



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NAYARIT

UNIDAD ACADEMICA DE MEDICINA

División de estudios de postgrado e investigación

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad de medicina familiar No. 24
"LIC. IGNACIO GARCÍA TELLEZ"

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NAYARIT



SISTEMA DE BIBLIOTECAS

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO DEL BROTE DEL DENGUE EN EL PERIODO DE
SEPTIEMBRE A OCTUBRE 2015**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
MEDICO FAMILIAR**

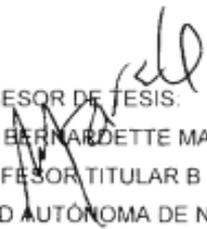
**PRESENTA:
VIANEY CUEVAS GARCÍA
MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA FAMILIAR**



Tepic, Nayarit. Febrero 2017

PRESENTA
VIANEY CUEVAS GARCIA
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD MEDICINA FAMILIAR
efalvi_butterfly@hotmail.com
MATRICULA: 99192298
TEL 3111440659


DIRECTOR DE TESIS
DRA. EN C. VERÓNICA BENITES GODÍNEZ
COORDINADOR AUXILIAR DE EDUCACIÓN EN SALUD.
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS. INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL DELEGACIÓN NAYARIT
verobj7@hotmail.com
TEL.3111657431


ASESOR DE TESIS.
DRA. EN C. ABRIL BERNARDETTE MARTÍNEZ RIZO
PROFESOR TITULAR B
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT
marab77@gmail.com
3111098666

COMPORTAMIENTO CLÍNICO DEL BROTE DEL DENGUE EN EL PERIODO DE
SEPTIEMBRE A OCTUBRE 2015

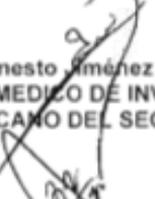
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE: MEDICO
FAMILIAR
PRESENTA: VIANEY CUEVAS GARCÍA



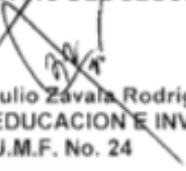
Dr. Carlos Alberto Ledgarel Godínez
COORDINACION DELEGACIONAL DE PLANEACION Y ENLACE
INSTITUCIONAL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



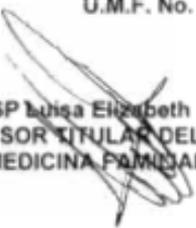
Dra. Verónica Benites Godínez
COORDINACION AUXILIAR DE EDUCACION EN SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



Dr. Ramón Ernesto Jiménez Arredondo
COORDINACION AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



DR José Julio Zavala Rodríguez
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
U.M.F. No. 24

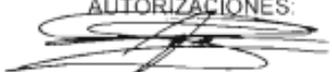


Dra. MSP Luisa Elizabeth Velasco González
ENCARGADO PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA FAMILIAR U.M.F. NO. 24

COMPORTAMIENTO CLINICO DEL BROTE DEL DENGUE EN EL PERIODO DE
SEPTIEMBRE A OCTUBRE 2015

PRESENTA
VIANEY CUEVAS GARCIA

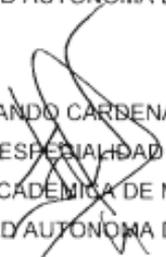
AUTORIZACIONES:



DR. ALEJANDRO ZAMBRANO PARRA
DIRECTOR DE LA UNIDAD ACADEMICA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NAYARIT.



DR. MARIO PÉREZ NUÑO
CÓORDINADOR DE ESPECIALIDADES MEDICAS
UNIDAD ACADEMICA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NAYARIT



DR. FERNANDO CARBENAS WONG
PAR ACADEMICO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR
UNIDAD ACADEMICA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NAYARIT

INDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. MARCO TEORICO.....	2
IV. JUSTIFICACION.....	18
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	20
VII.1 OBJETIVO GENERAL:.....	20
VII.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	20
VIII. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	20
IX. MATERIAL Y METODOS.....	21
IX.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	21
IX.2 TIPO DE ESTUDIO.....	21
IX.3 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	21
IX.4 POBLACION DE ESTUDIO.....	21
IX.5 TAMAÑO DE MUESTRA.....	21
IX.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
IX.6.1 Criterios de inclusión.....	22
IX.6.2 Criterios no inclusión.....	22
IX.6.3 Criterios de eliminación.....	22
X. CONSIDERACIONES ETICAS.....	24
XI. RESULTADOS.....	26
XII. DISCUSION.....	35
XIII. CONCLUSION.....	37
XIV. ANEXOS.....	38

COMPORTAMIENTO CLÍNICO DEL BROTE DEL DENGUE EN EL PERIODO DE SEPTIEMBRE A OCTUBRE 2015.

Cuevas García V.¹ Benites Godínez V.² Martínez Rizo AB.³

1. Residente de Medicina Familiar, UMF No. 24. 2. Coordinador Auxiliar de Educación, Delegación Nayarit. 3. Profesor Titular B, Universidad Autónoma de Nayarit.

INTRODUCCION: El virus del dengue se transmite por la picadura de un mosquito hembra principalmente de la especie *Aedes aegypti*, y en menor grado, de *A. albopictus*. Pertenecen a la familia flavivirus, de los que se conocen 4 serotipos DENV1, DENV2, DENV3 Y DENV4, dividiéndose con fines clínicos en dengue grave y no grave con datos de alarma y sin datos de alarma, se conocen 2 teorías: a) Inmunopotenciación y b) Hipótesis alterna o complementaria: la cual está mediada por anticuerpos en la cual intervienen las diferentes citocinas como: interleucinas (IL), factores de necrosis tumoral (FNT), quimiocinas (citocinas quimiotácticas), interferones (IFN) y factores de crecimiento mesenquimal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de la Unidad de Medicina Familiar N. 24 en Tepic Nayarit, en el periodo comprendido de Septiembre a Octubre del 2015. Se tomaron expedientes de pacientes que cursaron con diagnóstico de dengue donde se les tomó estudio epidemiológico, con la finalidad de estudiar su comportamiento clínico, para poder pronosticar de manera oportuna las posibles complicaciones y poder brindarles una vigilancia más estrecha, por lo que se analizará la información y se hará estadística descriptiva e inferencial para presentar resultados utilizando SPSS. Versión 19.

RESULTADOS: De los 197 pacientes estudiados, observamos un rango de edad de entre 1 a 93 años con una media de 30, encontrándose leve predominio en el sexo femenino con 99 pacientes (50.25%), y 98 del sexo masculino (49.7%), con un total de 107 pacientes sin signos de alarma de los cuales 66 fueron del sexo femenino (61.68%) y 41 del sexo masculino (38.66%); presentándose 90 pacientes con signos de alarma de los cuales 57 fueron del sexo masculino (63.33%) seguido del sexo femenino con 33 pacientes (36.66%). Presentando fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, dolor ocular y exantema en porcentajes muy similares entre ambos grupos; con signos y síntomas de datos de alarma como vómitos, dolor abdominal y epistaxis en mayor porcentaje en pacientes sin signos de alarma en relación a los reportados en pacientes con signos de alarma.

CONCLUSION: en nuestro estudio de investigación se confirmó mayor predominancia para dengue sin signos de alarma al sexo femenino y al masculino en dengue con signos de alarma, con una presentación en los 2 extremos de la vida, con sintomatología muy similar entre ambos grupos; presentándose aunque en menor porcentaje al dolor abdominal solo en pacientes sin signos de alarma así como vómitos en el 4.67% en relación con el 2.2% presente en dengue con signos de alarma; así como petequias con el 2.8% en pacientes sin signos de alarma en relación con el 1% de los pacientes con signos de alarma.

PALABRAS CLAVE: dengue, comportamiento clínico, brote.

II. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades transmitidas por vector, constituyen uno de los principales problemas de salud pública en territorio nacional, ya que sus características geográficas y climáticas, así como sus condiciones demográficas y socioeconómicas, favorecen el riesgo de transmisión en cada entidad federativa.¹

El dengue es una enfermedad causada por un virus que se transmite a través de la picadura de un mosquito perteneciente al género *Aedes*, principalmente el *Aedes aegypti*.² Perteneciente a los *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, conformada por cuatro serotipos denominados DENV1 a DENV4.³ La enfermedad se caracteriza por presentar un cuadro febril agudo con temperaturas que pueden ascender hasta los 40°C, acompañado de cefalea frontal, dolor retroorbital, mialgias, artralgias y exantema. Este cuadro clínico, conocido anteriormente como fiebre por dengue (FD), puede confundirse con la leptospirosis, fiebre amarilla e influenza, entre otros.⁴

Pueden ocurrir alteraciones graves que se caracterizan por hemorragias (fiebre hemorrágica por dengue FHD) o un cuadro de choque (síndrome de choque por dengue SCD), pudiendo causar la muerte del paciente si no se hace diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado. En el dengue, la extravasación de plasma ocurre frecuentemente entre los días cuarto y sexto, después de iniciarse la fiebre, cuando la viremia ha disminuido, lo cual revela el rol de los mecanismos inmunopatogénico del huésped en la enfermedad, proceso en el cual participan varias citocinas derivadas de mastocitos, las cuales desempeñan un papel importante en la inducción de la extravasación de plasma y el choque posterior.⁵ Su diagnóstico se puede realizar mediante procedimientos serológicos por el aislamiento e identificación del virus en cultivo de células y por la detección del ARN del virus utilizando la técnica de transcriptasa inversa –reacción en cadena de la polimerasa (PCR).⁶

III. MARCO TEORICO

Aspectos históricos del Dengue: Una enfermedad similar al dengue fue descrita en China en el Siglo III durante la dinastía Chin (aprox. 265-420 DC). En los siglos VI y X, correspondientes a la dinastía Tang (610 DC); y durante la dinastía Sung (992 DC), se hicieron reportes de casos similares. La gente de ese tiempo llamaba a la enfermedad "agua venenosa" debido a la asociación de fuentes fluviales e insectos voladores. La descripción clínica incluía fiebre, exantema, artralgias, mialgias y manifestaciones hemorrágicas. Luego de casi siete siglos, aparecieron casos similares en las Guayanas Francesas y Panamá, en los años 1635 y 1699 respectivamente. Se sugirió entonces sobre la posibilidad de una pandemia, dándose el primer registro histórico de la diseminación de una enfermedad similar al dengue en 1788. Interesantemente, ésta coincidió con el auge de la navegación comercial. Una segunda pandemia se dio desde África hasta la India y de Oceanía a las Américas, desde 1823 hasta 1916.⁷ Carlos Finlay señala, que tanto la enfermedad como su vector, son autóctonos de América, a la vez informó que en 1881, *Aedes aegypti* transmitía la Fiebre Amarilla, y así se abrió el camino para el estudio de otras enfermedades transmitidas por vectores.⁸

El dengue es una enfermedad febril infecciosa, de etiología viral, sistémica y dinámica. Puede cursar de forma asintomática o manifestarse con un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones graves y no graves.⁹

El vector que trasmite el virus del dengue es el mosquito hembra llamado *Aedes aegypti*, el cual es originario de Etiopía (África), con una distribución y adaptación a las regiones tropicales y subtropicales del mundo,¹⁰ pertenece al género *flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, RNA de cadena sencilla, de sentido positivo, envuelto, con un genoma de aproximadamente 11 kilobases y de alta variabilidad genómica.¹¹ **Con una temperatura favorable para su desarrollo entre los 21 y 29 grados centígrados y la longevidad y fecundidad entre los 22 y los 30 grados centígrados. Por lo que la variación en la temperatura puede ser un**

factor estimulante de la eclosión y determinante en el favorecimiento del ciclo del *Aedes aegypti*.¹²

Tiene 4 etapas en su ciclo de vida: huevo, larva, pupa y adulto. Las 3 primeras etapas se presentan en una fase acuática que inicia con el desarrollo embrionario, el cual se completa alrededor de las 48 hrs bajo condiciones óptimas de humedad y temperatura, posteriormente los huevos eclosionan, dando paso a la salida de la larva de primer estadio o instar y su duración depende de algunos factores ambientales como la temperatura, la disponibilidad de alimento y la densidad larval. Bajo condiciones óptimas, el tiempo de desarrollo larval es de aproximadamente 5 días, pero en condiciones desfavorables puede duplicarse. La etapa de pupa dura alrededor de 2 días y en ella el individuo realiza su metamorfosis para emerger luego como adulto. Poco después de emerger las hembras pueden aparearse y cerca de 24 a 36 h pueden alimentarse de sangre, de la cual obtienen la proteína necesaria para la maduración de sus huevos.¹³

Se han agrupado 4 serotipos con base en criterios clínicos, biológicos, inmunológicos y moleculares en DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4.¹⁴

El genoma del virus dengue, tiene por característica la presencia de una cap (capucha) en su extremo 5' y la carencia de un tracto poliadenilado en su extremo 3'. Presenta de igual forma un marco de lectura abierto (ORF: Open Reading Frame) que varía en tamaño de acuerdo con cada serotipo del virus, incluso entre un mismo serotipo.¹⁵

El genoma viral consiste en una cadena sencilla de RNA de polaridad positiva con forma esférica y un diámetro aproximado de 50 nm. Tiene una homología de secuencia del 70% que es mayor entre los serotipos 1-3 y 2-4. Cualquiera de ellos puede producir las formas más graves de la enfermedad, aunque se ha descrito que los serotipos 2 y 3 se asocian a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

EL GENOMA VIRAL CODIFICA TRES PROTEÍNAS ESTRUCTURALES Y SIETE NO ESTRUCTURALES:

Proteínas estructurales: la Cápside (C), que rodea y protege al ácido nucleico, la proteína de membrana (M) y la envoltura (E). La glicoproteína E es la principal en relación con la biología del virus y la inmunidad humoral, media la fusión de membrana, induce la formación de anticuerpos neutralizantes, inhibidores de la hemaglutinación y anticuerpos inmunoamplificadores; además, en ella se localiza el receptor viral. La utilización de anticuerpos monoclonales ha permitido identificar tres dominios antigénicos en la proteína E que correlacionan adecuadamente con los tres dominios definidos en su estructura molecular (dominios I, II y III). La proteína pM (precursor de la proteína M) protege a la proteína E del pH ácido del medio durante la maduración viral que evita su cambio conformacional irreversible.¹⁶

Proteínas no estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5.

- La proteína NS1 (46 kDa) forma dímeros o hexámeros asociados a balsas lipídicas de la membrana plasmática, también, se puede hallar soluble en el citoplasma y en el espacio extracelular; por esta razón, la NS1 puede estimular al sistema inmunitario. Se han demostrado en el suero de pacientes infectados con DENV la presencia de inmunoglobulinas dirigidas contra la proteína NS1. Estos sueros se han evaluado *in vitro* y se ha demostrado que las Ig contra la proteína NS1 puede estimular la lisis mediada por el complemento y dependiente de anticuerpos, tanto en células infectadas como no infectadas, fenómeno que explica, los daños funcionales del endotelio, que conducen al sangrado y a la extravasación plasmática, como se ha demostrado en pacientes con dengue grave.
- La NS2A es una proteína de 22 kDa aprox., que *in vitro* promueve el ensamblaje y la replicación viral. Coordina si el ARN genómico producido en cada ciclo de replicación se utiliza como nueva plantilla para generar las

formas replicativas y los intermediarios replicativos o si se asocia dentro de la nucleocápside durante el ensamblaje viral.

- La proteína NS2B (14 kDa) posee una región hidrofóbica que ancla a la membrana del retículo endoplásmico el complejo NS2B/NS3 y luego, por un procesamiento proteolítico, un pequeño dominio hidrofílico de NS2B recién liberado interactúa con el dominio proteasa de la proteína NS3 para actuar como cofactor de ésta.
- La proteína NS3 (70 kDa) es una proteína bipartita que posee en el extremo N-terminal un dominio proteasa similar a la tripsina (NS3pro) y en el extremo C-terminal posee un dominio con diferentes actividades enzimáticas, que actúa como trifosfatasa de nucleótidos estimulada por ARN (NTPase) y como helicasa del ARN (NS3Hel); ambas funciones son indispensables en la replicación viral. El dominio NS3Pro actúa hidrolizando los complejos NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A y NS4B/ NS5 del polipéptido. La función del dominio NS3Pro depende de su asociación con la proteína NS2B, que le confiere estabilidad durante su actividad proteolítica, mientras que la función helicasa permanece inhibida. La proteína NS3 es la encargada de generar el ambiente lipídico apropiado alrededor del retículo endoplásmico, al reclutar enzimas celulares de la vía de síntesis de lípidos, lo cual garantiza el inicio del ensamblaje.
- La proteína NS5 es la más conservada entre todos los flavivirus. Esta proteína es multifuncional, ya que el extremo N-terminal posee actividad enzimática de metiltransferasa y guanidiltransferasa, responsables del capping y la metilación del extremo 5A del ARN genómico, mientras que, en el extremo C-terminal, se ubica el dominio de ARN polimerasa dependiente de ARN. Por lo tanto, la proteína NS5 actúa como la única polimerasa durante la replicación y transcripción virales. Aunque estos procesos suceden exclusivamente en el citoplasma de la célula infectada, se ha identificado una señal de localización nuclear en la proteína NS5 que facilita su importación al núcleo.¹⁷

Dentro de la clasificación del DENV Se señalan cuatro categorías con valor pronóstico y por tanto una utilidad en la toma de decisiones de manejo. (ver cuadro 1).

1. Dengue no grave

- sin signos de alarma
- con signos de alarma

2. Dengue grave.¹⁸

Ilustración 1. CLASIFICACION CLINICA DEL DENGUE.



GPC Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en salud, Guía de práctica, clasificación, diagnóstico y tratamiento integral del dengue. Secretaria de salud. 2016. ¹⁹

CUADRO CLINICO SIN SIGNOS DE ALARMA: se caracteriza por fiebre aguda de inicio súbito 2-7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones: náuseas, vomito, cefalea, dolor retro orbitario, mialgias, artralgias, fotofobia, exantema, odinofagia, conjuntivitis o leucopenia.

CUADRO CLINICO CON SIGNOS DE ALARMA: se puede presentar sobre todo en etapa de efervescencia: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, síndrome de fuga capilar, sangrado de mucosas, letargo, irritabilidad, hepatomegalia mayor de 2cm, aumento progresivo del hematocrito con un rápido descenso de los niveles de plaquetas. La anomalía fisiopatológica principal observada es un aumento agudo en la permeabilidad vascular que conduce a fugas del plasma, resultando en la hemoconcentración y la hipovolemia o estado de choque. El dolor abdominal es un síntoma común y puede deberse a hepatitis, colecistitis alitiasica y enteritis pero principalmente a extravasación de líquidos en espacios para y peri renales.

CUADRO CLINICO DE DENGUE GRAVE: Presenta uno o más de las siguientes manifestaciones:

- Estado de choque por fuga plasmática severa
- Hemorragia grave
- Afección orgánica severa como daño hepático: AST, ALT mayor de 1000, encefalitis, miocarditis, nefritis etc.

La hipovolemia severa genera vasoconstricción y taquicardia refleja con retraso en el llenado capilar, hipotermia y palidez tegumentaria, así como aumento de la presión arterial diastólica y estrechamiento de la presión del pulso con alteraciones neurológicas como somnolencia, irritabilidad, letargo así como taquipnea, oliguria, vómitos, dolor abdominal, entre otros. Si la hipovolemia no se corrige, la acidosis láctica resultante deprime la función miocárdica y compromete más la perfusión. Las complicaciones tardías de choque prolongado son hemorragia masiva, coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica.¹⁹

Curso de la enfermedad: Luego de un periodo de incubación promedio de 7 días, (rango entre 3 a 14 días), la enfermedad comienza bruscamente y evoluciona en 3 fases:

1) Febril

2) Crítica

3) Recuperación.

1.- FASE FEBRIL: Asociada a viremia (alta posibilidad de transmisión de la enfermedad) de Inicio brusco y usualmente dura 2-7 días.

Manifestaciones clínicas: fiebre, dolor muscular y articular, cefalea, dolor retroocular, astenia, exantema (<50% de los casos), prurito, y síntomas digestivos tales como: discreto dolor abdominal y a veces, diarrea. Algunos pacientes tienen dolor y enrojecimiento faríngeo.

Una prueba del lazo o test del torniquete positivo (evalúa fragilidad capilar, consiste en insuflar el manguito del tensiómetro a un punto medio entre presión sistólica y diastólica durante 5 minutos, y desinsuflar. La presencia de ≥ 20 petequias en un área de 2,5 x 2,5 cm se considera positiva.

Puede ocurrir hemorragias leves como sangrado de encías, epistaxis, petequias, en sitios venopunción o sangrado vaginal, o puede detectarse extravasación plasmática, pero sin que la misma tenga significado hemodinámico. Estos casos no deben ser considerados como dengue grave, aunque son considerados signos de alarma.

Laboratorio: puede presentarse leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia e incremento de las transaminasas, sin embargo no en todos los casos están presentes.²⁰

2.- FASE CRÍTICA: Manifestaciones clínicas: Se caracteriza por la defervescencia de los síntomas presentados en la fase febril, pudiendo evolucionar hacia la recuperación del enfermo o al agravamiento de la enfermedad, lo cual coincide con la extravasación de plasma y su manifestación más grave es el shock hipovolémico que dura 2-7 días. Sin embargo, también puede ser prolongado o recurrente (más de 12 ó 24 horas y, excepcionalmente, más de 48 horas). En estos casos los pacientes pueden presentar un cuadro de distrés respiratorio, así

como complicaciones hemorrágicas graves (hematemesis, melena y otras), falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada (CID).

En esta fase puede demostrarse derrame pleural y ascitis según la severidad del escape de líquido y del volumen del reemplazo de fluidos durante el tratamiento del paciente. El paciente con dengue, puede presentar en cualquier momento de su enfermedad signos y síntomas de afectación particular de algún órgano o sistema: encefalitis, miocarditis o hepatitis por dengue, así como insuficiencia renal. Estas se consideran formas clínicas graves de dengue. Los pacientes que llegan a la etapa crítica de la enfermedad sin un diagnóstico y tratamiento adecuado, pueden tener una mortalidad de entre el 30 al 50%.

Laboratorio: Debido a la extravasación de plasma el hematocrito sube, lo que constituye un método confiable para el monitoreo de la fuga de plasma y se usa como guía para la reposición de líquidos. En esta fase es cuando las plaquetas alcanzan sus valores más bajos.²⁰

3.-FASE DE RECUPERACIÓN: Manifestaciones clínicas: En esta fase hay reabsorción de líquidos en 48-72 hrs. Algunos pacientes desarrollan un exantema tardío (entre el 6º y 9º día, hasta incluso el día 15º) que, con frecuencia, afecta las palmas y plantas, asociado a un intenso prurito, descrito como de "islas blancas en un mar rojo". Si se ha administrado cantidades excesivas de fluidos en la fase crítica, puede ocurrir distrés respiratorio, edema pulmonar, o falla cardíaca congestiva a partir de la reabsorción del líquido.

Laboratorio: El hematocrito se estabiliza o puede bajar por el efecto dilucional de la reabsorción de líquidos. Los leucocitos comienzan a normalizarse y precede, característicamente, a la recuperación de las plaquetas.²⁰

Se conocen 2 teorías de la fisiopatología del dengue virus:

1.-Inmunopotenciación mediada por anticuerpos:

Esta teoría se refiere a que una infección subsecuente en personas preinmunizadas con un serotipo heterólogo podría, por medio de los anticuerpos preexistentes exacerbar en lugar de mitigar la enfermedad, a este fenómeno se le denomina inmunopotenciación mediada por anticuerpos.

Cuando una persona presenta la infección por primera vez se producen anticuerpos neutralizantes contra esa infección, también se producen anticuerpos no neutralizantes que reaccionan contra serotipos heterólogos y esto provoca que otra infección por un serotipo diferente aumente la entrada del virus mediante receptores Fc-γ en los monocitos y macrófagos, por lo que se infestan mayor cantidad de células y aumenta la replicación del virus en las células con liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular.²¹

2.-Hipótesis alterna o complementaria:

Plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc-γ inhibe la respuesta inmune antiviral mediante la producción de IL-6 e IL-10 y la inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF-α e IFN-γ y, como consecuencia, se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral. Estas teorías sentaron las bases para plantear que la fiebre hemorrágica del dengue complicado es más común en las infecciones secundarias que en las primarias. Durante la infección por dengue hay una respuesta aberrante de linfocitos T, lo que explica el daño tisular con citólisis y la inflamación que ocurren en estos pacientes producidos por un elevado número de células T.

Cuando ocurre una segunda infección (por un serotipo heterólogo) durante la fase aguda, se activan clones CD8+ hiperreactivos que pueden producir una elevada concentración de citoquinas pro y anti-inflamatorias, como IFN-γ, TNF-α e IL-13 y niveles bajos de IL-10 con una activación prolongada de células T CD8+ y producción alta en los niveles de TNF-α, IL-6 y otros factores solubles que afectan la permeabilidad vascular. Las células T pierden su capacidad citolítica ante la presencia del virus, lo que explica el retraso en la eliminación del mismo; también durante una infección heteróloga por el virus del dengue es posible que solo se active una pequeña subpoblación de células T que serocruzan lo que, unido a la individualidad del ser humano con su repertorio de receptores de células T específico, podría explicar la gran variabilidad en la presentación de la enfermedad posterior a una infección secundaria. Respecto al tropismo del dengue hay estudios *in vitro* y en autopsias que sugieren tres sistemas en el rol fundamental

en la patogenia del dengue que son el sistema inmune, el hígado y las células epiteliales.

En la actualidad, se estima que se encuentran en riesgo de adquirir la infección dos quintas partes de la población mundial.²² Su incidencia ha aumentado de modo dramático en las últimas décadas, en el trópico y el subtropico, ya sea en zonas urbanas o rurales, con una tasa promedio de mortalidad del 2.5% aproximadamente.²³

La presencia de la enfermedad en México ha aumentado en los últimos 14 años en 30 estados de la república, y afecta a todos los grupos etarios, presentándose durante todo el año, con una transmisión más intensa en los meses de lluvia.²⁴ Es uno de los mayores retos de la salud pública en la región tropical y subtropical, con 50 a 100 millones de casos anuales de fiebre por dengue y 250 000 a 500 000 casos de fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue,²⁵⁻²⁶ por lo que se estima que el 40 % de la población mundial corre el riesgo de contraer la enfermedad.²⁷

Según la OMS, una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año (intervalo creíble del 95%: 284 a 528 millones), de los cuales 96 millones (67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente. La prevalencia del dengue se estima que 3900 millones de personas, de 128 países, están en riesgo de infección por los virus del dengue.²⁸

Según Informes del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de nuestro Estado, en el 2013 se presentaron 18,686 casos probables de dengue, por serotipo 2, de los cuales 2,224 fueron confirmados, presentándose 688 de FD, mientras que 1,536 de FHD con 5 defunciones; en 2014 se presentaron 2,367 casos probables de dengue por serotipo 2, con 371 casos confirmados, de los cuales 185 fueron FD y 186 de FHD con 0 defunciones y 74 hospitalizaciones, en el 2015 en Nayarit se presentaron 15,125 casos probables de dengue serotipo 1 y 2, de los cuales 1,201 fueron confirmados, dentro de los cuales se encontraron 634 de FD y 564 de FHD, con 247 hospitalizaciones y 3 defunciones,²⁹ mientras

que en 2016 al tiempo transcurrido a la fecha se reportan 1051 casos probables de dengue serotipo 1, de los cuales 56 han sido confirmados, con 36 de FD, 20 de FHD, y 0 defunciones.³⁰

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO: Las técnicas alternativas para confirmar o descartar un caso probable en los primeros días de haber iniciado con la fiebre (0-5 días) son:

-las técnicas virológicas para detectar y tipificar al virus (aislamiento viral en cultivo de células e identificación por inmunofluorescencia indirecta).

- las moleculares (RT-PCR en tiempo real o punto final).

- una alternativa analítica en formato de ELISA más fácil, rápida y oportuna para aplicar en los primeros días de evolución de la enfermedad. Esta técnica se basa en la identificación de la glicoproteína no estructural 1 del virus dengue (NS1), implicada en los procesos de replicación viral, la cual es secretada por el virus, lo que permite su detección en la muestra de suero en fase aguda de la enfermedad. Esta técnica tiene una sensibilidad entre el 80-100% (dependiente del serotipo y genotipo responsable de la infección, además de la presencia de altas concentraciones de anticuerpos IgM o IgG) y una especificidad de 100% y que conjuntamente con las técnicas comerciales ya existentes para determinación de IgM (sensibilidad de 94.7% y especificidad del 97.2%) y para determinación de IgG de segundas infecciones o reinfecciones por serotipos distintos (sensibilidad del 94.5% y especificidad del 97.3%) serán las pruebas consideradas como básicas en la implementación del nuevo algoritmo.³¹

TRATAMIENTO: DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA (NO GRAVE): Si los pacientes toleran volúmenes adecuados de líquidos por vía oral, diuresis conservada, por lo menos, una vez cada seis horas, sin ninguna condición clínica asociada, ni riesgo social, pueden ser tratados en el hogar, con evaluaciones diarias y hemogramas, cada 24 horas, para observar la progresión de la enfermedad hasta 48 horas después del descenso de la fiebre; y Se debe

aconsejar a los pacientes y familiares responsables de regresar urgentemente a un hospital si se presenta alguno de los signos de alarma.

MANEJO:

- Adultos: líquidos abundantes por vía oral (por lo menos, cinco vasos o más al día, para un adulto promedio).
- Niños: líquidos abundantes por vía oral (leche, jugos de frutas naturales, con precaución en diabéticos), suero oral (sales de rehidratación oral), no suspender lactancia materna
- Hay que tener precaución con el uso de agua sin electrolitos, ya que puede causar trastorno hidroelectrolítico. (hiponatremia).
 - Menos de 10Kg: 250mL (1vaso), 4 veces al día
 - Más de 10 kg: 250mL (1vaso), 6 veces al día
 - Mayor de 20 kg: más de 6 vasos al día
- Escribir la cantidad prescrita: en vasos (250 ml), onzas o en litros.
- Adultos: 500 a 1.000 mg por vía oral cada cuatro a seis horas, dosis máxima diaria de 4 gramos.
- Niños: dosis de 10 a 15 mg/kg cada seis horas. Máximo 60mg/Kg/24hrs.
- Buscar y eliminar los criaderos de zancudos en la casa y sus alrededores.
- Uso de mosquiteros (pabellones, toldos) en pacientes enfermos.
- Siempre debe ser vigilado por un adulto entrenado en cuidados de dengue

¿Qué debe evitarse?

- AINES (ácido acetilsalicílico, dipirona, diclofenaco, naproxeno, etc.) o esteroides.
- No deben indicarse antibioticoterapia.
- No se recomienda el uso de ácido ascórbico (vitamina C), ácido fólico, ni complejo de vitamina B.
- Está contraindicada la administración de medicamentos por vía intramuscular.³²

TRATAMIENTO: DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA (NO GRAVE): Deben hospitalizarse para observación estrecha y tratamiento médico en segundo nivel, pacientes con enfermedades crónicas, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, enfermedades hematológicas, renales, enfermedades del sistema cardiovascular, enfermedad ácido-péptica o enfermedad autoinmunitaria, niños menores de cinco años, mujeres embarazadas, pacientes mayores de 65 años, pacientes con riesgo social, que vivan solos, con difícil acceso a un servicio de salud y en pobreza extrema.

- reposición de líquidos por vía intravenosa, utilizando soluciones cristaloides, como lactato de Ringer u otra solución.
Se debe comenzar con 10 ml/kg por hora y posteriormente, mantener la dosis o disminuirla según la respuesta clínica del paciente.
- vigilar permanentemente el estado hemodinámico, teniendo en cuenta que el dengue es una enfermedad dinámica.
- Se debe tomar una muestra de sangre para determinar el hematocrito antes de iniciar la reposición de líquidos por vía intravenosa.
- se debe repetir periódicamente el hematocrito (cada 12 a 24 horas)
- Se debe administrar la cantidad mínima necesaria para mantener una buena perfusión y una diuresis adecuada (mayor de 0,5 ml/kg por hora).
- continuar la administración de líquidos por vía intravenosa durante 48 horas.
- Si hay empeoramiento clínico o elevación del hematocrito, se debe aumentar la dosis de cristaloides por vía intravenosa a 10 ml/kg por hora, hasta la estabilización del paciente o hasta su remisión a una unidad de cuidados intensivos.³³

TRATAMIENTO: DENGUE GRAVE: Pacientes que requieren tratamiento de urgencia y referencia de emergencia al estabilizarlo. Tomar hematocrito antes de iniciar la terapia de sustitución.

I. Tratamiento del choque

- Iniciar resucitación con cristaloides IV a 20 ml/kg en 15 min.
- Si el paciente mejora: Administre cristaloides a 10 ml/kg/h por 1 - 2 h, y reduzca gradualmente.
- Si el paciente continúa inestable revise el hematocrito tomado antes del primer bolo.
- Si el hematocrito es bajo (<30% en niños y mujeres adultas < 40% en hombres adultos) esto sugiere sangrado y la necesidad de tomar una prueba cruzada y transfundir lo antes posible.
- Si el paciente continúa inestable y el hematocrito continúa alto comparado con el de base (>42 en los niños, > de 44 en las mujeres y >50% en hombres):
 - administre un segundo bolo de cristaloides a 20 ml/kg en 15 minutos.
 - Si el paciente continúa inestable administre un tercer bolo de cristaloides a 20 ml/kg en 15 minutos. Revise el hematocrito tomado después del tercer bolo.
 - Si el hematocrito continúa alto comparado con el de base cambie la solución cristaloides a coloides: Albúmina al 5% infundir en 30 a 60 min.
- Reevalúe después del bolo:
 - Si mejoró cambiar la solución de coloides a cristaloides a razón de 10 ml/kg en una hora y reduzca la velocidad del goteo como se señaló anteriormente.
 - Continúa inestable considere el uso de aminas.

2.-Tratamiento de hemorragia.

- Iniciar 5-10 ml/kg de glóbulos rojos empacados o 10-20 ml/kg de sangre fresca. Puede repetirse hasta que hemoglobina sea mayor de 10 g%.
- Otros bolos de líquidos pueden ser requeridos durante las próximas 24 horas. La velocidad y volumen de cada bolo será valorado según la respuesta clínica.

- Los pacientes con dengue grave deben ser ingresados preferentemente a las áreas de cuidados intensivos³⁴

IV.JUSTIFICACION

El dengue virus tiene una distribución geográfica de predominio en áreas costeras; por lo que Nayarit, es un estado endémico con mayor número de casos reportados durante todo el año, con una prevalencia que lejos de ir en descenso, va en aumento de manera alarmante, y una diversidad de manifestaciones clínicas que van desde la forma más leve a la más severa, de acuerdo al serotipo circulante, con una población muy vulnerable a padecer la manifestación más grave de la enfermedad, secundaria a una posterior reinfección, lo cual nos genera un alto impacto en los insumos económicos anuales destinados para la atención y prevención de la enfermedad, tales como campañas preventivas intensas de descacharrización, abatización, nebulizaciones y tratamientos específicos como paracetamol, sueros orales, sueros intravenosos, hospitalizaciones, manejo de sus complicaciones y pruebas diagnósticas para su detección; por lo que en un intento incansable por combatirlo, se han implementado múltiples medias y estrategias para erradicar la enfermedad y su vector sin lograr éxito total; por lo que debido a su diversidad genética, con casos clínicos más complicados, se espera que en un futuro aparezcan posibles cepas productoras de una mayor viremia y agresividad, por lo que ante este fenómeno inmunopatogénico complejo, la presente investigación se realiza con el fin de reconocer e identificar oportunamente mediante datos clínico el comportamiento y la evolución de la enfermedad, así como la sintomatología y su relación en la aparición de sus formas distintas de manifestarse (dengue no grave sin signos y con signos de alarma) con el fin de diagnosticar y pronosticar de manera oportuna a los pacientes que evolucionaran a la forma más severa de la enfermedad, y así poder brindarles una vigilancia más estrecha y una oportuna canalización a centros de segundo nivel, lo que refleja una mejor oportunidad terapéutica con menores secuelas, ofreciendo a mi población en riesgo un mejor estilo de vida y una mejor atención médica, que junto con las estrategias, acciones y medidas preventivas destinadas a erradicar la enfermedad, nos conduzcan al manejo integral de una manera eficaz reduciendo de una manera notable los grandes insumos económicos que se generan con cada brote.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue no solo a nivel mundial, si no en nuestro país y sobre todo, en el estado de Nayarit, representa un importante problema de salud pública debido a las crecientes pandemias, epidemias y brotes que se han venido presentado a lo largo de los años; afecta actualmente a 112 países en los que se presentan más de 100 millones de casos de dengue no grave y medio millón de casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas, con un alto índice de morbimortalidad y un alto impacto y desequilibrio económico en los sectores de salud, sobre todo en nuestro estado que es donde se presenta el mayor número de casos de dengue virus, por ser rico en áreas costeras, predominantemente con climas cálidos subhúmedos, que favorecen la replicación del *Aedes aegypti*, presentándose de manera recurrente durante todo el año pero con picos máximos en temporada de lluvias, presentándose con brotes de gran trascendencia como lo ocurrido en el 2013 en el que se reportaron más de 18,600 casos probables de los cuales se reportaron 5 defunciones; y más de 15,000 casos en el 2015 con 3 fallecimientos; considerándose en la actualidad, la enfermedad re-emergente más preocupante ya que sus formas graves son cada vez de mayor relevancia, especialmente debido al aumento progresivo en el número de defunciones; por lo que podemos ver que a pesar de las acciones preventivas y de combate contra el *Aedes aegypti* para lograr su erradicación y así conseguir la eliminación de la circulación de los virus del dengue, no se ha logrado en su totalidad de manera satisfactoria debido a múltiples factores que influyen en la reaparición del dengue como: el crecimiento demográfico acelerado; urbanización descontrolada; saneamiento ambiental inadecuado, colección de residuos sólidos, basura, plásticos y neumáticos; migración; turismo y pobreza extrema, aunado a las condiciones climáticas de nuestro estado que favorecen la replicación del mismo.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál fue el comportamiento clínico en el brote epidémico de dengue no grave con signos y sin signos de alarma en el periodo comprendido de septiembre a octubre 2015?

VII. OBJETIVOS

VII.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar el comportamiento clínico en pacientes con dengue sin signos y con signos de alarma en el periodo de septiembre a octubre 2015.

VII.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Diferenciar los tipos de dengue que se presentaron en brote de Septiembre a Octubre 2015.
- Identificar la prevalencia de edad y sexo en pacientes que fueron afectados por el dengue virus.
- Detectar los signos y síntomas clínicos predominantes de los pacientes con dengue sin signos y con signos de alarma.

VIII. HIPOTESIS DE TRABAJO

No requiere plantear una hipótesis por ser un estudio descriptivo

IX. MATERIAL Y METODOS

IX.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Descriptivo

IX.2 TIPO DE ESTUDIO

Transversal

IX.3 UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes derechohabientes de la clínica 24 en Tepic Nayarit, que cuenten con el diagnóstico confirmado de Dengue.

IX.4 POBLACION DE ESTUDIO

197 pacientes con diagnóstico de Dengue del servicio de epidemiología, Consulta externa de MF y Urgencias de la Unidad de medicina familiar n. 24 Tepic Nayarit.

IX.5 TAMAÑO DE MUESTRA

No probabilística a conveniencia, con pacientes que reunían criterios de inclusión

IX.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

IX.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes derechohabientes del IMSS UMF 24 Tepic Nayarit
- Expedientes de paciente con dengue demostrado con estudio del dengue virus.
- Genero indistinto.
- Edad indistinta.
- Biometria Hemática Completa de expedientes de pacientes con dengue.
- Pacientes a los que se le hayan realizado captura de estudio epidemiológico.

IX.6.2 Criterios no inclusión

- Datos incompletos
- Pacientes con enfermedad bacteriana o viral previa agudizada.
- Pacientes con PTI o antecedentes de hepatopatía

IX.6.3 Criterios de eliminación

- Pacientes cuyo resultado de confirmación sea negativo al virus del dengue.

IX.7 VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES DEPENDIENTES

Diagnóstico de Dengue

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad, género, cambios climáticos, enfermedades previas.

VARIABLES INTERVINIENTES

Con comorbilidades o infecciones agudas.

IX.7.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA DE LA VARIABLE	UNIDAD DE ANÁLISIS
Dengue grave datos alarma no sin de	Fiebre aguda de inicio súbito 2-7 días de evolución.	cuantitativa/nominal	Con dengue no grave si o no
Dengue grave datos alarma no con de	Aumento agudo en la permeabilidad vascular que conduce a fugas del plasma, resultando en la hemoconcentración y la hipovolemia o estado de choque.	Cualitativa/nominal	Con dengue no grave si o no
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Cuantitativa/discreta	1 a 93 años
Genero	Característica fenotípica	Cualitativa/nominal	1 -Hombre 2.-Mujer
Signos	Cualquier manifestación objetivable consecuente a una enfermedad o alteración de la salud.	Cualitativa/nominal	Presencia de signos
sintomas	Es la referencia subjetiva que da un enfermo por la percepción de algo anómalo causado por un estado patológico o enfermedad	Cualitativa/nominal	Presencia de síntomas

IX.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

IX.9 PROCESAMIENTO DE DATOS

PROCEDIMIENTO

Se tomarán expedientes de pacientes que cursaron con diagnóstico de dengue en el periodo comprendido de Septiembre a Octubre del 2015 y que acudieron al servicio de epidemiología, donde se les tomó estudio epidemiológico; consulta externa de medicina familiar y servicio de urgencias de la Unidad de Medicina Familiar N. 24 en Tepic Nayarit, durante el periodo comentado.

Se analizará la información y se hará estadística descriptiva e inferencial para presentar resultados utilizando SPSS. Versión 19.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recopilada la información, se procederá a realizar la captura en la base de datos, posteriormente se validará y se procederá al análisis, aplicando paquete estadístico SPSS versión 19 para Windows. Para las variables cualitativas se obtendrán frecuencias simples y proporciones.

X. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio, clasificado como de riesgo mínimo por la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, cumple con todos los criterios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM), Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, Y su nota de

Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.³⁵

Así como también a la Reglamentación en materia de Investigación para la Salud vigente en México, y a los Códigos y Normas Internacionales vigentes para las Buenas Prácticas en la Investigación Clínica.

Se utilizaron expedientes de paciente con dengue que cumplieron con los criterios de selección e inclusión y que acudieron a la consulta de medicina familiar y servicio de urgencias de la Unidad Médica de Medicina Familiar de Tepic Nayarit,

Toda información obtenida de los participantes será de exclusiva confidencialidad para fines de investigación en salud, omitiendo de toda publicación identificaciones personales como nombre, números telefónicos o domicilios. El presente proyecto se someterá al comité de evaluación ética 1802 de la del HGZ 1 de Tepic Nayarit.

XI. RESULTADOS

De una base de datos se analizaron 197 expedientes que reunían los criterios antes descritos, analizando con frecuencia en base a las siguientes variables:

Dengue no grave sin signos de alarma en 107 pacientes (54.31%), dengue no grave con signos de alarma en 90 pacientes (45.68%). (Ver tabla /grafico 1)

Tabla 1: Clasificación de dengue

GRUPO	FRECUENCIA	%
Dengue Sin Datos De Alarma	107	54.31
Dengue Con Datos De Alarma	90	45.68
Total	197	99.99%

Fuente: Base de datos

EDAD: se observó que los rangos se presentaron en los dos extremos de la vida con una mínima de 1 año y una máxima de 93 años, con una moda de 19, una media de 30.96, una mediana de 27 y una desviación estándar de ± 17.82 (Ver tabla 2).

Tabla 2 Datos estadísticos

DATOS CUANTITATIVOS	RANGO EDAD
Media	30.96
Mediana	27
Moda	19
Desviación tip.	17.82
Mínimo	1
Máximo	93

Fuente: Base de datos.

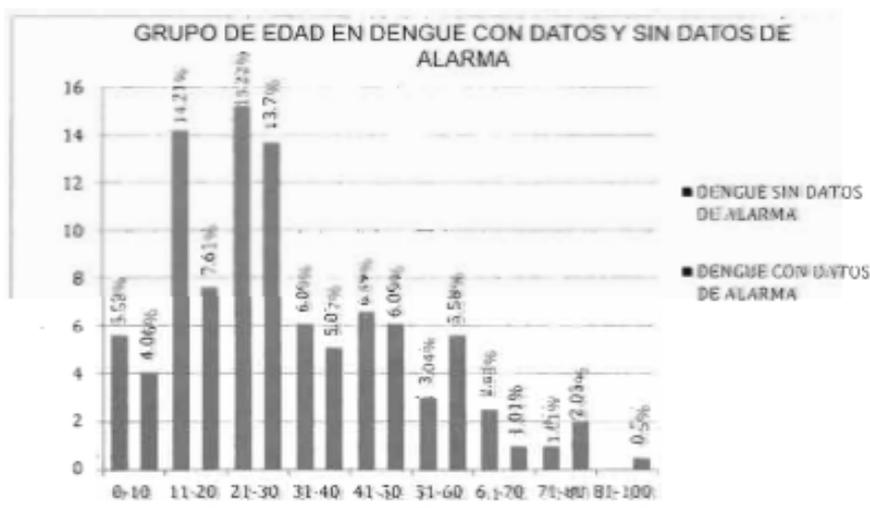
Al analizar su distribución por grupos de edades, encontramos que el grupo de edad que más predominó en dengue no grave con signos y sin signos de alarma fue de 21-30 años con el 28.92% del total, del cual el 15.22 % se presentó en dengue no grave sin datos de alarma, y el 13.70% en dengue no grave con datos de alarma; con una menor prevalencia en el grupo de 81-100 años, presentándose solo 1 paciente en dengue con datos de alarma con un 0.5% (ver tabla/Grafico 3).

Tabla 3 Edad por rangos

Edad	dengue sin datos de alarma	%	dengue con datos de alarma	%
0-10	11	5,58	8	4,06
11-20	28	14,21	15	7,61
21-30	30	15,22	27	13,7
31-40	12	6,09	10	5,07
41-50	13	6,59	12	6,09
51-60	6	3,04	11	5,58
61-70	5	2,53	2	1,01
71-80	2	1,01	4	2,03
81-100	0	0	1	0,5
TOTAL	107	54,27	90	45,65

Fuente: base de datos

Grafico 3.



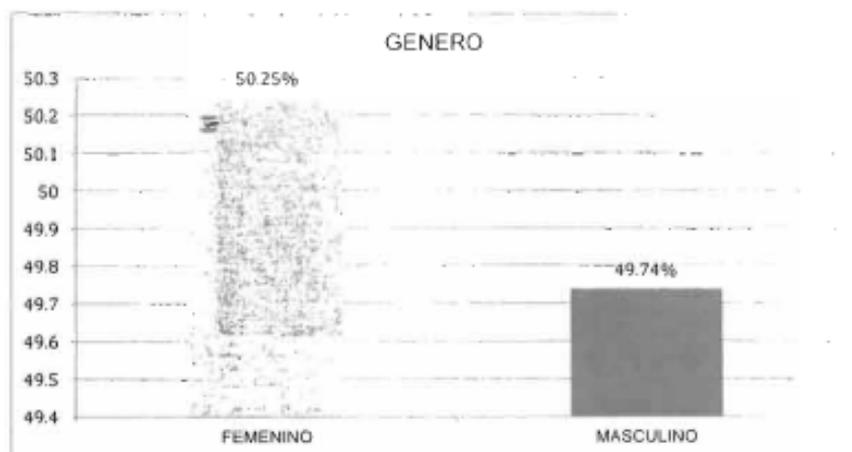
Género: de los 197 pacientes analizados, se observó un leve predominio en el sexo femenino con 99 pacientes (50.25%) en relación con los 98 del sexo masculino 49.74% (ver tabla/grafico 4).

Tabla 4 Prevalencia de dengue según el género

GÉNERO	%	PACIENTES CON DENGUE
Femenino	50,25	99
Masculino	49,74	98
Total	99,99	197

Fuente: base de datos

Grafico N 4

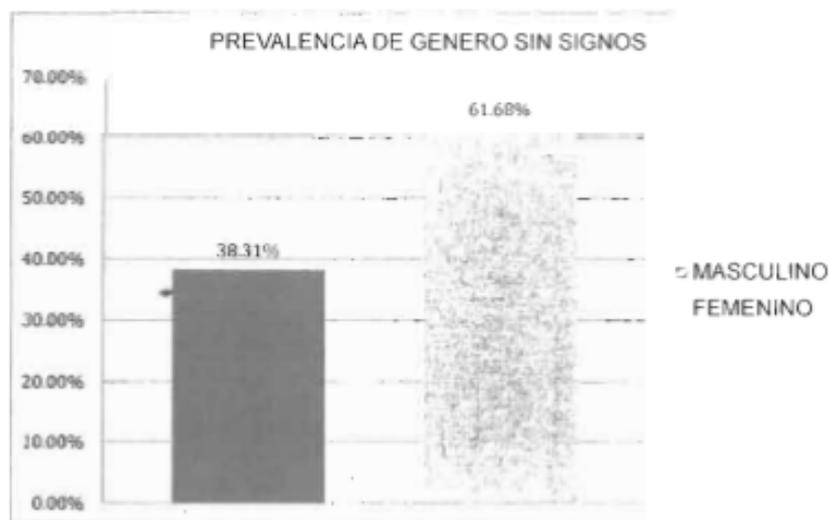


Del total de pacientes con dengue no grave sin signos de alarma, observamos mayor prevalencia en el sexo femenino, con 66 pacientes (61.68%), seguido de 41 del sexo masculino (38.31%). (Ver tabla/grafico 5).

Tabla 5 Prevalencia de género en Dengue sin signos de alarma

GENERO	DENGUE NO GRAVE SIN SIGNOS DE ALARMA	%
Masculino	41	38,31%
Femenino	66	61,68%
Total	107	99,99%

Grafico N. 5



Al contrario de lo que pudimos observar en el otro grupo de pacientes, en dengue no grave con signos de alarma se observó que el género que mayor predominio fue el masculino con 57 pacientes (63.33%) y 33 femeninos (36.66%) (Ver tabla/Grafico 6).

Tabla 6 Prevalencia de género en dengue con signos de alarma

GÉNERO	DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA	%
Masculino	57	63,33%
Femenino	33	36,66%
Total	90	99,99%

Fuente: base de datos

Grafico N. 6

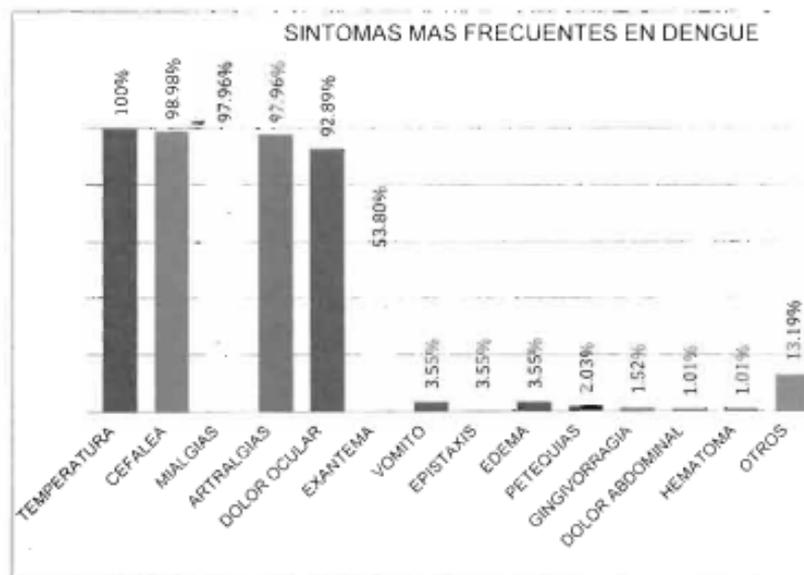


Los principales signos y síntomas en dengue sin datos y con datos de alarma descritos en este estudio fueron muy similares: fiebre en la totalidad de los pacientes incluidos en este estudio con el 100%, seguido de 195 síntomas de cefalea (98.98%), mialgias y artralgias con 193 (97.96%), dolor ocular en 183 (92.89%), exantema en 106 (53.80%), vomito, epistaxis y edema 7 (3.55%), petequias en 4 (2.03%), gingivorragia 3 (1.52%), y en menor porcentaje dolor abdominal y hematoma con tan solo 2 síntomas (1.01%), y finalmente 26 con otros síntomas como náuseas, prurito y diarrea (13.19%). (Ver tabla/Grafico 7).

Tabla 7 Síntomas más frecuentes en Dengue

SINTOMA	%	FRECUENCIA
FIEBRE	100%	197
CEFALEA	98,98%	195
MIALGIAS	97,96%	193
ARTRALGIAS	97,96%	193
DOLOR OCULAR	92,89%	183
EXANTEMA	53,80%	106
VOMITO	3,55%	7
EPISTAXIS	3,55%	7
EDEMA	3,55%	7
PETEQUIAS	2,03%	4
GINGIVORRAGIA	1,52%	3
DOLOR ABDOMINAL	1,01%	2
HEMATOMA	1,01%	2
OTROS	13,19%	26

Grafico 7 .



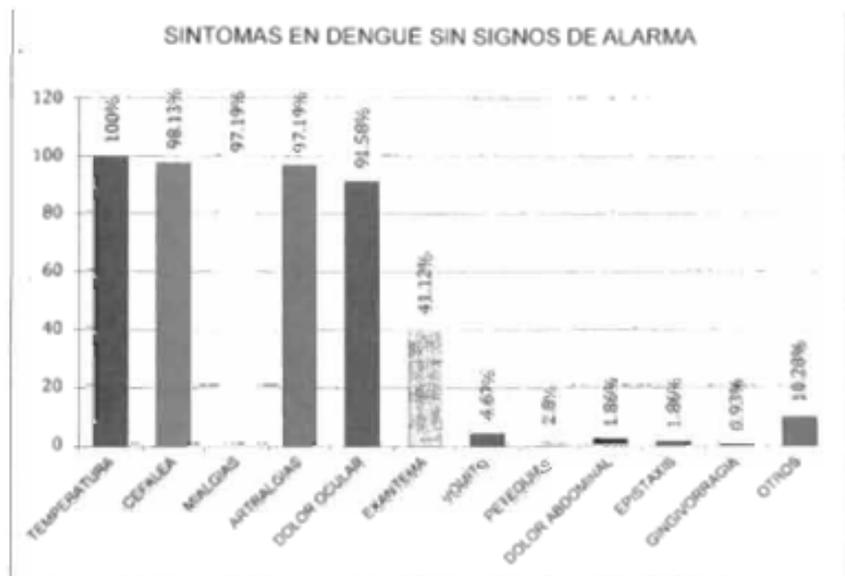
En pacientes sin signos de alarma el síntoma que mayor predominio con el 100% de los 107 pacientes fue la fiebre, seguido de cefalea con 105 pacientes (98.13%), mialgias y artralgias con 104 (97.19%), dolor ocular con 98 (91.58%), exantema 44 (41.12%), y finalmente síntomas que tuvieron una menor prevalencia como vomito en 5 pacientes (4.67%), Petequias en 3 pacientes (2.8%), dolor abdominal y epistaxis 2 (1.86%) y gingivorragia en solo un paciente con el 0.93%.)Ver tabla/grafico 8).

Tabla 8. Síntomas más frecuentes en dengue sin signos de alarma

SINTOMAS	FRECUENCIA	%
FIEBRE	107	100
CEFALEA	105	98,13
MIALGIAS	104	97,19
ARTRALGIAS	104	97,19
DOLOR OCULAR	98	91,58
EXANTEMA	44	41,12
VOMITO	5	4,67
PETEQUIAS	3	2,8
DOLOR ABDOMINAL	2	1,86
EPISTAXIS	2	1,86
GINGIVORRAGIA	1	0,93
OTROS	11	10,28

Fuente: base de datos

Grafico 8.



En dengue con signos de alarma se observó que los síntomas con mayor predominio fueron la fiebre y cefalea con el total de los pacientes (100%) seguido de mialgias y artralgias en 89 pacientes (98.88%), dolor ocular en 85 pacientes (94.44%), exantema en 62 pacientes (68.88%), epistaxis en 5 pacientes (5.55%), vomito, hematomas y gingivorragia 2 (2.22%), en menor porcentaje petequias hematemesis, melena (1%). Y finalmente otros síntomas los cuales incluían náuseas, diarrea y prurito 20 (22.22%). (Ver tabla/gráfico 9).

Tabla 9. Síntomas más frecuentes en Dengue con signos de alarma.

SINTOMAS	%	FRECUENCIA
FIEBRE	100	90
CEFALEA	100	90
MIALGIAS	98,88	89
ARTRALGIAS	98,88	89
DOLOR OCULAR	94,44	85
EXANTEMA	68,88	62
EPISTAXIS	5,55	5
EDEMA	3,33	3
VOMITO	2,22	2
HEMATOMAS	2,22	2
GINGIVORRAGIA	2,22	2
PETEQUIAS	1,11	1
HEMATEMESIS	1,11	1
MELENA	1,11	1
OTROS	22,22	20

Fuente: base de datos

Grafico 9.



XII. DISCUSION

El dengue es una de las principales enfermedades transmitidas por vector, convirtiéndose en uno de los problemas de salud pública más importantes en México y el mundo, con una población muy vulnerable a todos los grupos de edad, comportamiento que se observó durante la realización del presente estudio, observándose que el grupo de edad que más predominó fue de 21-30 años con el 28.92%, similar a lo descrito por un estudio realizado en el Instituto Mexicano Del Seguro Social No.66 en Xalapa Veracruz para obtener título de especialidad en epidemiología, donde se estudiaron 178 pacientes en un periodo comprendido del 2008 al 2011 y en el que se encontró predominio de pacientes en las edades de 21 a 40 años, con un promedio de 30 años, lo que nos confiere una mayor morbimortalidad por encontrarse en etapa reproductiva.³⁶

En nuestro estudio se encontró una mayor proporción en dengue sin signos de alarma con 107 pacientes (54.31%) y 90 con signos de alarma (45.68%) que comparado con una publicación de una revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde fueron atendidos 231 casos de dengue en el Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum" y en el Hospital General de Zona 28 del IMSS, donde se reportaron 209 casos de dengue sin signos de alarma (90.48 %) y solo 22 presentaron dengue con signos de alarma (9.52 %); por lo que se pudo observar que, igual predominó el dengue sin signos de alarma y con signos de alarma solo que en un pequeño porcentaje en comparación al brote en este estudio.³⁷

En relación al sexo se puede decir que no solo en nuestro estudio fueron las mujeres las más expuestas a padecer dengue virus con el 50.25%, en relación con el sexo masculino en el que encontramos el 49.74%, situación que fue muy similar a un artículo publicado en una revista del instituto Nacional de Salud en el 2016 por Lorena Matta y colaboradores, donde se estudiaron 287 pacientes observando que el sexo femenino tubo predominio en el 53% con 152 pacientes, mientras que en el sexo masculino 40.1% con 135 pacientes, situación que se

podría explicar quizá porque la mayoría de las mujeres tienen una mayor estancia en su domicilio y el género masculino tiende más a la automedicación y solicitar tardíamente la atención médica.³⁸

De acuerdo a las Manifestaciones clínicas predominantes en este estudio se observó fiebre en la totalidad de los pacientes con el 100%, cefalea 98.98%, mialgias y artralgias 97.96% dolor ocular, 92.89% y exantema 53.80%, resultados que fueron muy similares en una revista de la sociedad boliviana de pediatría durante la epidemia del 2011-2012 donde se describen un total de 181 pacientes que manifestaron fiebre y cefalea en el 100% de los pacientes estudiados, seguido de mialgias y artralgias ambas en 99% y tos en 87%, este último no presente en este estudio; de los signos de alarma, los vómitos fueron los más frecuentes, al igual que nuestro estudio pero en un menor porcentaje con tan solo el 3.55% en comparación al 86% descrito en ese estudio, seguido de dolor abdominal en el 80%, porcentaje muy elevado en comparación al 1.01% presente en el nuestro;³⁹ por lo que pudimos observar que los síntomas que tuvieron menor presentación en nuestro brote fueron datos de extravasación y sangrado como: epistaxis, edema, petequias, gingivorragia y hematomas, los cuales estuvieron presentes en mínimo porcentaje.

XIII. CONCLUSION

De la anterior investigación observamos que del total de los casos estudiados por el dengue virus se obtuvo una prevalencia significativa en el sexo femenino, esto debido a que la mujer tiende a tener mayor estancia en el hogar; con una presentación en los dos extremos de la vida, pero con predominio en la edad reproductiva, lo que nos confiere una población muy vulnerable para contraer la enfermedad; siendo nuevamente el sexo femenino el más afectado en dengue sin signos de alarma, mientras que en dengue con signos de alarma el sexo más afectado fue el masculino, lo que nos hace pensar que es una población que acude a buscar atención médica tardía, dando oportunidad de evolucionar a la enfermedad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, en este brote se presentó la fiebre como principal síntoma, presentándose en la totalidad de los pacientes estudiados con el 100%; seguido por orden de presentación, cefalea, mialgias, artralgias dolor retroocular y exantema, con porcentajes muy similares entre ambos grupos; pudiendo observar signos y síntomas que son predecibles de datos de alarma como dolor abdominal, aunque en menor porcentaje, solo en dengue sin signos de alarma, así como vómito, petequias y epistaxis en menor presentación muy similar en ambos grupos, lo cual nos predispone a estar preparados y alertas ante cualquier brote que se presente ya que es una enfermedad con evolución incierta y dinámica, que si bien los signos y síntomas que se presentan nos orientan sobre qué población pudiera evolucionar o no hacia la gravedad, no son absolutos o concluyentes de cada grupo, por lo que su carácter complejo y la severidad de los impactos económicos, generados para su atención y complicaciones así como su impacto sanitario y psicosocial que genera, nos hacen reflexionar sobre sus estragos y la importancia que tiene el detectar e identificar oportunamente a los pacientes que podrían evolucionar a la forma más grave de la enfermedad, mediante sus características y comportamiento clínico, tomando acciones y medidas necesarias, disminuyendo la población enferma y a la vez reducir los altos costos generados para su atención y erradicación.

XIV. ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASO DE FIEBRE POR DENGUE Y FIEBRE HEMORRÁGICA POR DENGUE

No. de expediente: <input style="width: 150px;" type="text"/> No. de muestra: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
MUESTRA	
I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	
Nombre: <input style="width: 150px;" type="text"/> <input style="width: 150px;" type="text"/> <input style="width: 150px;" type="text"/>	
DATOS DEL NACIMIENTO	
Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Fecha de nacimiento: <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Lugar: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
DEBIDO A:	
Enfermedad: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Diagnóstico: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
DIRIGIDO POR:	
Nombre: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Cargo: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
II. DATOS DE LA UNIDAD HOSPICIARIA	
Nombre de Unidad: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Dirección: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Fecha de inicio de estudio: <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Lugar de estudio: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
III. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	
Prevalencia: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	
¿Ha padecido alguna vez en sus antecedentes? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	
Fecha de inicio de síntomas: <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/>	
IV. CUADRO CLÍNICO	
Fecha de inicio de fiebre: <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Fiebre: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	
Signos de alarma: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	
Signos de gravedad: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	
Síntomas: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	
Complicaciones: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	COMPORTAMIENTO CLÍNICO DEL BROTE DEL DENGUE EN EL PERIODO DE SEPTIEMBRE A OCTUBRE 2015
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	TEPIC NAYARIT UMF 24 FEBRERO 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	
Procedimientos:	EXPEDIENTE ELECTRONICO Y BASE DE DATOS
Posibles riesgos y molestias:	NINGUNO
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autoriza que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autoriza que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	DR.A. VIANEY CUEVAS GARCIA
Colaboradores:	DR.A. VERONICA BENITES GONINEZ DR.A. ABRIL BERNARDETTE MARTINEZ RIZO

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS, Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bivague "B" de la Unidad de Congressos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720.
Teléfono (55) 56 27 99 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision-etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Código: 2810-009-015

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

SÉPTIEMBRE 2015 - AGOSTO 2016

ACTIVIDAD	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO
Realización del proyecto	X	X	X	X	X	X	X					
Autorización del proyecto								X	X			
Ejecución										X		
Análisis de resultados											X	
Presentación de resultados												X

RECURSOS MATERIALES, ECONOMICOS Y HUMANOS

RECURSOS HUMANOS

- Investigador principal: médico residente de Medicina Familiar
- Director de tesis
- Asesor metodológico
- Asesoría de un epidemiólogo

RECURSOS MATERIALES

Materiales y equipo de oficina como hojas, plumas, lápices, borradores, calculadora, perforadoras, USB, computadora, impresora, tinta para impresora, internet.

MATERIAL	UNIDAD	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
COMPUTADORA HP	PIEZA	1	\$6,000	\$6,000
IMPRESORA MULTIFUNCIONAL EPSON TX220	PIEZA	1	\$2900.00	\$2900.00
TINTA EPSON DE COLOR	PIEZA	4	\$249.00	\$996.00
PAPEL BOND BLANCO	PAQUETE	1	\$300.00	\$300.00
INTERNET	1	12 meses	\$300.00	\$3,600.00
PERFORADORA	PIEZA	1	\$56.50	\$56.50
USB	PIEZA	1	\$180.00	\$180.00

XV. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014, Para la vigilancia epidemiológica, promoción, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vectores. Diario oficial de la federación. Abril 2015.
- ² Antonio de la mora-Covarrubias, Florinda Jiménez-vega, Dra. Sandra Maritza Treviño-Aguilar. Distribución geoespacial y detección del virus del dengue. Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Salud Publica Mex 2010;52:127-133.
- ³ Sebastián Britez, Ramón Mir, José Lacarrubba, Elvira Mendieta, Elizabeth Céspedes, Larissa Genes. Dengue de transmisión vertical: revisión de una serie de casos. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. Pediatría, Vol. 41, N° 1; Abril 2014.
- ⁴ Ivonne Torres-Galicia, David Cortés Poza, Ingeborg Becker. Dengue en México: análisis de dos décadas. Gaceta Médica de México. 2014;150:122-7.
- ⁵ Luis Ángel Villar, Rosa Margarita Gélvez, Jairo Antonio Rodríguez, Doris Salgado, Beatriz Parra, Lyda Osorio, Irene Bosch. Biomarcadores pronósticos de gravedad del dengue. Biomédica 2013;33:108-16.
- ⁶ Jose Rodriguez Dominguez, las enfermedades transmitidas por vector en México, coordinador del centro colaborador OPS/OMS para la formación de recursos humanos en la facultad de medicina, UNAM. (Pag. 19): p.6.
- ⁷ César Augusto Durán, Tania Maria Lanza, Jorge Arturo Plata fisiopatología y diagnóstico del dengue, 2010; 78(3):113-168.
- ⁸ Miguel Lugones Botell, Dra. Marieta Ramirez Bermúdez. Dengue, Rev Cubana Med Gen Integr vol 28 no.1 Ciudad de La Habana ene.-mar. 2012.
- ⁹ Dr. José Brea Del Castillo. Dr. Clemente Terrero. Dr. Robert Reid Cabral. Dr. Hugo Mendoza. Guía para manejo clínico del dengue. Ministerio de Salud Pública. Unidad de Coordinación para la Formulación y Elaboración de Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención.
- ¹⁰ Elia Quispe Pretel, Aida Carbajal Villaverde, Janeth Gozzer Fernández y Bertha Moreno Rodríguez. Ciclo biológico y Tabla de Vida de *Aedes aegypti*, en laboratorio: Trujillo (Perú), 2014. Revista Científica de Estudiantes Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de Trujillo Perú. REBIOLEST 2015; 1(3): (pag.47).
- ¹¹ Germán Fajardo Dolci, José Meljem Moctezuma, Esther Vicente-González, Francisco Vicente Venegas-Páez. El dengue en México, Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012; 50 (6): 631-639.

- ¹² Ángel Ricardo Arenas Villamizar, Luis Alexander Carvajal Pinilla. Influencia de los cambios climáticos en la definición del sexo en el *Aedes aegypti* y su impacto en las epidemias de dengue. *Revista Facultad de Salud - RFS - Julio - Diciembre de 2012*;4-2:11-24.
- ¹³ Dra. Beatriz Elena Giraldo Valencia, Dra. Marlen Martínez Gutiérrez. Efecto de la competición larval sobre poblaciones del vector del dengue colectadas en Medellín, Colombia. *Revista cubana de medicina tropical. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.*
- ¹⁴ Dr. Carlos A. Mendoza Murillo. Dengue. Salud pública y medicina preventiva. Manual moderno. Cuarta edición. 2012. (pag.443).
- ¹⁵ César Ríos Escalier, Armado Basagoitia Echalar. DENGUE: Una Alarma Mundial. *Revista Científica Multidisciplinaria. Revistas bolivianas. v.5 n.1, feb. 2014. (pag.10).*
- ¹⁶ Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. 2012 Jun (citado 24 Nov 2012);54(2):75-85.
- ¹⁷ Myriam L. Velandia, Jaime E. Castellanos. Virus del dengue. estructura y ciclo viral. Grupo de Virología, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Grupo de Patogénesis Viral, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia. *Infect. v.15 n.1 Bogotá. Ene. /Mar. 2011.*
- ¹⁸ Guía de práctica clínica, manejo del dengue no grave y el dengue grave. México: secretaria de salud, México gobierno de la república, secretaria de la defensa nacional, secretaria de marina. 2008 (pag.13).
- ¹⁹ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en salud, Guía de práctica, clasificación, diagnóstico y tratamiento integral del dengue. secretaria de salud México gobierno de la república, secretaria de la defensa nacional, secretaria de marina. Actualización 2016. (p. 65).
- ²⁰ Natalia E. Frassone, Leonardo G. Marianelli. Dengue: revisión 2014, sociedad de infectología de Córdoba. (pag.12): 2-5.
- ²¹ Dra. Gloria Catalina Bacallao Martínez, Dr. Osbel Quintana Morales. Dengue. Revisión bibliográfica, Hospital Provincial Universitario Arnaldo Millán Castro. Vol. 7, No. 1, 2013.
- ²² Dra. Teresa Urribarren Barrueta, dengue, fiebre chikungunya y otros arbovirus, departamento de microbiología y parasitología, Universidad Autónoma de México 21 Febrero 2016.

²³ Asociación de Médicos de Sanidad Exterior, Dengue. Epidemiología y situación mundial, 09 de Febrero de 2012 18:49.

²⁴ Dr. Max Ramiro Ochoa Ortega, Dra. María de la Claridad Casanova Moreno, Dra. María De los Ángeles Díaz Domínguez, análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. Sistema de Información Científica, Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal.

²⁵ Wieten RW, Vlietstra W, Goorhuis A, Le van Vugt M, Hodiament CJ, Leenstra T, et al. Dengue in travellers: applicability of the 1975–1997 and the 2009 WHO classification system of dengue fever. *Trop Med Int Health*. 2012 Ago;17(8):24-42.

²⁶ Velandia Romero ML, Castellanos Parra JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infect*. 2011; 15(1) : (pag. 12).

²⁷ Anguiano Moreno M, Aguayo López MA, Álvarez Lucas CH, Torres Ornelas P, Lara Esqueda A. Estrategia estatal de combate al dengue en Colima. *Med Int Mex*. Jul 3 2014; 27(2) : (pag. 9)

²⁸ Organización Mundial de la Salud, dengue y dengue grave, Marzo 2016.

²⁹ Dirección general de epidemiología. Información semanal de vigilancia epidemiología 2013-2016.

³⁰ Panorama epidemiológico de fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue. México 2015-2016. Secretaría de Salud, subsecretaría de prevención y promoción de la salud, dirección general de epidemiología, Enero 2016.

³¹ Dr. Manuel Martínez Báez. Dirección General de Epidemiología, lineamientos para la vigilancia epidemiológica de dengue por laboratorio, Secretaría de Salud. 2015: (pag 86):p.19.

³² Dr. Gerson Uzquiano, Bolivia. Dr. Marco Fidel Suárez, Bolivia, Dr. Romeo Montoya, Dr. José Luis San Martín. Guía del dengue Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS. Dirección de vigilancia epidemiológica. Versión 2. Febrero 2012.

³³ Jeadran N. Malagon1, Julio C Padilla, Diana P. Rojas Alvarez. Guía de Atención Clínica Integral del paciente con Dengue. 2011; 15(4): 293-301.

³⁴ María Isabel Rodríguez, Dr. Eduardo Espinoza, Dra. Elvia Violeta Menjivar. Lineamientos actualizados para el manejo de casos de dengue. San Salvador, marzo del 2010.

³⁵ Declaración de Helsinki de la AMM- principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Centro de documentación de bioética. 12 diciembre 2013.

³⁶ Arlette Arely Cervantes Ocampo. Epidemiología de la fiebre por dengue en Xalapa Veracruz del año 2008 al 2011. Xalapa Veracruz 2014.

³⁷ Murillo-Llanes J, Soto-Valenzuela H, Flores-Flores P, Peraza-Garay. Caracterización clínica y epidemiológica del dengue. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; 45 (5).

³⁸ Lorena Matta , Mario M. Barbosa , Cristhian D. Morales-Plaza. Caracterización clínica de pacientes que consultaron por dengue en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia, 2013. Vol. 36, Núm.1(2016).

³⁹ Dr. Miguel Céspedes Lesczinsky, Dr. Marvin Díez, Dr. Faissal Tobias, Dr. Iván Tereba. Dengue: manifestaciones clínicas y de laboratorios más frecuentes durante las epidemias 2011-2012 en Trinidad – Bolivia. Rev. bol. ped. vol.54 no.1 La Paz 2015.