



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, diciembre de 2019

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

María Camila Suaza Vallejo, con C.C. No. 1075257526, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado Factores de riesgo para desarrollar choque dengue en pacientes pediátricos con dengue en la Región Surcolombiana. presentado y aprobado en el año 2019 como requisito para optar al título de Especialista en Pediatría;

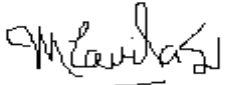
Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: 

Firma: _____



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Factores de riesgo para desarrollar choque dengue en pacientes pediátricos con dengue en la Región Surcolombiana.

AUTOR O AUTORES:

| Primero y Segundo Apellido | Primero y Segundo Nombre |
|----------------------------|--------------------------|
| Suaza Vallejo | María Camila |

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

| Primero y Segundo Apellido | Primero y Segundo Nombre |
|----------------------------|--------------------------|
| | |

ASESOR (ES):

| Primero y Segundo Apellido | Primero y Segundo Nombre |
|----------------------------|--------------------------|
| Salgado | Doris Martha Cecilia |

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Pediatría

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Pediatría

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2019 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 67

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros x

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: N/A



MATERIAL ANEXO: N/A

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria): Tesis Meritoria

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

| Español | Inglés | Español | Inglés |
|----------------|------------|-----------|----------|
| 1. Dengue | Dengue | 6. Niños | Children |
| 2. Choque | Shock | 7. _____ | _____ |
| 3. Diagnostico | Diagnosis | 8. _____ | _____ |
| 4. Predicción | Prediction | 9. _____ | _____ |
| 5. Pediatría | Pediatrics | 10. _____ | _____ |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción. El dengue es una enfermedad febril y dinámica, considerada como un problema de salud pública, cuya presentación clínica tiene un amplio espectro. El choque dengue es una de las manifestaciones más graves y con mayor letalidad, especialmente en la población pediátrica.

Objetivo. Determinar factores de riesgo para desarrollar choque dengue en pacientes pediátricos con dengue y de acuerdo a resultados desarrollar una aplicación con los factores predictores de choque dengue en la población pediátrica.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se estudiaron 61 casos con choque dengue y 405 controles con dengue con y sin signos de alarma para evaluar una serie de variables clínicas y paraclínicas obtenidos el quinto día de enfermedad, para establecer cuál de estos eran factores de riesgo, evaluando el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%, posteriormente se realizó una regresión logística con fines predictivos para determinar factores de riesgo que predican la aparición de choque dengue en la población pediátrica.

Resultados. Se observó una asociación entre la menor edad ($p < 0,01$), la hepatomegalia OR 3,26 IC95%(1,71-6,21), diarrea OR 2,94 IC95%(1,59-5,43), Pulsos débiles o ausentes OR 17,6 IC95%(5,87-52,73), Taquicardia, hipoalbuminemia, recuento de leucocitos normal, elevación de aspartato aminotransferasa. Al realizar la regresión logística los factores predictivos de choque dengue fueron pulsos debiles o ausentes, frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos por minuto, albumina $< 2,8g/dl$. Esta escala tiene una sensibilidad del 50% y



una especificidad del 96,12%. Posterior a esto se desarrolló la aplicación dengue en Pediatría USCO, que estará disponible de forma gratuita en tiendas app store y play store. Conclusiones. La frecuencia cardiaca, los pulsos débiles o ausentes y la hipoalbuminemia son factores predictores de choque, recuerda que la cuidadosa exploración durante el examen físico, destacando los orientadores del estado hemodinámico y el seguimiento sistemático hacen la diferencia en el desenlace de la enfermedad. Sin embargo, se deben tener en cuenta los factores de riesgo con significancia estadística, aunque no contaron con coeficiente de predicción, siendo importantes en la vigilancia de los pacientes.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Introduction. Dengue is a febrile and dynamic disease, considered a public health problem, whose clinical presentation has a broad spectrum. Dengue shock is one of the most serious and lethal manifestations, especially in the pediatric population.

Purpose. Determine risk factors to develop dengue shock in pediatric patients with dengue and according to results develop an application with dengue shock predictors in the pediatric population.

Methods. A case-control study nested in a cohort was carried out. We studied 61 cases with dengue shock and 405 controls with dengue with and without alarm signs to evaluate a series of clinical and paraclinical variables obtained on the fifth day of illness, to establish which of these were risk factors, evaluating the Odds Ratio (OR) with a 95% confidence interval, a logistic regression was subsequently performed for predictive purposes to determine risk factors that predict the occurrence of dengue shock in the pediatric population

Results. An association is associated between younger age ($p < 0.01$), hepatomegaly OR 3.26 95% CI (1.71-6.21), diarrhea OR 2.94 95% CI (1.59-5.43), Weak or absent pulses OR 17.6 95% CI (5.87-52.73), Tachycardia, hypoalbuminemia, normal white blood cell count, difficulty of aspartate aminotransferase. When performing the logistic regression, the predictive factors of dengue shock were weak or absent pulses, heart rate greater than 120 beats per minute, albumin $< 2.8g / dl$. This scale has a sensitivity of 50% and a specificity of 96.12%. After this, the application "dengue en Pediatría USCO", which will be available for free in app store and play store.

Conclusions. Heart rate, weak or absent pulses and hypoalbuminemia are predictive factors of shock, remember that careful exploration during the physical examination, highlighting the guidance of hemodynamic status and systematic monitoring make a difference in the outcome of the disease. However, risk factors with statistical significance should be taken into account, although they did not have a prediction coefficient, being important in patient surveillance.



APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Martha Bocco Vega

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado: Milton Muñoz Trujillo

Firma: Milton Muñoz Trujillo

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR CHOQUE DENGUE EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DENGUE EN LA REGIÓN SURCOLOMBIANA

MARIA CAMILA SUAZA VALLEJO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2019

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR CHOQUE DENGUE EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DENGUE EN LA REGIÓN SURCOLOMBIANA

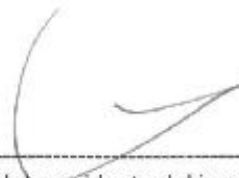
MARIA CAMILA SUAZA VALLEJO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Pediatria.

Asesor Académico
DORIS MARTHA CECILIA SALGADO
Medico Infectologo Pediatra

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2019

Nota de aceptación:



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado



Firma del jurado

Neiva, diciembre del 2019.

DEDICATORIA

A Dios por llenar mi vida de bendiciones, guiarme e iluminarme a diario durante este camino.

A mi familia que con su amor, educación y apoyo incondicional han sido pieza fundamental para alcanzar cada meta propuesta.

A mi novio quien fue fundamental en los momentos más difíciles dándome fuerza y recordándome la meta a diario.

MARIA CAMILA

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos a:

A la Doctora DORIS MARTHA CECILIA SALGADO, Medico Infectologo Pediatra quien se ha encargado de transmitir sus sabios conocimientos, por esmerarse cada día para formar mejores personas y mejores pediatras, por su apoyo, su amistad y su dedicación.

A la Especialización en Pediatría y todos los docentes por cada día querer que sea mejor, por exigirme y por dedicar su valioso tiempo. Eternamente agradecida

A todos los colaboradores que permitieron el desarrollo de esta investigación.

CONTENIDO

| | pág. |
|---|------|
| JUSTIFICACIÓN | 15 |
| 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 16 |
| 2. ANTECEDENTES | 18 |
| 3. OBJETIVOS | 19 |
| 3.1 OBJETIVO GENERAL | 19 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 19 |
| 4. MARCO TEÓRICO | 20 |
| 4.1 CHOQUE DENGUE | 22 |
| 4.2 ESCALAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO | 26 |
| 4.2.1 Phung Khanh Lam y cols | 26 |
| 4.2.2 IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) | 27 |
| 4.2.3 Escala de Surangrat Pongpan | 28 |
| 5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES | 30 |
| 6. DISEÑO METODOLÓGICO | 39 |
| 6.1 ENFOQUE METODOLÓGICO | 39 |

| | | pág. |
|--------|--|------|
| 6.2 | TIPO DE ESTUDIO | 39 |
| 6.2.1 | Definición de casos | 39 |
| 6.2.2 | Definición de controles | 39 |
| 6.3 | ÁMBITO DEL ESTUDIO | 40 |
| 6.4 | POBLACIÓN Y MUESTRA | 40 |
| 6.4.1 | Dengue sin signos de alarma | 40 |
| 6.4.2 | Dengue con signos de alarma | 41 |
| 6.4.3 | Dengue grave | 41 |
| 6.5 | UNIDAD DE ANÁLISIS | 42 |
| 6.6 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 42 |
| 6.7 | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 42 |
| 6.8 | DISEÑO MUESTRAL | 43 |
| 6.9 | DIAGRAMA DE VARIABLES | 43 |
| 6.10 | RECOLECCIÓN Y FUENTES DE INFORMACIÓN | 44 |
| 6.11 | CONTROL DE SEGOS | 44 |
| 6.11.1 | Segos de información: Investigador | 45 |
| 6.11.2 | Confusión | 45 |
| 6.12 | INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS | 45 |
| 6.13 | PRUEBA PILOTO | 45 |
| 6.14 | PLAN DE ANÁLISIS | 45 |

| | | pág. |
|-----|----------------------------|------|
| 7. | RESULTADOS | 47 |
| 8. | CONSIDERACIONES ÉTICAS | 55 |
| 8.1 | ALCANCE | 56 |
| 8.2 | IMPACTO | 56 |
| 9. | DISEÑO ADMINISTRATIVO | 57 |
| 9.1 | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 57 |
| 9.2 | PRESUPUESTO | 58 |
| 10. | DISCUSIÓN | 59 |
| 11. | CONCLUSIONES | 62 |
| 12. | RECOMENDACIONES | 63 |
| | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 64 |

LISTA DE IMAGENES

| | pág. |
|---|------|
| Imagen 1 Patogénesis del dengue | 22 |
| Imagen 2 Casos de dengue según procedencia atendidos durante 2014-2015-2016 | 48 |

LISTA DE TABLAS

| | | pág. |
|---------|--|------|
| Tabla 1 | Escala Phung Khanh Lam | 27 |
| Tabla 2 | Escala ESDI | 28 |
| Tabla 3 | Escala de Surangrat Pongpan | 29 |
| Tabla 4 | Características clínicas y de laboratorio al quinto día de enfermedad pacientes con dengue, hospital de Neiva 2014, 2015, 2016 | 49 |
| Tabla 5 | Características de pacientes con choque dengue (Caso) y dengue sin/con signos de alarma (control) | 51 |
| Tabla 6 | Hallazgos clínicos y epidemiológicamente significativos para choque dengue pediátrico. 2014, 2015 y 2016 | 53 |
| Tabla 7 | Factores predictores de choque dengue en pacientes pediátricos con dengue. 2014, 2015 y 2016 | 54 |

LISTA DE DIAGRAMA

| | pág. |
|--|------|
| Diagrama 1 Diagrama del diseño | 40 |
| Diagrama 2 Diagrama de variables incluidas en el estudio | 43 |

RESUMEN

Introducción. El dengue es una enfermedad febril y dinámica, considerada como un problema de salud pública, cuya presentación clínica tiene un amplio espectro. El choque dengue es una de las manifestaciones más graves y con mayor letalidad, especialmente en la población pediátrica.

Objetivo. Determinar factores de riesgo para desarrollar choque dengue en pacientes pediátricos con dengue y de acuerdo a resultados desarrollar una aplicación con los factores predictores de choque dengue en la población pediátrica.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se estudiaron 61 casos con choque dengue y 405 controles con dengue con y sin signos de alarma para evaluar una serie de variables clínicas y paraclínicas obtenidos el quinto día de enfermedad, para establecer cuál de estos eran factores de riesgo, evaluando el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%, posteriormente se realizó una regresión logística con fines predictivos para determinar factores de riesgo que predicen la aparición de choque dengue en la población pediátrica.

Resultados. Se observó una asociación entre la menor edad ($p < 0,01$), la hepatomegalia OR 3,26 IC95%(1,71-6,21), diarrea OR 2,94 IC95%(1,59-5,43), Pulsos débiles o ausentes OR 17,6 IC95%(5,87-52,73), Taquicardia, hipoalbuminemia, recuento de leucocitos normal, elevación de aspartato aminotransferasa. Al realizar la regresión logística los factores predictivos de choque dengue fueron pulsos débiles o ausentes, frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos por minuto, albumina $< 2,8\text{g/dl}$. Esta escala tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 96,12%. Posterior a esto se desarrolló la aplicación dengue en Pediatría USCO, que estará disponible de forma gratuita en tiendas app store y play store.

Conclusiones. La frecuencia cardiaca, los pulsos débiles o ausentes y la hipoalbuminemia son factores predictores de choque, recuerda que la cuidadosa exploración durante el examen físico, destacando los orientadores del estado hemodinámico y el seguimiento sistemático hacen la diferencia en el desenlace de la enfermedad. Sin embargo, se deben tener en cuenta los factores de riesgo con significancia estadística, aunque no contaron con coeficiente de predicción, siendo importantes en la vigilancia de los pacientes.

Palabras Claves: Dengue, choque, diagnostico, predicción, pediatría, niños

SUMMARY

Introduction. Dengue is a febrile and dynamic disease, considered a public health problem, whose clinical presentation has a broad spectrum. Dengue shock is one of the most serious and lethal manifestations, especially in the pediatric population.

Purpose. Determine risk factors to develop dengue shock in pediatric patients with dengue and according to results develop an application with dengue shock predictors in the pediatric population.

Methods. A case-control study nested in a cohort was carried out. We studied 61 cases with dengue shock and 405 controls with dengue with and without alarm signs to evaluate a series of clinical and paraclinical variables obtained on the fifth day of illness, to establish which of these were risk factors, evaluating the Odds Ratio (OR) with a 95% confidence interval, a logistic regression was subsequently performed for predictive purposes to determine risk factors that predict the occurrence of dengue shock in the pediatric population

Results. An association is associated between younger age ($p < 0.01$), hepatomegaly OR 3.26 95% CI (1.71-6.21), diarrhea OR 2.94 95% CI (1.59-5.43) , Weak or absent pulses OR 17.6 95% CI (5.87-52.73), Tachycardia, hypoalbuminemia, normal white blood cell count, difficulty of aspartate aminotransferase. When performing the logistic regression, the predictive factors of dengue shock were weak or absent pulses, heart rate greater than 120 beats per minute, albumin < 2.8 g / dl. This scale has a sensitivity of 50% and a specificity of 96.12%. After this, the application "dengue en Pediatria USCO", which will be available for free in app store and play store.

Conclusions. Heart rate, weak or absent pulses and hypoalbuminemia are predictive factors of shock, remember that careful exploration during the physical examination, highlighting the guidance of hemodynamic status and systematic monitoring make a difference in the outcome of the disease. However, risk factors with statistical significance should be taken into account, although they did not have a prediction coefficient, being important in patient surveillance.

Key words: Dengue, shock, diagnosis, prediction, pediatrics, children.

JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud OMS, en las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. Reportes informan que se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año, de los cuales 96 millones se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad). Cada año, unas 500000 personas padecen dengue grave y aproximadamente un 2,5% fallecen [16].

En Colombia el dengue representa un problema prioritario en salud pública debido múltiples factores: la alta endemicidad, la circulación de varios serotipos, el comportamiento de ciclos epidémicos cada vez más cortos, el aumento en la frecuencia de brotes de dengue y otras formas graves de la enfermedad, la infestación por *Aedes aegypti* del más del 90% del territorio nacional situado por debajo de los 2.200 m.s.n.m., y la urbanización no planificada por problemas de violencia en el país, pone en riesgo, a aproximadamente 25 millones de personas que habitan en zonas urbanas con transmisión de esta enfermedad [17].

En el 2018 se notificaron al SIVIGILA 44825 casos de los cuales el 47,4% de los casos fueron sin signos de alarma, 51,4% con signos de alarma y 1,2% dengue grave. El 81% de los casos fueron notificados por 14 departamentos dentro de los cuales el departamento del Huila aportó 1199 casos; correspondiendo el 23.6% de estos casos de dengue a la población menor de 5 años [18]. Y en lo corrido del 2019 se ha presentado una nueva epidemia de la enfermedad, con 93533 casos notificados hasta la semana epidemiológica 39 según informa el SIVIGILA [4]

El dengue es una enfermedad dinámica, cuyo curso clínico puede ir desde formas asintomática o manifestarse con un espectro clínico amplio, que incluye manifestaciones graves y no graves. A pesar de ser una enfermedad compleja en sus manifestaciones, el tratamiento es relativamente simple, económico y muy eficaz para mantener y preservar vidas, siempre y cuando se intervenga de manera correcta y oportuna. La clave está en detección temprana, además se debe tener una clara comprensión de los problemas clínicos que pueden presentarse durante el curso de diferentes fases de la enfermedad, para así abordar los casos de manera racional y facilitar un buen desenlace [19].

La detección clínica y el tratamiento adecuado de los pacientes con dengue puede reducir de forma significativa las tasas de mortalidad por dengue grave [10,12]. Es por esto que se considera importante determinar factores de riesgo para desarrollar choque dengue en la población pediátrica con diagnóstico de dengue.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue es una enfermedad viral febril aguda, que afecta a cerca de 390 millones personas al año, en países de alta endemicidad, cuyo espectro de presentación de la enfermedad que va desde estado asintomático hasta cuadros severos, es así como se definen diversas formas clínicas: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y el dengue grave donde se encuentran incluidos el síndrome de choque dengue (SCD), sangrado severo y compromiso de órgano específico. Esta enfermedad tiene una mortalidad variable entre 1 y 5% aportada especialmente por pacientes pediátricos [1].

Esta enfermedad, común en países tropicales y subtropicales del mundo, genera considerables gastos económicos para los sistemas de salud y se estima que alrededor del 40% de la población del mundo se encuentra en áreas de riesgo [1].

El síndrome de choque dengue (SCD) es una de las manifestaciones más grave, secundario a la fuga plasmática severa [1,2] como consecuencia del compromiso endotelial mediado por múltiples factores: antígenos virales como NS1, el virus mismo usando la célula endotelial como blanco directo, factores inmunomediados, compromiso del glucocálix, entre otros que generan aumento de la permeabilidad vascular, pérdida volumétrica, inestabilidad hemodinámica con insuficiencia circulatoria y hemoconcentración [5].

El control vectorial es una de las medidas fundamentales para evitar la presencia de la enfermedad. La circulación de varios serotipos se convierte en otra circunstancia agravante en la persistencia y sobre todo en la presencia de brotes epidémicos [11,13].

La presencia de mortalidad por dengue sigue teniendo cifras importantes, dada la complejidad del cuadro, de allí la importancia de buscar herramientas orientadoras que permitan prever el curso evolutivo a formas graves y dar manejo preventivo. [11,13] En Asia se han planteado escalas predictores de gravedad utilizando factores de riesgo que se encuentran en pacientes con choque dengue [14,15].

El Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), centro hospitalario público de 4 nivel, sitio de remisión de la región Surcolombiana. El cual cuenta con servicio de pediatría conformado por urgencias pediátricas, observación, hospitalización general pediátrica, hospitalización infectología pediátrica, unidad de cuidados intensivos en el que se atendieron, según

estadísticas del servicio de infectología pediátrica, 436 casos de dengue para el año 2014, de estos 46 casos de dengue grave, presentándose 2 fallecimientos; en el año 2015 se atendieron 308 casos, de los cuales 77 pacientes se diagnosticaron con dengue grave y se presentaron 7 muertes, en el año 2016 se atendieron 163 casos de dengue, de estos 22 casos de dengue grave, en el 2017 se atendieron 52 casos con 15 graves y 58 casos de dengue atendidos en el 2018 de estos 5 casos con dengue grave.

Debido a la alta incidencia de dengue en Colombia especialmente en nuestro departamento, es nuestro interés determinar los factores de riesgo asociados para presentar choque por dengue en una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva HUHMP, con el propósito de conocer dichos factores de riesgo y con esto poder establecer que pacientes tienen riesgo de presentar síndrome de choque dengue y poder establecer un manejo temprano y de esta forma tratar de disminuir el riesgo de mortalidad.

2. ANTECEDENTES

La infección por el virus del dengue es un importante problema de salud pública en todo el mundo, aproximadamente produce 390 millones de nuevas infecciones al año en más de 100 países endémicos generando aproximadamente 20,000 muertes anuales [1,2]. En las Américas la organización panamericana de la salud reporto para el 2018 una incidencia de 57,3 por 100.000 habitantes y en hasta la semana epidemiológica 30 del 2019 una incidencia de 207,9 casos por 100.000 habitantes. [3,4]. Para la semana epidemiológica 39 en Colombia, el SIVIGILA reporta una incidencia nacional de 352,3 casos por 100 000 habitantes en riesgo. La incidencia para ese mismo periodo en el Huila es de 1244.7 casos por 100 000 habitantes en riesgo [4].

La manifestación clínica de esta infección puede tener un amplio espectro, que va desde la infección asintomática, dengue sin signos de alarma, con signos de alarma y dengue grave, que se caracteriza por fiebre, pérdida de plasma, diátesis hemorrágica y trombocitopenia, que en casos graves provoca síndrome de shock por dengue.[2] La tasa de mortalidad por síndrome de choque dengue, va desde 1 hasta 20% [5] la cual se interviene, al reemplazar oportunamente el líquido intravascular y en algunas oportunidades las pérdidas por sangrados, lo que destaca la importancia del diagnóstico oportuno [6].

En beneficio del paciente, se han desarrollado herramientas para predecir la gravedad de la infección por dengue [7,14]. Potts et al. desarrollaron modelos predictivos utilizando análisis de regresión logística basados en niveles máximos o mínimos de variables de laboratorio clínico durante la enfermedad [7] Chadwick et al. utilizaron modelos de regresión logística basados en datos de laboratorio clínico dentro de los primeros 2 días de presentación [8]. Nguyen et al. mediante modelos de regresión logística basados en datos de laboratorio y pruebas rápidas de antígeno de proteína 1 no estructural NS1, dentro de las ≤ 72 horas de iniciada la fiebre [9]. Sin embargo en estos modelos no se consideraron los mecanismos subyacentes de la enfermedad, por lo cual Park realizo modelos estadísticos predictivos para dengue, dengue hemorrágico y síndrome de choque dengue para predecir la gravedad de la enfermedad, identificando que el recuento leucocitario, plaquetario y de transaminasas se asociado como factor predictor de Síndrome de choque por dengue [10].

En Latinoamérica y en Colombia existen estudios descriptivos y analíticos sobre presentaciones clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con dengue, sin embargo, hasta el momento no existen estudios cuyo objetivo sea establecer factores de riesgo asociados con síndrome de choque

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar factores de riesgo para desarrollar choque dengue en pacientes pediátricos con dengue atendidos en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo de junio de 2014 a diciembre de 2016.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas y clínicas (edad, sexo, antecedentes personales, hepatomegalia, perfusión distal, entre otras) de la población pediátrica con diagnóstico de dengue atendida en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo de junio de 2014 a diciembre de 2016.

Describir las variables paraclínicas (hemograma, enzimas hepáticas, factores de coagulación, función renal) de la población pediátrica con diagnóstico de dengue atendida en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo de junio de 2014 a diciembre de 2016.

Identificar las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas asociadas a la presencia de choque por dengue en pacientes pediátricos atendidos en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo de junio de 2014 a diciembre de 2016.

Desarrollar una aplicación, de acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio, con los factores predictores de choque dengue en la población pediátrica, que permita al personal asistencial realizar una adecuada clasificación del paciente y con esto un oportuno y adecuado manejo.

4. MARCO TEÓRICO

El dengue es una enfermedad producida por el virus dengue, virus pequeño ARN, que pertenece al género flavivirus, con 4 serotipos, constituido por tres proteínas estructurales (cápside, premembrana y envoltura) y 7 proteínas no estructurales. El virus se transmite por artrópodos, cuyo vector más importante es el mosquito *Aedes Aegypti* y con menor capacidad de transmisión el *Aedes Albopictus* [20].

Esta enfermedad se conoce desde finales del siglo XVII y su incidencia ha venido en ascenso en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, en las últimas tres décadas, la OMS estima que cada año ocurren entre 50 y 100 millones de infecciones por virus dengue. En las Américas la organización panamericana de la salud reportó para el 2018 una incidencia de 57,3 por 100.000 habitantes y en hasta la semana epidemiológica 30 del 2019 una incidencia de 207,9 casos por 100.000 habitantes [3, 4].

Colombia tiene una incidencia estimada para 2016 de 366.2 casos por 100000 habitantes y una letalidad de 0,39% [21]. Hasta la semana epidemiológica 23 del 2019 en Colombia se han notificado 48 930 casos, 22 767 (46,5 %) sin signos de alarma, 25 612 (52,4%) con signos de alarma y 551 (1,1%) de dengue grave. Siendo el departamento del Huila el tercero en aportar casos totales de dengue y el primero en aportar casos de dengue grave (25,2%) [21].

La patogénesis de la enfermedad no se encuentra plenamente establecida, sin embargo, en el desarrollo de la enfermedad se conjugan varios factores: unos dependientes del agente y otros del individuo [20].

El virus tiene la capacidad de infectar numerosas células humanas, células del sistema inmune y otras de toda la economía: endoteliales, hepatocitos, neuronas, musculares, del tracto gastrointestinal, corazón y riñón [20].

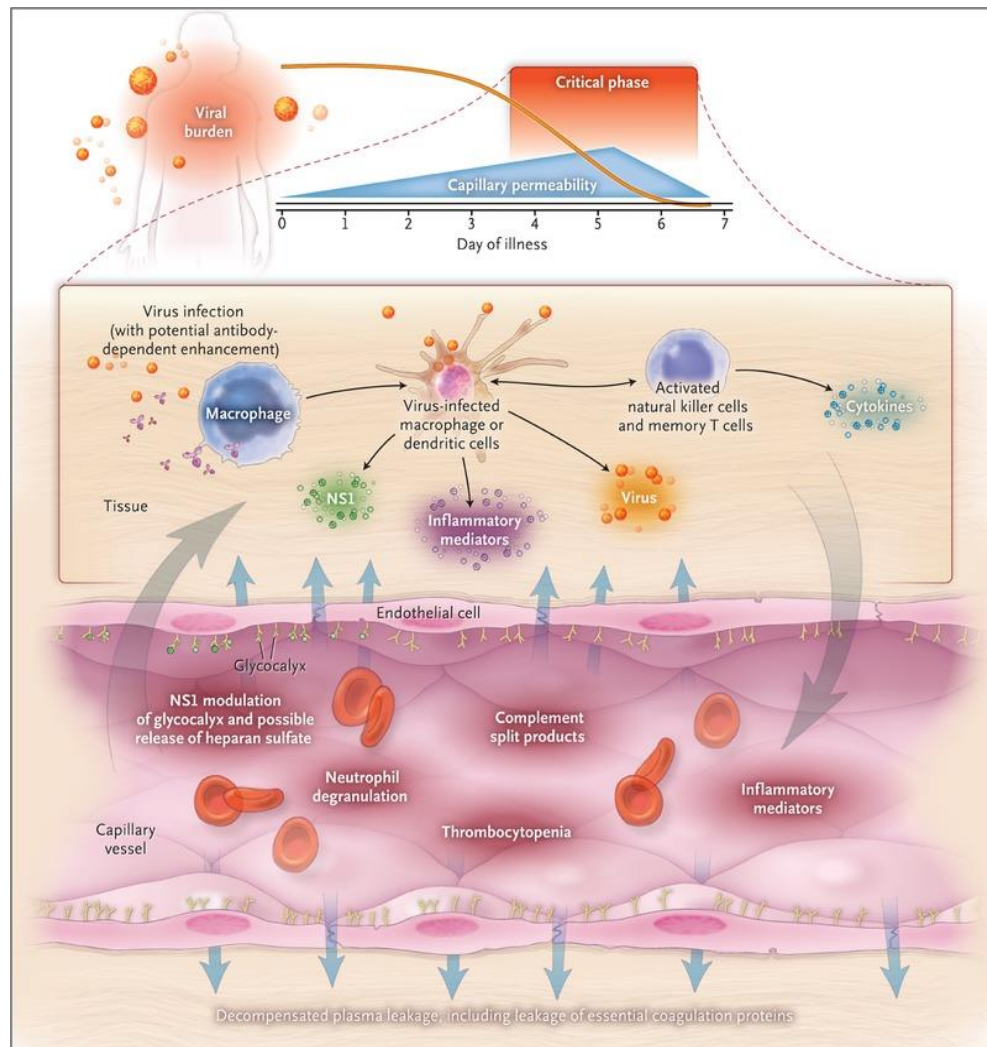
Existen varios receptores que permiten el ingreso a la célula blanco mediante endocitosis, dentro de estos el heparan sulfato, proteína 70 de choque térmico, luego de su ingreso se inicia la replicación hasta lisis de la célula, facilitando la liberación de sus productos lo que genera activación de células T de memoria y natural killer [20].

El sistema inmune juega un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad, generalmente las formas graves se presentan en el segundo contacto con el virus (nuevo episodio por un serotipo diferente), lo que sugiere que existe una amplificación del cuadro después del primer contacto, como segundo punto el pico de la sintomatología se presenta cuando la carga viral ha caído lo que sugiere que el sistema inmune juega un papel fundamental, la carga viral alta predispone a manifestaciones graves una vez esta disminuye, el pico máximo de sintomatología y fuga plasmática coincide con una tormenta de citoquinas caracterizado por la circulación de mediadores inflamatorios como TNF- α , INF- γ , factor de crecimiento endotelial vascular y la IL-10, lo que contribuye a la fuga plasmática [20].

La interacción entre el virus, NS1 y el glicocálix endotelial al unirse al heparán sulfato, altera la superficie vascular y produce la fuga plasmática, tanto de líquidos, electrolitos y de proteínas como albumina, empeorando la extravasación de líquidos y la pérdida de otras proteínas como son algunos factores de la coagulación, evento último que lleva a coagulopatía, que se va a manifestar aumentando el tiempo parcial de tromboplastina acompañado de bajos niveles de fibrinógeno, el heparán sulfato puede tener funciones anticoagulantes y contribuir a la coagulopatía. [20]

Los neutrófilos activados liberan proteínas, como elastasas, que aumentan el daño endotelial, activan el complemento, producen coagulación, fibrinólisis, aumentando la permeabilidad vascular y contribuyendo a la catástrofe patogénica que facilita la expresión clínica [20].

Imagen 1. Patogénesis del dengue [22]



Dentro de las manifestaciones clínicas, la enfermedad tiene un amplio espectro que puede ir desde asintomático, en el 50-75% de los casos, hasta cuadros severos como choque dengue, sangrado severo o vasculopatía [22].

4.1 CHOQUE DENGUE

El choque considerado la máxima expresión de la fuga plasmática, es la principal causa de potencial desenlace fatal de la enfermedad y la mortalidad atribuida a este se encuentra entre el 1 y 10% dependiendo de la mezcla de algunos factores

especialmente relacionados con las facilidades de acceso a la atención y a la experiencia del personal clínico, que lo atiende [23]. Se define como un estado agudo de disfunción cardiovascular que refleja una incapacidad para transportar la cantidad suficiente de oxígeno (O₂) y nutrientes para satisfacer las demandas metabólicas, comprometiendo el metabolismo celular, dando paso a complicaciones y llegando a convertirse en causa de muerte. Para el caso de dengue convertido en la causa más frecuente de evolución fatal [24].

Específicamente en dengue se describen 3 periodos de fuga plasmática uno temprano llamado prodrómico, el de mayor fuga y el de reabsorción, lo que implica que el choque se va instaurando de manera paulatina y de allí la importancia de los signos de alarma, tales como el dolor abdominal y el aumento del tamaño hepático que se relaciona con la presencia de líquido abdominal, o los hallazgos auscultatorios en tórax por presencia de líquido pleural, sumado al aumento en las pérdidas como el vómito, diarrea y a la falta de ingesta de líquidos, que pueden conducir a mayor pérdida volumétrica.

El reconocimiento temprano permite una intervención inmediata con el suministro de suficientes líquidos durante la fase prodromica, que puede compensar de manera temprana, la pérdida que lleva al choque [25,28].

La fase inicial del choque o choque compensado se caracteriza por Presión arterial normal, acompañada de taquicardia y taquipnea, se hace evidente la vasoconstricción periférica, y se observa disminución de la presión de pulso a cifras inferiores a 30 mm de mercurio, en este momento el paciente no presenta alteración en su estado de conciencia. La evolución del cuadro lleva a mayor estrechamiento de presión de pulso hasta que finalmente cae la presión arterial estructurando lo que se denomina choque descompensado o hipotensivo, en el que además se observa aumento de la frecuencia cardiaca, piel moteada, frialdad generalizada, acrocianosis, desaparición de pulsos periféricos, pulsos centrales débiles, irritabilidad, confusión, letargia y hasta convulsiones [22]. A partir de este momento aparecen otros eventos secundarios como: Academia metabólica severa, disfunción multiorgánica, sangrado mayor, CID y paro cardiorrespiratorio.

La corrección del choque Hipovolémico por Dengue tiene 2 fases.

La 1ª Fase apunta a revertir el estado de choque con la rápida restauración de volumen circulación efectivo.

La 2º Fase de Terapia Flúidica: mantener la normovolemia intentando igualar las pérdidas continuas - escape capilar continuo.

En esta fase, el objetivo es mantener un volumen circulatorio aceptable [25].

Según la Organización Mundial de la Salud OMS, en el manejo del choque dengue, la reanimación hídrica se indica inicialmente con bolos así:

- Pacientes con choque compensado, se continúa recomendando el manejo de bolos con cristaloides de 10 a 20 cc/Kg
- Pacientes con choque descompensado se indica el uso de coloides. [19]

Es importante tener en cuenta que la rehidratación por vía intravenosa es el tratamiento más eficaz para evitar las muertes debidas a extravasación de plasma durante el dengue grave, además que no existe hasta el momento un medicamento antiviral de eficacia demostrada [26].

Además de las intervenciones propuestas por la OMS, estudios describen recomendaciones que se pueden realizar de forma anticipada con el fin de disminuir la sobrecarga hídrica, disminuir el síndrome compartimentar abdominal, necesidad de intubación, reducción de la mortalidad [26].

En cuanto a la reanimación restrictiva de líquidos, se ha demostrado bolos de 10 cc/kg tiene menos riesgos de fuga vascular que bolos de 20 cc/kg, una vez se pasen 30 cc/Kg en 3 horas y el paciente no responda el rescate de albumina a dosis de 1 g/kg en infusión por 6 horas además de los cristaloides es una conducta con buenos resultados [26].

El manejo del soporte ventilatorio en pacientes que requieren manejo por insuficiencia respiratoria, se ha evidenciado que el uso de CPAP nasal es el soporte de elección ya que la intubación del paciente con dengue puede asociarse a disminución del retorno venoso cardiaco, sangrado y empeoramiento de la hipoxemia, hipotensión y paro cardiaco. En esos pacientes que no responden al manejo con CPAP nasal debe existir protocolo de intubación de alto riesgo en las diferentes instituciones donde se debe tener en cuenta el uso mínimo de sedantes,

que en caso de requerirlo se prefiere el uso de ketamina en esos pacientes con inestabilidad circulatoria aguda, se recomienda el uso de VPP en la etapa peri intubación y el uso de inopresores para mantener la estabilidad hemodinámica en el momento de la intubación [26].

Se debe tener claro que el control de choque es el método más importante para prevenir complicaciones hemorrágicas y disfunción multiorgánica y que la hemorragia puede agravar la fuga plasmática y empeorar el choque, por tanto, se debe evitar la fuga vascular y las transfusiones masivas. Por lo que se recomienda el uso de sangre total en lugar de componentes sanguíneos individuales e infusión de ácido tranexámico [26].

En la actualidad se insiste en dos circunstancias durante la evolución del choque.

- Choque recurrente: Al menos un episodio de estrechamiento de presión de pulso, aumento de frecuencia cardíaca y frialdad distal luego de reanimación inicial. Puede presentarse durante las horas (48) de la fase crítica, observándose en el estrechamiento de la PP asociada a taquicardia y frialdad distal en ellos se indica el uso de bolo de coloides. [30]

- Choque profundo:

Choque compensado inicial con más de dos episodios de recurrencia

Necesidad de coloides por choque descompensado.

Requerir inotrópicos, además de coloides.

El uso de inotrópicos se indica en pacientes que continúan inestables a pesar del adecuado manejo de líquidos. (24,28)

Son signos tempranos más frecuentes de sobrecarga hídrica:

Dificultad para respirar, distrés respiratorio
Taquipnea
Tiraje intercostal
Sibilancias

Grandes derrames pleurales
Ascitis tensa

Signos tardíos de la sobrecarga:

Edema pulmonar

Choque irreversible (ICC, a menudo en combinación con hipovolemia)

4.2 ESCALAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO

4.2.1 Phung Khanh Lam y cols. Desarrollaron un cuadro de puntuación basados en modelos predictivos que mostraron tener una validez interna adecuada además de una precisión clínicamente significativa; en dicho cuadro se asignan una puntuación para cada una de las variables evaluadas y luego se traduce a un sumatorio total que predice el riesgo de desarrollar síndrome de choque por Dengue. Finalmente, con base a esta puntuación y dependiendo de los recursos disponibles y la experticia clínica del médico, este último podría decidir tratar a esta paciente en su servicio y no remitirla a un hospital de mayor complejidad [31].

A continuación, se presenta la escala predictiva desarrollada por Phung Khanh Lam y cols: Tabla 1.

Tabla 1. Escala Phung Khanh Lam [31]

| Point score | | | | | | | |
|-----------------|----------------|--------|-------------------|-------------|--------|---|---|
| Risk factor | Categories | Points | Risk factor | Categories | Points | | |
| Age [years] | 15 - age | | Temperature [°C] | < 37.5 | 0 | | |
| | | | | 37.5 - 37.9 | 2 | | |
| | | | | 38.0 - 38.4 | 3 | | |
| | | | | 38.5 - 38.9 | 5 | | |
| | | | | ≥ 39 | 6 | | |
| Day of illness | < 4 | 7 | Haematocrit [%] | < 40 | 0 | | |
| | 4 | 5 | | 40 - 44 | 1 | | |
| | 5 | 4 | | 45 - 49 | 4 | | |
| | 6 | 2 | | 50 - 54 | 7 | | |
| | ≥ 7 | 0 | | 55 - 59 | 9 | | |
| Pulse [per min] | < 90 | 0 | Hemodynamic Index | | | | |
| | 90 - 109 | 1 | | For females | 1 | 0 | |
| | 110 - 129 | 2 | | | 2 | 7 | |
| | 130 - 149 | 3 | | | 3 | 8 | |
| | 150 - 169 | 4 | | For males | 1 or 2 | | 1 |
| | 170 - 189 | 5 | | | 3 | | 4 |
| | Rapid, thready | 6 | | | | | |

| Risk estimation | |
|--------------------|----------------------------------|
| Total score | 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 |
| Predicted risk [%] | 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 |

4.2.2 IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas). La población de análisis comprendía 7544 pacientes, de los cuales 2060 (27,3%) tenían dengue confirmado por laboratorio; 117 (1,5%) casos de Dengue grave. En el modelo logístico multivariado, una historia de vómitos, menor recuento de plaquetas, aparato aminotransferasa (AST), la positividad en la prueba no estructural de proteína 1 (NS1) y la magnitud de la viremia fueron variables independientes asociado con el curso de dengue severo [33].

El modelo pronóstico final (Early Severe Dengue Identifier [ESDI]) incluyó historia de vómitos, recuento de plaquetas, nivel de AST y el estado de prueba rápida NS1. Se encontró características de desempeño aceptables (área bajo la curva = 0,95, sensibilidad 87% (95% de confianza (IC del 95%, 87% -89%), valor predictivo positivo 10% (IC del 95%, 9% -12%) y valor predictivo negativo del 99% (95% CI,

98% -100%) en la población de los 7563 niños incluidos en el estudio. Finalmente presentan una escala de puntuación, para el uso clínico, con el objetivo de establecer pronóstico y podría mejorar el triage y el manejo de los niños que presentan fiebre en áreas endémicas del dengue.

Tabla 2. Escala ESDI [33]

| Predictor | Full Model With Predefined Candidate Predictors | | | Reduced Model by Stepwise BIC (ESDI) | | |
|--|---|------------|--------|--------------------------------------|------------|--------|
| | OR | 95% CI | PValue | OR | 95% CI | PValue |
| Age (+ 1 y) | .97 | .91-1.05 | .481 | ... | ... | ... |
| BMI (+ 1 kg/m ²) | 1.03 | .97-1.09 | .369 | ... | ... | ... |
| Day of illness (+ 1 d) | 1.69 | .58-1.18 | .295 | ... | ... | ... |
| Vomiting: Yes | 2.13 | 1.36-3.32 | <.001 | 2.14 | 1.4-3.3 | <.001 |
| Abdominal pain: Yes | .98 | .60-1.61 | .933 | ... | ... | ... |
| Mucosal bleeding: Yes | 1.74 | .79-3.85 | .192 | ... | ... | ... |
| WBC count (+ 1000 cells/ μ L) | 1.04 | .95-1.14 | .41 | ... | ... | ... |
| Platelet count (+ 10 000 cells/ μ L) | .83 | .79-.88 | <.001 | .85 | .81-.88 | <.001 |
| Hematocrit (+ 1 %) | 1.06 | 1.00-1.14 | .059 | ... | ... | ... |
| Albumin (+ 1 g/L) | 1.00 | .93-1.07 | .937 | ... | ... | ... |
| AST (per 2-fold increase) | 2.67 | 2.09-3.43 | <.001 | 2.72 | 2.14-3.45 | <.001 |
| NS1 rapid test positive: Yes | 9.91 | 5.58-17.59 | <.001 | 8.61 | 5.12-14.48 | <.001 |

Full model with predefined candidate predictors: clinical, hematological, and biochemical features and NS1 rapid test status.

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; BIC, Bayesian information criteria; BMI, body mass index; CI, confidence interval; ESDI, Early Severe Dengue Identifier; NS1, nonstructural protein 1; OR, odds ratio; WBC, white blood cell.

4.2.3 Escala de Surangrat Pongpan. et al. En la cual se desarrolla un sistema de puntuación simple para predecir la gravedad de la infección del dengue en función de las características del paciente y algunos perfiles clínicos. Por medio de un estudio retrospectivos de niños con infección por dengue de 3 hospitales generales de Tailandia [32].

Clasificaron la infección por dengue se clasificó en 3 niveles de gravedad: infección por dengue (DF), dengue hemorrágico (FHD) y Choque dengue (DSS). Se utilizaron puntuaciones totales para clasificar a los pacientes en 3 niveles de gravedad [32].

Los predictores de evolución establecidos por la clasificación fueron la edad > 6 años, hepatomegalia, hematocrito \geq 40%, presión sistólica <90mmHg, recuento de glóbulos blancos > 5000 / μ l, y plaquetas \leq 50000 / μ l. Las puntuaciones totales derivadas, que oscilaron entre 0 y 18, clasificaron a los pacientes en 3 niveles de gravedad: DF (puntuaciones <2.5, $n = 451$, 58.1%), DHF (puntuaciones 2.5-11.5, $n = 276$, 35.5%) y DSS (puntuaciones > 11.5, $n = 50$, 6.4%) [32].

Tabla 3. Escala de Surangrat Pongpan [32]

TABLE 2: Significant predictors of dengue infection severity and assigned item scores.

| Predictors | Category | OR | 95% CI | P value | Coefficient ^a | Score |
|------------------------------|--------------|-------|------------|---------|--------------------------|-------|
| Age (year) | >6 | 1.46 | 1.12-1.91 | 0.005 | 0.38 | 1 |
| | \leq 6 | | Ref | | | 0 |
| Hepatomegaly | Yes | 12.31 | 8.84-17.15 | <0.001 | 2.51 | 8.5 |
| | No | | Ref | | | 0 |
| Hematocrit (%) | \geq 40 | 1.34 | 1.10-1.64 | 0.003 | 0.30 | 1 |
| | <40 | | Ref | | | 0 |
| SBP (mmHg) | <90 | 1.70 | 1.32-2.17 | <0.001 | 0.53 | 2 |
| | \geq 90 | | Ref | | | 0 |
| White cell count (/ μ L) | >5000 | 1.40 | 1.13-1.75 | 0.002 | 0.34 | 1 |
| | \leq 5000 | | Ref | | | 0 |
| Platelet (/ μ L) | \leq 50000 | 3.95 | 3.14-4.96 | <0.001 | 1.37 | 4.5 |
| | >50000 | | Ref | | | 0 |

^aCoefficients from multivariable ordinal logistic regression. OR: odds ratio; CI: confidence interval; ref: reference category; SBP: systolic blood pressure.

5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICIÓN | SUBVARIABLES | INDICADORES O CATEGORÍAS | NIVEL DE MEDICIÓN ÍNDICE | ÍNDICE |
|------------------------|---|--------------|--|--------------------------|--------------------|
| Genero | Características biológicas y anatómica que definen a un ser humano como hombre o mujer | N/A | 0 Femenino/1 Masculino | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Edad | Tiempo que una persona ha vivido hasta el momento del estudio | N/A | Años | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Procedencia | Lugar de origen de una persona | N/A | Municipio (Departamento) | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Afiliación al SGSSS | Basado en la oferta y la demanda, como principal objetivo la sostenibilidad financiera de los capitales privados. | N/A | 1 Subsidiado/ 0 contributivo | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| IMC | Índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso. Al ingreso del paciente al hospital | N/A | Valor de IMC | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Valoración nutricional | Estado nutricional del paciente al ingreso a la institución teniendo en cuenta la clasificación propuesta por la OMS y el CDC | N/A | Obesidad Sobrepeso Eutrófico Riesgo de desnutrición Desnutrición moderada Desnutrición severa | Cualitativa - Ordinal | Porcentaje |

| | | | | | |
|------------------------------|---|-----|--------------------|-----------------------|--------------------|
| Frecuencia cardiaca | Número de pulsaciones (latidos del corazón) por unidad de tiempo. Al ingreso del paciente al hospital | N/A | Latidos por minuto | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Tensión arterial sistólica | Valor máximo de la presión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos. Al ingreso del paciente al hospital | N/A | mmHg | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Tensión arterial diastólica | Corresponde al valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole o entre latidos cardíacos, Al ingreso del paciente al hospital | N/A | mmHg | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Presión de pulso | Diferencia entre presión arterial sistólica y diastólica, es un índice de la distensibilidad arterial. Al ingreso del paciente al hospital | N/A | mmHg | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Perímetro abdominal | Medida en cm del perímetro abdominal, tomado a la altura del ombligo. Al ingreso del paciente al hospital | N/A | Cm | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Día de enfermedad al ingreso | Se refiere al número de días que el paciente lleva enfermo desde el primer pico febril. | N/A | Número | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Dolor abdominal | Síntoma inespecífico de dolor a nivel del abdomen. Si lo ha presentado al ingreso del paciente al hospital | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Cefalea | Dolor en la cabeza. Si lo ha presentado al ingreso del paciente al hospital | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |

| | | | | | |
|---------------------------|---|-----|-------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Mialgias | Dolor a nivel muscular. Si lo ha presentado al ingreso del paciente al hospital | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Nauseas | | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | |
| Vomito | Expulsión violenta del contenido gástrico por la boca. Si lo ha presentado al ingreso del paciente al hospital | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Diarrea | Aumento de la frecuencia y disminución de la consistencia de la materia fecal. Si lo ha presentado al ingreso del paciente al hospital | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Rash | Erupción cutánea. Si lo ha presentado al ingreso del paciente al hospital | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Derrame pleural | Acumulación de líquido adicional en el espacio pleural el cual se evaluará al 5to día de enfermedad mediante la toma de una radiografía de tórax en decúbito lateral derecho con rayo horizontal. | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Índice de efusión pleural | Proporción del derrame pleural con respecto al volumen pulmonar total, el cual se evaluará al 5to día de enfermedad mediante la toma de una radiografía de tórax en decúbito lateral derecho con rayo horizontal. | N/A | Porcentaje de derrame pleural | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Hepatomegalia | Aumento del tamaño del hígado por debajo del borde costal derecho, anormal para la edad. | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |

| | | | | | |
|----------------------|--|-----|--|-----------------------|--------------------|
| Estado de conciencia | Grado de conexión del paciente consigo mismo y con su medio | N/A | 1. Alerta / 2. Somnoliento /3. Estupor / 4. Coma | Cualitativa - ordinal | Promedio - Mediana |
| Pulsos | onda de presión provocada por la expansión de las arterias como consecuencia de la circulación de sangre. Tomado al ingreso al hospital | N/A | 2. Presentes 1. Débiles 0. Ausentes | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Llenado capilar | Es una prueba rápida que se realiza sobre los lechos ungueales para evaluar el tiempo en el que tarda en recobrar el flujo sanguíneo. Tomado al ingreso al hospital | N/A | Segundos | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Gasto urinario | Producción de orina en un tiempo determinado por cada kilogramo de peso del paciente. Se toma al ingreso si hay dato o en la primera revaloración al llegar al hospital. | N/A | cc/kg/h | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Sangrados | Se refiere a la pérdida de sangre. Si lo ha presentado al ingreso del paciente al hospital | N/A | 1. Si / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Sitio de sangrado | Lugar anatómico por donde se presentó el sangrado | N/A | Epistaxis, hematemesis, hematoquecia, otra | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Hemoglobina | Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | G/DL | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |

| | | | | | |
|-------------|---|-----|------------|----------------------|--------------------|
| Hematocrito | Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | % | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Leucocitos | Tipo de célula sanguínea que se produce en la médula ósea y que se encuentra en la sangre y los tejidos linfáticos. Los leucocitos son parte del sistema inmunitario del cuerpo. Estos ayudan a combatir infecciones y otras enfermedades. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | Numero/mm3 | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Neutrofilos | Un neutrófilo es un tipo de glóbulo blanco, ayudan a combatir infecciones porque ingieren los microorganismos y segregan enzimas que los destruyen. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | % | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Linfocitos | Es un tipo de glóbulo blanco, ayudan a combatir infecciones porque ingieren los microorganismos y segregan enzimas que los destruyen. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | % | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Monocitos | Es un tipo de glóbulo blanco, ayudan a combatir infecciones porque ingieren los microorganismos y segregan enzimas que los destruyen. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | % | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |

| | | | | | |
|---------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|
| Eosinofilos | Es un tipo de glóbulo blanco, ayudan a combatir infecciones porque ingieren los microorganismos y segregan enzimas que los destruyen. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | % | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Plaquetas | son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo importante en la coagulación. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | Numero/mm3 | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Aminotransferasa de aspartato | Enzima que se encuentra en el hígado, el corazón y otros tejidos. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | u/l | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Alaninotransferasa de aspartato | Enzima que se encuentra en el hígado. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | u/l | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Albumina | Proteína producida por el hígado. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | g/ml | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Electrolitos | son minerales presentes en la sangre y otros líquidos corporales que llevan una carga eléctrica. Se tomarán al ingreso | Sodio/ Potasio/ Cloro/ Calcio | Valor de cada electrolito | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Tiempo de protrombina | Evalúa la vías extrínseca y común del sistema de coagulación. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | Seg | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |

| | | | | | |
|--|---|-----|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| Tiempo de tromboplastina | es una prueba que informa sobre la normalidad o alteración en los niveles de los factores que intervienen en la vía intrínseca del mecanismo de coagulación. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | Seg | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| INR | Coeficiente internacional normalizado, evalúa la efectividad de la coagulación. Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Creatinina | Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina. Medidor de la tasa de filtración glomerular, Se tomará al ingreso al hospital, al 5to día de enfermedad y el primer día afebril | N/A | mg/dl | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Glucemia | Nivel de glucosa en la sangre. | N/A | mg/dl | | |
| Tasa de filtración glomerular | Es una prueba que estima cuánta sangre pasa por minuto a través de los filtros de los riñones. | N/A | ml/min/1.73 | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Inmunoglobulina G específica para dengue | Las pruebas serológicas para los anticuerpos específicos al dengue, cuya positividad indican contacto con el virus. Se toma después del 5to día de enfermedad. | N/A | 1. Positiva / 0. Negativa | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |

| | | | | | |
|--|--|-----|--|-----------------------|--------------------|
| Inmunoglobulina M específica para dengue | Las pruebas serológicas para los anticuerpos específicos al dengue, cuya positividad indican infección aguda. Se toma después del 5to día de enfermedad. | N/A | 1. Positiva / 0. Negativa | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Ns1 | Proteína no estructural 1 del dengue, glicoproteína común a todos los serotipos del dengue y se la puede utilizar para detectar viremia. Se toma al 3er día de enfermedad. | N/A | 1. Positiva / 0. Negativa / 2. No tiene | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Reacción de cadena polimerasa | Sirve para detección rápida y determinación del serotipo de virus del dengue | N/A | 1. Positiva / 0. Negativa | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Días de estancia hospitalario | Número de días que permanece un paciente hospitalizado | N/A | # días | Cuantitativa - Razón | Promedio - Mediana |
| Mortalidad | Cese de la vida. | N/A | 1. SI / 0. NO | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Clasificación inicial | Impresión diagnóstica al ingreso del cuadro de dengue. Se tomará de acuerdo a las definiciones de caso establecidas en el protocolo de dengue del Ministerio de Salud de Colombia. | N/A | 1. Dengue sin signos de alarma / 2. Dengue con signos de alarma / 3. Dengue grave / 4. Shock Dengue / 5. Mortalidad Dengue | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |
| Clasificación final | Diagnóstico al egreso del paciente. Se tomará de acuerdo a las definiciones de caso establecidas en el protocolo de dengue del Ministerio de Salud de Colombia. | N/A | 1. Dengue sin signos de alarma / 2. Dengue con signos de alarma / 3. Dengue grave / 4. Shock | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |

| | | | | | |
|----------------|---|-----|--|-----------------------|------------|
| | | | Dengue / 5. Mortalidad Dengue | | |
| Complicaciones | Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente | N/A | Falla ventilatoria, falla multiorganica (cuales), sangrado severo (relacionado con el choque), falla renal, mortalidad | Cualitativa - Nominal | Porcentaje |

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 ENFOQUE METODOLÓGICO

El estudio tendrá un enfoque cuantitativo, ya que se recogerá la información y será analizada utilizando técnicas estadísticas. Se realizará un análisis descriptivo y analítico para responder la pregunta de investigación. Su propósito se centra en comprobar una hipótesis, y explicar o demostrar algunos mecanismos causales relacionados con la presencia de choque por dengue (162).

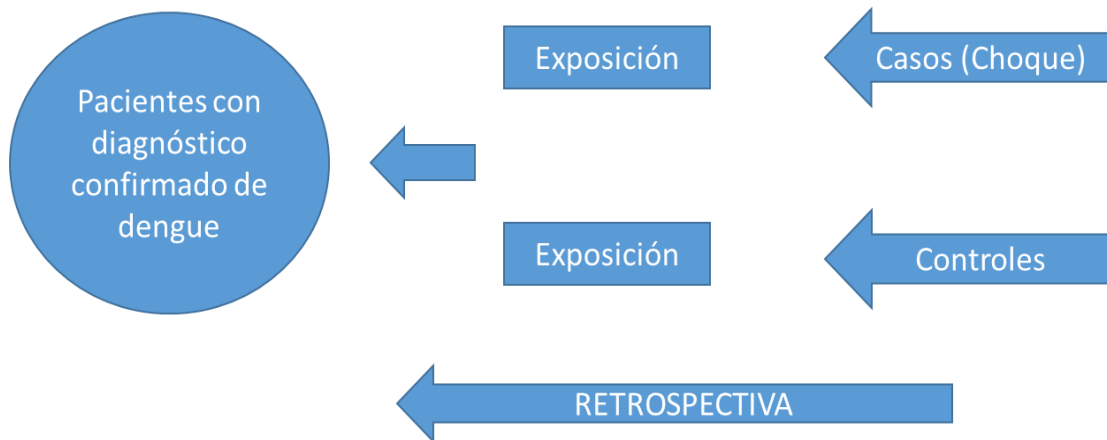
6.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, longitudinal retrospectivo, de casos y controles anidado a una cohorte de pacientes con diagnóstico de dengue. El estudio será observacional ya que no se realizará ninguna intervención en los pacientes. Será de temporalidad retrospectiva debido a que tanto el desenlace como la exposición ya ocurrieron.

6.2.1 Definición de casos. Los casos serán todos los pacientes con choque por dengue con diagnóstico confirmado a través de serología IGM positiva. Se utilizará la definición de choque por dengue como el requerimiento de dos o más bolos coloides o cristaloides y/o requerimiento de inotrópicos, para mantener la estabilidad cardiovascular

6.2.2 Definición de controles. Pacientes con diagnóstico de dengue confirmado por serología IGM positiva, que no desarrollaron choque por dengue.

Diagrama 1. Diagrama del diseño



6.3 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se realizará en un hospital universitario de la ciudad de Neiva cuya área de influencia es la región sur de Colombia (6 departamentos). Presta servicios de mediana y alta complejidad, cuenta con 390 camas y en promedio 38.000 admisiones en el año. El estudio incluirá los servicios de atención inicial urgencias, observación, hospitalización infectología y unidad de cuidados intensivos en población pediátrica.

6.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

Paciente pediátrico con diagnóstico de dengue confirmado por serología IGM positiva, hospitalizado en un Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, entre junio de 2014 a diciembre de 2016. La definición de caso, el diagnóstico clínico y el tratamiento de la fiebre del dengue en niños se ajustaron a las directrices revisadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2011 y su actualización de la Organización panamericana de la salud (OPS) 2017.

6.4.1 Dengue sin signos de alarma. 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:

- Náuseas/vómitos
- Exantema
- Cefalea/dolor retroorbitario
- Mialgia/artralgia
- Petequias o prueba del torniquete (+)
- Leucopenia

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.

6.4.2 Dengue con signos de alarma. Todo caso de dengue que cerca de y preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos:
7

- Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen
- Vómitos persistentes
- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico)
- Sangrado de mucosas
- Letargo / irritabilidad
- Hipotensión postural (lipotimia)
- Hepatomegalia >2 cm
- Aumento progresivo del hematocrito

6.4.3 Dengue grave. Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:

- 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.
- Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central (SNC))
- Compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT ≥ 1000 UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos

6.5 UNIDAD DE ANÁLISIS

Paciente pediátrico con diagnóstico de dengue confirmado por serología IGM positiva (dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma, dengue grave y choque dengue, según clasificación OMS), y que cumplieran los siguientes criterios de selección:

6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Niños y niñas entre un mes y 14 años de edad.

Niños y niñas con diagnóstico de dengue con signos de alarma, dengue sin signos de alarma, dengue grave y choque por dengue, según clasificación OMS.

Confirmado por alguno de los criterios de laboratorio para el diagnóstico

- Prueba Rápida IgM, NS1
- Pruebas serológicas: IgM e IgG específicas para dengue o pruebas virológicas como aislamiento viral o RT- PCR)

Nota: Estas muestras de sangre son recolectadas, con previa información a los padres y firma de consentimiento informado por el grupo de parasitología, enfermedades tropicales e inmunodeficiencia de la universidad Surcolombiana. Se obtienen 2 cc de sangre del paciente con sospecha de dengue en tubo tapa lila, se centrifuga a 2000 revoluciones por 10 minutos y el plasma obtenido se almacena en viales de 1,5 cc, a una temperatura de -70 °c hasta la fecha de análisis

6.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Paciente con cuadro febril sin comprobación diagnóstica de dengue.

Pacientes que no tengan los exámenes de control al día 5 de fiebre y 1er día

afebril

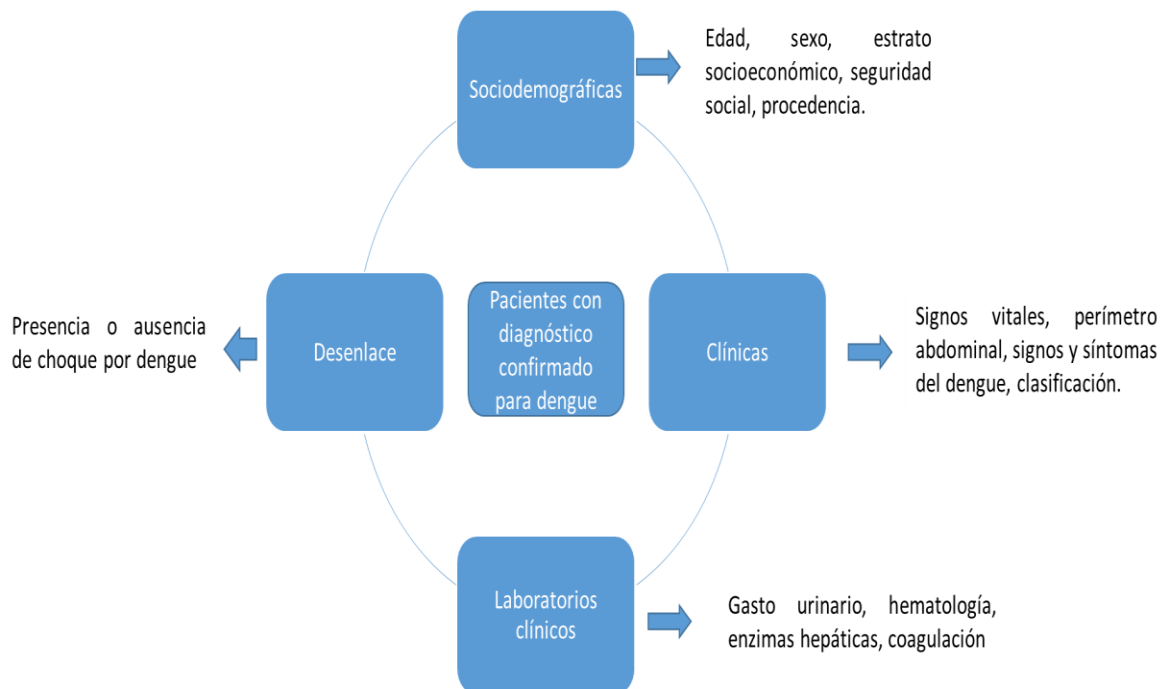
Pacientes que ingresaron con más de 5 días de enfermedad.

6.8 DISEÑO MUESTRAL

Se realizará un censo con todos los pacientes con infección confirmada para dengue en los servicios de atención inicial urgencias, observación, hospitalización infectología y unidad de cuidados intensivos en población pediátrica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. El periodo de recolección se realizará en los meses de octubre y noviembre del 2019. La selección de los pacientes será de manera consecutiva según el cumplimiento de los criterios de selección. Según datos históricos de las instituciones se espera recolectar información de 500 pacientes durante el período de inclusión.

6.9 DIAGRAMA DE VARIABLES

Diagrama 2. Diagrama de variables incluidas en el estudio.



6.10 RECOLECCIÓN Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Obtener la aprobación por parte del Comité de Ética del Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Revisar los registros de casos de todos los niños ingresados con fiebre del dengue en la institución en el periodo comprendido entre junio de 2014 a diciembre de 2016.

Clasificar los casos de dengue teniendo en cuenta los criterios de la OMS.

Identificar los pacientes con choque por dengue (casos) y pacientes con dengue sin choque (controles).

Recolectar información sociodemográfica, clínica, también sobre hematología, coagulación y enzimas hepáticas en todos los pacientes con dengue.

Comparar retrospectivamente los factores asociados a la presencia de choque por dengue.

La fuente de información será la historia clínica a través de la plataforma Índigo Crystal. Además, se revisarán los reportes de los laboratorios clínicos de los pacientes con diagnóstico de dengue.

6.11 CONTROL DE SESGOS

Sesgos de selección en la población diana: debido a que la técnica de recolección de la información será la revisión de historias clínicas, existe posibilidad de perder información o que exista errores en los registros.

Los resultados que se originen del estudio, no se podrán extrapolar a la población de Neiva o del departamento del Huila debido a que la institución atiende población con bajos recursos económicos y es centro de referencia para la atención de los casos graves de dengue. La población pediátrica para esta institución se define

como paciente pediátrico menor de 14 años. Además, existen pacientes con dengue sin signos de alarma que no requieren de hospitalización, sino manejo ambulatorio.

6.11.1 Sesgos de información: Investigador. con el fin de garantizar que todas las mediciones sean realizadas en el mismo grado de error, se estandarizó el uso del instrumento y la definición de los casos y controles entre los investigadores colaboradores. Este entrenamiento también se perfiló en la fase piloto del estudio. Por otra parte, como la obtención de información no dependerá de un entrevistador, sino de la consulta de la historia clínica, no existe posibilidad de lugar a sesgo del entrevistador u observador.

El sesgo por mala clasificación del desenlace se controlará ya que se manejarán los criterios definidos por la OMS. La mala clasificación de la exposición se controlará a través de la revisión de historias clínicas realizada por investigadores con entrenamiento en pediatría. Los casos serán confirmados y validados por una pediatra con amplia experiencia en enfermedades infecciosas especialmente en dengue.

6.11.2 Confusión: se controlará a través de un modelo de regresión logística.

6.12 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se diseñará una encuesta en Drive en la cual se recolectarán las variables a tener en cuenta. Luego serán extraídas al programa Microsoft Excel 2016 y se realizará la codificación correspondiente para su posterior análisis estadístico.

6.13 PRUEBA PILOTO

Para el desarrollo de la prueba piloto, se seleccionarán al azar 30 historias clínicas de los registros de pacientes pediátricos atendidos por dengue. Luego de ello se realizarán los ajustes.

6.14 PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará la comparación de los casos y controles en sus condiciones basales, tales como, características sociodemográficas y variables clínicas. Las variables

categorías serán analizadas mediante proporción; las numéricas se comprobará su comportamiento normal mediante la prueba estadística Kolmogorov Smirnov. Aquellas que no presenten un comportamiento normal, se analizarán con pruebas no paramétricas basadas en la mediana y su rango.

Para el análisis bivariado se utilizará la prueba de Chi cuadrado o test de Fisher (cuando se encontraron valores esperados menores a cinco) para variables categóricas y para las numéricas la prueba t Student (verificando la igualdad o diferencia de varianzas mediante la prueba Levene) o la prueba U de Mann – Whitney según la normalidad de la variable.

Se llevará a cabo un análisis de regresión logística con fines predictivos donde la variable dependiente será la presencia de choque por dengue. Como variables independientes se incluirán las que en el análisis bivariado tengan una $p < 0,05$, aquellas con importancia clínica y las posibles confusoras. Los resultados van a ser expresados en Odds Ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95%. Para el análisis estadístico se utilizará el programa R studio 3.3.3.

7. RESULTADOS

Se revisaron 1087 historias clínicas, de las cuales se incluyeron para el análisis 515 pacientes, los restantes se excluyeron por no contar con los datos requeridos.

De los pacientes incluidos, 14 fueron clasificados como dengue sin signos de alarma, 397 como dengue con signos de alarma, 110 casos de dengue grave de los cuales 61 fueron choque dengue y 55 pacientes presentaron disfunción de órganos (miocarditis, hepatitis, encefalitis), 10 casos presentaron coagulación intravascular diseminada, 1 caso presentó hemorragia de vías digestivas, se presentaron 10 mortalidades que representan el 1.9%.

La mediana de edad fue de 6 años, el género femenino representó el 53,8% de los casos, la distribución de la procedencia se encuentra en la Imagen 1, las características clínicas y el resultado de laboratorios quinto día de enfermedad se muestran en la tabla 4.

Imagen 2. Casos de dengue según procedencia atendidos durante 2014-2015-2016.

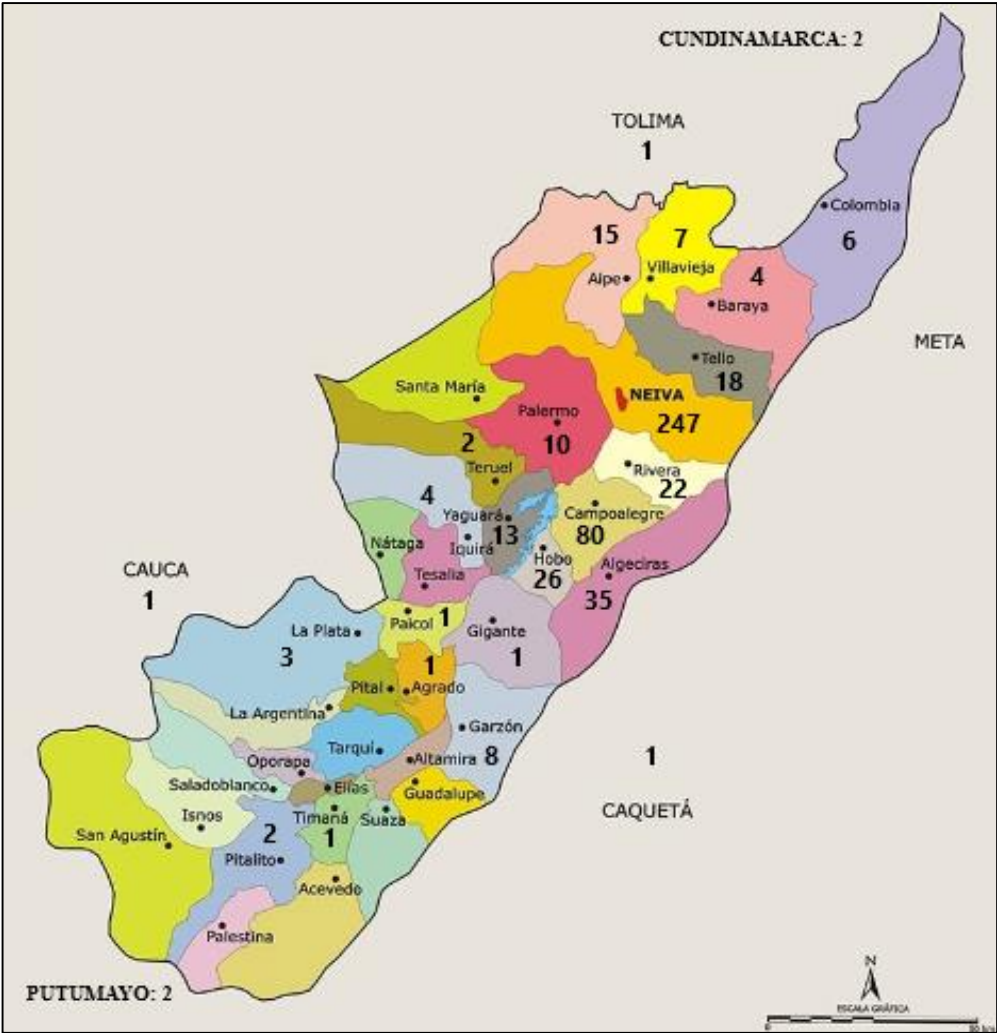


Tabla 4. Características clínicas y de laboratorio al quinto día de enfermedad pacientes con dengue, hospital de Neiva 2014, 2015, 2016.

| Variable | Número | Porcentaje |
|-----------------------------|------------------------|------------|
| Estado nutricional | | |
| Desnutrición severa | 12 | 2,3 |
| Desnutrición moderada | 21 | 4,1 |
| Riesgo de desnutrición | 78 | 15,2 |
| Eutrófico | 303 | 58,8 |
| Sobrepeso | 46 | 8,9 |
| Obesidad | 19 | 3,7 |
| Dolor abdominal | 251 | 48,3 |
| Cefalea | 32 | 6,2 |
| Mialgia | 31 | 6 |
| Nausea | 32 | 6,2 |
| Vómito | 123 | 23,9 |
| Diarrea | 79 | 15,3 |
| Rash | 152 | 29,5 |
| Hepatomegalia | 296 | 57,5 |
| Síntomas respiratorios | 72 | 14 |
| Pulsos Presentes | 499 | 96,9 |
| VARIABLE | Mediana (Rango) | |
| Frecuencia cardiaca | 115 (58 – 220) | |
| Presión arterial sistólica | 101 (50 – 164) | |
| Presión arterial diastólica | 65 (20 – 97) | |
| Presión del pulso | 38 (8 – 93) | |
| Leucocitos | 5800 (4,0 – 40900) | |
| Neutrófilos | 29,6 (2,30 – 83,0) | |
| Linfocitos | 46,6 (3,70 – 85,58) | |
| Monocitos | 4,80 (0,20 – 30,2) | |
| Eosinófilos | 0,50 (0 – 25,8) | |
| Hemoglobina | 13,1 (7,80 – 19,0) | |
| Hematocrito | 38,7 (23,2 – 60,2) | |
| Plaquetas | 58000 (5000 – 370000) | |
| AST | 143 (22,3 – 1832) | |
| ALT | 79,0 (20,0 – 1102) | |
| PT | 12,0 (7,0 – 52000) | |
| INR | 1,11 (0,880 – 38,0) | |

| | |
|-------------------|--------------------|
| PTT | 34,7 (14,1 – 106) |
| Proteínas totales | 6,10 (2,30 – 8,60) |
| Albúmina | 3,2 (1,76 – 5,80) |
| Glucosa | 96,8 (40,3 - 267) |
| Creatinina | 0,41 (0,08 – 1,51) |
| BUN | 8,15 (024 – 50,1) |
| Calcio | 1,11 (0,96 – 5,10) |
| Potasio | 4,01 (1,12 – 5,58) |
| Sodio | 136 (122 – 203) |
| Cloro | 101 (89,0 – 166) |
| CPK total | 106 (27,0 – 3240) |
| CK-MB | 39,8 (13,0 – 252) |

AST: aspartato aminotransferasa ALT: alanino aminotransferasa PT: tiempo de protrombina PTT: tiempo de tromboplastina CPK: creatin fosfoquinasa BUN: Nitrogeno ureico en sangre

Posterior a la caracterización de la población se realizó un análisis de casos y controles, tomando como casos los pacientes que realizaron choque dengue y controles los pacientes con dengue sin/con signos de alarma, obteniendo 61 casos y 405 controles. Los factores de riesgo para presentar choque dengue se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Características de pacientes con choque dengue (Caso) y dengue sin/con signos de alarma (control).

| DATOS | Caso N= 61 | Control N= 405 | P | OR crudo (IC95%) |
|---|---|---|----------|---------------------|
| EDAD <i>Mediana (Rango)</i> | 4,0 (0,10 – 13,0) | 6,0 (0,10 – 14,0) | <0,01 | |
| DÍA DE ENFERMEDAD AL INGRESO <i>Mediana (Rango)</i> | 4 (2 – 6) | 5 (1 – 51) | 0,04 | |
| SEXO | | | | |
| <i>Femenino</i> | 41 (67,21) | 213 (52,59) | 0,04 | 1,85 (1,05 – 3,26) |
| <i>Masculino</i> | 20 (32,79) | 192 (47,41) | | Ref. |
| DOLOR ABDOMINAL | | | | |
| <i>Si</i> | 38 (62,29) | 190 (46,91) | 0,03 | 1,87 (1,07 – 3,25) |
| <i>No</i> | 23 (37,70) | 215 (53,09) | | Ref. |
| DIARREA | | | | |
| <i>Si</i> | 19 (31,15) | 54 (13,33) | <0,01 | 2,94 (1,59 – 5,43) |
| <i>No</i> | 42 (68,85) | 351 (86,67) | | Ref. |
| HEPATOMEGALIA | | | | |
| <i>Si</i> | 48 (78,69) | 215 (53,09) | <0,01 | 3,26 (1,71 – 6,21) |
| <i>No</i> | 13 (21,31) | 190 (46,91) | | Ref. |
| PULSOS | | | | |
| <i>Débiles – Ausentes</i> | 11 (18,03) | 5 (1,23) | <0,01 | 17,6 (5,87 – 52,73) |
| <i>Presentes</i> | 50 (81,97) | 400 (98,76) | | Ref. |
| DATOS | Caso N= 61 Mediana (Rango) | Control N= 405 Mediana (Rango) | P | |
| Frecuencia cardiaca | 125 (60 – 220) | 110 (60 – 185) | <0,01 | |
| Albúmina | 2,70 (1,76 – 5,0) | 3,30 (1,90 – 5,80) | <0,01 | |
| Sodio | 134,40 (122,40 – 139,30) | 137,05 (127 – 145,30) | <0,01 | |
| BUN | 11,0 (4,50 – 50,07) | 7,50 (0,24 – 31,30) | <0,01 | |

| | | | |
|-------------------|------------------------|-------------------------|-------|
| Leucocitos | 7700 (2300 – 40900) | 5200 (4 – 32000) | <0,01 |
| Eosinófilos | 0,35 (0 – 8,80) | 0,6 (0 – 25,8) | <0,01 |
| Plaquetas | 36000 (5000 – 128000) | 65000 (7000 – 370000) | <0,01 |
| AST | 229,0 (52,6 – 1488,7) | 128,80 (22,30 – 1221,3) | <0,01 |
| ALT | 129,9 (25,0 – 1102,0) | 73,8 (20,0 – 718,6) | <0,01 |
| PT | 13,3 (10,5 – 28,2) | 11,7 (7,0 – 52000) | <0,01 |
| INR | 1,26 (0,96 – 2,51) | 1,09 (0,88 – 38,0) | <0,01 |
| PTT | 40,30 (29,10 – 106,50) | 33,45 (14,10 – 69,30) | <0,01 |
| Proteínas totales | 5,62 (3,80 – 8,10) | 6,2 (2,3 – 8,0) | <0,01 |
| CPK MB | 54,0 (18 – 200,0) | 37,71 (13,0 – 251,60) | <0,01 |

AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, PT: tiempo de protrombina PTT: tiempo de tromboplastina

BUN: Nitrogeno ureico en sangre

Teniendo en cuenta estos resultados, se consideraron resultados clínicamente significativos para choque dengue, teniendo en cuenta lo informado en la literatura y la opinión de expertos los siguientes hallazgos resumidos en la tabla 6.

Tabla 6. Hallazgos clínicos y epidemiológicamente significativos para choque dengue pediátrico. 2014, 2015 y 2016.

| DATOS | Caso N= 61 | Control N= 405 | P | OR crudo (IC95%) |
|--|---|---|----------|--------------------------------|
| EDAD <i>Mediana (Rango)</i> | 4,0 (0,10 – 13,0) | 6,0 (0,10 – 14,0) | <0,01 | |
| DOLOR ABDOMINAL <i>Si</i> <i>No</i> | 38 (62,29) 23 (37,70) | 190 (46,91) 215 (53,09) | 0,03 | 1,87 (1,07 – 3,25) Ref. |
| DIARREA <i>Si</i> <i>No</i> | 19 (31,15) 42 (68,85) | 54 (13,33) 351 (86,67) | <0,01 | 2,94 (1,59 – 5,43) Ref. |
| HEPATOMEGALIA <i>Si</i> <i>No</i> | 48 (78,69) 13 (21,31) | 215 (53,09) 190 (46,91) | <0,01 | 3,26 (1,71 – 6,21) Ref. |
| PULSOS <i>Débiles – Ausentes</i> <i>Presentes</i> | 11 (18,03) 50 (81,97) | 5 (1,23) 400 (98,76) | <0,01 | 17,6 (5,87 – 52,73) Ref. |
| DATOS | Caso N= 61 Mediana (Rango) | Control N= 405 Mediana (Rango) | P | |
| Frecuencia cardiaca | 125 (60 – 220) | 110 (60 – 185) | <0,01 | |
| Albúmina | 2,70 (1,76 – 5,0) | 3,30 (1,90 – 5,80) | <0,01 | |
| Leucocitos | 7700 (2300 – 40900) | 5200 (4 – 32000) | <0,01 | |
| Plaquetas | 36000 (5000 – 128000) | 65000 (7000 – 370000) | <0,01 | |
| AST | 229,0 (52,6 – 1488,7) | 128,80 (22,30 – 1221,3) | <0,01 | |

Finalmente, los hallazgos estadísticamente significativos, se analizaron por medio de regresión logística encontrando que la frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos por minuto, los pulsos débiles o ausentes en el examen físico del 5to día de

enfermedad y la albumina menor de 2,8 g/dl tomada al quinto día de enfermedad fueron factores predictores de choque dengue. (Tabla 7)

Tabla 7. Factores predictores de choque dengue en pacientes pediátricos con dengue. 2014, 2015 y 2016.

| <i>FACTORES ASOCIADOS</i> | β | <i>P</i> |
|---|---------|----------|
| <i>Pulsos ausentes o débiles</i> | 2,94 | <0,01 |
| <i>Frecuencia cardíaca >120 latidos por minuto</i> | 1,53 | <0,01 |
| <i>Albúmina <2.8 g/dl</i> | 2,36 | <0,01 |

La probabilidad de presentar choque se obtiene al desarrollar la siguiente ecuación:

$$P = \frac{1}{1 + EXP^{-(B0+(PULSO DEBIL(2,94)+(FC>120 lpm(1,53)+(Albumina<2,8(2,36))}}$$

Se realizó una evaluación del modelo y se encontró que todos los coeficientes son estadísticamente, por lo que se considera que el modelo es adecuado. Este modelo predictivo tiene una sensibilidad del 50%, con una especificidad del 96,12%

Po último se desarrolló una aplicación llamada “Dengue en pediatría”, en la cual se compilan aspectos generales del dengue, transmisión, clasificación, los factores predictores de choque dengue encontrados en este estudio, diagnóstico, tratamiento y prevención del dengue.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El papel de la ciencia en la medicina es muy importante, los grandes adelantos en la tecnología y la investigación tales como las técnicas imagenológicas, bioquímicas y la descripción más detallada y precisa acerca de las características de las enfermedades, han tenido grandes ventajas permitiendo una mejor atención, diagnóstico, manejo y resolución de los padecimientos de la humanidad.

Lo expresado anteriormente, sirve como guía para emprender este estudio, teniendo siempre en mente los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia para el manejo de todos los datos e información recolectados en la revisión de las historias clínicas, a las cuales se tendrá acceso con la autorización previa del comité de ética del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

La información recolectada de las historias clínicas se utilizará exclusivamente con fines investigativos y esta no será utilizada en detrimento de la integridad física, moral ni espiritual de los participantes. Según la Resolución 008430 de 1993, de la Republica De Colombia, del Ministerio De Salud (4 de octubre de 1993) se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Para el desarrollo de esta investigación se hará énfasis en el Título II, de la investigación en seres humanos, capítulo 1: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, artículo 5 sobre el respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar, artículo 6 sobre los criterios que debe tener una investigación para tratar con seres humanos, siguiendo los principios científicos y éticos, respeto por la vida y la dignidad, además el conocimiento que se pretende producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo. Según el artículo 8, se debe resguardar la privacidad de los sujetos, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Para efectos de esta investigación la categoría de riesgo es de tipo A, investigación sin riesgo, según el artículo 11, aquellos que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, como lo son en este trabajo la revisión de historias clínicas.

Seguridad de la información: a cada paciente se identificará por un código asignado por los investigadores, sin exposición de su identificación; la base de datos producto de esta investigación será manejada solo por los investigadores y reposará en el grupo de investigación de medicina tropical y parasitología. Además, los

investigadores se comprometen a firmar el formato de confidencialidad establecido por el comité de ética de la institución.

Beneficios para:

- El participante, como en la mayoría de los estudios es el aporte al progreso científico para ayudar a la sociedad en general, sintiendo satisfacción ya que la información que nos proporcionará su caso, podría contribuir a la mejora del manejo de esta patología.
- Los investigadores: Poder con este trabajo a cumplir con su requisito de trabajo de grado para acceder a su titulación como pediatras.
- La institución: Obtener un protocolo a aplicar en los pacientes que se hospitalizan en él y disminuir mortalidad por dengue.

8.1 ALCANCE

Se espera realizar establecer una escala con el fin de establecer criterios de riesgo de gravedad que permitan predecir evolución a choque por dengue.

8.2 IMPACTO

Incidir en mortalidad por dengue con una herramienta sencilla y útil además fácil de aplicar en cualquier lugar y por cualquier miembro del equipo de salud que atiende este tipo de paciente.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen, se darán los créditos al Hospital Universitario de Neiva y la Universidad Surcolombiana. La aprobación se solicitará al comité de ética en investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

9. DISEÑO ADMINISTRATIVO

9.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Tiempo \ Actividad | 2018 | | | | | | | | | | | 2019 | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|------|-------|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| | Mar | Abril | May | Jun | Jul | Agst | Sept | Oct | Nov | Dic | Ene | Feb | Mar | Abril | May | Jun | Jul | Agst | Sep | Oct | Nov | Dic |
| Anteproyecto | x | x | x | x | x | x | x | | | | | | | | | | | | | | | |
| Revisión bibliográfica | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | | | | | | | | |
| Formulación de marco teórico | | | | | | | | | | | x | x | x | x | x | x | x | x | | | | |
| Diseño de formulario | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | x | | | |
| Revisión de comité de ética | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | |
| Tabulación de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | |
| Análisis de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | |
| Elaboración de informe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| Elaboración de artículo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| Revisión por asesor | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| Revisión por jurados | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| Ajustes (en caso de ser necesario) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| Sustentación de anteproyecto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x |

9.2 PRESUPUESTO

Presupuesto global

| Rubros | Total (pesos) |
|---------------|----------------------|
| Personal | 8450000 |
| Equipos | 4000000 |
| Materiales | 70000 |
| Total | 12520000 |

Gastos de personal

| Investigador/Experto/Auxiliar | Formación académica | Función dentro del proyecto | Dedicación | Recursos |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------|
| Doris Martha Cecilia Salgado | Pediatra | Asesor | 40 horas semestrales | |
| María Camila Suaza Vallejo | Residente de pediatría | Investigador principal | 3500 horas | |
| Jorge Luis Sánchez Vargas | Residente de pediatría | Investigador | 3500 horas | |
| Jorge Ramos | Epidemiólogo | Asesor epidemiológico | 40 horas | \$1.000.000 |

10. DISCUSIÓN

El dengue es una enfermedad sistémica y dinámica que requiere un adecuado diagnóstico y tratamiento con el fin de disminuir las complicaciones, dentro de estas el choque y la muerte. Existen diferentes sistemas de puntuación que intentan predecir la aparición de choque dengue, estos estudios utilizaron variables clínicas y/o pruebas de laboratorio [32].

Nuestro estudio incluyó pacientes con dengue confirmado (NS1, IGM o RT-PCR positivo) a los cuales se les evaluaron la presencia de ciertas características clínicas y paraclínicas con el fin de encontrar factores de riesgo para el desarrollo de choque dengue, tomando como base estudios realizados por S. Pongpan en el 2013 en Tailandia (32), Phung Khanh Lam en el 2015 en Vietnam (31) y estudio publicado por la sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA) en el 2017 que se realizó en Vietnam(33).

Al igual que S. Pongpan encontramos que una edad menor, la presencia de hepatomegalia, la ausencia de leucopenia, un mayor descenso de plaquetas son factores de riesgo. La elevación de AST mas de 2 veces también fue factor de riesgo para la IDSA, en nuestro estudio se encontró que la elevación de AST y ALT con una relación $> 1,8$ fue factor de riesgo para presentar choque. Dentro de los resultados de Phung, al igual que en nuestro estudio, el aumento de la frecuencia cardiaca y ser mujer aumentó el riesgo de choque, hallazgo que se había identificado previamente como un predictor independiente de mortalidad en niños, posiblemente reflejado una mayor permeabilidad vascular intrínseca con una mayor susceptibilidad al síndrome de fuga capilar, sin embargo, se requieren más investigaciones para confirmar y explicar esta observación [34, 35]

Curiosamente a pesar de conocer que la gravedad de la fuga plasmática se ha asociado con un hematocrito más alto y un compromiso hemodinámico más severo en la presentación [31], la hemoconcentración y la presión de pulso estrecha no fueron un factor de riesgo en nuestro estudio a diferencia de lo encontrado por S. Pongpan y Phung. La presencia de vomito que para el estudio de la IDSA fue factor de riesgo, en el nuestro tampoco se encontró asociación. Ni la monocitosis ni la obesidad se asociaron a la presencia de choque dengue en esta población [31, 32]. Otros resultados importantes fueron la presencia de dolor abdominal y pulsos débiles hallazgos no encontrados en los estudios mencionados anteriormente, se halló que para la población surcolombiana la presencia de diarrea es un factor de riesgo importante para el desarrollo de choque dengue, aunque su plausibilidad biológica no está clara, sin embargo el estudio publicado por Caicedo et al, en el 2019 en la revista biomédica, ya comentaban el hallazgo de mayor frecuencia de

diarrea en casos de dengue [36]. Los tiempos de coagulación prolongados entre 1,2 – 1,5 veces el valor del control y la hiponatremia también mostraron asociación y la hipoalbuminemia como ya lo habían descritos anteriormente en un estudio colombiano en el que evaluaron alteraciones bioquímicas como marcador de severidad del dengue también fue un factor de riesgo para choque dengue en nuestro estudio [37].

Posterior a la obtención de los resultados previamente descritos se realizó regresión logística con el fin de establecer la significancia de cada factor de riesgo que puedan predecir la presentación de choque dengue, destacando la presencia de frecuencia cardiaca mayor de 110 latidos por minuto, pulsos débiles o ausentes en el examen físico del quinto día de enfermedad y la albumina menor de 2,8 g/dl, al evaluar el modelo predictivo encontramos una sensibilidad del 50%, con una especificidad del 96,12%, lo que indica que si el paciente no cumple con estos factores tiene alta probabilidad de no presentar choque dengue.

Como se comenta en la publicación de Caicedo et al, aun en el mundo no existe un algoritmo diagnostico con un el rendimiento diagnostico ideal, lo que nos invita a continuar trabajando en la innovación y el desarrollo de pruebas diagnósticas que estén disponibles en la mayoría de los puntos de atención [38], convirtiéndose este estudio en una herramienta útil para el uso cotidiano de los médicos en su práctica dado el valor que tiene los hallazgos clínicos (signos vitales, examen físico) como factores de riesgo de choque dengue en la población pediátrica, rescatando la importancia del examen físico y el valor del seguimiento estricto de los signos vitales, lo cual ayuda a un diagnóstico temprano, permite guiar el manejo, realizar un monitoreo más cercano al paciente con alto riesgo, dar un tratamiento oportuno y de forma anticipada y con esto a la disminución de la morbimortalidad por dengue. [26]

Además de los resultados de la regresión logística, los datos ya comentados que tuvieron significancia estadística deben tenerse en cuenta en estudios posteriores evaluando su significancia estadística para incluirse en una posible escala de aplicación para pacientes que consultan con diagnóstico de dengue.

Otra fortaleza del presente estudio fue evaluar una población pediátrica diversa atendida en un hospital de 3er nivel de una de las regiones con mayor incidencia de dengue a nivel nacional.

Entre las limitaciones deben mencionarse las posibles fallas en la calidad de los datos registrados dado que provienen de las historias clínicas y todas las

dificultades que presenta un estudio retrospectivo, teniendo la necesidad de excluir gran cantidad de pacientes por no contar con los datos suficientes. Sin embargo, el número de pacientes incluidos fue importante.

Esperamos que los resultados obtenidos en este trabajo sirvan de insumo y se realice de forma prospectiva, la validación de los predictores encontrados en la búsqueda de un modelo que sea fácilmente utilizable y permita mejorar la atención de pacientes y modificar por que no mortalidad.

11. CONCLUSIONES

Los pacientes que presentan choque dengue con factor de riesgo estadísticamente significativo son de menor edad, mujeres, cursan con diarrea y dolor abdominal.

Los marcadores relevantes al examen físico estadísticamente significativo para que presenten choque fueron hepatomegalia, pulsos débiles o ausentes y taquicardia.

Los pacientes que presentan recuento leucocitario normal tienen mayor riesgo de presentar choque dengue al igual que los pacientes con mayor descenso de plaquetas, elevación de transaminasas con AST >200 e hipoalbuminemia.

La cuidadosa exploración durante el examen físico, destacando los orientadores del estado hemodinámico y el seguimiento sistemático hacen la diferencia en el desenlace de la enfermedad

El uso de estrategias a la vanguardia tecnológica facilita al personal asistencial llevar una práctica clínica más segura y actualizada, mejorando la atención de los pacientes y disminuyendo la morbimortalidad, creándose la aplicación “Dengue en pediatría” como una herramienta útil.

12. RECOMENDACIONES

Tener en cuenta que el examen físico en la población pediátrica es la herramienta más útil y práctica para un adecuado enfoque del paciente, recordar que existe variación en los signos vitales de acuerdo a la edad del paciente los cuales deben ser utilizados de forma apropiada.

El monitoreo continuo del paciente con dengue (signos vitales: tensión arterial, presión de pulso, frecuencia cardíaca, temperatura, frecuencia respiratoria saturación de oxígeno, gasto urinario, examen físico completo evaluando signos de hipoperfusión y fuga vascular) permite la realización de un manejo oportuno y apropiado, disminuyendo la probabilidad de complicaciones.

Utilizar la aplicación “Dengue en Pediatría” que permite al clínico tener un acceso fácil, rápido y desde cualquier lugar a la información, permitiendo que la clasificación se realice de forma adecuada, obtener una escala de predicción de choque y tener a la mano pautas actualizadas sobre el tratamiento y herramientas útiles para la prevención de nuevos casos de dengue.

Tener en cuenta las recomendaciones que se anexan en la aplicación, dada su significancia estadística, aunque no contaron con coeficiente de predicción, pero de utilidad como llamado de vigilancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. OMS, Estrategia global para la prevención y control del dengue 2012-2020. 2012.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. La distribución global y la carga del dengue. *Naturaleza*. 2013; 496 (7446): 504–7. Epub 2013/04/09. pmid: 23563266; PubMed Central PMCID: PMC3651993
3. Organización Panamericana de la Salud OPS. Dengue: Alertas y actualizaciones epidemiológicas. Fecha de visita 8 de octubre de 2019. En: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdrmore&cid=2158&item=dengue&type=alerts&Itemid=40734&lang=es
4. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana. Semana epidemiológica 39
5. Protocolo de vigilancia y control de dengue. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. Instituto nacional de salud de Colombia. int- pro-r02.003.0000-004
6. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015;385(9966):453–65. pmid:25230594.
7. Potts JA, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Supradish PO, Li W, Nisalak A, et al. Classification of dengue illness based on readily available laboratory data. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(4):781–8. pmid:20889865; PubMed Central PMCID: PMC2946742.
8. Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: application of logistic regression analysis. *J Clin Virol*. 2006;35(2):147–53. pmid:16055371.
9. Nguyen MT, Ho TN, Nguyen VV, Nguyen TH, Ha MT, Ta VT, et al. An evidence-based algorithm for early prognosis of severe dengue in the outpatient setting. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):656–63. pmid:28034883.
10. Park S, Srikiatkachorn A, Kalayanarooj S, Macareo L, Green S, Friedman JF, et al. (2018) Use of structural equation models to predict dengue illness phenotype. *PLoS Negl Trop Dis* 12(10): e0006799. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006799>

11. Phung Khanh Lam , Dong Thi Hoai Tam, Nguyen Minh Dung, Nguyen Thi Hanh Tien. A Prognostic Model for Development of Profound Shock among Children Presenting with Dengue Shock Syndrome. Plos one <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126134>
12. Inmunopatogenia del dengue hemorrágico-síndrome de choque por dengue. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2007 Sep [cited 2016 Sep 15] Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892007000800009&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892007000800009>.
13. S Pongpan, A Wisitwong, C Tawichasri, J Patumanond. Development of Dengue Infection Severity Score, Pediatrics 2013, Article ID 845876, disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/845876>
14. S Pongpan, J Patumanond, A Wisitwong, C Tawichasri, S Namwongprom. Validation of dengue infection severity score. Risk Management and Healthcare Policy 2014;7 45–49
15. Nguyen Minh Tuan et al. An Evidence-Based Algorithm for Early Prognosis of Severe Dengue in the Outpatient Setting Clinical Infectious Diseases 2017;64(5):656–63
16. Organización Mundial de la Salud OMS. Dengue y dengue grave. Septiembre 2018. Visitar en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
17. Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. INS. GUÍA PARA LA ATENCIÓN CLÍNICA INTEGRAL DEL PACIENTE CON DENGUE. 2010
18. Instituto Nacional de Salud, SIVIGILA. Colombia. Boletín de notificación número 52. 2018
19. Organización Panamericana de la Salud OPS. DENGUE GUÍAS PARA LA ATENCIÓN DE ENFERMOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS Segunda edición. 2016

20. Salgado, Doris. *Pediatría Tropical*. Capítulo 13: Dengue. ISBN: 978-958-48-2401-1. 2017
21. Boletín epidemiológico número 23 de 2019
22. Simmons, Cameron. Et al. Dengue. *N Engl J Med* 2012; 366: 1423-1432 DOI: 10.1056 / NEJMr1110265
23. Lam PK1, Tam DT2, Dung NM3, Tien NT1, Kieu NT1, Simmons C4, Farrar J4, Wills B4, Wolbers M . A Prognostic Model for Development of Profound Shock among Children Presenting with Dengue Shock Syndrome. *PLoS One*. 2015 May 6;10
24. Ranjit S, Kisson N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Crit Care Med* 2011; Vol 12(1): 1-10
25. Simmons C.P et all. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine*. 2015 Dec 10;33(50):7061-8.
26. Ranjit, S., Ramanathan, G., Ramakrishnan, B., & Kisson, N. (2018). Targeted Interventions in Critically Ill Children with Severe Dengue. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 22(3), 154–161. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_413_17
27. Kalayanarooj,S. Clinical Manifestation and Management of dengue/DHF/DSS. *Trop Med Health*. 2011:83-87 Handbook for Clinical Management of dengue. Geneva: WHO 2010 Sophie Yacoub, Heiman Wertheim, Cameron p. Simmons, Gavin Screaton and Bridget Wills. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. *Nat. rev. Cardiol*. 11, 335–345 (2014).
28. Huy NT, Thao NT, Ha TT, Lan NT, Nga PT, Thuy TT, et al. Development of clinical decision rules to predict recurrent shock in dengue. *Crit Care*. 2013; 17: R280. doi: 10.1186/cc13135 PMID: 24295509
29. Guías para la atención de enfermos en la región de las américas, Organización Panamericana de la Salud 2015.
30. Phung Khanh Lam , Dong Thi Hoai Tam, Nguyen Minh Dung, Nguyen Thi Hanh Tien. A Prognostic Model for Development of Profound Shock among Children

Presenting with Dengue Shock Syndrome. Plos one
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126134>

31. S Pongpan, A Wisitwong, C Tawichasri, J Patumanond. Development of Dengue Infection Severity Score, *Pediatrics* 2013, Article ID 845876, disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/845876>

32. Nguyen Minh Tuan et al. An Evidence-Based Algorithm for Early Prognosis of Severe Dengue in the Outpatient Setting *Clinical Infectious Diseases* 2017;64(5):656–63

33. Anders KL, Nguyet NM, Chau NVV, Hung NT, Thuy TT, Lien LB, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84: 127–134. pmid:21212214

34. Gamble J, Bethell D, Day NP, Loc PP, Phu NH, Gartside IB, et al. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock? *Clin Sci.* 2000; 98: 211–216. pmid:10657278

35. Caicedo, Diana María, et al. Desarrollo de algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en Colombia. *Biomédica*, 2019, vol. 39, no 1, p. 170-185.

36. Villar-Centeno, L. Á., Lozano-Parra, A., Salgado-García, D., & Herrán, Ó. F. (2013). Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. *Biomédica*, 33(1), 63-69.

37. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. Fecha de consulta: 25 de abril de 2017. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf?sequence=1