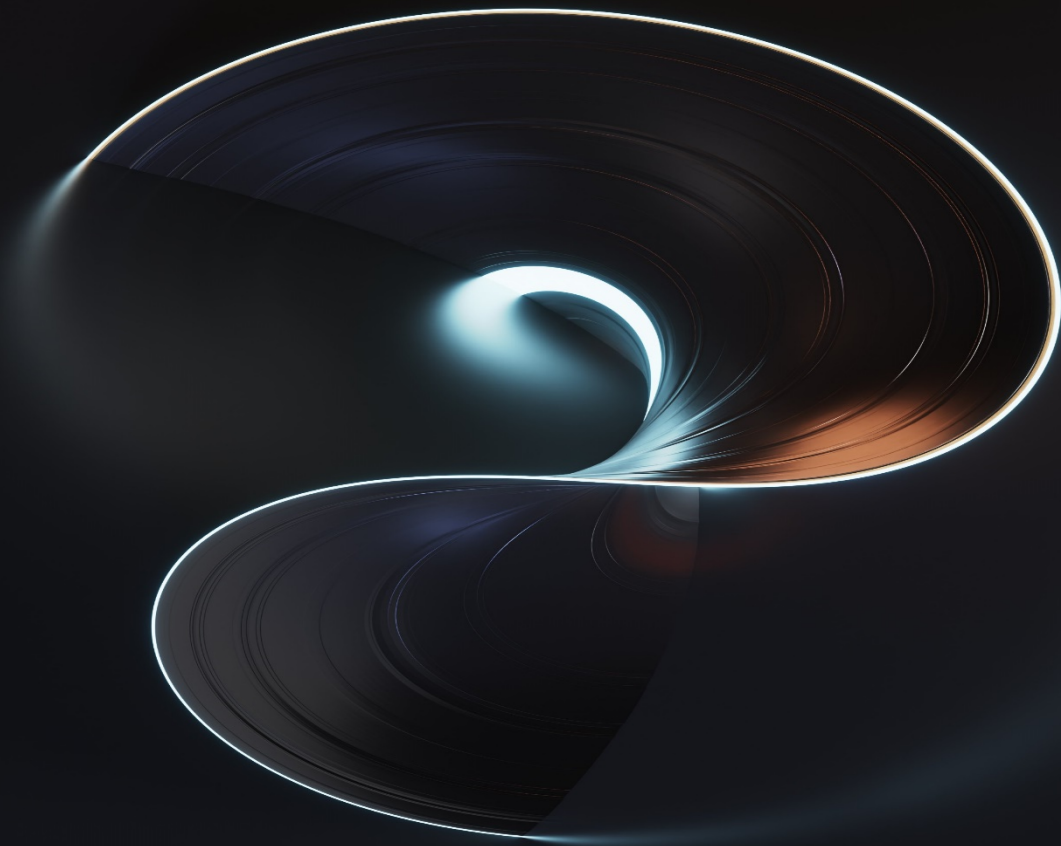


**María Teresa Gutiérrez-Arcos
Carlos Alberto Velasco-Benítez
Carlos Julián Contreras-Merchán**



**Hallazgos ecográficos de niños con
dengue del Hospital Universitario del
Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia**



**Editorial
Instituto Antioqueño de Investigación**

María Teresa Gutiérrez-Arcos
Carlos Alberto Velasco-Benítez
Carlos Julián Contreras-Merchán

Hallazgos ecográficos de niños con dengue del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia

Edición 1

ISBN: 978-628-95135-8-5



© 2023 Editorial
Instituto Antioqueño de Investigación
Medellín, Antioquia

Catalogación en la publicación – Biblioteca Nacional de Colombia

Gutiérrez Arcos, María Teresa, autor

Hallazgos ecográficos de niños con dengue del Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" de Cali, Colombia / María Teresa Gutiérrez-Arcos, Carlos Alberto Velasco-Benítez, Carlos Julián Contreras-Merchán -- Primera edición -- Medellín: Editorial Instituto Antioqueño de Investigación, 2023.

1 recurso en línea: archivo de texto: PDF. -- (Ingeniería y ciencia)

Incluye datos curriculares del autor -- Incluye referencias bibliográficas.

ISBN 978-628-95135-8-5

1. Niños - Enfermedades - Cali 2. Dengue - Prevención y control - Cali 3. Dengue - Diagnóstico - Cali 4. Dengue - Tratamiento - Cali I. Velasco Benítez, Carlos Alberto, autor II. Contreras Merchán, Carlos Julián, autor

CDD: 614.588520986152 ed. 23

CO-BoBN- a1112481

Investigación Científica

ISBN: 978-628-95135-8-5

DOI:

Hecho el Depósito Legal Digital

Hallazgos ecográficos de niños con dengue del Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" de Cali, Colombia

Serie: Ingeniería y Ciencia

Editorial Instituto Antioqueño de Investigación

Publicación electrónica gratuita

Edición 1: abril 2023

Copyright © 2023 Instituto Antioqueño de Investigación IAI™. Salvo que se indique lo contrario, el contenido de esta publicación está autorizado bajo Creative Commons Licence CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)

Editorial Instituto Antioqueño de Investigación es Marca Registrada del *Instituto Antioqueño de Investigación*. El resto de marcas mencionadas en el texto pertenecen a sus respectivos propietarios.

La información, hallazgos, puntos de vista y opiniones contenidos en esta publicación son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente los puntos de vista del Instituto Antioqueño de Investigación IAI; no se garantiza la exactitud de la información proporcionada en este texto.

Ni el autor, ni la Editorial, ni el IAI serán responsables de los daños causados, o presuntamente causados, directa o indirectamente por el contenido en este libro.

Maquetación: Instituto Antioqueño de Investigación IAI

Diseño, edición y publicación: Editorial Instituto Antioqueño de Investigación

<http://fundacioniai.org/index2.html>

editorial@fundacioniai.org

Instituto Antioqueño de Investigación IAI

Medellín, Antioquia

<http://fundacioniai.org>

contacto@fundacioniai.org



Editorial

Instituto Antioqueño de Investigación

ACERCA DE LOS AUTORES

María Teresa Gutiérrez-Arcos, MD

Estudiante de postgrado
Co-investigadora Grupo de Investigación Gastrohnutp
Departamento de Pediatría
Universidad del Valle
Cali, Colombia

Carlos Alberto Velasco-Benítez, MD, MS.c., Ph.D.

Profesor Titular Distinguido
Director Grupo de Investigación Gastrohnutp
Departamento de Pediatría
Universidad del Valle
Gastroenterólogo y nutriólogo
Especialista en docencia universitaria
Magister en epidemiología
Doctor en medicina clínica y salud pública
Cali, Colombia

Carlos Julián Contreras-Merchán, MD

Profesor Auxiliar
Departamento de Pediatría
Universidad del Valle
Profesor
Pontificia Universidad Javeriana
Cali, Colombia

CONTENIDO

PREFACIO	v
JUSTIFICACIÓN	vii
INTRODUCCIÓN	viii
I. MARCO CONCEPTUAL	1
A. DENGUE EN NIÑOS	1
1. GENERALIDADES	1
2. DEFINICIONES	1
2.1 Definiciones de casos de la OMS de 1997	1
2.1.1 Caso probable dengue	1
2.1.2 Caso de dengue confirmado definido por hallazgos de laboratorio	1
2.1.3 Fiebre hemorrágica del dengue	1
2.1.4 Síndrome de choque por dengue	2
2.2 Definiciones de casos de la OMS de 2009	2
2.2.1 Dengue probable sin signos de alarma	2
2.2.2 Dengue probable con signos de alarma	2
2.2.3 Dengue grave	2
3. EPIDEMIOLOGÍA	3
3.1 Factores de riesgo	3
4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	4
4.1 Eventos tempranos	4
4.2 Diseminación	4
4.3 Respuesta inmune y aclaramiento viral	5
5. FISIOPATOLOGÍA	5
5.1 Aumento en la permeabilidad vascular	5
5.2 Trombocitopenia	6
5.3 Coagulopatía	6
5.4 Activación del complemento	6
5.5 Compromiso hepático	6
6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	7
7. DIAGNÓSTICO	8
7.1 Pruebas específicas	8
7.2 Pruebas de laboratorio complementarias	9
7.3 Imágenes diagnósticas: Ecografía	9
8. TRATAMIENTO	11
II. ESTADO DEL ARTE	13
1. CARACTERÍSTICAS DE NIÑOS DE LA INDIA EN EL BROTE POR DENGUE DEL 2012	13
2. EL COMPROMISO HEPÁTICO DEL DENGUE EN NIÑOS COLOMBIANOS	14
3. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA PREDICTIVA DE GRAVEDAD EN LA INFECCIÓN POR DENGUE	14
4. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA DE DETECCIÓN PARA EL DENGUE	14
5. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA DEL DENGUE	15
6. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE FUGA CAPILAR EN DENGUE	16
7. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA PREDICTORA PARA DENGUE GRAVE	16
8. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA PARA DETECTAR ENGROSAMIENTO DE LA VESÍCULA BILIAR EN DENGUE	17
III. MÉTODO	18
1. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS	18
1.1 Objetivo general	18

1.2	Objetivos específicos	18
1.3	Tipo de estudio	18
1.4	Población	18
1.4.1	Población marco o referencia	18
1.4.2	Población de estudio	18
1.4.3	Población sujeto de estudio	18
1.5	Criterios de inclusión	18
1.6	Criterios de exclusión	19
1.7	Muestra y muestreo	19
1.7.1	Cálculo de la muestra	19
1.7.2	Técnica de muestreo	19
1.7.3	Muestra	19
1.8	Operacionalización de variables	19
1.8.1	Variables sociodemográficas	20
1.8.2	Variables clínicas	20
1.8.3	Variables paraclínicas	22
1.8.4	Variables de imagenología	23
1.8.5	Variables terapéuticas	23
1.9	Obtención de la información	24
1.9.1	Fuentes	24
1.9.2	Calidad de la información	24
1.10	Control de los principales sesgos	24
1.11	Análisis estadístico	25
1.12	Consideraciones éticas	25
1.13	Cronograma de actividades	25
1.14	Impactos	26
1.14.1	Pertinencia	26
1.14.2	Impactos esperados	26
IV.	RESULTADOS	27
1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS NIÑOS CON DENGUE	27
1.1	Variables sociodemográficas	27
1.2	Variables clínicas	28
1.3	Variables paraclínicas	31
1.4	Variables imagenológicas	33
1.5	Variables terapéuticas	33
2.	PREVALENCIA DE FUGA CAPILAR POR ECOGRAFÍA EN LOS NIÑOS CON DENGUE	33
3.	FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR FUGA CAPILAR SEGÚN ECOGRAFÍA EN LOS NIÑOS CON DENGUE	34
3.1	Variables sociodemográficas	34
3.2	Variables clínicas	36
3.3	Variables paraclínicas	37
3.4	Variables imagenológicas	40
3.5	Variables terapéuticas	40
4.	FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR FUGA CAPILAR ESPECÍFICA SEGÚN ECOGRAFÍA EN LOS NIÑOS CON DENGUE	41
4.1	Vesícula engrosada	41
4.2	Líquido libre	42
4.3	Derrame pleural	43
4.4	Hepatomegalia	44
4.5	Derrame pericárdico	45
4.6	Esplenomegalia	45
4.7	Mortalidad en los niños con dengue	45

V.	DISCUSIÓN	47
1.	PREVALENCIA DE FUGA CAPILAR EN LOS NIÑOS CON DENGUE	47
2.	FACTORES DE RIESGO PARA FUGA CAPILAR EN LOS NIÑOS CON DENGUE	48
2.1	Edad	48
2.2	Sexo	49
2.3	Tipo de infección	49
2.4	Gravedad de la infección	49
2.5	Síntomas	50
2.6	Estancia hospitalaria	50
2.7	Elevación de aminotransferasas	50
2.8	Hipoalbuminemia	51
2.9	Trombocitopenia	52
2.10	Hemoconcentración	52
2.11	Derrame pleural por radiografía de tórax	53
2.12	Necesidad de administración de albúmina endovenosa	53
2.13	Necesidad de administración de hemoderivados	54
2.14	Mortalidad	54
VI.	FORTALEZAS Y LIMITACIONES	55
1.	FORTALEZAS	55
2.	LIMITACIONES	55
VII.	CONCLUSIONES	56
	REFERENCIAS	58

Este libro es resultado del proyecto de investigación *Hallazgos ecográficos de niños con dengue del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia*, realizado por el Grupo de Investigación en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica Gastrohnp, Categoría C, de la Universidad del Valle y el Hospital Universitario del Valle. Se analizan los principales hallazgos ecográficos de niños con diagnóstico de dengue hospitalizados en un hospital universitario de tercer nivel de atención.

El objetivo fue *Identificar la prevalencia de fuga capilar por medio de ecografía y sus posibles asociaciones con variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas en los pacientes pediátricos con dengue del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia, en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2019 y el 30 de junio de 2020.*

Se desprendieron objetivos específicos como: *Establecer la prevalencia de los principales hallazgos ecográficos indicativos de fuga capilar como derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia y engrosamiento vesicular, Describir las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas, e Identificar posibles asociaciones entre fuga capilar por ecografía como derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia y engrosamiento vesicular y variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas*, que llamaron la atención de los investigadores y que ampliaron los resultados y análisis.

La estudiante de postgrado en pediatría Dra. María Teresa Gutiérrez-Arcos, el profesor auxiliar Dr. Carlos Julián Contreras-Merchán y el profesor titular distinguido Dr. Carlos Alberto Velasco-Benítez, de la Universidad del Valle y del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia, realizaron búsquedas en las bases de datos hospitalarias de los niños con diagnóstico de dengue, a quienes se les había realizado ecografía durante su período de hospitalización, y obtuvieron una muestra de tamaño suficiente para el análisis estadístico y la posterior discusión sustentada en la literatura mundial, lo que ameritó un detenido y amplio estudio de estos niños con dengue.

El tema del dengue en niños ha sido abordado por el Grupo de Investigación Gastrohnp de la Universidad del Valle desde 2013, investigado inicialmente mediante un par de estudios descriptivos observacionales, uno de prevalencia y otro de casos y controles. Dado que el antecedente de haber presentado dengue era un factor de riesgo para presentar algún Trastorno del Eje Cerebro Intestino TECl, esto se convirtió en una de las principales líneas de investigación del grupo.

En 2014 se crea la base de datos desde el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García”, para analizar el comportamiento de las pruebas de funcionamiento hepático en niños con dengue durante la epidemia del 2014. Estos resultados originaron el proyecto de grado *Pruebas de funcionamiento hepático, principalmente aminotransferasas, en niños con dengue que consultan al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia* de la estudiante de postgrado en pediatría Dra. Andrea Cadena Martínez. El cual involucra a los niños que fueron hospitalizados en la epidemia del dengue entre 2019 y 2020. Los

resultados que se encuentran en proceso de publicación, pero le permiten a la Dra. María Teresa Gutiérrez-Arcos, y al grupo de investigación, actualizarse y profundizar específicamente sobre los hallazgos ecográficos en este grupo de niños.

JUSTIFICACIÓN

La ecografía es una herramienta de diagnóstico no invasivo de utilidad en el enfoque diagnóstico y terapéutico de los niños con infección por el virus del dengue, porque facilita la detección temprana de los signos de fuga plasmática y permite clasificar la gravedad de la infección de forma precoz, a la vez que establecer el riesgo de progresión a infección severa.

Aunque se han realizado estudios para evaluar el patrón ecográfico de fuga capilar en dengue, la mayoría evalúan la población mayor de 18 años y pocos caracterizan el síndrome de fuga capilar en la población pediátrica; igualmente, son escasos los estudios que establecen los factores de riesgo para la presencia de fuga capilar en dengue pediátrico. Además, la mayoría de estudios provienen de otros países, lo que evidencia el poco conocimiento sobre el comportamiento clínico de los niños con dengue en Colombia.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral causada por virus del complejo DENV, compuesto por cuatro serotipos diferentes denominados DENV 1 a DENV 4. Todos los serotipos del virus del dengue causan enfermedad viral aguda y son transmitidos por picaduras de *Aedes aegypti*, un mosquito antropofílico que se encuentra en casi todos los países tropicales [1]. Tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad, especialmente en los extremos de la vida [2].

El dengue es una de las enfermedades tropicales más importantes del mundo y su incidencia ha aumentado más de 30 veces en las últimas décadas, junto con la expansión geográfica de los vectores y por ende del virus. Las epidemias de dengue imponen altos costos a los servicios de salud, a las familias y a los sistemas económicos de los países afectados [3]. Aproximadamente el 95% de los casos de dengue ocurre en niños de 15 años o menos [4], siendo los niños con menos de un año y los niños entre los cuatro y nueve años los que presentan mayor riesgo para enfermedad severa [5].

La incidencia anual de dengue se estima alrededor de 400 millones de personas en el mundo [3], siendo el continente asiático el más afectado con 75% de las infecciones por el virus, seguido por América Latina y África [3]. En las áreas endémicas de Asia y Latinoamérica, incluyendo a Colombia, el 10% de los episodios febriles en menores de 16 años corresponden a infección aguda por dengue [6]. La proporción de episodios febriles en niños con dengue que requieren hospitalización es del 19% en Asia y 11% en América Latina [6].

La fisiopatología del dengue es compleja, tiene afectación sistémica, un amplio espectro de presentación clínica y, a menudo, una evolución clínica y resultados impredecibles. Puede presentarse como una enfermedad asintomática o una enfermedad con un cuadro clínico florido. El tipo de presentación clínica del dengue depende de múltiples factores, como estado inmunológico, cepa del virus, estado genético y edad [7].

El síndrome de fuga capilar es una de las características más importantes en la fisiopatología del dengue. La proteína NS1 se une a las células endoteliales, produce su activación a través de la señalización del receptor tipo toll 4, lo que resulta en la producción de citocinas inflamatorias e induce el aumento de la permeabilidad endotelial y la alteración del glucocálix [8]. Los mediadores más importantes incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, el interferón (IFN)-gamma, la interleucina IL-2, la IL-8, el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF y el complemento. Los mecanismos que subyacen a la permeabilidad vascular máxima durante la disminución de la fiebre en el dengue aún no están claros [9].

El espectro clínico del aumento en la permeabilidad vascular es muy amplio y puede tener una afectación multisistémica que clínicamente se manifiesta como derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia y engrosamiento de la vesícula biliar, entre otros; signos difíciles de detectar en las etapas tempranas de la enfermedad a través del examen físico rutinario [9].

Con base en estos antecedentes el libro se estructura en siete capítulos: 1) marco conceptual, sobre el dengue en niños (generalidades, definición, epidemiología, etiopatogenia, fisiopatología, hallazgos clínicos, diagnóstico y tratamiento); 2) estado del arte, relacionado con el dengue en

niños y sus complicaciones, y la ecografía como una herramienta diagnóstica, terapéutica y pronóstica de fuga capilar en niños con dengue; 3) método, utilizado en la investigación y relacionando los objetivos, características del estudio, variables analizadas, análisis estadístico aplicado, consideraciones éticas, cronograma llevado a cabo e impactos; 4) resultados, relacionados con la interpretación de medidas de tendencia central mediante un análisis univariado y bivariado por medio de figuras y tablas; 5) discusión, pormenorizada de los principales resultados del estudio, confrontándolos con lo reportado en la literatura local, nacional y mundial; 6) fortalezas y debilidades de la investigación; y 7) conclusiones del trabajo.

I. MARCO CONCEPTUAL

A. DENGUE EN NIÑOS

1. GENERALIDADES

El dengue es un virus RNA monocatenario con 11 kilobases, que codifica para 3 proteínas estructurales: de envoltura, de membrana y de cápside, y 7 proteínas no estructurales [10]. Es un virus perteneciente a la familia Flaviviridae y género Flavivirus, tiene 4 serotipos genéticamente distintos, pero estrechamente relacionados DENV 1-4, siendo los serotipos DENV-2 y DENV-3 los asociados a mayor severidad [11].

El dengue es una enfermedad febril aguda causada por la infección del virus del dengue, considerado un arbovirus que se transmite principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*, aunque también puede ser transmitido por otras especies de *A. albopictus*, *A. scutellaris* y *A. polynesiensis*. La infección puede ser asintomática o presentarse con síntomas que van desde fiebre leve hasta choque y muerte [12].

2. DEFINICIONES

Existe controversia sobre el uso de las definiciones de casos de la Organización Mundial de la Salud OMS de 1997 y 2009; las definiciones de 1997 son a menudo preferidas para la investigación de la patogénesis, y las definiciones de 2009 para la vigilancia de enfermedades y la notificación en áreas endémicas [13].

2.1 Definiciones de casos de la OMS de 1997 [14]

2.1.1 Caso probable dengue

- Enfermedad febril aguda con ≥ 2 de lo siguiente: cefalea, dolor retro-orbitario, mialgias, artralgias, *rash*, manifestaciones hemorrágicas o leucopenia.
- Serología positiva u ocurrencia en el mismo tiempo y lugar que otros casos confirmados.

2.1.2 Caso de dengue confirmado definido por hallazgos de laboratorio

- Aislamiento de virus.
- Cambio ≥ 4 veces en títulos de anticuerpos de inmunoglobulina G IgG o inmunoglobulina M IgM recíprocos en muestras pareadas.
- Identificación del antígeno viral.
- Detección de secuencias genómicas por reacción en cadena de la polimerasa PCR.

2.1.3 Fiebre hemorrágica del dengue

Definida como la presencia de:

- Fiebre o antecedentes de fiebre de 2 a 7 días de duración.

- Evidencia de manifestaciones hemorrágicas por ≥ 1 de lo siguiente: prueba del torniquete positiva, petequias, púrpura o equimosis, sangrado de la mucosa, tracto gastrointestinal (hematemesis o melenas), sitios de inyección u otros lugares.
- Trombocitopenia (≤ 100000 células/mm³).
- Evidencia de fuga de plasma por al menos 1 de lo siguiente: $\geq 20\%$ de aumento en el hematocrito por encima del promedio para la edad, el sexo y la población, caída $\geq 20\%$ del hematocrito después del tratamiento de reemplazo de volumen y signos de fuga de plasma, como derrame pleural, ascitis e hipoproteïnemia.

2.1.4 Síndrome de choque por dengue

Definido como 4 criterios para la fiebre hemorrágica del dengue más la evidencia de insuficiencia circulatoria que se manifiesta como 1 de lo siguiente:

- Pulso débil y rápido con presión de pulso estrecha (< 20 mm Hg).
- Hipotensión para la edad más alteración del estado de conciencia y piel fría y húmeda.

2.2 Definiciones de casos de la OMS de 2009 [15]

2.2.1 Dengue probable sin signos de alarma

- Vivir o viajar a un área endémica.
- Fiebre.
- ≥ 2 de lo siguiente: náuseas o emesis, *rash*, artralgias, prueba de torniquete positiva o leucopenia.

2.2.2 Dengue probable con signos de alarma

Igual que el anterior, pero también tiene cualquiera de lo siguiente:

- Dolor o sensibilidad abdominal.
- Emesis persistente.
- Acumulación de líquido en el examen físico.
- Sangrado de mucosas.
- Letargo o inquietud.
- Hepatomegalia (palpación de > 2 cm por debajo del borde costal).
- Aumento del hematocrito con disminución rápida del recuento de plaquetas.

2.2.3 Dengue grave

- Fuga grave de plasma que conduce a choque o acumulación de líquido con dificultad respiratoria.
- Sangrado severo.
- Deterioro severo de órganos:
- Alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa ≥ 1000 UI/L.

- Alteración de la conciencia.
- Afectación de otros órganos como el corazón y los riñones.

3. EPIDEMIOLOGÍA

En muchas regiones el dengue es endémico: Sudeste asiático, Pacífico Occidental, Américas, Mediterráneo oriental y África. La propagación del dengue se atribuye a la expansión de la distribución geográfica de los cuatro virus del dengue y de los mosquitos vectores, especialmente *Aedes aegypti* [3]. El 40% de la población mundial vive en zonas endémicas para dengue, y en Colombia casi el 90% del territorio se considera como tal.

Anualmente, se registran más de 50 millones de infecciones, pero se cree que la verdadera incidencia es mayor debido al sub-registro y a la falta de diagnóstico formal [4]. Se estima que el dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos que se propaga más rápidamente; su incidencia ha aumentado 30 veces en los últimos 50 años, con una ocurrencia mundial estimada de 390 millones de infecciones y 96 millones de infecciones sintomáticas anuales [16].

En 2020 se notificaron 2.247.186 casos de dengue en las Américas, de los cuales 78.298 se presentaron en Colombia. El 47,5% de los casos presentó dengue sin signos de alarma, el 51,4% dengue con signos de alarma y el 1,1% dengue grave, siendo el 12,5% de la población afectada menor de 5 años [5].

El dengue es la arbovirosis más común en el mundo y, por tanto, representa una alta carga de morbilidad y mortalidad [17]. La enfermedad puede ser más grave en los niños, requiriendo hospitalización en el 27%-56% de los casos en algunos informes. En las Américas y en la región del Sudeste Asiático, entre 2016 y 2018 la tasa de mortalidad fue de 0,042%-0,061% y las tasas de mortalidad alcanzan aproximadamente el 1%, sin embargo, las tasas varían según el brote y la localidad [15].

En Colombia se describe la presencia del virus desde 1971, y en el periodo epidemiológico VIII, 2022, se reportaron 401.14 casos, con 47,4% sin signos de alarma, 50,7% con signos de alarma y 1,9% de dengue grave. La incidencia nacional de dengue es de 112,9 casos por cada 100.000 habitantes en riesgo, y en los departamentos de Casanare, Amazonas, Meta, Sucre, Guainía, Arauca, Guaviare, La Guajira y Bolívar se estiman tasas de incidencia superiores a 200 casos por 100.000 habitantes [18].

3.1 Factores de riesgo

De acuerdo con [3] los factores de riesgo asociados a mayor severidad son:

- *Menor edad.* La infección en lactantes después de la disminución de los anticuerpos maternos puede aumentar el riesgo de enfermedad grave.
- *Sexo femenino.*
- Infección por dengue serotipos DENV-2 y DENV-3 [20].
- *Factores genéticos del huésped.* Ciertos polimorfismos HLA pueden estar asociados con la protección o la susceptibilidad a la infección. Por ejemplo: Secuencia polipeptídica MHC clase I B MICB puede ser importante para la activación temprana de células NK o T en la infección y Fosfolipasa C, épsilon 1 PLCE1 puede desempeñar un papel en el mantenimiento del endotelio vascular [19].

- *Infección secundaria de dengue por diferentes serotipos.* Los anticuerpos preexistentes pueden fallar en neutralizar el segundo serotipo infectante. Por otro lado, los anticuerpos de reacción cruzada o las concentraciones de anticuerpos sub-neutralizantes facilitan la captación viral en las células portadoras del receptor gamma Fc, como los monocitos, las células dendríticas y los macrófagos. Esto conduce a una replicación viral aumentada con una viremia de 10 a 100 veces mayor que en el dengue primario, que se denomina mejora dependiente de anticuerpos.

Adicionalmente, la inmunidad innata en la infección secundaria se caracteriza por una mayor magnitud de la respuesta de las células T, lo cual puede conducir a una respuesta proinflamatoria excesiva, mediada por interferón (IFN)-gamma, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-A. Las concentraciones elevadas de citocinas pueden provocar una fuga de plasma junto con daño tisular [21]. También puede ocurrir en niños menores de un año al momento en que los anticuerpos maternos están por debajo de los niveles protectores y el niño experimenta una infección primaria de tipo salvaje.

- *Vacunación de personas seronegativas no vacunadas con vacuna viva atenuada CYD-TDV.* La vacuna hipotéticamente inicia una respuesta inmunitaria que actúa como infección primaria, que luego predispone a los receptores a un mayor riesgo de enfermedad grave cuando experimentan la primera infección natural por dengue, lo que correspondería a una infección secundaria.

4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El virus dengue mantiene un ciclo endémico-epidémico que involucra a humanos y mosquitos en centros urbanos tropicales. El mosquito hembra se infecta cuando ingiere sangre durante la fase febril aguda y virémica de la enfermedad. Durante el período de incubación extrínseca, el virus primero infecta las células del intestino medio y luego se disemina para replicarse en numerosos tejidos, infectando en última instancia las glándulas salivales, generalmente 8-10 días después, un proceso que está influenciado por la temperatura ambiente, la cepa viral y la competencia del mosquito.

Una vez que las glándulas salivales están infectadas, el mosquito es infeccioso. El período de incubación intrínseca en los seres humanos oscila entre 3 y 14 días, con un promedio de 4-7 días [2]. El curso de la infección por el virus dengue se caracteriza por eventos tempranos, la diseminación y la respuesta inmune, y posterior aclaramiento viral [6].

4.1 Eventos tempranos

El virus dengue se introduce en la piel cuando un mosquito infectado se alimenta de sangre del huésped. En humanos, las células de Langerhans, las células dendríticas mieloides, los mastocitos y los fibroblastos dérmicos se han propuesto como células diana para la infección por el virus dengue en la piel [22].

4.2 Diseminación

El virus infecta las células dendríticas dérmicas y luego se disemina a los ganglios linfáticos de drenaje a través de los vasos linfáticos. La replicación viral ocurre en fagocitos mononucleares y se produce la diseminación por vía hematogena. La viremia comienza de dos a seis días después de la inyección subcutánea y dura de tres a seis días. La viremia es detectable de 6 a 18 horas

antes de la aparición de los síntomas y termina alrededor del momento en que se resuelve la fiebre. El virus se detecta con frecuencia en los ganglios linfáticos distantes del sitio de inoculación y, con menos frecuencia, en el hígado, bazo, timo, pulmones y médula ósea. La infección de las células mononucleares de sangre periférica persiste más allá del período de viremia [4].

4.3 Respuesta inmune y aclaramiento viral

Es probable que tanto las respuestas inmunitarias innatas como las adaptativas inducidas por la infección por el virus dengue desempeñen un papel en la eliminación de la infección [23]. La infección induce respuestas antivirales por parte del sistema inmune innato como producción de interferones (IFN-alfa) y actividad de células NK [24]. Además, los linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos del virus dengue pueden lisar las células infectadas y producir citocinas como IFN-gamma, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y linfoxina [25].

La respuesta de anticuerpos a la infección por el virus dengue se dirige principalmente a los determinantes específicos del serotipo, pero hay un nivel sustancial de anticuerpos con reacción cruzada de serotipo. Se producen anticuerpos contra las proteínas E, pre-M y NS1, anticuerpos que se unen a la proteína E y evitan la unión del receptor y la fusión de la envoltura viral con las células huésped. La lisis directa mediada por el complemento o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de las células infectadas por el virus dengue pueden bloquear la unión del virus a los receptores celulares. La base de la neutralización del virus por anticuerpos todavía no se comprende bien [26].

5. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del dengue es compleja, con afectación sistémica, y está dada básicamente por cuatro fenómenos: aumento en la permeabilidad vascular, trombocitopenia, coagulopatía y activación del sistema del complemento. Se producirá un compromiso de las células endoteliales, macrófagos tisulares, médula ósea y hepatocitos, siendo éste el más característico en los casos de dengue grave [6].

Se considera que la presencia de viriones y de la proteína NS1 del virus dengue durante la fase febril explican la presencia de alteración en la permeabilidad vascular, hemostasia, activación del complemento y daño hepático detectable antes de la defervescencia, que superan el umbral en la etapa crítica de la enfermedad [7]. La fisiopatología subyacente de la infección por el virus dengue se puede resumir en:

5.1 Aumento en la permeabilidad vascular

La mayor permeabilidad capilar parece deberse a una disfunción que a una lesión de las células endoteliales por infección o muerte celular extensa. La permeabilidad vascular no está directamente relacionada con el pico de viremia que, generalmente, ocurre en el primer día después del inicio de la fiebre [7]. La proteína NS1 se une a las células endoteliales, activa las células a través de la señalización del receptor tipo toll 4, lo que resulta en la producción de citocinas inflamatorias, e induce el aumento de la permeabilidad endotelial y la alteración del glucocálix [8]. Los mediadores más importantes incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, el interferón (IFN)-gamma, la interleucina (IL)-2, la IL-8, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el complemento. Las fuentes de estas citocinas incluyen monocitos, células dendríticas, mastocitos, plaquetas activadas y linfocitos T CD4 y CD8 específicos infectados por virus [9].

Los mecanismos que subyacen a la permeabilidad vascular máxima durante la disminución de la fiebre en el dengue aún no están claros. El espectro clínico del aumento en la permeabilidad vascular es muy amplio y puede tener una afectación multisistémica, clínicamente manifiesta como derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia y engrosamiento de la vesícula biliar.

5.2 Trombocitopenia

Los estudios in vitro han demostrado que el virus dengue infecta las células del estroma de la médula ósea y las células progenitoras hematopoyéticas, inhibiendo su crecimiento. La trombocitopenia es el resultado de la supresión transitoria de la médula ósea y el aumento de la destrucción periférica de las plaquetas durante las fases febril y de convalecencia temprana de la enfermedad, la cual es secundaria a la adsorción de los viriones del dengue o de los complejos inmunitarios virus-anticuerpo a la superficie de las plaquetas, con la subsiguiente activación del complemento. Igualmente, el espectro de las manifestaciones de la diátesis hemorrágica es muy amplio, desde una prueba de torniquete positiva hasta hemorragias petequiales difusas con afectación multisistémica [7].

5.3 Coagulopatía

El virus dengue es capaz de producir activación y lesión de células endoteliales, además de activar la coagulación y la fibrinólisis; por ende, genera un mayor número de células endoteliales circulantes, niveles elevados de factor de Von Willebrand, factor tisular, activador tisular del plasminógeno e inhibidor del activador plaquetario, y un aumento de la tasa catabólica fraccional de fibrinógeno.

Adicionalmente, el mimetismo molecular entre las proteínas virales del dengue y los factores de coagulación puede favorecer la destrucción del plasminógeno mediado por la activación del complemento [27]. La coagulopatía franca es poco común excepto en pacientes con dengue grave, que adicionalmente pueden cursar con los efectos de la hipotensión prolongada y la hipoxia tisular.

5.4 Activación del complemento

La producción temporal y máxima de productos de división del complemento se correlaciona con los niveles bajos de fibrinógeno y de plaquetas. En la infección primaria se considera que el complemento se activa por la presencia de la proteína NS1, proceso mediado por la vía alternativa del complemento, y en la infección secundaria el proceso está mediado por la vía clásica de los inmunocomplejos circulantes [7].

5.5 Compromiso hepático

El hígado es el órgano más comúnmente afectado en los casos fatales de dengue, a pesar de esto, la fisiopatología de la insuficiencia hepática en la infección por el virus del dengue no está clara [3]. Se postula que el daño hepático en el dengue ocurre directamente a través de los efectos citopáticos del virus e indirectamente como parte del daño colateral en la respuesta inmune del huésped y la hipoxia debido a una fuga microvascular o choque, además del edema generalizado debido al aumento de la permeabilidad vascular [7]. El mecanismo de daño hepático provocado por el virus dengue se debe a los efectos de la respuesta inmune innata protectora frente al virus. Se produce el reclutamiento de células T, monocitos y células *natural killer* en los sitios de

infección e inflamación, un aumento de TNF α , IL-2, IL-6 e IL-8 en la infección temprana y de IL-5 e IL-10 en la infección tardía. Llama la atención que los pacientes que han cursado con lesión hepática tienen niveles significativamente elevados de IL-17, IL-10 e IL-22.

El proceso inflamatorio resultante de la infección por DENV conduce a una lesión parenquimatosa en el hígado, que genera liberación de aminotransferasas en sangre. El espectro clínico es muy variable, desde un leve aumento asintomático de los niveles de aminotransferasas a hepatitis fulminante grave con insuficiencia hepática aguda. Asociado a esta elevación de las aminotransferasas, se presenta hepatomegalia, ictericia, alteración en los valores de glicemia, amonio y en los tiempos de coagulación. Los niveles marcadamente elevados de aminotransferasas constituyen un signo de alarma en el paciente con dengue, y debe alertar sobre un curso potencialmente complicado y fatal de la enfermedad [3].

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por dengue son asintomáticas o subclínicas. Se calcula que cada año se producen más de 390 millones de infecciones por el virus dengue, de las cuales aproximadamente 96 millones son clínicamente evidentes [16]. El período de incubación de la infección por el virus dengue varía de 3 a 14 días y generalmente los síntomas se desarrollan entre 4 y 7 días después de la picadura de un mosquito infectado [28].

Los pacientes sintomáticos cursan con un amplio espectro clínico. Los signos y síntomas dependen de la fase de la enfermedad: febril, crítica (no está presente en todas las infecciones) y de recuperación o convalecencia. Las principales características clínicas se describen en la Tabla 1. Las manifestaciones adicionales de la infección por el virus dengue pueden incluir insuficiencia hepática, compromiso del sistema nervioso central, disfunción miocárdica y lesión renal aguda, entre otras [29].

Tabla 1. Fases clínicas de la infección aguda por el virus dengue [3]

Fase	Febril	Crítica	De recuperación
Inicio (día)	1	3-7	8
Duración (días)	2-7	1-2	7-14
Característica principal	Síntomas inespecíficos de enfermedad febril	La fiebre disminuye $\leq 37,5-38^{\circ}\text{C}$ y puede ocurrir fuga de plasma, reducción del volumen intravascular y disminución de la perfusión de órganos	Marcada por la reabsorción de líquido del espacio extravascular
Síntomas	Fiebre, escalofríos, malestar general, erupción macular transitoria, mialgias, artralgias, cefalea, dolor retro orbitario, inyección conjuntival, síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, emesis, dolor abdominal y diarrea) y síntomas del tracto respiratorio (tos, dolor de garganta y congestión nasal) y manifestaciones hemorrágicas (epistaxis, sangrado de las encías, petequias, sangrado gastrointestinal).	Síndrome de fuga vascular sistémica caracterizado por fuga de plasma, sangrado, choque y deterioro de órganos. Se puede presentar con emesis persistente, dolor abdominal cada vez más intenso, hepatomegalia dolorosa, desarrollo de derrames pleurales o ascitis, sangrado gastrointestinal o genitourinario.	Se puede desarrollar un rash pruriginoso
Signos	Inyección conjuntival, eritema faríngeo, linfadenopatía y hepatomegalia, además de prueba de torniquete positiva.	Disminución de presión de pulso, manifestaciones de choque compensado o descompensado, signos de dificultad respiratoria, signos de fuga de plasma, manifestaciones hemorrágicas severas.	Los signos vitales se estabilizan y los líquidos acumulados se reabsorben. Puede presentar una erupción eritematosa confluyente con pequeñas islas de piel no afectada.

Hallazgos paraclínicos	Leucopenia, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas.	Trombocitopenia marcada, hemoconcentración, hipoalbuminemia, elevación de aminotransferasas, prolongación de los tiempos de coagulación, fibrinógeno disminuido.	Normalización progresiva de los paraclínicos.
Hallazgos imagenológicos	Ninguno	Derrame pericárdico, derrame pleural, patrones de aireación anormales, líquido libre en cavidad abdominal, edema o engrosamiento de la vesícula biliar, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías mesentéricas.	Normalización progresiva de las imágenes.

7. DIAGNÓSTICO

La infección por el virus dengue debe sospecharse en niños febriles con manifestaciones clínicas típicas y características epidemiológicas relevantes, lo cual se confirmará por medio de pruebas específicas para el virus [4].

7.1 Pruebas específicas

El diagnóstico se confirma por medio de pruebas específicas para el virus dengue. Los métodos de diagnóstico para confirmar la infección pueden utilizar la detección directa de componentes virales, como aislamiento de virus en cultivo celular con inmunofluorescencia o la detección del ácido nucleico viral y los antígenos virales circulantes periféricos, o de forma indirecta mediante la detección anticuerpos del huésped [4].

La sensibilidad de cada enfoque depende de la duración de la enfermedad del paciente, así como del momento en que el paciente se presenta para evaluación durante el curso de la enfermedad (Figura 1).

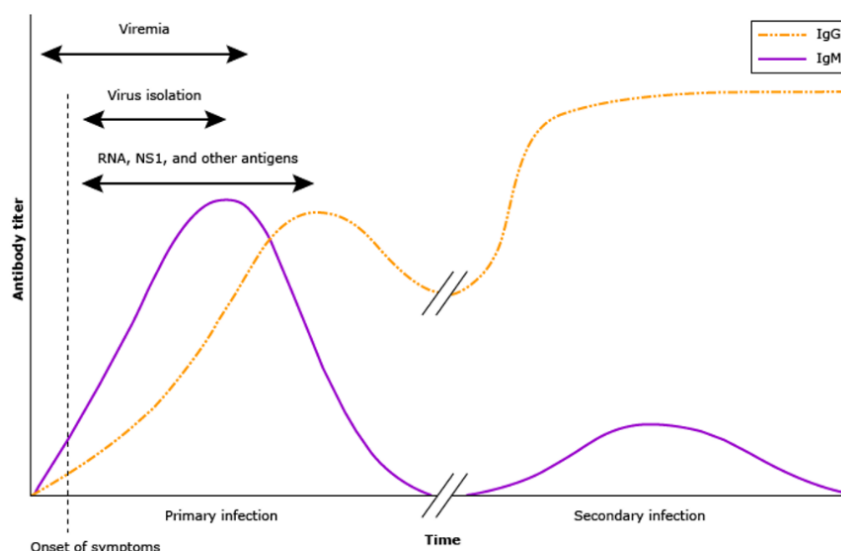


Figura 1. Pruebas específicas para el diagnóstico de la infección por el virus dengue [30]

En los primeros 5 días de la enfermedad el diagnóstico de la infección se puede establecer mediante la detección de ácido nucleico viral en suero, por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o mediante la detección de antígeno viral, proteína no estructural 1-NS1. Después del día 5 de enfermedad el virus y los antígenos virales desaparecen de la sangre y aparecen anticuerpos específicos, por lo que la serología es el método de elección para el diagnóstico, que se puede realizar mediante inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento, neutralización y ensayos de ELISA de IgM e IgG [4].

En pacientes con infección primaria los anticuerpos de inmunoglobulina M IgM son detectable en el 50% de los pacientes 3 a 5 días después del inicio de la enfermedad, y en el 99% en el 10 día de enfermedad con un pico a los 14 días después del inicio de los síntomas, disminuyendo a niveles indetectables después de 2 a 3 meses. Los anticuerpos de inmunoglobulina G IgG son detectables 7 días después de la enfermedad y probablemente permanezcan detectables de por vida. Durante la infección secundaria, la IgG es detectable en niveles altos, incluso en la fase aguda, mientras que los anticuerpos IgM son significativamente más bajos que en la infección primaria [26].

7.2 Pruebas de laboratorio complementarias

La decisión de la toma de ayudas diagnósticas dependerá de la gravedad del cuadro clínico de cada paciente. Es importante tener en cuenta que el paciente clasificado como dengue con signos de alarma y dengue grave requiere la evaluación de forma rutinaria de la función hematológica, hepática y renal, principales sistemas comprometidos. Durante la evaluación se deben solicitar paraclínicos como hemograma, aspartato aminotransferasa AST, alanina aminotransferasa ALT, gamma glutamil transferasa GTT, albúmina, tiempos de coagulación, creatinina y nitrogenados, además de un electrocardiograma.

En caso de sospecha de compromiso cardíaco se debe considerar la toma de CPK MB y Troponina I, y en caso de coagulación intravascular diseminada se deben complementar los estudios con fibrinógeno y dímero D [15]. La frecuencia de la toma de los laboratorios y los estudios adicionales dependen directamente de la gravedad del cuadro clínico y de los posibles diagnósticos diferenciales.

7.3 Imágenes diagnósticas: Ecografía

Se sabe que la fuga de plasma es la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes pediátricos con dengue, sin embargo, aún no se cuenta con un método diagnóstico universal que permita la evaluación detallada del curso natural de este proceso [31]. Actualmente, no existe una única prueba clínica o diagnóstica validada para predecir qué pacientes tienen riesgo de desarrollar fuga capilar por dengue y progresarán a dengue grave [32]. Por lo tanto, una combinación de hallazgos clínicos, de laboratorio y ecográficos puede ser potencialmente útil para hacer un diagnóstico temprano de la infección por dengue y establecer el riesgo de progresión a dengue grave [33].

La ecografía es una herramienta útil en el reconocimiento y manejo de los pacientes con dengue, y se ha descrito ampliamente que la infección puede causar aumento de la permeabilidad capilar y fugas de plasma al espacio extravascular en múltiples compartimentos corporales en la fase crítica de la enfermedad, hallazgos que pueden ser detectados tempranamente por medio de estudios ecográficos realizados por radiólogos especializados e incluso por personal adecuadamente entrenado [34].

Los hallazgos ecográficos en la infección por el virus dengue apoyan fuertemente el diagnóstico en pacientes con características clínicas y epidemiológicas compatibles, además, permite evaluar rápidamente la gravedad del cuadro clínico. Esto es particularmente útil en centros de atención donde las pruebas de laboratorio pueden no estar disponibles para la confirmación de la infección de forma inmediata, permitiendo una instauración temprana del tratamiento [34].

Los hallazgos ecográficos incluyen engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, ascitis, derrame pleural y pericárdico, hepatomegalia y esplenomegalia, adenopatías mesentéricas, entre otros

[34]. En la Figura 2 y en la Tabla 2 se describen los principales hallazgos ecográficos en la infección aguda por el virus dengue.

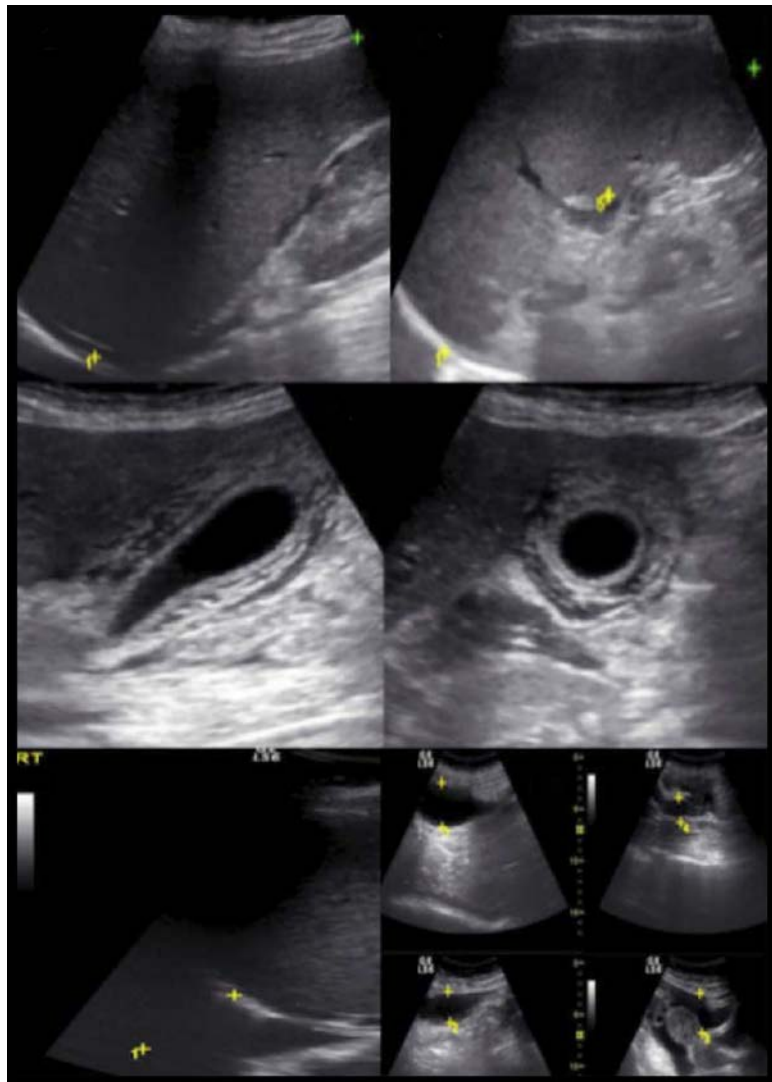


Figura 2. Principales hallazgos ecográficos en la infección aguda por el virus dengue. Hepatomegalia (A), esplenomegalia (B), engrosamiento difuso de la pared de la vesícula biliar de 7,3 mm con edema pericolequístico y líquido pericolecístico mínimo (C), derrame pleural derecho (D) y ascitis moderada (E) [33]

Tabla 2. Principales hallazgos ecográficos en la infección aguda por el virus dengue

Hallazgo ecográfico	Descripción
Líquido libre	El líquido libre o ascitis es una de las manifestaciones de fuga de líquido intravascular a la cavidad abdominal, usualmente aparece entre el 4 y 5 día de enfermedad. El líquido libre en cavidad abdominal puede tener varias localizaciones: espacio de Morrison, correderas paracólicas, fosas iliacas, a nivel subhepático, pélvico, o subdiafragmático. Ecográficamente se identifican como señales anecoicas en las diferentes localizaciones previamente descritas [35].
Derrame pleural	El derrame pleural hace referencia a la acumulación de líquido en la cavidad que rodea los pulmones, resulta de la fuga de plasma a la cavidad pleural, este suele tener características compatibles con un trasudado, usualmente aparece entre el 3 y 7 día de enfermedad [36]. La presencia de un derrame pleural anecoico borraría el artefacto de imagen especular que se ve con un pulmón normal; además, se puede visualizar el signo de la columna, que ocurre cuando la visualización de la columna continúa por encima del diafragma en presencia de líquido [37]
Vesícula engrosada	El grosor normal de la pared de la vesícula biliar tiene variaciones según la edad; sin embargo, se considera normal un grosor <3,0 mm; en los niños con infección aguda por el virus dengue el grosor de la pared vesicular es mayor, suele alcanzar un diámetro entre 3 y 5 mm, en ausencia de un signo de Murphy positivo [38]. Entre el día 1 y 3 de enfermedad la vesícula biliar presenta un patrón estriado, secundario acumulación de fluido entre las capas de la pared; posteriormente entre el 3 y 5 día de enfermedad desaparece el patrón estriado y aumenta el edema de la pared; finalmente después del día 5 de enfermedad el edema disminuye rápidamente [39].

	Estos cambios se correlacionan significativamente con la infección grave por dengue. Varios estudios han identificado diferentes patrones de edema de la pared de la vesícula biliar, el patrón de panal de abejas puede ser el más predictivo de una infección grave según estudios recientes [40].
Organomegalia	Uno de los hallazgos ecográficos más frecuentes es la presencia de hepatomegalia o esplenomegalia. Se produce un aumento del tamaño del hígado o del bazo para la edad, usualmente derivado de la congestión secundaria a la fuga plasmática a cavidad abdominal [41].
Derrame pericárdico	El derrame pericárdico hace referencia a la acumulación de líquido en la cavidad que rodea el corazón, hallazgo reportado en pacientes en estado crítico secundario a dengue grave [32].

Los pacientes pediátricos tienen alto riesgo de complicaciones asociadas al síndrome de fuga capilar en la fase de crítica de la enfermedad, sin embargo, en muchos centros de atención el acceso a los estudios de ultrasonografía es limitado, especialmente durante los períodos de brote de la infección. Por ese motivo, en muchas oportunidades la evaluación de fuga plasmática puede verse limitada al examen físico y a la identificación hemoconcentración por ascenso del hematocrito; herramientas diagnósticas valiosas, pero con poca sensibilidad al inicio de la enfermedad, lo que podría favorecer la identificación de forma tardía de los cambios iniciales de fuga capilar [34].

La ecografía en el punto de atención POCUS es una modalidad que puede mejorar la atención de la población pediátrica con dengue al llevar la tecnología de imágenes portátiles al servicio de urgencias [38]. El término POCUS se utiliza para diferenciar la ecografía de diagnóstico tradicional realizada por radiólogos de los exámenes de ecografía, realizados en el punto de atención por un médico entrenado, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones médicas desde la atención inicial del paciente [37].

En la población pediátrica hay cada vez mayor interés en el uso de POCUS, una modalidad que tiene el potencial de proporcionar información valiosa en tiempo real que podría modificar las prácticas de diagnóstico y de tratamiento en el servicio de urgencias pediátrico. Sin embargo, su aplicación en el contexto de enfermedades infecciosas tropicales aún es un desafío [42]. El uso del enfoque centrado en las enfermedades infecciosas tropicales hará que el diagnóstico por ultrasonido esté disponible para los pacientes que, de lo contrario, tendrían un acceso limitado o nulo a imágenes diagnósticas [40].

8. TRATAMIENTO

El reconocimiento temprano de los niños con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave y desenlaces fatales es una parte primordial del tratamiento del dengue pediátrico. Muchas veces, la instauración del tratamiento se retrasa debido a la demora en la obtención de los resultados de las pruebas confirmatorias, lo cual impacta negativamente el pronóstico del paciente. En un entorno adecuado, el diagnóstico e inicio del tratamiento precoz es necesario para reducir la mortalidad y morbilidad asociada a esta enfermedad [33].

En ausencia de signos de alarma o condiciones coexistentes, el manejo ambulatorio es apropiado para niños mayores de 5 años con diagnóstico presuntivo de infección por dengue. Por otro lado, el manejo hospitalario está justificado para niños menores de 5 años, niños con comorbilidades, o niños con dengue con signos de alarma o dengue grave independiente de la edad [15].

Actualmente, no existe una terapia antiviral directa disponible contra la infección por el virus dengue. Históricamente el tratamiento se ha basado en las medidas de soporte, que consisten en gran medida en la conservación de un volumen intravascular adecuado [43], además del manejo sintomático de la fiebre y de las mialgias con paracetamol, evitando la Aspirina y los AINES [15].

Para prevenir el choque hipovolémico, la fuga de plasma se debe manejar con la reposición del volumen intravascular. Usualmente, esta etapa crítica se presenta entre el tercero y el séptimo día de la enfermedad, por lo general entre las 24 horas antes y las 24 horas después de la resolución de la fiebre, haciendo necesario la optimización del manejo hídrico y teniendo en cuenta las características únicas del paciente y de su evolución clínica [43].

Hoy existen pruebas limitadas para definir el tipo de líquido intravenoso ideal para niños con infección por dengue [44]. Un ensayo aleatorizado, que incluyó a 512 niños con síndrome por dengue, encontró resultados similares para el lactato de Ringer, dextrano 70 al 6% e hidroxietilalmidón al 6% [45]. Debido a su menor costo, en la actualidad se recomiendan los cristaloideos isotónicos sobre los coloides, sin mayores diferencias en los resultados clínicos. La solución coloidal intravenosa puede indicarse en pacientes con choque intratable resistente a la reanimación con cristaloideos.

Una vez restablecida la estabilidad hemodinámica y teniendo en cuenta la estabilización de los signos vitales, un adecuado gasto urinario, una adecuada perfusión tisular y mejoría de daño en órganos blancos, se debe reducir aporte hídrico de forma gradual durante las próximas 24 a 48 horas [15].

El control clínico del estado del volumen es parte esencial del tratamiento de la infección por dengue, y hoy es motivo de interés la implementación de la ecografía como herramienta para el control del balance hídrico, a partir de las mediciones ultrasonográficas seriadas de la vena cava inferior, aunque falta evidencia concluyente para establecer su uso de forma rutinaria [46].

1. CARACTERÍSTICAS DE NIÑOS DE LA INDIA EN EL BROTE POR DENGUE DEL 2012

En su estudio observacional prospectivo, que incluyó 82 de niños diagnosticados con dengue en la India, Sahana et al. [47] reportan una positividad para el antígeno dengue NS1 del 66,7%, para IgM del 29,6% y para IgG del 18,5%. El 90% de los casos graves de dengue tenían características sugestivas de dengue en la ultrasonografía abdominal, con engrosamiento de la pared de la vesícula biliar ($p < 0,05$). Los autores comentan que las manifestaciones de la fiebre del dengue varían desde ser asintomáticas hasta el síndrome de choque por dengue, y difieren de una epidemia a otra con manifestaciones atípicas reportadas con mayor frecuencia. Por ejemplo, la fiebre estuvo presente universalmente en todos los pacientes con una duración media de la enfermedad en la presentación de 4,6 días.

Los síntomas que presentaron los pacientes fueron vómito (60,5%), dolor abdominal (32%), cefalea (30,9%), mialgia (23,5%), manifestaciones hemorrágicas (16%) y dolor articular (2,5%). La epistaxis y el sangrado gastrointestinal (melena) fueron las manifestaciones hemorrágicas comunes observadas, junto con petequias, placas equimóticas, sangrado de las encías, sangrado prolongado en el lugar de la inyección intravenosa, hematuria y sangrado digestivo reciente. La prueba del torniquete fue positiva en el 24% de los casos. Las pruebas de función hepática PFH fueron anormales en el 33,3% del total de pacientes, mientras que el 80% de los casos de dengue grave tenían PFH anormales, lo que es estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Al aplicar la regresión logística de varios factores de riesgo discutidos para el dengue grave, se encontró que la ascitis (IC95%=2,02-1934,98 $p=0,0181$) y PFH anormales (IC95%=2,56-124,07 $p=0,004$) se asociaron significativamente con dengue grave. En el 9,9% de los casos el tiempo de protrombina TP y el tiempo parcial de tromboplastina activado TTPA fueron prolongados. La trombocitopenia estuvo presente en el 82,7% y en el 6,2% estos valores eran inferiores a $20000/\text{mm}^3$, pero la mayoría de los casos tenían recuentos de plaquetas entre $50000/\text{mm}^3$ y $100000/\text{mm}^3$. El 60% de los pacientes con dengue grave tenían recuentos inferiores a $20000/\text{mm}^3$.

Paradójicamente, ninguno de los pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a $20000/\text{mm}^3$ presentó manifestaciones hemorrágicas, mientras que el 33,3% presentó manifestaciones hemorrágicas con recuentos de plaquetas entre $20000/\text{mm}^3$ y $50000/\text{mm}^3$ y el 23,1% presentó manifestaciones hemorrágicas con plaquetas superiores a $50000/\text{mm}^3$. En el 72,8% hubo evidencia de hemoconcentración con un volumen de células empaquetadas PCV medio del 37,5%.

Aunque el derrame pleural se observó predominantemente en el lado derecho, el derrame bilateral también se observó con frecuencia y solo un paciente presentó derrame pleural aislado en el lado izquierdo. La terapia con hemoderivados se utilizó en el 24,7% de los casos, transfundiéndose 15 pacientes con plaquetas, 7 pacientes con plasma y 2 pacientes con sangre entera. Aunque no está indicado, según las directrices de la OMS todos los pacientes con recuentos inferiores a $20000/\text{mm}^3$ recibieron transfusión de plaquetas, mientras que el 50% de los pacientes entre $20000/\text{mm}^3$ y $50000/\text{mm}^3$ plaquetas recibieron transfusión debido a manifestaciones hemorrágicas.

Los pacientes que continuaron en estado de choque, a pesar de recibir suficientes cristaloides, recibieron una transfusión de plasma, mientras que 2 pacientes que tenían anemia y continuaron

sangrando recibieron una transfusión de sangre completa. La ultrasonografía de abdomen mostró características sugestivas de dengue en el 66,7% de los casos con engrosamiento de la pared de la vesícula biliar en los niños con dengue grave ($p < 0,001$).

2. EL COMPROMISO HEPÁTICO DEL DENGUE EN NIÑOS COLOMBIANOS

Acosta et al. [48] presentan un estudio con 108 niños menores de 13 años en un hospital universitario de Neiva, Colombia, 10 con dengue grave (8,8%) y 98 con dengue con signos de alarma (91,2%). La infección fue confirmada mediante la detección de IgM y NS1 específica de dengue en plasma. Encontraron que la ascitis fue significativamente más frecuente en el grupo de dengue grave, encontrándose en el 50% de ellos, y 6% en pacientes con dengue con signos de alarma ($p = 0,004$). Los autores sugieren que el compromiso hepático debe ser considerado en casos confirmados de dengue, además, que la leptospirosis debe ser sospechada como diagnóstico diferencial y como causante de co-infección en un niño febril.

3. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA PREDICTIVA DE GRAVEDAD EN LA INFECCIÓN POR DENGUE

En un estudio de cohorte observacional prospectivo en 176 adultos con infección confirmada por dengue realizado en Sri Lanka, Donaldson et al. [32] describen que casi todos los pacientes fueron diagnosticados con dengue grave y presentaron un hallazgo ecográfico anormal en el 95,7%. Para la ultrasonografía anormal la sensibilidad fue de 95,7% y la especificidad de 91,5%. La mayoría de las ecografías en pacientes con dengue, con o sin signos de alarma, fueron normales (91,5%). Por el contrario, solo 3 (4,3%) pacientes con dengue grave tenían ecografías normales.

Encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre el dengue con o sin signos de alarma y el dengue grave para los siguientes hallazgos ecográficos: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y esplenomegalia y derrame pleural derecho; mientras que hepatomegalia, derrame pleural izquierdo, ascitis y derrame pericárdico se identificaron solo en pacientes con dengue grave. Al primer día, en dengue con o sin signos de alarma solo una minoría de pacientes (28,3%) presentaba trombocitopenia; por el contrario, en el dengue grave, todos los pacientes presentaban trombocitopenia.

Con la excepción del conteo plaquetario CP del día 1 en pacientes con ecografías normales, el CP medio cumplió los criterios de trombocitopenia (definida como un $CP < 150 \times 10^9/L$) en todos los grupos. Desde el día 2 hasta el día 7 después del ingreso hospitalario hubo una diferencia significativa en el CP medio entre los pacientes con ecografías normales y anómalas ($p < 0,05$), y los pacientes con ecografías anómalas tenían una trombocitopenia más pronunciada. La anomalía más común en la ecografía en pacientes con infección por dengue fue el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (19,3%), seguida por derrame pleural del lado derecho (9,1%).

4. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA DE DETECCIÓN PARA EL DENGUE

En el estudio observacional prospectivo de Parmar et al. [33], realizado en el Dr. BL Kapur Memorial Hospital, en Nueva Delhi, se incluyeron 160 casos sospechosos de dengue agudo (93 pacientes con dengue serológicamente confirmados y 67 con serología negativa) con síntomas como fiebre (100%), cefalea frontal (42,5%), mialgia (71,2%), erupciones cutáneas (5,6%), náuseas/emesis (68,1%), dolor abdominal (26,9%) y dolor retro-orbitario (2,5%); los pacientes tenían entre 1 y 77 años (104 hombres (65%) y 56 mujeres (35%)).

Encontraron los siguientes hallazgos ecográficos: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar en 66 pacientes (41,2%), hepatomegalia en 30 pacientes (18,7%), esplenomegalia en 49 pacientes (30,6%), ascitis/líquido retroperitoneal en 49 pacientes (30,6%), derrame pleural derecho en 34 pacientes (21,2%), derrame pleural izquierdo en 18 pacientes (11,2%) y derrame pleural bilateral en 18 pacientes (11,2%). Los hallazgos ecográficos en casos serológicamente positivos de dengue incluyeron engrosamiento de la pared de la vesícula biliar en 54 casos (58%), hepatomegalia en 21 casos (22,5%), esplenomegalia en 30 casos (32,2%), ascitis/líquido retroperitoneal en 40 casos (43%), derrame pleural derecho en 34 casos (36,5%), derrame pleural izquierdo en 18 casos (19,3%) y derrame pleural bilateral en 18 casos (19,3%).

Según los hallazgos de la ecografía, 65 casos se consideraron positivos para dengue y 95 casos negativos para dengue. Con base en los hallazgos de ultrasonido, 54 casos fueron verdaderos positivos, 56 casos fueron verdaderos negativos, 11 casos fueron falsos positivos y 39 casos fueron falsos negativos. Según esto, la sensibilidad fue del 58%, la especificidad del 84%, el valor predictivo positivo del 83% y el valor negativo del 59%. La precisión de la ecografía para el diagnóstico de dengue fue del 68,8%.

El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar fue el hallazgo más frecuente (58% de los casos), significativamente asociado con la gravedad de las manifestaciones clínicas de las infecciones por el virus del dengue. El estudio mostró engrosamiento de la pared de la vesícula biliar en el 96,5% de los pacientes con dengue grave, en el 57,6% de los pacientes con dengue con signos de alarma y en el 28,9% de los pacientes con dengue sin signos de alarma. El engrosamiento medio de la pared de la vesícula biliar fue de 3,32 mm en dengue sin signos de alarma, 4,95 mm en dengue con señales de alarma y 8,80 mm en dengue grave.

5. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA DEL DENGUE

Durante el brote de dengue en Camboya entre 2018 y 2019, Gleeson et al. [34] realizaron un estudio de cohorte observacional prospectivo que incluyó a 253 pacientes con enfermedad febril y sospecha clínica de dengue (96 pacientes con sospecha de dengue sin signos de alarma (37,7%) y 157 paciente con signos de alarma (62,3%)); las edades de los pacientes van entre 3 meses y 16 años con una media de 7,5 años; 136 (53,6%) correspondían al sexo masculino y 116 (46,4%) al femenino. Los autores reportaron que la presencia o ausencia de signos de alarma, de otros síntomas, de hallazgos del examen físico o de valores de laboratorio anormales no mostraron una relación significativa con la presencia de hallazgos ecográficos de fuga capilar; sin embargo, el número creciente de signos de advertencia correspondió a una asociación creciente con el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar.

Asimismo, reportan que la presencia de cualquier hallazgo ecográfico anormal se correlacionó significativamente con la necesidad de ingreso en el momento de la presentación inicial. Los pacientes con algún hallazgo ecográfico anormal tenían más probabilidades de ser ingresados directamente que dados de alta (62,2% versus 19,5% $p < 0,0001$). El 18% de las personas sin hallazgos ecográficos tuvo una visita o admisión no planificada posterior, en comparación con el 22% con un hallazgo ecográfico y el 78% con dos hallazgos ecográficos. Los hallazgos ecográficos más frecuentes fueron ascitis y engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, reportándose que los derrames pericárdicos o pleurales fueron raros en niños con dengue no grave, así como la presencia de líneas b pulmonares.

De los 46 pacientes con líquido libre abdominal al examen FAST, 14 (30%) ingresaron después de su valoración inicial. También se encontró que los pacientes con engrosamiento de la pared de la

vesícula biliar (>3 mm), que fueron dados de alta, tenían una necesidad significativamente mayor de visitas no planificadas u hospitalización que aquellos con pared de la vesícula biliar normal (67% IC95%=44-84 versus 17% IC95%=12-24 $p<0,0001$). De los 35 pacientes con engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, 14 (40%) ingresaron después de su encuentro inicial. En el grupo anormal, el grosor medio de la pared de la vesícula biliar fue de 6,1 mm. En comparación con los datos de alta, los pacientes ingresados en el hospital demostraron mayor porcentaje de signos de alarma y anomalías en los signos vitales.

6. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE FUGA CAPILAR EN DENGUE

Sigera et al. [49] realizaron un estudio de cohorte observacional prospectivo en Sri Lanka que incluyó a 426 pacientes adultos con edad media de 31,3 años, con 3 días de alzas térmicas y confirmación de infección de virus dengue por prueba NS1 positiva. Encontraron que, de los signos clínicos, solo la presencia de dolor abdominal durante los primeros 3 días de fiebre se asoció con extravasación de plasma (OR=2,83 IC95%=1,71-4,67). De los resultados de laboratorio, tener niveles más altos de aspartato o alanina aminotransferasa se asociaron con fuga de plasma detectada por ultrasonido.

Los pacientes con evidencia de fuga capilar presentaron una media de AST y ALT de 60 y 44 UI/L, respectivamente, versus los pacientes sin fuga capilar que presentaron una media de 45 y 34 UI/L de AST y ALT, respectivamente. Tener un recuento de plaquetas bajo se asoció con fuga de plasma detectada por ultrasonido. Se reportó que la media para los pacientes con fuga capilar fue de 99000 plaquetas/mm³ vs 135500 plaquetas/mm³ para los pacientes sin fuga capilar evidenciada por ecografía.

Al evaluar el criterio tradicional basado en el hematocrito para la fuga de plasma (>20% por encima del valor inicial), los autores identificaron al 34,3% de los pacientes con fuga de plasma. Los pacientes a los que se les detectó una fuga de plasma por ecografía tenían una probabilidad significativamente mayor de cumplir también los criterios de hematocrito (OR=4,42 IC95%=2,85-6,86), pero estos dos grupos no se superpusieron por completo. La mediana del aumento del hematocrito en el grupo diagnosticado por ecografía fue del 12,7% (IQR=5,1-20,5), cuando se calculó a partir de los valores disponibles dentro de las 6 horas posteriores a la exploración. Del total de pacientes, 129 presentaron dengue y fuga de plasma detectada por ultrasonido (30,3%); 88,4% tenía líquido en el fondo de saco hepatorenal seguido de evidencia de líquido pericolecístico en el 29,4%, con un 7,6% de los pacientes con edema de vesícula biliar, de los cuales el 72,5% presentó extravasación de plasma por ultrasonografía.

7. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA PREDICTORA PARA DENGUE GRAVE

Pothapregada et al. [50] realizaron un estudio de cohorte observacional prospectivo que incluyó a 254 pacientes en Puducherry, India, de los cuales 237 (93,3%) con dengue confirmado con infección primaria y 17 (6,7%) con infección secundaria; 56,3% con dengue no grave, 37,4% con dengue grave y 6,3% con dengue grave con complicaciones. Se realizó ecografía a todos los niños con dengue durante el período crítico de la enfermedad como signo temprano de fuga de plasma, y al momento del alta en los niños que tuvieron hallazgos iniciales positivos, incluyeron pacientes de 0 a 18 años con una media de presentación de 7,0±3,3 años de edad y una relación sexo masculino:femenino de 1,2:1.

Encontraron que la trombocitopenia grave (recuento de plaquetas <50000/mm³) se asoció con la presencia de engrosamiento de la pared de la vesícula biliar con patrón de panal de abeja en la

infección grave por dengue. Entre los niños en los que la ecografía fue normal, el 81,6% de los casos tenían recuento de plaquetas $>100000/\text{mm}^3$. Los autores reportan seis muertes (2,4%), con factores como mal pronóstico el choque refractario, encefalopatía y disfunción multiorgánica. Durante el período crítico de la enfermedad las ecografías fueron positivas en 156 casos (61,4%), siendo los hallazgos ecográficos más comunes asociados con la infección grave por dengue, el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, la ascitis, el derrame pleural, el derrame pericárdico, el líquido percolequístico, la hepatomegalia, la esplenomegalia y las adenopatías mesentéricas.

Durante el período crítico de la enfermedad el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar fue el signo temprano específico más común de fuga de plasma en la infección grave por dengue. Se detectó engrosamiento de la pared de la vesícula biliar en 2 casos (1,2%) en dengue no grave y en 23 casos (24,2%) en infección por dengue grave (OR=2,6, IC95%=1,05-206,29 $p<0,001$). El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar se observó en el 58,8% de los casos con infección secundaria. Hubo una correlación inversa del grosor de la pared de la vesícula biliar con recuentos de plaquetas $<50000/\text{mm}^3$ y fue estadísticamente significativa ($p<0,001$). El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (OR=2,6, IC95%=1,05-206,29 $p<0,001$) y la hepatomegalia (OR=1,2 IC95%=1,31-8,98 $p<0,001$), fueron los hallazgos ecográficos más frecuentes asociados a la infección grave por dengue.

8. LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA PARA DETECTAR ENGROSAMIENTO DE LA VESÍCULA BILIAR EN DENGUE

En el estudio retrospectivo de Zulkarnain et al. [51] realizado en Indonesia a 225 casos de dengue en adultos, se reporta dengue primario en 5 casos con edema de vesícula biliar y 15 casos sin edema (25%). En el grupo de dengue secundario encontraron 10 casos con edema de vesícula biliar y 8 casos sin edema (55,5%), mientras que en el grupo sin dengue hubo 2 casos con edema de vesícula biliar y 17 casos sin edema (10,5%). Además, encontraron asociación entre el desarrollo de edema vesicular y el tipo de infección por dengue ($p=0,010$), y el edema de la vesícula biliar fue más común en el dengue secundario (55%).

1. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS

1.1 Objetivo General

- Identificar la prevalencia de fuga capilar por medio de ecografía y sus posibles asociaciones con variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas en los pacientes pediátricos con dengue del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia, en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2019 y el 30 de junio de 2020.

1.2 Objetivos específicos

- Establecer la prevalencia de los principales hallazgos ecográficos indicativos de fuga capilar como derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia y engrosamiento vesicular.
- Describir las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas.
- Identificar posibles asociaciones entre fuga capilar por ecografía como derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia y engrosamiento vesicular y variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas.

1.3 Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de tipo prevalencia.

1.4 Población

1.4.1 Población marco o referencia

Pacientes pediátricos con infección aguda por el virus del dengue atendidos en el ámbito intrahospitalario.

1.4.2 Población de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue que consultaron al Hospital, centro de referencia para el suroccidente colombiano.

1.4.3 Población objeto de estudio

Se tomó como objeto de estudio los pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue que ingresaron al Hospital durante el período comprendido entre 1 de julio de 2019 y el 30 de junio de 2020, que cumplieron los siguientes criterios.

1.5 Criterios de inclusión

- Pacientes entre 0 y 14 años de edad.

- Cualquier sexo, raza y procedencia.
- Diagnóstico de infección aguda por virus del dengue a través de pruebas serológicas (NS1 positivo o IgM para dengue positiva).
- Diagnóstico de dengue con signos de alarma y dengue grave según la clasificación de la OMS 2009.
- Reporte en historia clínica de estudios ecográficos (ecografía de abdomen, tórax o ecocardiograma).

1.6 Criterios de exclusión

- No cumplir con criterios diagnósticos para diagnóstico de dengue.
- Diagnóstico de dengue sin signos de alarma según la clasificación de la OMS 2009.
- Sin datos en historia clínica de estudios ecográficos.
- Patologías previas con evidencia de fuga capilar.

1.7 Muestra y muestreo

1.7.1 Cálculo de la muestra

El tamaño de la muestra se determinó por conveniencia, es decir, se incluyeron todos los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario del Valle de Cali, Colombia, entre el 1 de julio de 2019 y el 30 de junio de 2020, con diagnóstico de enfermedad febril con sospecha de dengue.

1.7.2 Técnica de muestreo

No hubo una técnica de muestreo, porque secuencialmente fueron incluidos todos los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario, entre el 1 de julio de 2019 y el 30 de junio de 2020, con diagnóstico de enfermedad febril con sospecha de dengue.

1.7.3 Muestra

En el archivo de historias clínicas del Hospital se encontraron 405 pacientes menores de 14 años, que consultaron al servicio de urgencias durante el período comprendido entre 1 de julio de 2019 y el 30 de junio de 2020, con enfermedad febril y sospecha de infección aguda por el virus dengue.

Inicialmente se excluyeron 84 pacientes: 67 por no cumplir los criterios diagnósticos serológicos de infección aguda por virus del dengue, 4 por cumplir con los criterios diagnósticos de dengue sin signos de alarma y 4 por falta de registro de datos clínicos relevantes en la historia clínica.

Se obtuvo datos de las historias clínicas de 321 pacientes y finalmente se excluyeron 189 por no contar con reporte de ecografías en la historia clínica (Figura 3).

1.8 Operacionalización de variables

La fuente de obtención de todas las variables fue la historia clínica registrada en el Hospital durante el periodo de recolección de los datos.

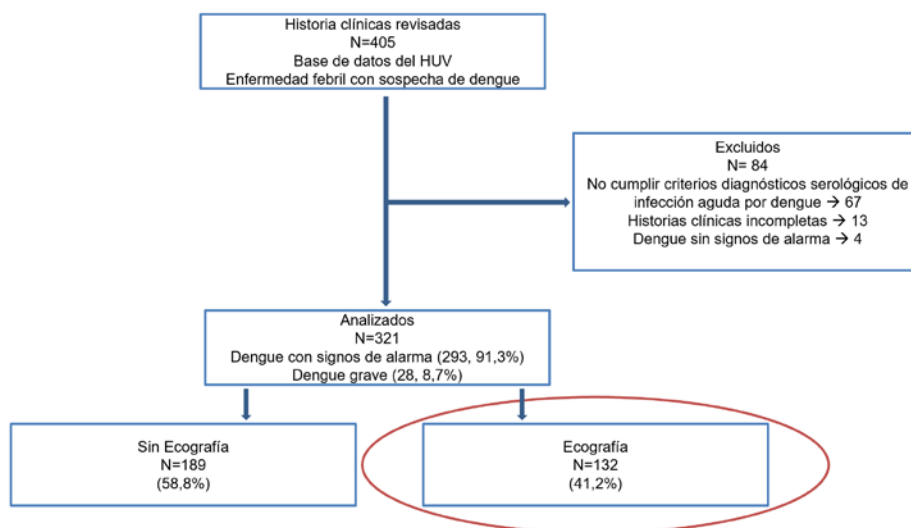


Figura 3. Diagrama de flujo

1.8.1 Variables sociodemográficas

En la Tabla 3 se aprecian las variables sociodemográficas en la muestra.

Tabla 3. Variables sociodemográficas

Variable	Definición operativa	Tipo	Valores posibles
Edad	Edad cumplida en años al momento del ingreso al Hospital Universitario del Valle. Se obtiene al restar la fecha del ingreso a la fecha del nacimiento	Cuantitativa de razón discreta	0-14 años
Sexo	Condición biológica que permite hacer una distinción entre masculino y femenino	Cualitativa nominal dicotómica	0: Femenino 1: Masculino
Grupos de edad	Grupo de edad del paciente que ingresa al Hospital: Lactantes: 0-<2 años Preescolares: 2 años-<5 años Escolares: 5-<12 años Adolescentes: 12-14 años	Cuantitativa de razón discreta	0: Lactantes 1: Preescolares 2: Escolares 3: Adolescentes
Procedencia	Ciudad de donde vive el paciente	Cualitativa nominal politómica	0: Cali 1: Municipio del Valle del Cauca diferente a Cali 2: Municipio por fuera del Valle del Cauca
Ciclo epidémico	Fecha de presentación de la infección aguda por el virus dengue respecto al ciclo epidémico de la misma, teniendo en cuenta el brote que se presentó desde la semana epidemiológica 8 del 2019 (17/02/19) hasta la semana epidemiológica 21 del 2020 (17/05/20). Se agrupa así: Brote: Consulta entre el 01/07/19 y el 17/05/20 Fuera del brote: Consulta entre el 18/05/20 y el 30/06/20	Cualitativa nominal dicotómica	0: Fuera del brote 1: Brote

1.8.2 Variables clínicas

En la Tabla 4 se relacionan las variables clínicas de la muestra.

Tabla 4. Variables clínicas

Variables	Definición operativa	Tipo	Valores posibles
Tipo de infección	Clasificación de la infección según el resultado de las pruebas serológicas: Infección primaria: NS1 o IgM para dengue positivo con IgG negativo. Infección secundaria: NS1 o IgM para dengue positivo con IgG positivo.	Cualitativa nominal dicotómica	0: Infección primaria 1: Infección secundaria

Gravedad de la infección	<p>Clasificación de la severidad según la definición de casos de la OMS 2009:</p> <p>Dengue con signos de alarma. Dengue probable con dolor abdominal, emesis persistente, acumulación de líquido en el examen físico, sangrado de mucosas, letargo o inquietud, hepatomegalia o aumento del hematocrito con disminución rápida del recuento de plaquetas</p> <p>Dengue grave: Fuga grave de plasma que conduce a choque, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, sangrado o deterioro severo de órganos.</p>	Cualitativa nominal dicotómica	<p>0: Dengue con signos de alarma</p> <p>1: Dengue grave</p>
Peso	Peso en kilos al ingreso al Hospital	Cuantitativa de razón continua	1, 2, 3, 4, 5, 6, ... Kg
Talla	Talla en centímetros al ingreso al Hospital	Cuantitativa de razón continua	50, 60, 70, 100, ... cm
IMC	IMC al ingreso al Hospital, IMC calculado como peso en kilogramos entre talla en centímetros al cuadrado	Cuantitativa de razón continua	Entre -3 y +3 desviaciones estándar.
IMC para la edad	<p>Se interpreta IMC para la edad según las tablas de la OMS.</p> <p>Para niños menores de 5 años:</p> <p>Obesidad: Por encima de + 3 DE</p> <p>Sobrepeso: Entre +2 y +3 DE</p> <p>Riesgo de sobrepeso: Entre +1 y +2 DE</p> <p>Eutrófico: Entre 0 y +1, 0 y -1, -1 y -2 DE</p> <p>Desnutrición moderada: Entre -2 y -3 DE</p> <p>Desnutrición severa: Por encima de - 3 DE</p> <p>Para niños de 5-19 años:</p> <p>Obesidad: Por encima de +2 DE</p> <p>Sobrepeso: Entre +1 y + 2 DE</p> <p>Eutrófico: Entre 0 y +1, 0, 0 y -1, -1y -2 DE</p> <p>Desnutrición moderada: Entre -2 y -3 DE</p> <p>Desnutrición severa: Por encima de -3 DE</p>	Cualitativa ordinal politómica	<p>0: Adecuado</p> <p>1: Obesidad</p> <p>2: Riesgo de sobrepeso</p> <p>3: Sobrepeso</p> <p>4: Desnutrición moderada</p> <p>5: Desnutrición severa</p> <p>Malnutrición: pacientes con diagnóstico de obesidad, sobrepeso, riesgo de sobrepeso, desnutrición severa o moderada según tablas de la OMS.</p> <p>Eutrófico: paciente sin ninguno de los diagnósticos mencionados.</p>
Talla para la edad	<p>Se interpreta talla para la edad según las tablas de la OMS:</p> <p>Talla alta: por encima de +3 DE</p> <p>Eutrófico: entre +2 y +3, +1 y +2, 0 y +1, 0, entre 0 y -1, entre -1 y -2 DE</p> <p>Baja talla: entre -2 y -3 DE</p> <p>Baja talla severa: Por encima de -3</p>	Cualitativa ordinal politómica	<p>0: Talla adecuada</p> <p>1: Talla baja moderada</p> <p>2: Talla baja severa</p> <p>3: Talla alta</p> <p>Talla alterada. Con diagnósticos de talla alta, baja talla y baja talla severa según tablas de OMS</p> <p>Eutrófico: cuando no corresponde a ninguno de los diagnósticos mencionados.</p>
Tipo de infección	<p>Clasificación de la infección según el resultado de las pruebas serológicas:</p> <p>Infección primaria: NS1 o IgM para dengue positivo con IgG negativo.</p> <p>Infección secundaria: NS1 o IgM para dengue positivo con IgG positivo.</p>	Cualitativa nominal dicotómica	<p>0: Infección primaria</p> <p>1: Infección secundaria</p>
Dolor abdominal	Documentación por historia clínica del síntoma descrito	Cualitativa nominal dicotómica	<p>0: No</p> <p>1: Si</p>
Emesis	Documentación por historia clínica del síntoma descrito	Cualitativa nominal dicotómica	<p>0: No</p> <p>1: Si</p>
Epistaxis	Documentación por historia clínica del síntoma descrito	Cualitativa nominal dicotómica	<p>0: No</p> <p>1: Si</p>
Diarrea	Documentación por historia clínica del síntoma descrito	Cualitativa nominal dicotómica	<p>0: No</p> <p>1: Si</p>
Antecedente patológico	Documentación por historia clínica de patología crónica con diagnóstico previo al ingreso al Hospital.	Cualitativa nominal dicotómica	<p>0: No</p> <p>1: Si</p>
Infección concurrente	Documentación de infección diferente a la infección por el virus dengue durante la hospitalización.	Cualitativa nominal dicotómica	<p>0: No</p> <p>1: Si</p>
Días estancia hospitalaria	Número de días desde el ingreso hasta el egreso del Hospital	Cuantitativa de razón discreta	1,2,3,4,5.... días

Estancia hospitalaria prolongada	Se consideró estancia hospitalaria prolongada más de 5 días desde el ingreso hasta el egreso del Hospital.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Unidad de Cuidados Intensivos	Necesidad de ingreso a la Unidad de Cuidados Intermedios o Intensivos del Hospital.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si

1.8.3 Variables paraclínicas

Las variables paraclínicas de describen en la Tabla 5.

Tabla 5. Variables paraclínicas

Variables	Definición operativa	Tipo	Valores posibles
ALT	Valor obtenido de la historia clínica, valor de ingreso y valores de seguimiento. Valor normal 25 UI/L.	Cuantitativa de razón discreta	1-100000
AST	Valor obtenido de la historia clínica del paciente, valor de ingreso y valores de seguimiento. Valor normal 35 UI/L.	Cuantitativa de razón discreta	1-100000
Clasificación de Souza [17]	Clasificación de la severidad del compromiso hepático según la elevación de las aminotransferasas de acuerdo con Souza et al. [17]: Grupo A: Valores normales Grupo B: Por encima del valor normal hasta 3 veces el límite superior Grupo C: Valores elevados entre 3 y 10 veces el valor normal Grupo D: Por encima de 10 veces el valor normal	Cualitativa ordinal politómica	Grupo A: ALT \leq 25, AST \leq 35 Grupo B: ALT > 25, \leq 75, AST > 35 y \leq 105 Grupo C: ALT > 75 y \leq 250, AST > 105 y \leq 350 Grupo D: ALT > 250 y > 350
Albúmina	Valor obtenido de la historia clínica del paciente, valor de ingreso y valores de seguimiento.	Cuantitativa de razón discreta	1-10
Hipoalbuminemia	Valor de albúmina obtenido de la historia clínica <3,5 mg/dl.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Hipoalbuminemia leve	Valor de albúmina obtenido de la historia clínica entre 3,4-3 mg/dl.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Hipoalbuminemia moderada	Valor de albúmina obtenido de la historia clínica entre 2,9-2,5 mg/dl.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Hipoalbuminemia severa	Valor de albúmina obtenido de la historia clínica <2,5 mg/dl.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Tiempo de protombina (TP)	Valor obtenido de la historia clínica del paciente, valor de ingreso y valores de seguimiento. Valor normal de TP <15 segundos .	Cuantitativa de razón discreta	1-80
Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)	Valor obtenido de la historia clínica del paciente, valor de ingreso y valores de seguimiento. Valor normal de TPT <50 segundos.	Cuantitativa de razón discreta	1-80
Tiempos de coagulación prolongados	TPT obtenido de la historia clínica del paciente mayor a 50, PT mayor a 15 o INR por encima de 1,5.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Plaquetas	Valor obtenido de la historia clínica del paciente, valor de ingreso y valores de seguimiento. Valor normal > 150000/ μ L.	Cuantitativa de razón discreta	1-1000000
Trombocitopenia	Valor de plaquetas obtenido de la historia clínica <150000/ μ L.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Trombocitopenia leve	Valor de plaquetas obtenido de la historia clínica entre 100000 - 150000/ μ L.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Trombocitopenia moderada	Valor de plaquetas obtenido de la historia clínica entre 50000 - 99999/ μ L.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Trombocitopenia severa	Valor de plaquetas obtenido de la historia clínica <50000/ μ L.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si

Hematocrito	Valor obtenido de la historia clínica del paciente, valor de ingreso y valores de seguimiento. Valor normal 35-45%	Cuantitativa de razón discreta	20-70
Hemoconcentración	Valor de hematocrito obtenido de la historia clínica > 45%.	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Leucocitos	Valor obtenido de la historia clínica del paciente, valor de ingreso y valores de seguimiento. Valor normal de leucocitos entre 4500-10000/ mm ³ .	Cuantitativa de razón discreta	1-100000
Leucopenia	Valor de leucocitos obtenido de la historia clínica <4500/mm ³ .	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si
Leucocitosis	Valor de leucocitos obtenido de la historia clínica > 10000/ mm ³ .	Cualitativa ordinal dicotómica	0: No 1: Si

1.8.4 Variables de imagenología

La descripción de las variables imagenológicas se puede observar en la Tabla 6.

Tabla 6. Variables imagenológicas

Variables	Definición operativa	Tipo	Valores posibles
Derrame pleural por radiografía de tórax	Presencia de derrame pleural evidenciado en radiografía de tórax en decúbito lateral derecho.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Tiempo entre el inicio de los síntomas y la realización de la ecografía	Número de días transcurridos entre el primer día de enfermedad dado por presencia de fiebre y la realización de la ecografía de tórax, ecografía de abdomen o ecocardiograma.	Cuantitativa de razón discreta	1,2,3,4,5.... días
Tiempo prolongado entre el inicio de los síntomas y la realización de la ecografía	Se consideró tiempo prolongado más de 5 días entre el inicio de los síntomas y la realización de la primera ecografía.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Fuga capilar	Presencia de derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, hepatomegalia o vesícula engrosada evidenciado por ecografía realizada durante la infección aguda por el virus dengue.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Ascitis	Presencia de líquido libre en la cavidad abdominal evidenciado por ecografía abdominal realizada durante la infección aguda por el virus dengue.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Derrame pleural	Presencia de derrame pleural evidenciado por ecografía de tórax realizada durante la infección aguda por el virus dengue.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Hepatomegalia	Presencia de aumento del tamaño hepático para la edad evidenciado por ecografía abdominal realizada durante la infección aguda por el virus dengue.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Vesícula engrosada	Presencia de aumento de tamaño de la vesícula biliar para la edad o aspecto edematoso de la vesícula biliar evidenciado por ecografía abdominal realizada durante la infección aguda por el virus dengue.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Esplenomegalia	Presencia de aumento del tamaño bazo para la edad evidenciado por ecografía abdominal realizada durante la infección aguda por el virus dengue.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Derrame pericárdico	Presencia de derrame pericárdico evidenciado por ecografía de tórax realizada durante la infección aguda por el virus dengue.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si

1.8.5 Variables terapéuticas

En la Tabla 7 se muestran las variables terapéuticas.

Tabla 7. Variables terapéuticas

Variables	Definición operativa	Tipo	Valores posibles
Albumina	Requerimiento de aplicación de al menos 1 dosis de albúmina endovenosa por indicación médica.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si

Hemoderivados	Requerimiento de administración de al menos 1 dosis de plasma, plaquetas o glóbulos rojos por indicación médica.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
---------------	--	--------------------------------	----------------

1.9 Obtención de la información

1.9.1 Fuentes

Se utilizó la base de datos producto de la investigación *Pruebas de funcionamiento hepático, principalmente aminotransferasas, en niños con dengue que consultan al servicio de urgencias del Hospital Universitario del Valle, Evaristo García, de Cali, Colombia*, realizada en el 2021 por Andrea Cadena Martínez y Carlos Alberto Velasco Benítez.

A partir de esta base de datos se recopiló la información de las historias clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital durante el período comprendido entre 1 de julio 2019 y el 30 de junio del 2020, que cumplieron los criterios de inclusión descritos.

Se revisó y verificó la información existente en la base de datos, se completaron los datos faltantes de las variables descritas, y se agregó la información sobre los resultados de las ecografías extra institucionales e intra institucionales, realizadas durante la infección aguda por el virus dengue.

La información se organizó en un documento de hoja electrónica, que incluyó datos de identificación (fecha de nacimiento, fecha de ingreso, fecha de egreso), sociodemográficos (edad, sexo, procedencia), clínicos (medidas de antropometría, tipo de infección, gravedad de la infección, síntomas, requerimiento de UCI), paraclínicos durante la hospitalización (NS1, IgM e IgG para dengue, AST, ALT, albúmina, hemograma, tiempos de coagulación), de imagenología (reporte de radiografía de tórax, ecografía de abdomen, ecografía de tórax y ecocardiograma) y de tratamiento (administración de albúmina y de hemoderivados).

1.9.2 Calidad de la información

Se realizó control de calidad de la información recolectada, verificando la veracidad de los datos. Se diseñó una base de datos en hoja electrónica en la que se ingresó la información recolectada, realizando doble digitación para el ingreso de los datos. La depuración de la información se llevó a cabo mediante distribuciones de frecuencia y tablas simples de cada variable, con el objetivo de identificar la información inconsistente o datos extremos y teniendo en cuenta los valores plausibles por cada variable, los cuales fueron verificados con la base de datos.

1.10 Control de los principales sesgos

En la Tabla 8 se muestra el proceso de control de los principales sesgos en la investigación.

Tabla 8. Control de los principales sesgos

Tipo de sesgo	Control
De selección	Se incluyeron todos los pacientes de 0 a 14 años con diagnóstico serológico de infección aguda por el virus dengue que ingresaron al Hospital, durante el período comprendido entre 1 de julio 2019 y el 30 de junio del 2020, clasificados como con dengue con signos de alarma y dengue grave, que contaran con reporte en historia clínica de estudios ecográficos (ecografía de abdomen, tórax o ecocardiograma).
De memoria	El profesional que realizó la atención en salud registró en la historia clínica del niño la calidad de la información obtenida del cuidador sobre la enfermedad actual del paciente. Se revisó la totalidad de las historias clínicas y la recolección de la información se estandarizó por medio de un documento en hoja electrónica.

De confusión	El profesional que realizó la atención en salud descartó otros diagnósticos diferenciales en base en la anamnesis, examen físico y ayudas diagnósticas. Se confirmó la presencia de infección aguda por el virus dengue con pruebas serológicas y se realizó la clasificación de la gravedad clínica teniendo en cuenta la clasificación de la OMS 2009.
De seguimiento	No aplica
Tiempo necesario	Se consideró que la recolección de datos de un año es suficiente para obtener un tamaño de muestra adecuado.
Costo	El presupuesto es financiado por los investigadores.

1.11 Análisis estadístico

Al concluir la recolección de las variables en la base de datos, la información se exportó al programa Stata 16, y se realizó el análisis estadístico de las variables, un análisis univariado y otro bivariado. Se realizó un análisis univariado de las variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas, y se obtuvo medidas de tendencia central (frecuencias, porcentajes, promedios y desviaciones estándar).

El análisis bivariado se realizó usando la prueba de chi cuadrado (χ^2); las posibles asociaciones entre la presencia de fuga capilar y las variables previamente descritas en base a la razón de probabilidades OR, con un intervalo de confianza IC del 95%, teniendo una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p menor a 0,05.

1.12 Consideraciones éticas

Según el Artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, esta investigación se consideró sin riesgo. Se trata de un estudio de carácter observacional y descriptivo, en el cual se recolectó la información de las historias clínicas de forma retrospectiva y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada a las variables clínicas, psicológicas y sociales.

Adicionalmente, el estudio cumple con los principios generales de la Declaración de Helsinki, emitidos por la Asociación Médica Mundial y revisados en 1996, garantizando que la investigación fue ética dado que cumple las siguientes características: fue llevada a cabo por personas con la formación académica y científica apropiada, no se realizó ninguna intervención a los pacientes derivada del estudio, la rigurosidad metodológica asegura la validez científica de los resultados, se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que no cumplieron con los criterios de exclusión, sin importar género condición socioeconómica, nacionalidad, raza u otros, se respetó el anonimato de los pacientes y la información obtenida durante el estudio solo fue utilizada con fines académicos.

Los investigadores manifestamos no tener conflictos de intereses durante esta investigación. Este proyecto tiene como base el Acta de aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario del Valle de Cali, Colombia, del trabajo de investigación *Pruebas de funcionamiento hepático, principalmente aminotransferasas, en niños con dengue que consultan al servicio de urgencias del Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" de Cali, Colombia*, realizado por Andrea Cadena Martínez y Carlos Alberto Velasco Benítez, acta de aprobación con el código 065-2019.

1.13 Cronograma de actividades

El cronograma de la investigación se aprecia en la Tabla 9.

Tabla 9. Cronograma de actividades

Actividad (mes)	1-12	13-24	25	26-31	32-34	35-36
Planteamiento del proyecto	X					
Revisión de la literatura	X					
Escritura del proyecto	X					
Presentación del proyecto		X				
Presentación ante comité de ética		X				
Recolección de datos		X				
Análisis de datos			X			
Interpretación de resultados				X		
Elaboración del informe final					X	
Sustentación ante pares evaluadores del Departamento de Pediatría						X
Preparación para publicaciones						X

1.14 Impactos

1.14.1 Pertinencia

Actualmente, son pocos los estudios que describen los hallazgos ecográficos de fuga capilar en niños con dengue, igualmente son escasos los estudios que establecen los factores de riesgo para la presencia de fuga capilar en dengue pediátrico.

A partir de la descripción de las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas de los niños con dengue y su asociación con la presencia de hallazgos ecográficos de fuga capilar, se establecieron los factores de riesgo para el desarrollo de fuga capilar.

Los resultados de este estudio brindan una guía para la identificación oportuna de los pacientes pediátricos, que ingresen al servicio de urgencias bajo sospecha diagnóstica de infección aguda por el virus dengue, que tengan un riesgo aumentado de fuga capilar; permitiendo así orientar de una forma acertada las ayudas diagnósticas y el seguimiento clínico y paraclínico en un entorno de recursos limitados.

Los resultados de este estudio son locales, sin embargo, su impacto a nivel regional y nacional es importante, al facilitar la orientación de los esfuerzos diagnósticos y de seguimiento con base al establecimiento de factores de riesgo para fuga capilar.

1.14.2 Impactos esperados

En la Tabla 10 se describen los impactos esperados de la investigación.

Tabla 10. Impactos esperados

Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Informe final	Documento con reporte final de resultados	Comunidad científica en general, profesionales de la salud, estudiantes de todas las áreas de salud, hospital y entidades gubernamentales.
Publicaciones científicas	Artículos científicos en libros, capítulos de libros o revistas indexadas/homologadas.	Comunidad científica en general, profesionales de la salud, estudiantes de todas las áreas de salud, hospital y entidades gubernamentales.

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS NIÑOS CON DENGUE

De la base de datos obtenida de la revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos, que consultaron al Hospital durante el período comprendido entre 1 de julio 2019 y el 30 de junio del 2020, con enfermedad febril y sospecha de infección aguda por el virus dengue, se revisaron 321 niños entre los 5 meses y 14 años de edad (edad promedio 8,0+/-3,6 años; 59,2% escolares; 50,2% del sexo femenino; 78,8% con infección secundaria y 91,3% con dengue con signos de alarma y 8,7% con dengue grave).

De los 321 pacientes a quienes se les revisaron sus historias clínicas, 132 (41,2%) tuvieron finalmente estudios ecográficos y fueron incluidos en el análisis del presente estudio, cuya edad promedio fue de 7,8+/-3,6 años.

1.1 Variables sociodemográficas

El grupo etario más frecuente fueron los escolares con 54,6%, seguidos de los preescolares con 21,2%, los adolescentes con 15,9% y los lactantes con 8,3% (Figura 4).

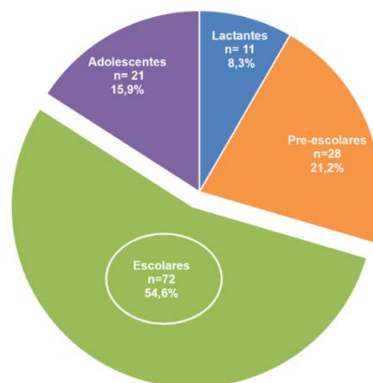


Figura 4. Distribución por grupos de edad

63 niños corresponden al sexo femenino (47,7%) y 69 al masculino (52,3%), con una relación del sexo masculino:femenino de 1,1:1 (Figura 5).

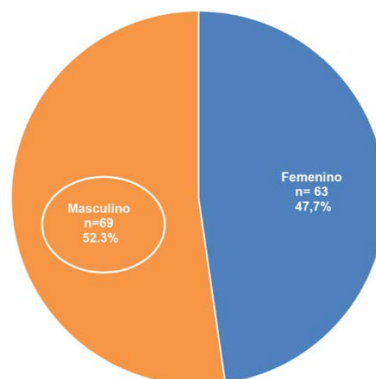


Figura 5. Distribución por sexo

El 56,2% de los niños procedían de Cali, el 37,7% de municipios del Valle del Cauca y el 6,2% de otros municipios fuera del Valle del Cauca (Figura 6).

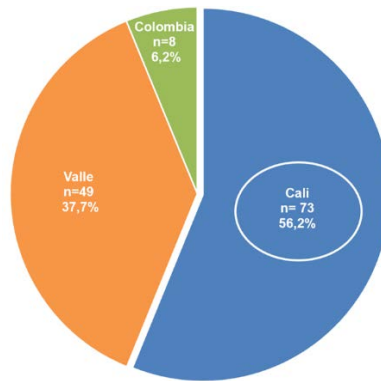


Figura 6. Distribución según procedencia

En cuanto al ciclo epidémico, 123 pacientes (93,2%) se presentaron durante el brote de la infección por virus dengue, que se documentó entre la semana epidemiológica 8 del 2019 y la semana epidemiológica 21 del 2020, y 9 pacientes (6,8%) se presentaron fuera del brote (Figura 7).

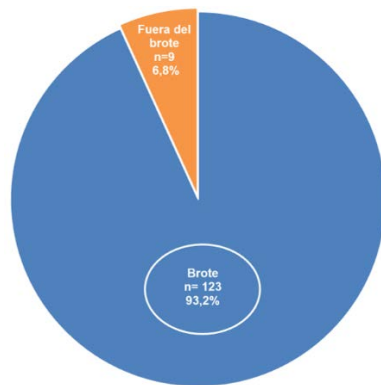


Figura 7. Distribución según ciclo epidémico

1.2 Variables clínicas

Respecto al estado nutricional, 76 pacientes (57,6%) contaban con datos antropométricos completos para su interpretación. Basados en el IMC/edad, 41 pacientes (54%) eran eutróficos y 35 pacientes (46%) tenían algún tipo de malnutrición; 1 paciente (1,3%) con riesgo de sobrepeso, 18 (23,7%) con sobrepeso, 10 (13,2%) con obesidad, 4 (5,3%) con desnutrición moderada y 2 (2,6%) con desnutrición severa (Figura 8).

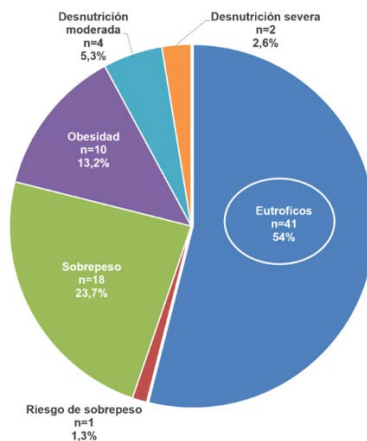


Figura 8. Distribución según estado nutricional (IMC/Edad)

Al evaluar la talla/edad, 74 pacientes (97,4%) tenían talla adecuada para la edad y 2 pacientes (2,6%) cursaban con talla alterada, específicamente talla baja moderada (Figura 9).

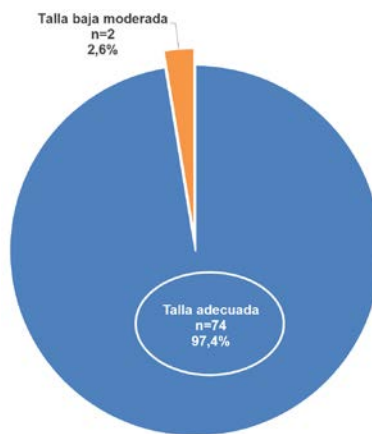


Figura 9. Distribución según estado nutricional (Talla/Edad)

101 (76,5%) pacientes contaban con un resultado serológico compatible con infección secundaria, es decir, NS1 o IgM para dengue positivo con IgG positivo y 31 pacientes (23,5%) contaban con NS1 o IgM para dengue positiva en ausencia de IgG positiva, compatible con infección primaria (Figura 10).

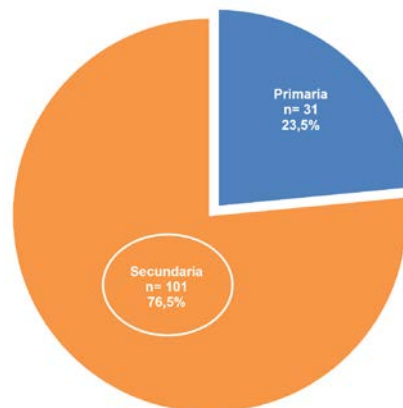


Figura 10. Distribución por tipo de infección según resultados de serologías para dengue

Según la gravedad de la infección, 123 pacientes (93,2%) corresponden a casos de dengue con signos de alarma y 9 pacientes (6,8%) a casos de dengue grave según la clasificación de la OMS 2009 (Figura 11).

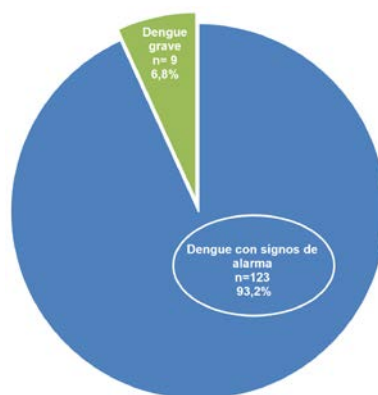


Figura 11. Distribución por gravedad de la infección según la clasificación de la OMS 2009

Los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal en 104 pacientes (80%), emesis en 61 (50%), epistaxis en 33 (26,6%) y diarrea en 20 pacientes (16,7%) (Figura 12). Ocho pacientes tuvieron algún tipo de comorbilidad (6,1%) y 3 pacientes reportaron al menos un antecedente patológico previo (2,3%): 1 con asma, 1 con epilepsia y 1 con anemia de células falciformes (Figura 13).

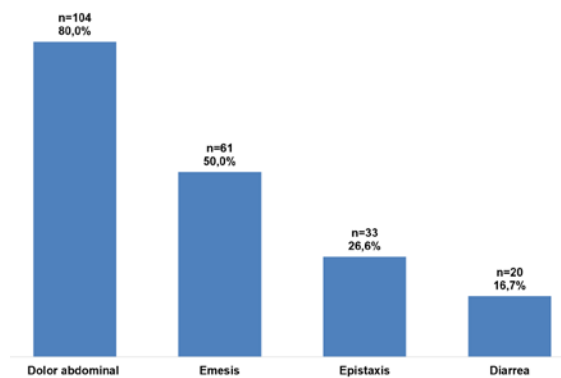


Figura 12. Prevalencia de síntomas

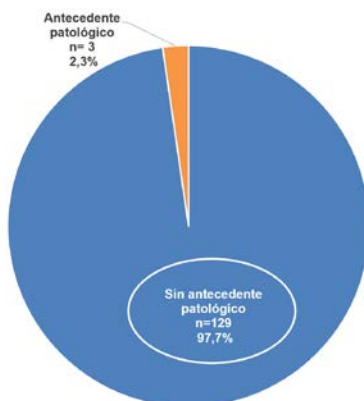


Figura 13. Prevalencia de patología crónica

Cinco pacientes (3,8%) cursaban con una infección concurrente (2 con neumonía adquirida en la comunidad, 1 con infección de vías urinarias, 1 con malaria y 1 con infección por citomegalovirus (Figura 14).

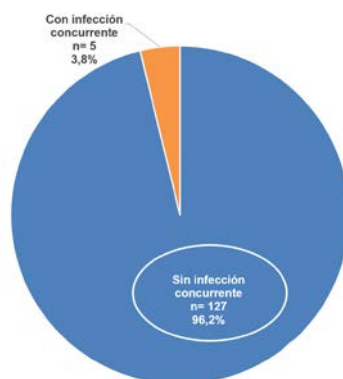


Figura 14. Prevalencia de infección concurrente

El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 4,1+/-3,2 días; 38 pacientes cumplieron con el criterio de estancia hospitalaria prolongada (29%) (Figura 15)

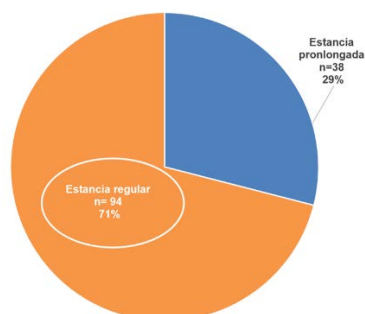


Figura 15. Prevalencia de estancia hospitalaria prolongada

33 pacientes requirieron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (25%) (Figura 16).

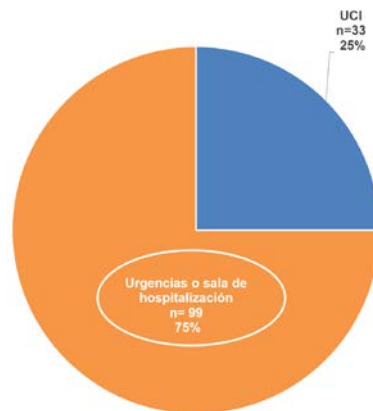


Figura 16. Prevalencia de estancia en UCI

1.3 Variables paraclínicas

Con relación a las aminotransferasas, el valor promedio de AST fue de 271+/-530 UI/L y el de ALT fue de 124+/-142 UI/L. Al evaluar la gravedad de la elevación de las aminotransferasas y según la clasificación de Souza et al. [17], se encontró que ningún paciente tuvo aminotransferasas normales pertenecientes al grupo A, 19 pacientes (14,4%) se clasificaron como grupo B, 72 pacientes como grupo C (54,6%) y 41 pacientes como grupo D (31,1%) (Figura 17).

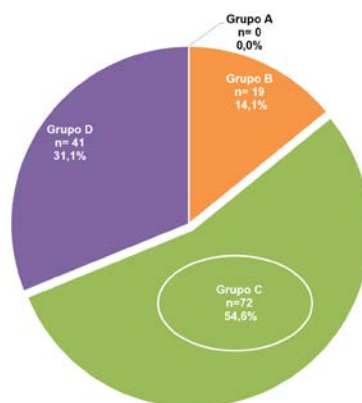


Figura 17. Distribución por gravedad de la elevación de las aminotransferasas [17]

De los 97 pacientes con valores de albúmina, el valor promedio fue de 3,31+/-0,59 g/L; 55 de ellos (56,7%) presentaron hipoalbuminemia: 27,8% (n=27) con hipoalbuminemia leve, 18 (18,5%) con hipoalbuminemia moderada, 9 (9,2%) con hipoalbuminemia severa y 1 (1%) con hipoalbuminemia críticamente baja (Figura 18).

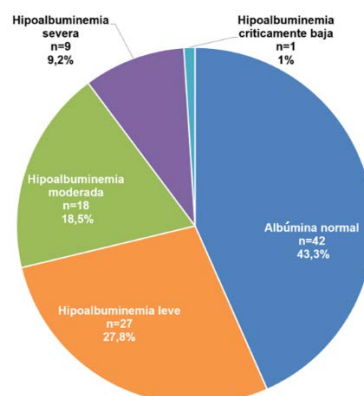


Figura 18. Distribución según los resultados de albúmina

En cuanto a los tiempos de coagulación, en los 128 pacientes que contaban con estos datos, el valor promedio del tiempo de protombina fue de 11,2+/-1,1 segundos y el tiempo de tromboplastina parcial de 43,4+/-9,7 segundos, solo 1 paciente cursó con tiempos de coagulación prolongados (0,8%) (Figura 19).

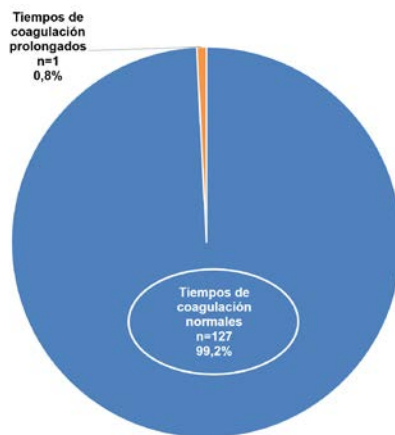


Figura 19. Distribución según los resultados de los tiempos de coagulación

El valor promedio de las plaquetas fue de 73750+/-62514 /mm³, de los cuales, 115 pacientes (87,1%) presentaron trombocitopenia: 16 (12,1%) con trombocitopenia leve, 36 (27,2%) con trombocitopenia moderada y 63 (47,7%) con trombocitopenia severa (Figura 20).

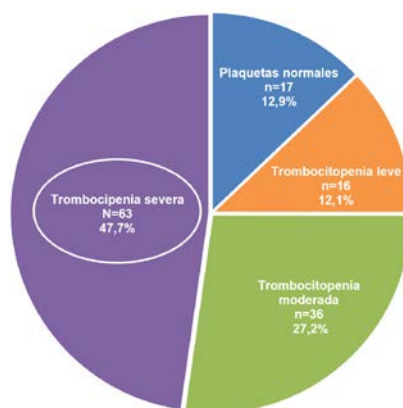


Figura 20. Distribución según los resultados de plaquetas

El valor promedio de hematocrito fue de 39,6+/-5,1%, 17 pacientes (12,9%) presentaron hemoconcentración (Figura 21).

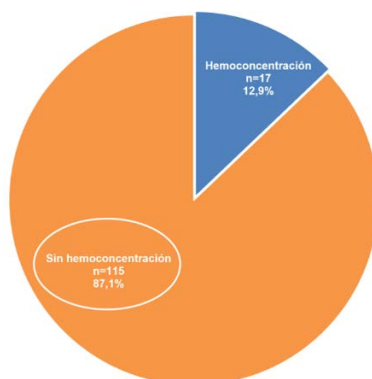


Figura 21. Distribución según los resultados de hematocrito

El valor promedio de leucocitos fue de 4903+/-3008 /mm³, 72 pacientes (54,6%) presentaron leucopenia y 8 (6,1%) presentaron leucocitosis (Figura 22).

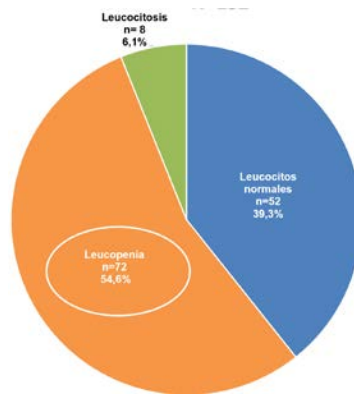


Figura 22. Distribución según los resultados de leucocitos

1.4 Variables imagenológicas

De los 131 pacientes que contaban con radiografía de tórax, 86 (65,7%) presentaron derrame pleural (Figura 23).

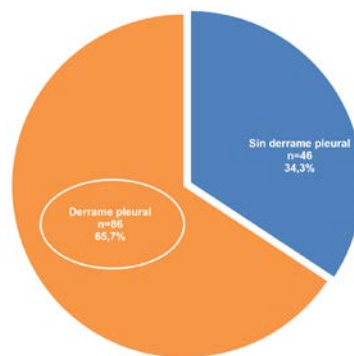


Figura 23. Prevalencia de derrame pleural por radiografía de tórax

Con relación al momento de la realización de la ecografía, el promedio de días entre la aparición de los síntomas y la realización de la ecografía fue de $6,0 \pm 2,1$ días, 53 pacientes (40,1%) cumplieron con el criterio de realización de ecografía tardía (Figura 24).

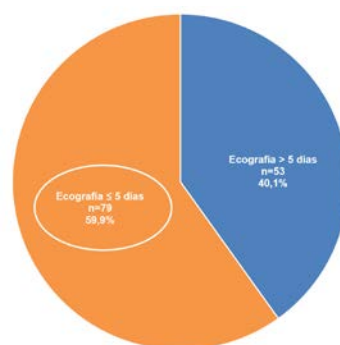


Figura 24. Distribución según el momento de realización de ecografía

1.5 Variables terapéuticas

64 (48,5%) requirieron administración de albúmina endovenosa y 4 (3%) requirieron administración de hemoderivados (Figura 25).

2. PREVALENCIA DE FUGA CAPILAR POR ECOGRAFÍA EN LOS NIÑOS CON DENGUE

De los 132 pacientes que contaban con ecografía, la prevalencia de fuga capilar fue del 95,4% (n=126) (Figura 26).

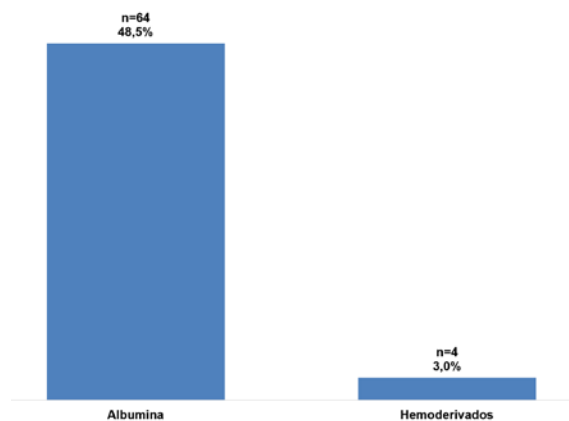


Figura 25. Tratamientos utilizados

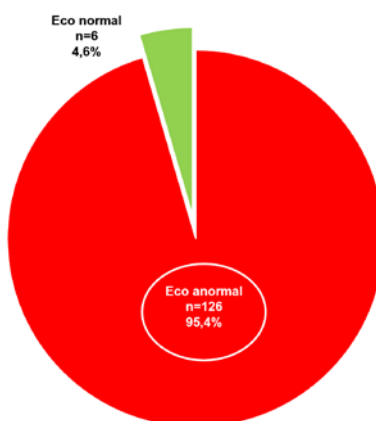


Figura 26. Prevalencia de hallazgos ecográficos de fuga capilar

Los principales hallazgos ecográficos en los 126 pacientes que presentaron fuga capilar fueron en su orden de frecuencia: en 83,3% líquido libre, en 48,4% derrame pleural, en 42,8% hepatomegalia, en 41,3% vesícula engrosada, en 22% esplenomegalia y en 3,2% derrame pericárdico (Figura 27).

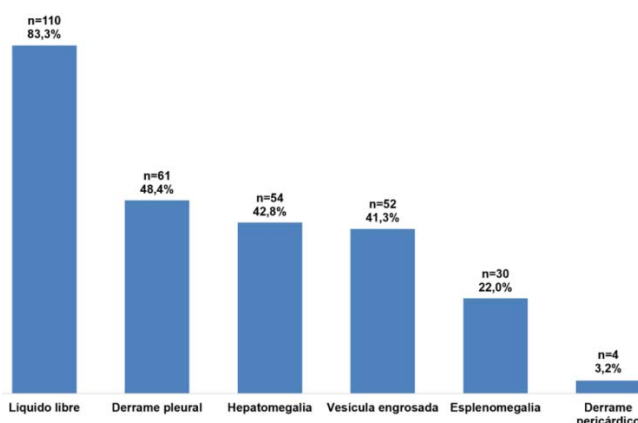


Figura 27. Prevalencia de los hallazgos ecográficos de fuga capilar

3. FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR FUGA CAPILAR SEGÚN ECOGRAFÍA EN LOS NIÑOS CON DENGUE

3.1 Variables sociodemográficas

Al analizar los grupos de edad se encontró como factor de riesgo al grupo de los escolares y adolescentes (OR=13,52 IC95%=1,41-646,51 p=0,0031) (Figura 28). No se encontraron asociaciones con el sexo (OR=0,53 IC95%=0,04-3,88 p=0,4700) (Figura 29), con la procedencia (OR=0,62 IC95%=0,05-4,57 p=0,5952) (Figura 30), ni con el ciclo epidémico (p=0,497) (Figura 31).

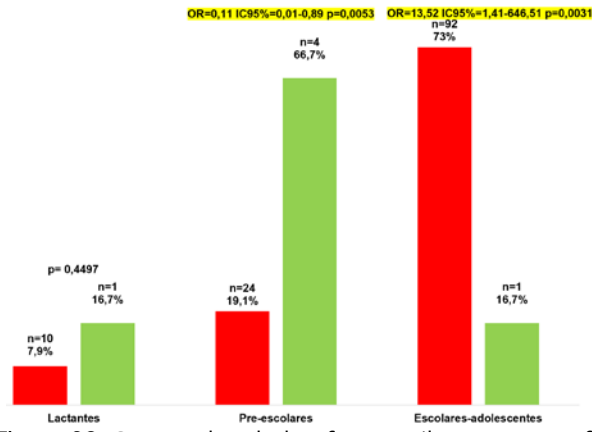


Figura 28. Grupos de edad vs fuga capilar por ecografía

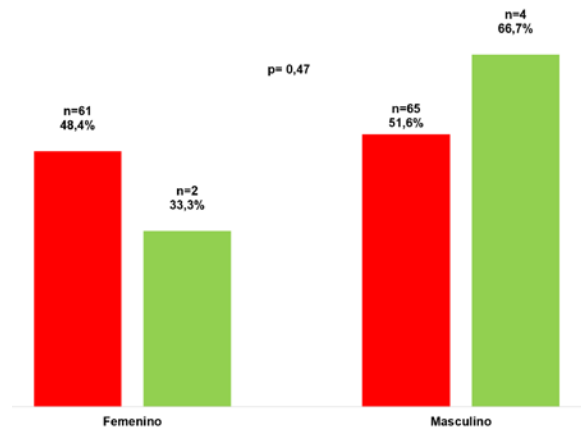


Figura 29. Sexo vs fuga capilar por ecografía

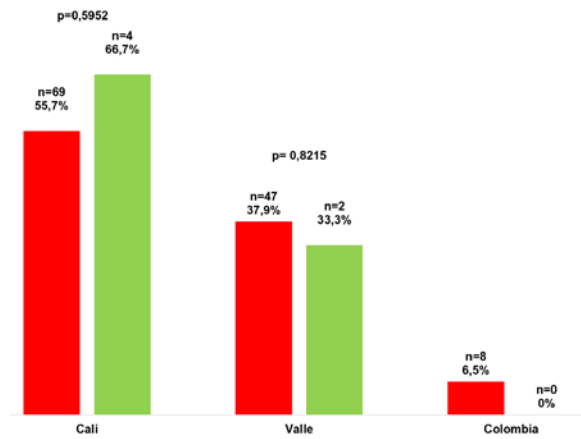


Figura 30. Procedencia vs fuga capilar por ecografía

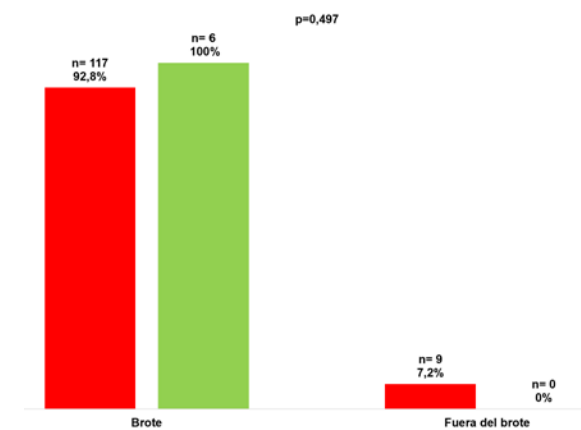


Figura 31. Ciclo epidémico vs fuga capilar por ecografía

3.2 Variables clínicas

Al analizar el tipo de infección se halló que la infección secundaria presentó una tendencia al desarrollo de signos de fuga capilar (OR=1,67 IC95%=0,14-12,30 p=0,5602) (Figura 32).

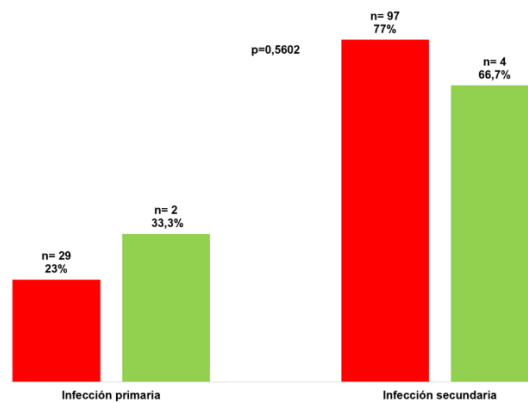


Figura 32. Tipo de infección vs fuga capilar por ecografía

Con relación a la gravedad de la infección no se hallaron asociaciones (p=0,649) (Figura 33).

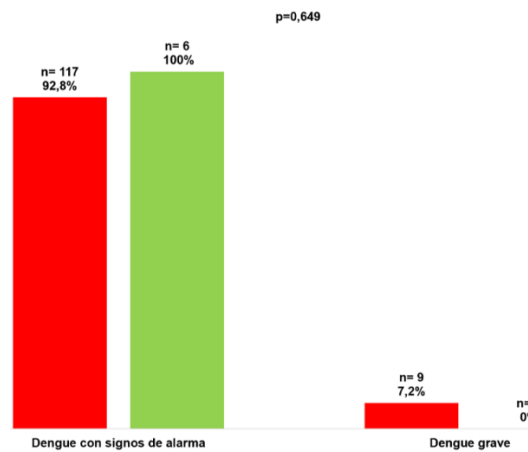


Figura 33. Gravedad de la infección vs fuga capilar por ecografía

Revisando los diferentes síntomas se encontró que, el presentar dolor abdominal, hubo una tendencia al desarrollo de signos de fuga capilar (OR=2,08 IC95%=0,17-15,42 p=0,4031) (Figura 34).

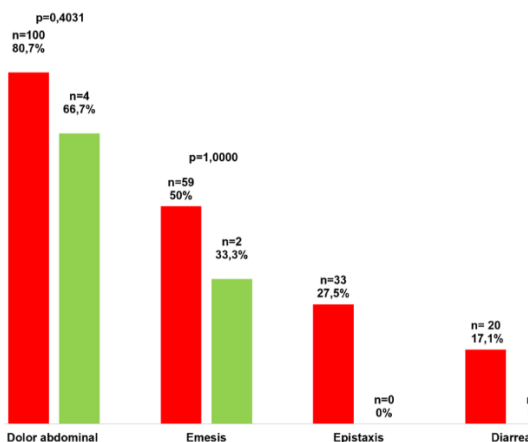


Figura 34. Síntomas vs fuga capilar por ecografía

Al analizar los días de estancia hospitalaria no se encontraron asociaciones (p=0,2615), ni al analizar la presencia de estancia hospitalaria prolongada (OR=0,38 IC95%=0,05-3,06 p=0,2461) (Figura 35).

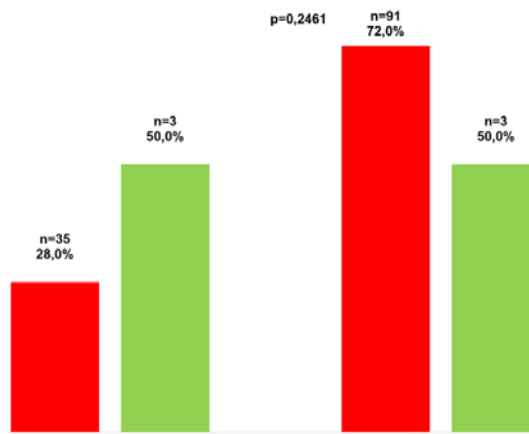


Figura 35. Estancia prolongada vs fuga capilar por ecografía

La estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos presentó una tendencia al desarrollo de signos de fuga capilar (OR=1,7 IC95%=0,18-82,97 p=0,6295) (Figura 36).

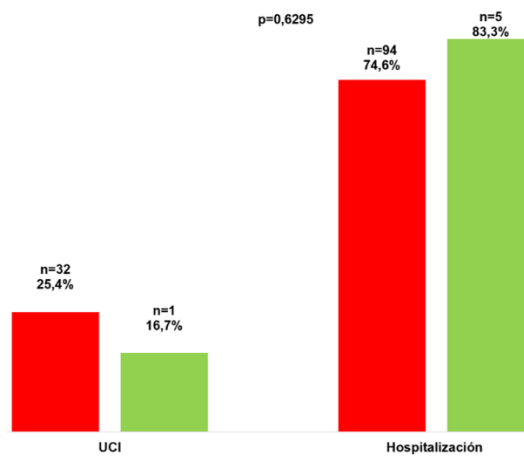


Figura 36. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos vs fuga capilar por ecografía

3.3 Variables paraclínicas

Al analizar la elevación de las aminotransferasas se halló como factor de riesgo la elevación de ALT (OR=11,06 IC95%=1,32-94,82 p=0,0007) (Figura 37).

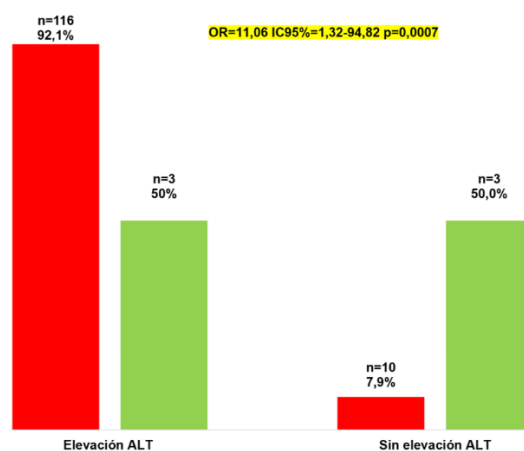


Figura 37. Elevación de aminotransferasas vs fuga capilar por ecografía

Al evaluar la gravedad de la elevación de las aminotransferasas, y según la clasificación de Souza et al. [17], se encontró como factor de riesgo al grupo C+D (OR=6,87 IC95%=0,82-54,59 p=0,0110) (Figura 38).

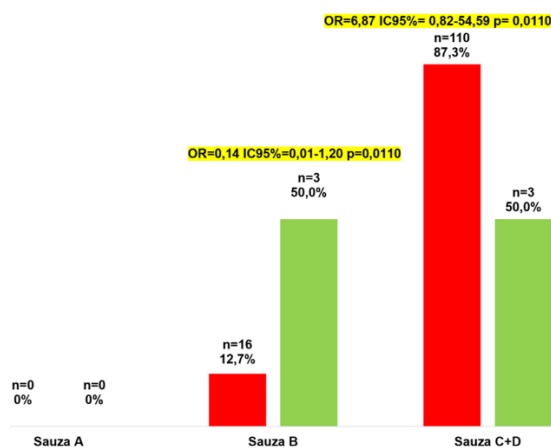


Figura 38. Gravedad de la elevación de las aminotransferasas según la clasificación de Souza [17] vs fuga capilar por ecografía

Con relación a la presencia de la hipoalbuminemia, no se encontraron asociaciones (OR=1,32 IC95%=0,09-18,95 p=0,7824) (Figura 39), y tampoco con la gravedad de la hipoalbuminemia (Figura 40).

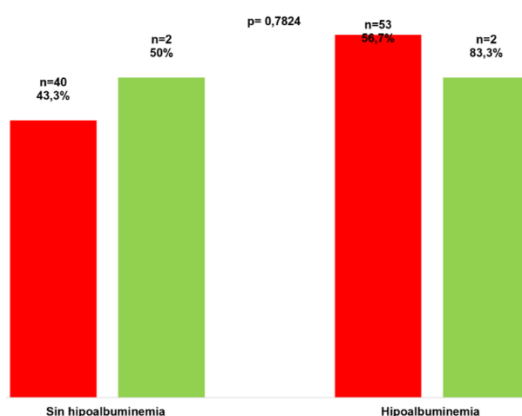


Figura 39. Hipoalbuminemia vs fuga capilar por ecografía

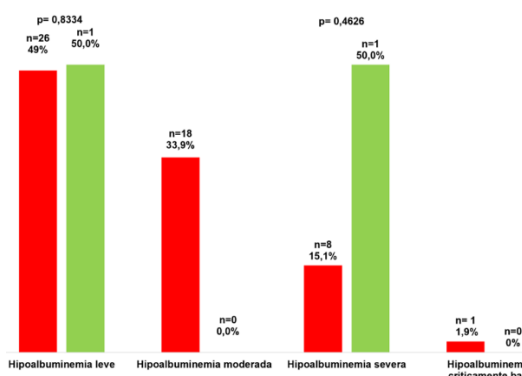


Figura 40. Gravedad de la hipoalbuminemia vs fuga capilar por ecografía

Al analizar la presencia de trombocitopenia no se hallaron asociaciones (OR=1,37 IC95%=0,02-13,45 p=0,7768) (Figura 41); y al evaluar la gravedad de la trombocitopenia se encontró que los pacientes con trombocitopenia severa tuvieron una tendencia desarrollar signos de fuga capilar (OR=5,16 IC95%=0,48-258,42 p=0,1101) (Figura 42).

Con relación al promedio del valor del hematocrito, se halló que el grupo con estudios ecográficos anormales cursó con valores de hematocrito superiores (39,9+/-4,7% vs 33,3+/-8,0% p=0,0015); sin embargo, al analizar la presencia de hemoconcentración, no se encontraron asociaciones (p=0,7058) (Figura 43).

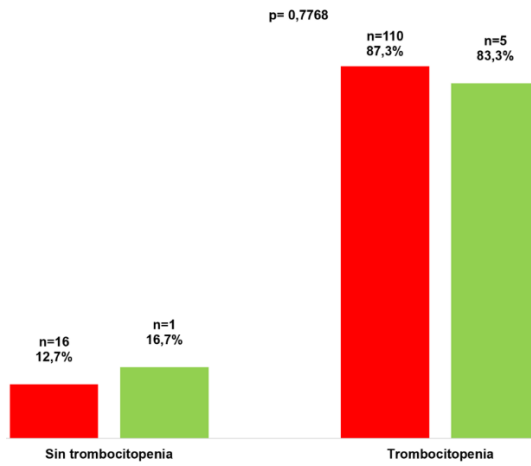


Figura 41. Trombocitopenia vs fuga capilar por ecografía

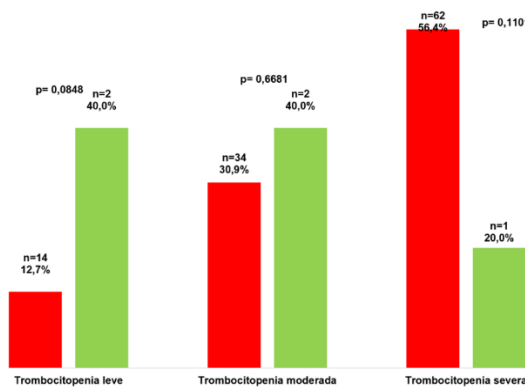


Figura 42. Gravedad de la trombocitopenia vs fuga capilar por ecografía

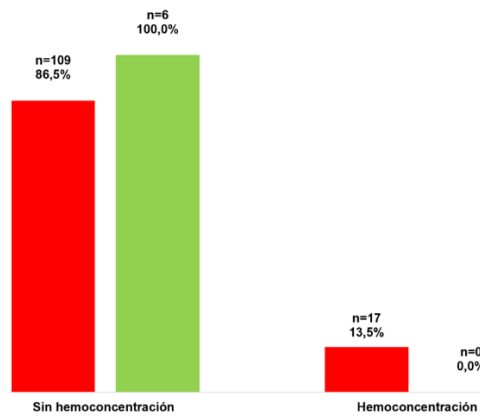


Figura 43. Hemoconcentración vs fuga capilar por ecografía

En el análisis de la presencia de alteración en el número de leucocitos no se encontraron asociaciones ($p=0,7058$) (Figura 44).

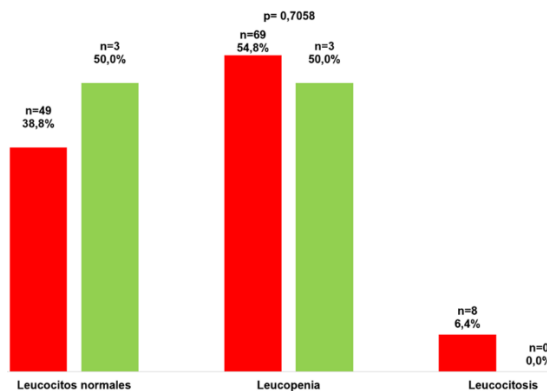


Figura 44. Alteración en los leucocitos vs fuga capilar por ecografía

3.4 Variables imagenológicas

Al analizar la presencia de derrame pleural por radiografía de tórax se identificó una tendencia al desarrollo de signos de fuga capilar (OR=4,09 IC95%=0,55-46,49 p=0,0879) (Figura 45).

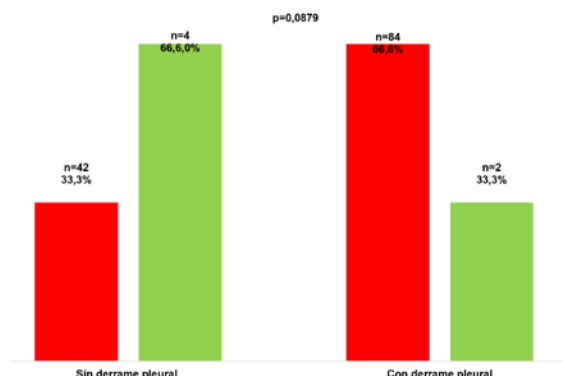


Figura 45. Derrame pleural por radiografía de tórax vs fuga capilar por ecografía

Al revisar los días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la realización de la ecografía, no se encontraron asociaciones (p=1,0000), al igual que con la realización tardía de la ecografía (OR=1,01 IC95%=0,08-9,31 p=0,9915) (Figura 46).

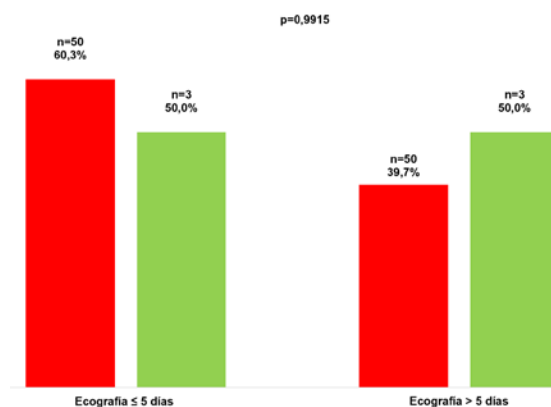


Figura 46. Momento de realización de ecografía vs fuga capilar por ecografía

3.5 Variables terapéuticas

Analizando el tipo de tratamiento administrado se encontró que los pacientes que requirieron administración de albúmina presentaron una tendencia al desarrollo de signos de fuga capilar (OR=5,00 IC95%=0,53-240,12 p=0,1104) (Figura 47). No se encontraron asociaciones entre fuga capilar y el estado nutricional, la presencia de comorbilidades y la presencia de tiempos de coagulación prolongados.

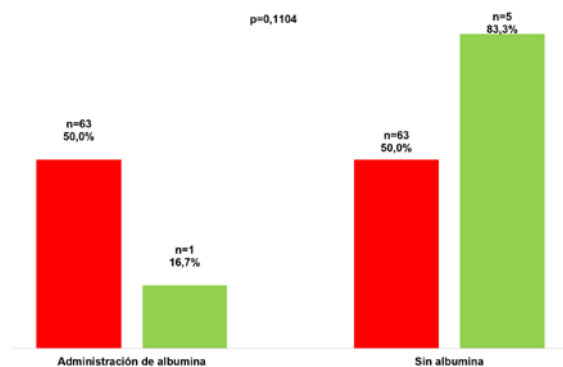


Figura 47. Tratamiento vs fuga capilar por ecografía

4. FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR FUGA CAPILAR ESPECÍFICA SEGÚN ECOGRAFÍA EN LOS NIÑOS CON DENGUE

4.1 Vesícula engrosada

Los pacientes con hospitalización prolongada presentan 1,8 veces más oportunidades de presentar vesícula engrosada en la ecografía, pero sin significancia estadística. Al analizar la elevación de las aminotransferasas se encontró como factor de riesgo la elevación de ALT (OR=9 IC95%=1,24-392,05 p=0,0137) (Figura 48).

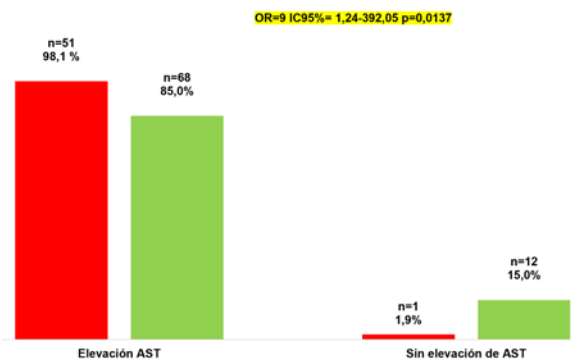


Figura 48. Elevación de AST vs vesícula engrosada por ecografía

Al evaluar la gravedad de la elevación de las aminotransferasas, según Souza et al. [17], se encontró como factor de riesgo al grupo C (OR=2,73 IC95%=1,19 -6,25 p=0,0084) (Figura 49).

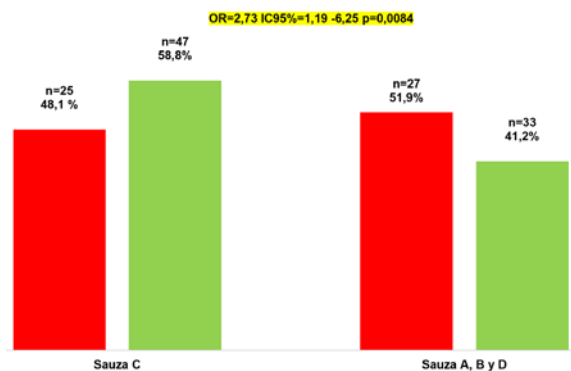


Figura 49. Gravedad de la elevación de las aminotransferasas según la clasificación de Souza (17) vs vesícula engrosada por ecografía

Los pacientes con infección secundaria presentaron en mayor proporción vesícula engrosada en la ecografía, comparados con los pacientes con infección primaria (OR=2,75 IC95%=1,01-8,22 p=0,0285) (Figura 50).

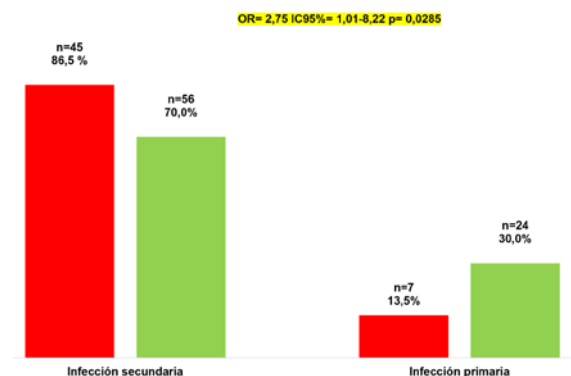


Figura 50. Infección secundaria vs vesícula engrosada por ecografía

Al examinar la presencia de hipoalbuminemia se halló como factor de riesgo la presencia de hipoalbuminemia severa (OR=7 IC95%=1,09-74,60 p=0,0140) (Figura 51).

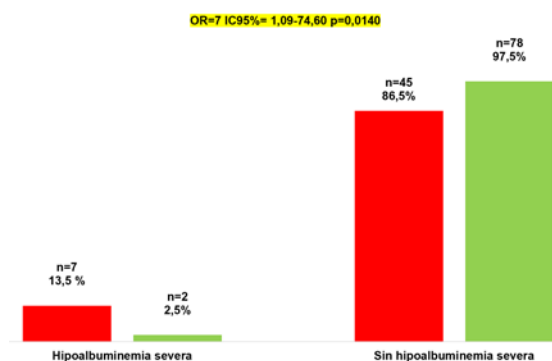


Figura 51. Hipoalbuminemia vs vesícula engrosada por ecografía

Al analizar la presencia de trombocitopenia se encontró como factor de riesgo la presencia de trombocitopenia severa (OR=2,17 IC95%=0,94-5,07 p=0,0453) (Figura 52). Adicionalmente, se identificó que los pacientes con vesícula biliar engrosada tenían 1,9 veces más oportunidades de cumplir con el criterio de hemoconcentración basados en la elevación del hematocrito, pero sin significancia estadística.

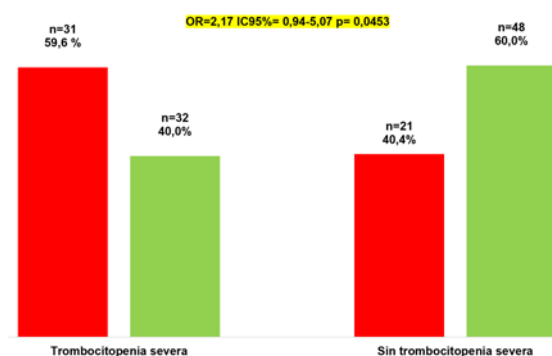


Figura 52. Trombocitopenia vs vesícula engrosada por ecografía

4.2 Líquido libre

Los pacientes con dolor abdominal presentaron en mayor proporción líquido libre en la ecografía (OR=3,11 IC95%=0,96-9,47 p=0,0236) (Figura 53). Ningún otro síntoma se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de líquido libre.

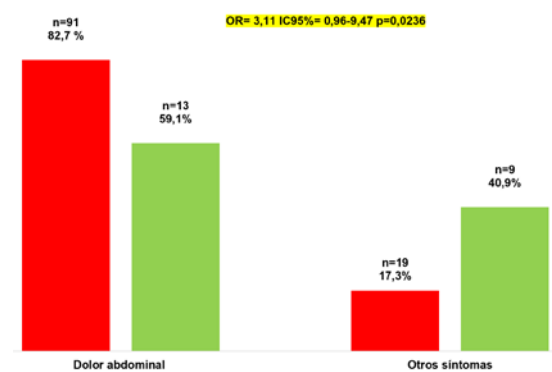


Figura 53. Síntomas vs líquido libre por ecografía

Al analizar la elevación de las aminotransferasas se encontró como factor de riesgo la elevación de ALT (OR=3,75 IC95%=0,84-14,75 p=0,0264) (Figura 54). Los pacientes con derrame pleural en

radiografía de tórax presentaron en mayor proporción líquido libre en la ecografía (OR=4,40 IC95%=1,52-13,25 p=0,0015) (Figura 55).

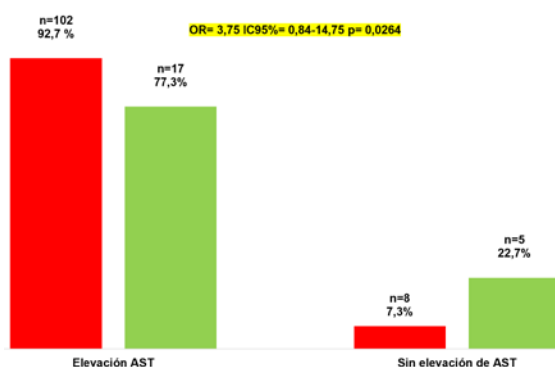


Figura 54. Elevación de AST vs líquido libre por ecografía

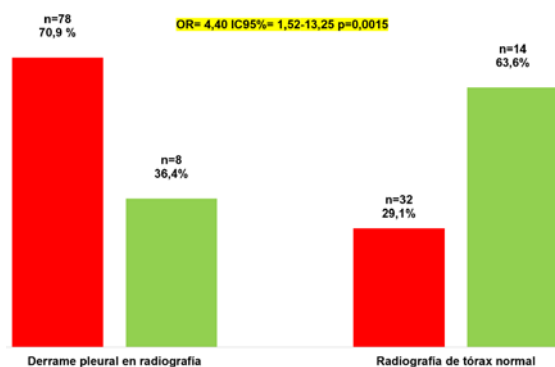


Figura 55. Derrame pleural por radiografía vs líquido libre por ecografía

Con relación a los tratamientos administrados, se halló como factor de riesgo la necesidad de administración de albúmina endovenosa (OR=28,14 IC95%=4,14-1181,88 p=0,0000) (Figura 56).

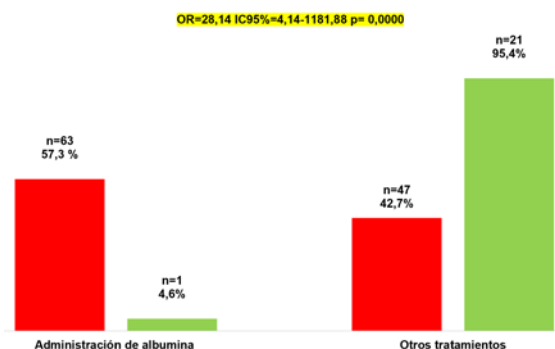


Figura 56. Administración de albúmina vs líquido libre por ecografía

4.3 Derrame pleural

Al examinar la presencia de hipoalbuminemia y la presencia de derrame pleural en la ecografía, se determinó como factor de riesgo la presencia de hipoalbuminemia moderada (OR=3,25 IC95%=0,89-12,57 p=0,0421) (Figura 56). Al analizar la presencia de trombocitopenia, se encontró como factor de riesgo la presencia de trombocitopenia severa (OR=2,74 IC95%=1,19-6,35 p=0,0088) (Figura 57). Adicionalmente, se identificó que los pacientes con derrame pleural por ecografía tenían 2,4 veces más oportunidades de cumplir con el criterio de hemoconcentración basados en la elevación del hematocrito, pero sin significancia estadística. Los pacientes con derrame pleural en la radiografía de tórax presentaron en mayor proporción derrame pleural en la ecografía (OR=7,42 IC95%=2,90-20,48 p=0,0000) (Figura 58). Analizando los tratamientos administrados y la presencia de derrame pleural en la ecografía, se encontró como factor de

riesgo la necesidad de administración de albúmina endovenosa (OR=3,73 IC95%=1,70-8,19 p=0,0003) (Figura 59).

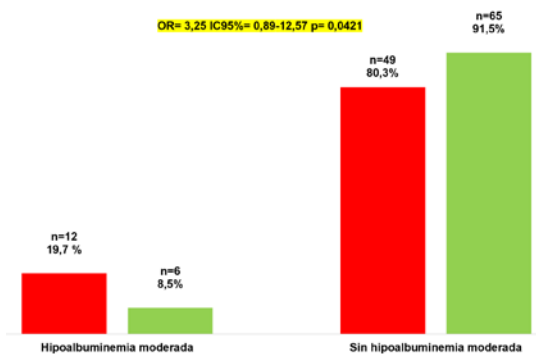


Figura 56. Hipoalbuminemia vs derrame pleural por ecografía

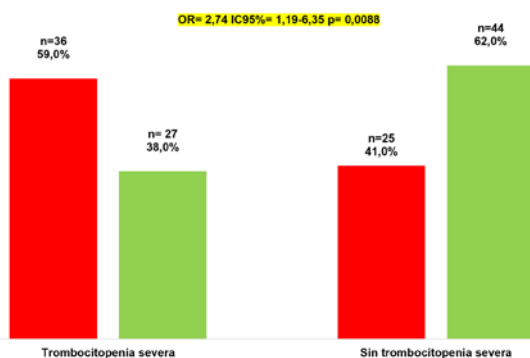


Figura 57. Trombocitopenia vs derrame pleural por ecografía

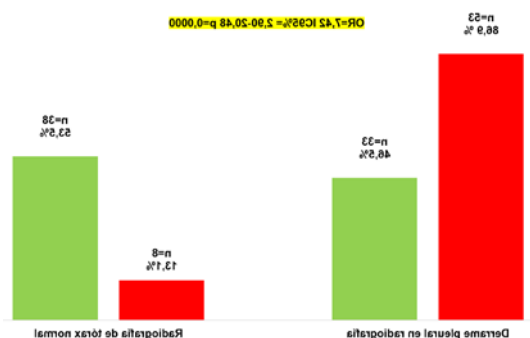


Figura 58. Derrame pleural por radiografía vs derrame pleural por ecografía

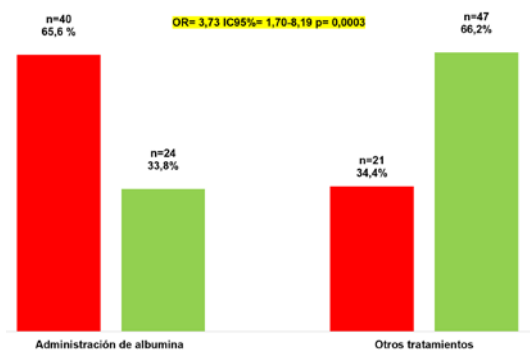


Figura 59. Administración de albúmina vs derrame pleural por ecografía

4.4 Hepatomegalia

Al evaluar la presencia de hipoalbuminemia y la presencia de hepatomegalia en la ecografía, se encontró como factor de riesgo la presencia de hipoalbuminemia leve (OR=3,06 IC95%=1,00-9,48 p=0,0268) (Figura 60).

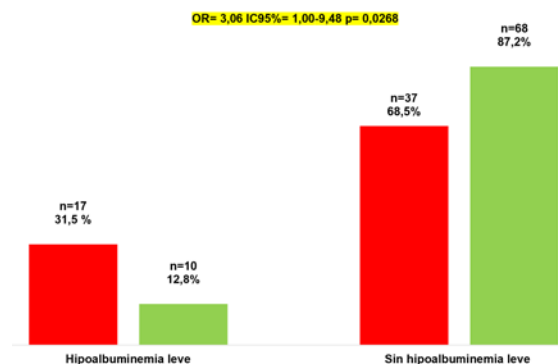


Figura 60. Hipoalbuminemia vs hepatomegalia por ecografía

4.5 Derrame pericárdico

Analizando los tratamientos administrados y la presencia de derrame pericárdico en la ecografía, se detectó como factor de riesgo la necesidad de administración de hemoderivados (OR=13,88 IC95%=0,19-239,94 p=0,0092) (Figura 61).

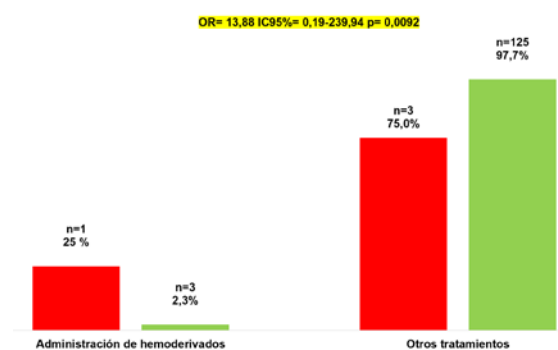


Figura 61. Administración de hemoderivados vs derrame pericárdico por ecografía

4.6 Esplenomegalia

Al analizar la elevación de las aminotransferasas y la presencia de esplenomegalia en la ecografía, se encontró que los pacientes con ALT elevada tienen tendencia al desarrollo de esplenomegalia (OR=3,86 IC95%=0,52-170,87 p=0,17). Evaluando la gravedad de la elevación de las aminotransferasas, según la clasificación de Souza et al. [17], se halló que el grupo C y D tiene tendencia al desarrollo de esplenomegalia (OR=2,80 IC95%=0,59-26,33 p=0,17).

4.7 Mortalidad en los niños con dengue

De los 321 pacientes analizados inicialmente, 3 murieron (0,9%), ninguno contaba con estudios ecográficos, esto secundario a la severidad del cuadro clínico que imposibilitó la realización de ayudas diagnósticas. En todos se identificaron 2 o más características descritas en el estudio como factores de riesgo para fuga capilar: 1 paciente fue escolar, 3 cursaron con elevación de ALT y 3 se clasificaron como C-D [17], como se aprecia en la Tabla 11.

Al analizar los factores de riesgo asociados a hallazgos ecográficos específicos de fuga capilar: 3 pacientes presentaron dolor abdominal, compromiso hepático dado por elevación de la AST, hipoalbuminemia y trombocitopenia; 2 cursaron con infección secundaria, clasificación de Souza D (17), con trombocitopenia severa, con derrame pleural evidenciado por radiografía de tórax y requirieron administración de albúmina endovenosa; y 1 fue clasificado como Souza C [17] y con trombocitopenia leve.

Tabla 11. Factores de riesgo en niños fallecidos por dengue

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Factores de riesgo	Asociados a fuga capilar		
Escolar/adolescente	+	-	-
Alanino-aminotransferasemia	+	+	+
Souza C-D [17]	+	+	+
Factores de riesgo	Asociados a hallazgos ecográficos específicos		
Infección secundaria	+	+	-
Dolor abdominal	+	+	+
Alanino-aminotransferasemia	+	+	+
Souza [17]	C	D	D
Hipoalbuminemia	Leve	Leve	Leve
Trombocitopenia severa	Leve	+	+
Derrame pleural por radiografía	+	-	+
Albúmina endovenosa	+	-	+
Hemoderivados	-	-	-

1. PREVALENCIA DE FUGA CAPILAR EN NIÑOS CON DENGUE

La prevalencia de fuga capilar por ecografía fue del 95,4%, siendo una de las prevalencias más altas descritas en la literatura. Otros autores han descrito anomalías ecográficas indicativas de fuga capilar entre 20,5% y 89,5% [32-34, 41, 47, 49-50, 52-57] (Figura 62).

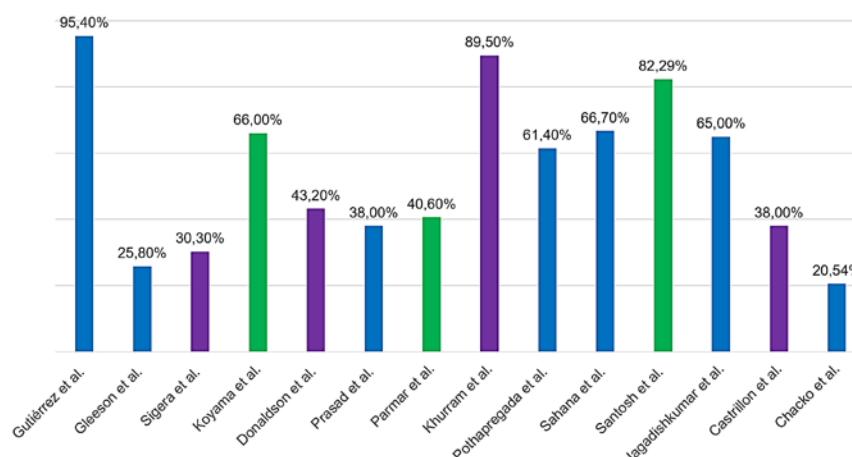


Figura 62. Prevalencia de fuga capilar por ecografía y comparación con estudios a nivel mundial

En este estudio los principales hallazgos ecográficos de fuga capilar fueron: 83,3% líquido libre, 48,4% derrame pleural, 42,8% hepatomegalia, 41,3% vesícula engrosada, 22% esplenomegalia y 3,2% derrame pericárdico. Estas prevalencias son diferentes a las descritas previamente por autores como [31-35, 41, 47-62] (Tabla 12).

Tabla 12. Prevalencia de los principales hallazgos ecográficos de fuga capilar y comparación con estudios a nivel mundial

Estudio	Población	Líquido Libre	Derrame pleural	Hepatomegalia	Vesícula engrosada	Esplenomegalia	Derrame pericárdico
Cali, Colombia, 2022	Niños	83,3%	48,4%	42,8%	41,3%	22%	3,2%
Bangkok, Tailandia, 2007 [31]	Niños	52,0%	62%		43%		
Colombo, Sri Lanka, 2021 [32]	Adultos	5,7%	11,3%	3,4%	19,3%	4,5%	2,8%
New Delhi, India, 2017 [33]	Niños y adultos	43%	75,1%	22,5%	58%	32,2%	
Angkor, Camboya, 2022 [34]	Niños	71,0%	5%		54%		2%
Veracruz, México, 2006 [35]	Niños y adultos	60,3%	65,7%	9%	86,4%	12,6%	0,9%
Bangalore, India, 2014 [41]	Niños y adultos	64,5%	49,9%	17,7%	66,7%	16,7%	
Bangalore, India, 2015 [47]	Niños	48,1%	39,5%	51,9%			
Neiva, Colombia, 2012 [48]	Niños	7,4%	47,2%	78,8%			
Colombo, Sri Lanka, 2021 [49]	Adultos	88,4%	23%				
Puducherry, India, 2016 [50]	Niños	15,7%	5,1%	61,4%	9,8%	22,4%	1,9%
Jakarta Pusak, Indonesia, 2004 [51]	Adultos				29,8%		
Bangkok, Tailandia, 2021 [52]	Niños y adultos		20%				
Lucknow, India, 2020 [53]	Niños	37,3%	9,8%	73,5%			
Rawalpindi, Pakistan, 2016 [54]	Adultos	66,9%	51,1%		23,7%		0%
Mysore, India, 2012 [55]	Niños	52,7%	50%		64,5%		
Córdoba, Argentina, 2010 [56]	Adultos	31%	6,9%	17,2%	24%	13,8%	
Chennai, India, 2007 [57]	Niños	16,7%	30,1%	18,1%	21,9%	9,6%	
Manipal, India, 2022 [58]	Adultos				50,4%		
Rawalpindi, Pakistan, 2020 [59]	Adultos	21,1%	1,7%		38,3%	2,2%	

Dhaka, Bangladesh, 2019 [60]	Niños	12,4%	25,8%			
Kolkata, India, 2013 [61]	Niños	21,7%	49,2%		45,8%	
Ghaziabad, India, 2011 [62]	Adultos	74,6%	39,6%	46,2%	72%	39,1%

Es necesario ser cautelosos en la interpretación y comparación de estos datos, ya que se deben tener en cuenta factores como la edad al momento del diagnóstico, el tipo de infección, la gravedad de la infección, la indicación de la realización de los estudios ecográficos, los protocolos establecidos para la toma de las ecografías y la experticia del personal que realiza la ecografía.

Es importante aclarar que en este estudio la realización de las ecografías se indicó según el criterio médico y no se realizó de forma rutinaria; todas las ecografías fueron realizadas por radiólogos experimentados, sin embargo, no se siguió un protocolo estandarizado para la exploración y las ecografías se realizaron en el servicio de radiología, ninguna de las imágenes se realizó en la cabecera del paciente, lo que limitó la ejecución del estudio en pacientes críticamente enfermos.

2. FACTORES DE RIESGO PARA FUGA CAPILAR EN NIÑOS CON DENGUE

En pocos estudios se correlacionan los hallazgos ecográficos en dengue con otros indicadores específicos de la gravedad de la infección. Este estudio es uno de los primeros estudios pediátricos que logra establecer factores de riesgo para el desarrollo de fuga capilar en dengue, incluyendo factores de riesgo sociodemográficos, clínicos, paraclínicos, imagenológicos y terapéuticos; lo cual lo convierte en una guía para orientar de forma acertada las ayudas diagnósticas y el seguimiento clínico en un entorno de recursos limitados, especialmente durante los brotes de dengue. En la Tabla 13 se resumen los factores de riesgo encontrados en esta investigación.

Tabla 13. Factores de riesgo para fuga capilar por ecografía

Escolares/adolescentes, Elevación de ALT, Souza et al. C/D [17]				
Vesícula engrosada	Líquido libre	Derrame pleural	Hepatomegalia	Derrame pericárdico
Infección secundaria	Dolor abdominal	Hipoalbuminemia moderada	Hipoalbuminemia leve	Hemoderivados
Elevación AST	Elevación AST	Trombocitopenia severa		
Souza C	Derrame pleural por radiografía	Derrame pleural por radiografía		
Hipoalbuminemia severa	Albúmina endovenosa	Albúmina endovenosa		
Trombocitopenia severa				

2.1 Edad

La edad de los pacientes incluidos en el estudio es similar a lo reportado a nivel mundial. La edad promedio aquí fue de $7,8 \pm 3,6$ años, siendo los escolares el grupo etario más frecuente con el 54,6%; edad similar a la reportada por Gleeson et al. [34] en un estudio de cohorte observacional prospectivo que incluyó 253 pacientes de Camboya entre 3 meses y 16 años con una media de edad de 7,5 años, y a lo reportado por Pothapregada et al. [50], quienes en un estudio de cohorte observacional prospectivo realizado en la India con 254 pacientes de 0 a 18 años, reportaron una media de edad de presentación de $7,0 \pm 3,3$ años.

En la revisión de la literatura no se encontraron estudios previos donde se establezca una edad específica que aumente el riesgo de desarrollo de signos ecográficos de fuga capilar durante la infección aguda por dengue; en el presente estudio el 73% de los escolares y adolescentes

presentaron al menos un signo de fuga capilar (OR=13,52 IC95%=1,41-646,51 p=0,0031), posiblemente en relación con la mayor posibilidad de infección secundaria en esta población, que de forma consistente se ha asociado con mayor severidad de la infección aguda por el virus dengue derivado del fenómeno de mejora dependiente de anticuerpos [21].

2.2 Sexo

En este estudio el sexo más frecuentemente afectado fue el masculino (52,3%), similar a lo reportado previamente por Parmar et al. [33], Gleeson et al. [34] y Pothapregada et al. [50]. El estudio de Parmar et al. [33] es observacional prospectivo en Nueva Delhi, incluyó 160 casos sospechosos de dengue, de los cuales el 65% fueron hombres [33].

2.3 Tipo de infección

En este estudio la infección secundaria fue más frecuente con el 76,5% de los casos, hallazgo esperado debido a las características de la población proveniente de un área con alta circulación de los diferentes serotipos y con una de las tasas más altas de incidencia de infección aguda por virus dengue, como lo es la ciudad de Cali y los municipios cercanos pertenecientes al Valle del Cauca. Estos datos son diferentes a los que encontraron Pothapregada et al. [50], donde el 93,3% de los casos correspondieron a infección primaria, y a lo descrito por Sahana et al. [47] en un estudio observacional prospectivo que incluyó 82 de niños diagnosticados con dengue en la India, donde se reportó que la infección secundaria constituía solo el 18,5% de los casos.

Al evaluar la asociación entre fuga capilar y tipo de infección se encontró que los pacientes con infección secundaria tienden a desarrollar signos de fuga capilar (OR=1,67 IC95%=0,14-12,30 p=0,5602). En la literatura médica se ha descrito ampliamente que la infección secundaria se asocia a mayor severidad de la infección, mayor riesgo de complicaciones y peores desenlaces, incluido mortalidad, esto puede explicarse por la teoría de la mejora dependiente de anticuerpos [21]. Sin embargo, hasta el momento no hay suficientes estudios pediátricos que hayan logrado establecer una asociación estadísticamente significativa entre la infección secundaria y el desarrollo de fuga capilar.

En el presente estudio, cursar con una infección secundaria constituyó un factor de riesgo para el desarrollo de vesícula engrosada (OR=2,75 IC95%=1,01-8,22 p=0,0285), hallazgos similares a lo descrito por Zulkarnain et al. [51] en un estudio retrospectivo de 225 adultos con dengue de Indonesia, donde se estableció una asociación entre el desarrollo de edema vesicular y la infección secundaria (p=0,010).

2.4 Gravedad de la infección

El 93,2% de los pacientes incluidos en el análisis de este estudio correspondieron a dengue con signos de alarma. La gravedad de la infección por dengue difiere ampliamente según las características de población estudiada y el serotipo circulante. Acosta et al. [48] describieron 108 niños menores de 13 años en Neiva, Colombia, 8,8% de los casos con dengue grave y 91,2% con dengue con signos de alarma, similar a lo descrito en este estudio. Por otro lado, Pothapregada et al. [50] describe en su estudio un porcentaje mayor de pacientes con dengue grave con un 43,7%, al igual que Sahana et al. [47] con un 24,7%. En el presente estudio todos los pacientes con dengue grave y el 95,1% de los pacientes con dengue con signos de alarma tuvieron hallazgos ecográficos anormales compatibles con fuga capilar, sin encontrar una diferencia significativa al usar esta clasificación.

En este estudio, la prevalencia de dengue grave con evidencia de fuga capilar es similar a lo descrito previamente en la literatura: Donaldson et al. [32], en un estudio de cohorte observacional prospectivo con 176 adultos de Sri Lanka con infección confirmada por dengue, reportan que el 95,7% de los pacientes con dengue grave tuvieron un hallazgo ecográfico anormal; similar a lo reportado por Sahana et al. [47], donde el 90% de los pacientes pediátricos con dengue grave tenían al menos un hallazgo anormal en las ecografías.

Por otro lado, al evaluar la prevalencia de fuga capilar en dengue con signos de alarma, se encontraron prevalencias menores en la literatura: Gleeson et al. [34] reportan una prevalencia del 62,3% de fuga capilar en dengue con signos de alarma, sin embargo, incluyeron pacientes ambulatorios y excluyeron pacientes con dengue grave. En este estudio la presencia de signos de alarma no mostró una relación significativa con la presencia de hallazgos ecográficos de fuga capilar.

2.5 Síntomas

En el presente estudio todos los pacientes cursaron con fiebre y los principales síntomas asociados fueron síntomas gastrointestinales, siendo los más frecuentes el dolor abdominal (80%) y la emesis (50%), similar a lo descrito por Parmar et al. [33] y por Sahana et al. [47]. A pesar de que aquí no se tuvo ningún niño con mialgias, este síntoma puede estar presente entre 23,5% [47] y 71,2% [33]. Es importante también tener en cuenta la cefalea, síntoma ampliamente descrito en la literatura y que en otros estudios pediátricos su prevalencia oscila entre el 30,9% [47] y un 42,5% [35].

Al analizar los diferentes tipos de síntomas se encontró que el dolor abdominal tuvo una tendencia al desarrollo de signos de fuga capilar (OR=2,08 IC95%=0,17-15,42 p=0,4031), similar a lo reportado por Sigera et al. [49] en un estudio de cohorte observacional prospectivo realizado en Sri Lanka con 176 adultos, donde se encontró que solo la presencia de dolor abdominal durante los primeros 3 días de fiebre se asoció con extravasación de plasma (OR=2,83 IC95%=1,71-4,67). Es de destacar que el dolor abdominal se identifica como signo de alarma según la clasificación de la OMS 2009, y se observa de forma consistente en los pacientes con dengue que requieren hospitalización, por lo cual es fundamental su evaluación de forma sistemática.

2.6 Estancia hospitalaria

El promedio de días de estancia hospitalaria en este estudio fue de 4,1+/-3,2 días, similar a lo reportado por Moras et al. [58] en un estudio observacional prospectivo que incluyó 131 adultos, donde el 56,5% de los pacientes fueron dados de alta durante los primeros 5 días de hospitalización, hallazgos similares a esta investigación, donde el 71% de los pacientes fueron dados de alta antes o durante el 5 día de hospitalización. En el estudio se identificó que los pacientes con hospitalización prolongada tenían 1,8 veces más oportunidades de presentar vesícula engrosada en la ecografía; hallazgo similar al reportado por Gleeson et al. [34], quienes encontraron que los pacientes con engrosamiento de la pared de la vesícula biliar que fueron dados de alta tenían una necesidad significativamente mayor de visitas no planificadas u hospitalización que aquellos con pared de la vesícula biliar normal (67% vs 17%, p<0,0001).

2.7 Elevación de aminotransferasas

Es importante tener en cuenta que tanto la AST como la ALT se pueden elevar de forma significativa en la infección aguda por el virus dengue. Para su correcta interpretación hay que

recordar que la AST se eleva no solo por el compromiso hepático, sino también por el compromiso muscular, cardíaco, esquelético, renal y de otros órganos, asociado directamente con la gravedad de la infección [63]. En el presente estudio, el 84,8% tuvo elevación de la AST y de la ALT el 90,1%, contrario a lo reportado por Acosta et al. [48], donde la AST tuvo valores superiores que la ALT con una relación de 1,5:1. En los hallazgos de este estudio se obtuvo valores superiores de ALT con una relación de 1,1:1, lo cual es diferente a lo descrito por Jagadishkumar et al. [55], quienes en un estudio observacional prospectivo que incluyó 110 niños menores de 14 años en la India, se documentó una elevación de la AST en el 92,7% y de la ALT en el 78,2%, y a lo reportado por Prasad et al. [53], que tuvieron una elevación en el 82,2% y en el 80,3%, respectivamente.

Se puede presumir que los pacientes en el presente estudio cursaron con un mayor compromiso hepático. Los mecanismos postulados de daño hepático involucran efectos directos del virus y de la respuesta inmune del huésped, tropismo tisular de serotipos, genotipos virales particulares, compromiso circulatorio y fármacos hepatotóxicos [64]. En este estudio se identificó como factor de riesgo para la presencia de fuga capilar la elevación de ALT (OR=11,06 IC95%=1,32-94,82 p=0,0007); hallazgo similar al encontrado por Sigera et al. [49], quienes documentaron que los niveles más elevados de AST o ALT se asociaron con fuga de plasma detectada por ecografía (OR=2,97 IC95%=1,62-5,44 p=0,000); al igual que Prasad et al. [53], donde el 26% de los pacientes con hepatitis leve, 55% con hepatitis moderada y 82% con hepatitis severa, tuvieron hallazgos ecográficos de fuga capilar (p=0,001).

Adicionalmente, en este estudio la elevación de ALT constituyó un factor de riesgo para la presencia de líquido libre (OR=3,75 IC95%=0,84-14,75 p=0,0264), hallazgo previamente descrito por Prasad et al. [53] (p=0,001). La elevación de ALT también constituyó un factor de riesgo para la presencia de vesícula engrosada (OR=9 IC95%=1,24-392,05 p=0,0137). Previamente se había descrito la elevación de AST como factor de riesgo para vesícula engrosada, Moras et al. [58] describieron un valor superior de AST en los pacientes con dicho hallazgo ecográfico, 379,6 UI/L vs 131,75 UI/L, (p<0,0001). En el presente estudio la presencia de derrame pleural no se asoció con la elevación de las aminotransferasas, hallazgo que si fue descrito por Prasad et al. [53] (p<0,001), esto asociado directamente con la gravedad de la infección.

2.8 Hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia se correlaciona con la fisiopatología del dengue, es secundaria principalmente a la lesión endotelial que produce fuga plasmática, correlacionándose de forma inversa con el nivel de hematocrito, siendo un marcador importante para determinar el inicio de la fase crítica de la infección [65]. En el presente estudio la prevalencia de hipoalbuminemia fue del 56,7%, con un promedio de 3,31±0,59 g/L, similar a la de Roy et al. [61] quienes, en un estudio observacional prospectivo realizado en 120 niños menores de 14 años en la India, reportan una prevalencia de hipoalbuminemia del 56,0%; pero es diferente a lo reportado por Prasad et al. [53], que describen hipoalbuminemia en el 28,4%.

La prevalencia de hipoalbuminemia en este estudio es alta, probablemente asociado a la definición de hipoalbuminemia utilizada, la gravedad de la infección y el estado nutricional de la población. En este estudio la hipoalbuminemia leve constituyó un factor de riesgo para hepatomegalia en la ecografía (OR=3,06 IC95%=1,00-9,48 p=0,0268), la hipoalbuminemia moderada para derrame pleural (OR=3,25 IC95%=0,89-12,57 p=0,0421) y la hipoalbuminemia severa para vesícula engrosada en la ecografía (OR=7 IC95%=1,09-74,60 p=0,0140), hallazgos específicos que no se habían descrito previamente en la literatura pediátrica.

2.9 Trombocitopenia

La rápida disminución de plaquetas con aumento del hematocrito es una señal de alarma de progreso a la fase crítica. En este estudio la trombocitopenia se presentó en el 87,1% de los casos, hallazgos similares a los encontrados por Sahana et al. [47] del 82,7 % y superiores a los descritos por Donaldson et al. [32] del 56,8% y por Prasad et al. [53] del 73,5%. De forma consistente los estudios descritos encontraron una prevalencia mayor de trombocitopenia en los pacientes con dengue grave. En este estudio se encontró una prevalencia mayor en los pacientes con evidencia de fuga capilar por ecografía (87,3% vs 83,3%), al igual que en el estudio de Donaldson et al. [32].

En este estudio los pacientes con trombocitopenia severa tuvieron una tendencia al desarrollo de signos de fuga capilar (OR=5,16 IC95%=0,48-258,42 p=0,1101), hallazgos previamente descritos por varios autores. Por ejemplo, Sigera et al. [49] encontraron que tener un recuento de plaquetas más bajo se asocia con fuga de plasma detectada por ultrasonido (OR=4,56 IC95% 2,53-8,22 p=0,000) y Donaldson et al. [32] describen una diferencia significativa en el número de plaquetas entre los pacientes con ecografías normales y anómalas desde el día 2 hasta el día 7 después del ingreso hospitalario (p<0,05).

Se encontró que la trombocitopenia severa es un factor de riesgo para el desarrollo de vesícula engrosada en la ecografía (OR=2,17 IC95%=0,94-5,07 p=0,0453), hallazgo descrito por Pothapregada et al. [50], quienes encontraron que la trombocitopenia severa se asocia con la presencia de engrosamiento de la pared de la vesícula biliar con patrón de panal de abeja. En este estudio no se diferenciaron los patrones específicos de engrosamiento de vesicular biliar, dado que no fueron documentados de forma consistente en los reportes de las ecografías.

En la literatura se ha documentado la asociación entre el nivel de trombocitopenia y el grosor de la vesícula biliar: Colbert et al. [65], en un estudio observacional prospectivo con 73 menores de 14 años nicaragüenses, encontraron que los pacientes con plaquetas ≤ 100000 células/mm³ tenían una vesícula biliar con un grosor promedio de 6,12 mm, en comparación con el grosor promedio de 3,04 mm en aquellos con un recuento de plaquetas >100000 células/mm³ (p<0,01). En el presente estudio no se documentó la medición del grosor de la vesícula biliar. Adicionalmente, la trombocitopenia severa constituyó un factor de riesgo para derrame pleural en la ecografía (OR=2,74 IC95%=1,19-6,35 p=0,0088), hallazgo que no se había descrito previamente en la literatura pediátrica.

2.10 Hemoconcentración

Típicamente, el aumento en el hematocrito es indicativo de progreso a la fase crítica. En este estudio se encontró que los pacientes con hallazgos ecográficos anormales tenían niveles superiores de hematocrito (p=0,0015), y que el 12,9% cumplieron con el criterio de hemoconcentración. Sin embargo, es importante aclarar que en la mayoría de pacientes no se obtuvo un valor de hematocrito en fase febril temprana que permitiera establecer un nivel de referencia y su posterior ascenso. Adicionalmente, la mayoría de pacientes había recibido líquidos endovenosos previo a la toma de la muestra, lo que puede modificar el valor del hematocrito.

En la literatura se reportan prevalencias de hemoconcentración superiores a la de este estudio: 21,8% reportan Pires et al. [67] en un estudio observacional retrospectivo que incluyó 84 niños de Brasil, y 72,8% reportan Sahana et al. [47]. Además, se ha reportado una asociación entre la fuga capilar evidenciada por hemoconcentración y la fuga capilar evidenciada por ecografía. Sigera et al. [49] reportan que los pacientes con evidencia de fuga de plasma por ecografía tenían una

probabilidad significativamente mayor de cumplir con los criterios de fuga de plasma por hemoconcentración, definido con un aumento en >20% del hematocrito de referencia (OR=4,42 IC95%=2,85-6,86). Otros autores, como Colbert et al. [65] encontraron asociaciones entre la presencia de hemoconcentración y signos específicos de fuga capilar, como vesícula engrosada; similar a lo encontrado en el presente estudio (OR=1,88 IC95%=0,59-6,04 p=0,2207).

2.11 Derrame pleural por radiografía de tórax

Se ha demostrado que la sensibilidad de la radiografía de tórax para detectar derrame pleural es menor que la sensibilidad de la ecografía de tórax, y es frecuente que los derrames pleurales pequeños se pasen por alto fácilmente en la radiografía de tórax [52]. En este estudio, los pacientes con derrame pleural en radiografía de tórax presentaron mayor proporción de derrame pleural en la ecografía, comparados con los pacientes que no tenían alteración en la radiografía de tórax (OR=7,42 IC95%=2,90-20,48 p=0,0000).

Se documentó alteración en la ecografía de tórax en el 46% de los pacientes, prevalencia inferior a la reportada por Koyama et al. [52] en un estudio observacional prospectivo realizado en Tailandia, que incluyó 50 pacientes mayores de 15 años, donde el 66% tenía al menos una anomalía en la ecografía de tórax; sin embargo, incluyeron diferentes patrones de aireación anormal, los cuales no se describen de forma rutinaria en niños.

La ecografía de tórax ha demostrado ser superior a la radiografía de tórax convencional para detectar neumonía, atelectasia, neumotórax y edema pulmonar, sin embargo, hay poca información sobre el rendimiento de la ecografía para identificar anomalías del parénquima pulmonar en pacientes pediátricos con dengue [52]. En la literatura de adultos es común que se reporte una amplia gama patrones de aireación anormales, por ejemplo, frecuentemente se reportan líneas B, las cuales representan un aumento de densidad causado por la pérdida de aireación en la periferia pulmonar, sin embargo, dicho hallazgo no se reporta en ninguna de las ecografías revisadas en este estudio.

Adicionalmente, en el presente estudio los pacientes con derrame pleural en radiografía de tórax presentaron en mayor proporción líquido libre en la ecografía de abdomen, comparados con los pacientes que no tenían alteración en la radiografía de tórax (OR=4,40 IC95%=1,52-13,25 p=0,0015), esto probablemente en relación la gravedad de la infección, hallazgo que no se había descrito previamente en la literatura pediátrica.

2.12 Necesidad de administración de albúmina endovenosa

En este estudio los pacientes que requirieron administración de albúmina tenían mayores probabilidades de presentar signos de fuga capilar. Se utilizó albúmina endovenosa en el 50% de los pacientes con ecografías anormales vs en el 16,7% de los pacientes con ecografías normales (OR=5,00 IC95%=0,53-240,12 p=0,1104). Igualmente, los pacientes con requerimiento de albúmina endovenosa tuvieron mayor riesgo de presentar líquido libre en la ecografía (OR=28,14 IC95%=4,14-1181,88 p=0,0000) y derrame pleural en la ecografía (OR=3,73 IC95%=1,70-8,19 p=0,0003), hallazgos explicados por la fisiopatología subyacente de la infección por el virus dengue. Es importante destacar que en la institución donde se realizó el estudio no existe un protocolo establecido para la administración de albúmina endovenosa, por lo que su indicación dependió estrictamente del criterio médico, siendo las indicaciones más frecuentes evidencia de fuga capilar por clínica o por imagenología y en algunos casos la hipoalbuminemia sérica severa.

2.13 Necesidad de administración de hemoderivados

Las recomendaciones terapéuticas de la OMS del 2009 en el dengue grave contemplan las transfusiones de hemoderivados solo en casos de sangrado grave; por otro lado, hay poca evidencia para la indicación de transfusiones profilácticas de plaquetas para trombocitopenia severa en pacientes estables. Es importante destacar que en la institución donde se realizó el estudio no existe un protocolo establecido para la administración de hemoderivados, por lo que su indicación dependió estrictamente del criterio médico.

En este estudio solo el 3% de los pacientes requirieron administración de hemoderivados y se encontró una asociación con la presencia de derrame pericárdico (OR=13,88 IC95%=0,19-239,94 p=0,0092), probablemente asociado con el estado crítico de los 4 pacientes descritos; requerimiento de hemoderivados inferior al reportado por Pires et al. [67] y Sahana et al. [47], quienes documentaron que el 21,9% y el 24,7% de sus pacientes requirieron al menos la administración de un hemoderivado.

2.14 Mortalidad

La mortalidad documentada en este estudio fue del 0,9%, igual a la reportada por Jagadishkumar et al. [55]. Shultana et al. [60], en un estudio observacional prospectivo en el que participaron 89 niños menores de 15 años de Bangladesh, documentaron una mortalidad del 2,2%, muy similar a la reportada por Pothapregada et al. [50] del 2,4% y Sahana et al. [47] del 2,4%. Por otro lado, Prasad et al. [53], en un estudio observacional prospectivo que incluyó 102 niños con dengue de la India, reportaron una mortalidad de 13,7%. En dicho estudio se estableció como factor de riesgo para mortalidad la presencia de una elevación grave de las aminotransferasas, factor de riesgo descrito también en este estudio.

Ninguno de los pacientes que murieron en el presente estudio contaba con estudios ecográficos, esto secundario a la gravedad del cuadro clínico que limitó el desplazamiento hasta el servicio de radiología. Esto hace evidente la importancia de la realización de estudios ecográficos en la cabecera del paciente, facilitando así la toma de decisiones terapéuticas por el equipo tratante en tiempo real.

VI. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

1. FORTALEZAS

- Este es uno de los primeros estudios que establece la prevalencia de fuga capilar y hallazgos específicos de fuga capilar por ecografía en niños colombianos con dengue; igualmente, es una de las primeras investigaciones que ha establecido posibles factores de riesgo para el desarrollo de fuga capilar.
- Se incluyó un importante número de variables clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas, lo cual permitió hacer una caracterización completa de la población y establecer asociaciones con la presencia de fuga capilar.
- Se encontró concordancia de asociaciones entre variables del estudio con lo reportado en la literatura.

2. LIMITACIONES

- El diseño del estudio fue retrospectivo, lo cual limita la obtención de datos no registrados en la historia clínica durante la atención del paciente; además, no se utilizó un protocolo estandarizado para la realización de las ecografías y para el reporte de las mismas, lo que dificultó la obtención de datos específicos en relación con las imágenes.
- En el cálculo de algunas de las variables el IC95% fue amplio, lo que permite sugerir a futuros estudios la necesidad de incrementar el tamaño de la muestra, incluso con estudios multicéntricos.
- Ninguno de los pacientes que murieron contaba con estudios ecográficos, lo cual hace evidente la importancia de la realización de estudios en la cabecera del paciente, lo que permite sugerir que en el currículo académico de la especialización en pediatría se considere el entrenamiento en POCUS.

VII. CONCLUSIONES

De acuerdo a las variables sociodemográficas, más de la mitad de los niños con dengue y fuga capilar eran escolares, del sexo masculino y provenían de Cali, Colombia; y el 93,2% de los casos se presentaron durante el brote de la semana epidemiológica del 8 del 2019 y la semana epidemiológica 21 del 2020.

Respecto al estado nutricional y según el IMC/edad, de los niños con dengue y fuga capilar el 46% presentaron malnutrición: 1 riesgo de sobrepeso, 18 sobrepeso, 10 obesidad, 4 desnutrición moderada y 2 desnutrición severa; y según talla/edad, el 2,6% presentaron talla baja moderada.

Tres cuartas partes de los niños con dengue y fuga capilar presentaron infección secundaria; 93,2% dengue con signos de alarma y 6,8% con dengue grave según la clasificación de la OMS 2009.

Los síntomas más frecuentes de los niños con dengue y fuga capilar fueron dolor abdominal, emesis, epistaxis y diarrea.

De los niños con dengue y fuga capilar el 2,3% reportaron al menos un antecedente patológico previo: 1 con asma, 1 con epilepsia y 1 con anemia de células falciformes; y el 3,8% cursaban con una infección concurrente: 2 con neumonía adquirida en la comunidad, 1 con infección de vías urinarias, 1 con malaria y 1 con infección por citomegalovirus.

La tercera parte de los niños con dengue y fuga capilar tuvo una estancia hospitalaria prolongada y la cuarta parte de ellos requirieron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

De acuerdo a las variables paraclínicas de los niños con dengue y fuga capilar, más de la mitad tuvieron trombocitopenia, leucopenia y aminotransferasas elevadas por lo menos en 2 veces los valores normales. El 12,9% presentó hemoconcentración y el 0,8% tiempos de coagulación prolongados.

Conforme con las variables imagenológicas de los niños con dengue y fuga capilar, más de la mitad tenían derrame pleural por radiografía de tórax y al 40,1% se les realizó la ecografía tardíamente (luego de 5 días de hospitalización)

Según las variables terapéuticas de los niños con dengue y fuga capilar, cerca de la mitad requirieron de manejo con albúmina endovenosas y un 3% con hemoderivados.

La prevalencia de fuga capilar por ecografía en los niños con dengue fue del 95,4%, más de la mitad tenía líquido libre, más del 40% presentaron derrame pleural, hepatomegalia y vesícula engrosada, cerca de una cuarta parte presentó esplenomegalia y 3,2% derrame pericárdico.

En cuanto a las variables sociodemográficas, el principal factor de riesgo para fuga capilar fue el grupo etario de los escolares y adolescentes (OR=13,52 IC95%=1,41-646,51 p=0,0031).

En relación con las variables paraclínicas y fuga capilar, el factor de riesgo fue la elevación de ALT (OR=11,06 IC95%=1,32-94,82 p=0,0007), y el grupo C+D según la clasificación de Souza et al. [17] (OR=6,87 IC95%=0,82-54,59 p=0,0110).

Respecto a las variables clínicas, imagenológicas y terapéuticas y a pesar de encontrar algunas tendencias en cuanto a posibles factores de riesgo para fuga capilar, no hubo diferencias significativas.

En relación a la vesícula engrosada como signo radiológico de fuga capilar, los factores de riesgo fueron la elevación de la ALT (OR=9 IC95%=1,24-392,05 p=0,0137), el grupo C según la clasificación de Souza et al. [17] (OR=2,73 IC95%=1,19 -6,25 p=0,0084), la infección secundaria (OR=2,75 IC95%=1,01-8,22 p=0,0285), la hipoalbuminemia severa (OR=7 IC95%=1,09-74,60 p=0,0140) y la trombocitopenia severa (OR=2,17 IC95%=0,94-5,07 p=0,0453).

Acerca del líquido libre como signo radiológico de fuga capilar, los factores de riesgo fueron el dolor abdominal (OR=3,11 IC95%=0,96-9,47 p=0,0236), la elevación de ALT (OR=3,75 IC95%=0,84-14,75 p=0,0264), el derrame pleural en radiografía de tórax (OR=4,40 IC95%=1,52-13,25 p=0,0015) y el manejo con albúmina endovenosa (OR=28,14 IC95%=4,14-1181,88 p=0,0000).

Sobre el derrame pleural como signo radiológico de fuga capilar los factores de riesgo fueron la hipoalbuminemia moderada (OR=3,25 IC95%=0,89-12,57 p=0,0421), la trombocitopenia severa (OR=2,74 IC95%=1,19-6,35 p=0,0088), el derrame pleural en la radiografía de tórax (OR=7,42 IC95%=2,90-20,48 p=0,0000) y el manejo con albúmina endovenosa (OR=3,73 IC95%=1,70-8,19 p=0,0003).

En relación con la hepatomegalia como signo radiológico de fuga capilar, el factor de riesgo fue la hipoalbuminemia leve (OR=3,06 IC95%=1,00-9,48 p=0,0268).

A propósito del derrame pericárdico como signo radiológico de fuga capilar el factor de riesgo fue el manejo con hemoderivados (OR=13,88 IC95%=0,19-239,94 p=0,0092).

En cuanto a esplenomegalia como signo radiológico de fuga capilar y a pesar de encontrar algunas tendencias en cuanto a posibles factores de riesgo para fuga capilar, no hubo diferencias significativas.

La mortalidad de los niños con dengue y fuga capilar fue del 0,9%, en los que se identificaron 2 o más características descritas como factores de riesgo para fuga capilar: 1 escolar, 3 con elevación de ALT y 3 se clasificaron como Souza C-D. Al analizar los factores de riesgo asociados a hallazgos ecográficos específicos de fuga capilar, 3 presentaron dolor abdominal, compromiso hepático dado por elevación de la AST, hipoalbuminemia y trombocitopenia; 2 cursaron con infección secundaria, clasificación de Souza D, con trombocitopenia severa, con derrame pleural evidenciado por radiografía de tórax y requirieron administración de albúmina endovenosa, y 1 fue clasificado como Souza C y con trombocitopenia leve.

La ecografía facilita la detección temprana de los signos de fuga plasmática en la infección por el virus dengue, permite clasificar la gravedad de la infección de forma precoz y establecer el riesgo de progresión a infección severa.

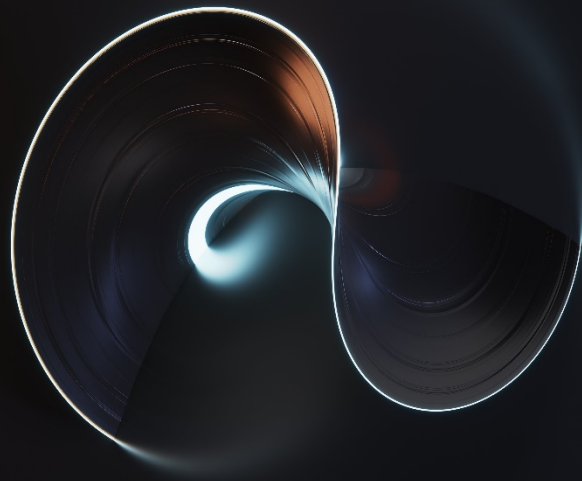
La ecografía tiene un potencial importante para orientar el tratamiento de niños con dengue en hospitales de tercer nivel de atención, convirtiéndose en una herramienta útil en los centros con recursos limitados, especialmente durante los brotes de la infección.

REFERENCIAS

- [1] Brady O. et al. (2013). Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings. *Parasites & Vectors* 6, 351.
- [2] Guzmán M. et al. (2002). Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *International Journal of Infectious Diseases* 6 (2), 118-124.
- [3] Wilder A. et al. (2019). Dengue. *The Lancet* 393(10169), 350-363.
- [4] Verhagen L. y de Groot R. (2014). Dengue in children. *Journal of Infection* 69(Suppl 1), S77-S86.
- [5] Huy R. et al. (2010). National dengue surveillance in Cambodia 1980-2008: Epidemiological and virological trends and the impact of vector control. *Bulletin of the World Health Organization* 88(9), 650-657.
- [6] L'Azou M. et al. (2016). Symptomatic dengue in children in 10 Asian and Latin American countries. *The New England Journal of Medicine* 374(12), 1155-1166.
- [7] Guzman M. et al. (2016). Dengue infection. *Nature Reviews Disease Primers* 2, 16055.
- [8] Beatty P. et al. (2015). Dengue virus NS1 triggers endothelial permeability and vascular leak that is prevented by NS1 vaccination. *Science Translational Medicine* 7(304), 304ra141.
- [9] Srikiatkachorn A. y Green S. (2010). Markers of dengue disease severity. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 338, 67-82.
- [10] Guzmán M. y Harris E. (2015). Dengue. *The Lancet* 385(9966), 453-465.
- [11] Brady O. et al. (2013). Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings. *Parasites & Vectors* 6, 351.2.
- [12] Zúñiga A. y Suárez C. (2005). Hepatitis aguda por dengue virus y hepatotoxicidad por acetaminofén: A propósito de un caso. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 20(3), 41-46.
- [13] Halstead S. (2012). Controversies in dengue pathogenesis. *Paediatrics and International Child Health* 32(Suppl 1), 5-9.
- [14] World Health Organization WHO y the Special Programme for Research and Tropical Diseases TDR. (1997). Clinical management and delivery of clinical services. En *Dengue: 1997 WHO case definitions*. World Health Organization.
- [15] World Health Organization WHO and the Special Programme for Research and Tropical Diseases TDR. (2009). Clinical management and delivery of clinical services. En *Dengue: 2009 Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. World Health Organization.
- [16] Bhatt S. et al. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496(7446), 504-507.
- [17] Souza L. et al. (2004). Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: Analysis of 1,585 cases. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 8(2), 156-163.
- [18] SIVIGILA. (2019). Boletín epidemiológico semanal. *Semana epidemiológica* 33.
- [19] Khor C. et al. (2011). Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. *Nature Genetics* 43(11), 1139-1141.
- [20] Soo K. et al. (2016). Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLOS One* 11(5), e0154760.
- [21] Katzelnick L. et al. (2017). Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science* 358(6365), 929-932.
- [22] Kyle J. et al. (2007). Dengue virus infects macrophages and dendritic cells in a mouse model of infection. *The Journal of Infectious Diseases* 195(12), 1808-1817.
- [23] Schmidt A. (2010). Response to dengue fever: The good, the bad, and the ugly? *The New England Journal of Medicine* 363(5), 484-487.
- [24] Castillo J. y Urcuqui S. (2015). Dengue virus control of type I IFN responses: A history of manipulation and control. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 35(6), 421-430.
- [25] Rothman A. (2011). Immunity to dengue virus: A tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nature Reviews Immunology* 11(8), 532-543.
- [26] Paessler S. y Walker D. (2013). Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. *Annual Rev. of Pathology* 8, 411-440.
- [27] Sosothikul D. et al. (2007). Activation of endothelial cells, coagulation and fibrinolysis in children with Dengue virus infection. *Thrombosis and Haemostasis* 97(4), 627-634.
- [28] Fukusumi M. (2016). et al. Dengue sentinel traveler surveillance: Monthly and yearly notification trends among Japanese travelers, 2006-2014. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 10(8), e0004924.
- [29] Neeraja M. et al. (2014). Unusual and rare manifestations of dengue during a dengue outbreak in a tertiary care hospital in South India. *Archives of Virology* 159(7), 1567-1573.
- [30] Peeling R. et al. (2010). Evaluation of diagnostic tests: Dengue. *Nature Reviews Microbiology* 8(12 Suppl), S30-S38.
- [31] Srikiatkachorn A. et al. (2007). Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: A serial ultrasonographic study. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 26(4), 283-290.

- [32] Donaldson C. et al. (2021). Admission ultrasonography as a predictive tool for thrombocytopenia and disease severity in dengue infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 115(12), 1396-1402.
- [33] Parmar J. et al. (2017). Ultrasound is not useful as a screening tool for dengue fever. *Polish Journal of Radiology* 82, 693-700.
- [34] Gleeson T. et al. (2022). Dengue management in triage using ultrasound in children from Cambodia: A prospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 19, 100371.
- [35] Quiroz R. et al. (2006). Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 44(3), 243-248.
- [36] Ejaz K. et al. (2011). Pleural effusion in dengue. Karachi perspective. *Saudi Medical Journal* 32(1), 46-49.
- [37] Hopkins A. y Doniger S. (2019). Point-of-care ultrasound for the pediatric hospitalist's practice. *Hospital Pediatrics* 9(9), 707-718.
- [38] Patriquin H. et al. (1983). Sonography of thickened gallbladder wall: Causes in children. *AJR American Journal of Roentgenology* 141(1), 57-60.
- [39] Teefey S. et al. (1991). Sonography of the gallbladder: Significance of striated (layered) thickening of the gallbladder wall. *AJR American Journal of Roentgenology* 156(5), 945-947.
- [40] Bélard S. et al. (2016). Point-of-care ultrasound assessment of tropical infectious diseases. A review of applications and perspectives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 94(1), 8-21.
- [41] Santhosh V. et al. (2014). Sonography in the diagnosis and assessment of dengue Fever. *Journal of Clinical Imaging Science* 4, 14.
- [42] Kaminstein D. et al. (2019). Perspectives on Point-of-care ultrasound use in pediatric tropical infectious disease. *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 20(2), 128-140.
- [43] Akech S. et al. (2010). Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: Systematic review. *The BMJ British Medical Journal* 341, c4416.
- [44] Lam P. et al. (2013). Clinical characteristics of Dengue shock syndrome in Vietnamese children: A 10-year prospective study in a single hospital. *Clinical Infectious Diseases* 57(11), 1577-1586.
- [45] Wills B. et al. (2005). Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *The New England Journal of Medicine* 353(9), 877-889.
- [46] Ferreira B. y Correia D. (2019). Ultrasound assessment of hepatobiliary and splenic changes in patients with dengue and warning signs during the acute and recovery phases. *Journal of Ultrasound in Medicine* 38(8), 2015-2024.
- [47] Sahana K. y Sujatha R. (2015). Clinical profile of dengue among children according to revised WHO classification: analysis of a 2012 outbreak from Southern India. *Indian Journal of Pediatrics* 82(2), 109-113.
- [48] Acosta H. et al. (2012). Compromiso hepático por Dengue en niños del Huila, Colombia. *Revista de Salud Pública* 14(6), 982-992.
- [49] Sigera P. et al. (2021). Rational use of ultrasonography with triaging of patients to detect dengue plasma leakage in resource limited settings: a prospective cohort study. *Tropical Medicine & International Health* 26(8), 993-1001.
- [50] Pothapregada S. et al. (2016). Is ultrasound a useful tool to predict severe dengue infection? *Indian Journal of Pediatrics* 83(6), 500-504.
- [51] Zulkarnain I. (2004). Gallbladder edema in Dengue hemorrhagic fever and its association with haematocrit levels and type of infections. *Acta Medica Indonesiana* 36(2), 84-86.
- [52] Koyama H. et al. (2021). Lung ultrasound findings of patients with dengue infection: A prospective observational study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 105(3), 766-770.
- [53] Prasad D. y Bhriguvanshi A. (2020). Clinical profile, liver dysfunction and outcome of dengue infection in children: A prospective observational study. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 39(2), 97-101.
- [54] Khurram M. et al. (2016). Ultrasonographic pattern of plasma leak in dengue haemorrhagic fever. *Journal of Pakistan Medical Association* 66(3), 260-264.
- [55] Jagadishkumar K. et al. (2012). Hepatic involvement in dengue Fever in children. *Iranian Journal of Pediatrics* 22(2), 231-236.
- [56] Castrillón M. et al. (2010). Hallazgos ultrasonográficos en pacientes con Dengue: Revisión de la literatura. *Revista Argentina de Radiología* 74(1), 71-76.
- [57] Chacko B. y Subramanian G. (2008). Clinical, laboratory and radiological parameters in children with dengue fever and predictive factors for dengue shock syndrome. *Journal of Tropical Pediatrics* 54(2), 137-140.
- [58] Moras E. et al. (2022). Early diagnostic markers in predicting the severity of dengue disease. *3 Biotech* 12(10), 268.
- [59] Adil B. et al. (2020). Gall bladder wall thickening in dengue fever - Aid in labelling dengue hemorrhagic fever and a marker of severity. *Cureus* 12(11), e11331.prasa.
- [60] Shultana K. et al. (2019). Dengue infection in children: Clinical profile and outcome in Dhaka city. *American Journal of Pediatrics* 5(3), 111.
- [61] Roy A. et al. (2013). Profile of hepatic involvement by dengue virus in dengue infected children. *North American Journal of Medical Sciences* 5(8), 480-485.

- [62] Motla M. et al. (2011). Sonographic evidence of ascites, pleura-pericardial effusion and gallbladder wall edema for dengue fever. *Prehospital and Disaster Medicine* 26(5), 335-341.
- [63] Henrion J. (2012). Hypoxic hepatitis. *Liver International* 32(7), 1039-1052.
- [64] Kularatnam G. et al. (2019). Evaluation of biochemical and haematological changes in dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Sri Lankan children: a prospective follow up study. *BMC Pediatrics* 19(1), 87.
- [65] Colbert J. et al. (2007). Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 26(9), 850-852.
- [66] Pires J. et al. (2013). Dengue infection in children and adolescents: Clinical profile in a reference hospital in northeast Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 46(6), 765-768.
- [67] Saha A. et al. (2013). Spectrum of hepatic dysfunction in 2012 dengue epidemic in Kolkata, West Bengal. *Indian Journal of Gastroenterology* 32(6), 400-403.



Hallazgos ecográficos de niños con dengue del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia

Edición 1

Este libro es resultado del proyecto de investigación *Hallazgos ecográficos de niños con dengue del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia*, realizado por el Grupo de Investigación en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica Gastrohnutp, Categoría C, de la Universidad del Valle y el Hospital Universitario del Valle. Se analizan los principales hallazgos ecográficos de niños con diagnóstico de dengue hospitalizados en un hospital universitario de tercer nivel de atención. El objetivo es Identificar la prevalencia de fuga capilar por medio de ecografía y sus posibles asociaciones con variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas y terapéuticas en los pacientes pediátricos con dengue del Hospital, en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2019 y el 30 de junio de 2020.

