en el que se sospecha infección por Dengue.

La información será manejada de manera confidencial y no se dará nombre propio alguno.

Si decido retirar al niño del estudio puedo hacerlo en cualquier momento.

Doy constancia que he recibido la información sobre el estudio

**TUTOR LEGAL O FAMILIAR
RESPONSABLE**

INVESTIGADOR

ANEXO E TABLAS COMPLEMENTARIAS

Tabla 9: Distribución de pacientes con infección primaria y secundaria por grupo edad atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

Grupo edad	Porcentaje
0 - 2	43,9
>2 - 4	24,4
>4 - 6	9,8
>6 - 8	7,3
>8 - 10	7,3
>10 - 12	4,9
>12 - 14	2,4
TOTAL	100

Tabla 10: Distribución por sexo de pacientes con infección primaria y secundaria por grupo edad atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

SEXO	Infección 1 ^a	Infección 2 ^a	TOTAL
FEMENINO %	6 27,3	16 72,7	22 100,0
MASCULINO %	8 42,1	11 57,9	19 100,0
TOTAL	14	27	41

Tabla 11: Distribución de infección 1ª y 2ª por localización urbana o rural de pacientes con infección primaria y secundaria por grupo edad atendidos en la unidad de pediatría (3^{er} piso) Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo a Noviembre de 2006.

LOCALIZACION	Infección 1ª	Infección 2ª	TOTAL
RURAL	2	7	9
%	22,2	77,8	100,0
URBANO	12	20	32
%	37,5	62,5	100,0
TOTAL	14	27	41