



MAGISTER EN CIENCIAS MÉDICAS MENCIÓN EN INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS Y
EPIDEMIOLOGÍA HOSPITALARIA

TESIS

TEMA

ALTERACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD DEL
DENGUE. AÑO 2014

Alumno

Juan Chang Asinc

RESUMEN

Introducción: Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año en el mundo ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue. En las formas severas de la enfermedad se ha evidenciado alteraciones de la concentración de marcadores inflamatorios, sin embargo, la evidencia científica acerca del uso de éstos para predicción de la enfermedad en los niños es escasa. **Objetivo:** Describir las principales características clínicas y de laboratorio de lactato deshidrogenasa (LDH), creatinina (CPK), y proteína C reactiva (PCR), como posibles marcadores indicadores de severidad en dengue grave. **Diseño:** Estudio de cohorte prospectiva. **Población:** niños de 3 meses a 17 años de edad, ingresados en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el año 2014. **Mediciones:** una vez diagnosticada la enfermedad por serología y clasificado el paciente dentro de los grupos dengue grave y dengue con signos de alarma se procedió a tomar los marcadores bioquímicos en los días quinto, sexto y séptimo día de la enfermedad. **Resultados:** los principales signos y síntomas fueron: Fiebre, dolor abdominal, exantema, vómitos y hemorragias (Petequias, epistaxis). El promedio de días en el que cursaban con la enfermedad antes del ingreso hospitalario fue de 5 días, en tanto que el promedio de días de hospitalización fue de 7 días. El tiempo en terapia intensiva fue de 5 días. Las medias de los valores de biometría fueron: glóbulos blancos 4683 (valores normales: 11000 – 16000), Neutrófilos 33,9 (78 – 8), linfocitos 50,75 (86 – 11), plaquetas 95241 (356000 – 190000), hematocrito 35,9 (47 – 18), hemoglobina 11,57 (15 – 5). Los valores de laboratorio de los tres marcadores bioquímicos fueron elevados en los tres días de gravedad de la enfermedad, en comparación con sus valores basales. Los valores de LDH aumentaron progresivamente en el día quinto y sexto, disminuyendo en el último día. Siendo muy superiores en dengue Grave en comparación a dengue con signos de alarma. Todos tuvieron un nivel de significancia estadística de $p < 0.001$. En el cálculo de regresión logística. Obteniéndose que tanto LDH y CPK tuvieron significancia estadística con valores de p menores a 0.001 y 0.05 respectivamente. Mientras que los valores de PCR no tuvieron significancia estadística. **Conclusiones:** los marcadores bioquímicos LDH, CPK y PCR se elevaron en los casos de dengue grave y dengue con signos de alarma, pero, teniendo mejor significancia para predicción de gravedad fueron LDH y CPK.

Palabras claves: Dengue, Marcadores bioquímicos, lactato deshidrogenasa (LDH), creatinina (CPK), y proteína C reactiva (PCR), gravedad.

SUMMARY

Introduction: According to data from the World Health Organization (WHO) every year in the world there is an estimated 50 million dengue infections. In the severe forms of the disease alterations in the concentration of inflammatory markers have been evidenced, however, the scientific evidence about the use of these for prediction of the disease in children is scarce. **Objective:** To describe the main clinical and laboratory characteristics of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CPK), and C-reactive protein (CRP), as possible marker indicators of severity in severe dengue. **Design:** Prospective cohort study. **Population:** children from 3 months to 17 years of age, admitted to the Dr. Roberto Gilbert Elizalde Children's Hospital in 2014. **Measurements:** once the disease was diagnosed by serology and the patient was classified into the dengue and dengue groups with Warning signs were proceeded to take the biochemical markers on the fifth, sixth and seventh days of the disease. **Results:** the main signs and symptoms were: Fever, abdominal pain, rash, vomiting and hemorrhages (petechiae, epistaxis). The average number of days in which they had the disease before hospital admission was 5 days, while the average number of hospital days was 7 days. The time in intensive therapy was 5 days. The means of the biometric values were: white blood cells 4683 (normal values: 11000 - 16000), neutrophils 33.9 (78 - 8), lymphocytes 50.75 (86 - 11), platelets 95241 (356000 - 190000), hematocrit 35.9 (47-18), hemoglobin 11.57 (15-5). The laboratory values of the three biochemical markers were elevated in the three days of disease severity, in comparison with their baseline values. The LDH values increased progressively on the fifth and sixth day, decreasing on the last day. Being very superior in dengue Severe compared to dengue with alarm signs. All had a level of statistical significance of $p < 0.001$. In the calculation of logistic regression. Obtaining that both LDH and CPK had statistical significance with p values lower than 0.001 and 0.05 respectively. While the CRP values did not have statistical significance. Conclusions: the biochemical markers LDH, CPK and PCR were elevated in cases of severe dengue and dengue with alarm signs, but, having better significance for prediction of severity were LDH and CPK.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	2
TABLA DE CONTENIDO	4
INTRODUCCION	5
MARCO TEORICO	9
METODOLOGIA	14
OBJETIVOS E HIPOTESIS	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVO PERIFERICO	14
HIPOTESIS	14
DISEÑO DE ESTUDIO	15
TIPO DE INVESTIGACION	15
CARACTERISTICAS DE ESTUDIO	15
POBLACION DE INTERES	15
METODO DE SELECCIÓN	17
CRITERIOS DE INCLUSION	17
CRITERIOS DE EXCLUSION	18
FACTIBILIDAD	18
PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	19
TECNICAS PROCEDIMIENTOS Y METODOS DE CONFIABILIDAD	19
EVALUACION PRIMARIA	20
EVALUACION SECUNDARIA	20
VARIABLES	20
UNIVERSO	21
PLAN DE ANALISIS	22
TECNICAS DE ANALISIS ESTADISTICO	22
RESULTADOS	23
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31

Alteración de marcadores bioquímicos como predictores de severidad del dengue

INTRODUCCIÓN.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) considera al dengue como la enfermedad viral transmitidas por mosquitos de más rápida propagación en el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año en el mundo ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue y, aproximadamente 2.5 millones de personas viven en países endémicos de la enfermedad. Hasta el año 2007 los países andinos contribuyeron con el 19% de los casos de dengue en las Américas, siendo la sub- región con el mayor número de casos notificados de fiebre hemorrágica por dengue.

La carga de enfermedad expresada en años perdidos por discapacidad (DALYs) es de 0.42 x 1000 habitantes lo cual es semejante a la meningitis, el doble de hepatitis y un tercio de HIV/Sida.

El vector, es el mosquito *aedes aegypti*, que se desarrolla en poblaciones urbanas y periurbanas en donde la alta densidad poblacional facilita su transmisión. Los niños están en un mayor riesgo de dengue grave. Se requiere cuidado intensivo para los pacientes gravemente enfermos, que incluye líquidos intravenosos, transfusión de sangre o plasma y medicamentos.

En nuestro país existe una alta probabilidad de epidemia debido a la presencia de los cuatro serotipos de la enfermedad, considerándose endémico al presentarse casos de la patología durante todo el año, encontrándose el vector en toda la Costa, Amazonía y en algunas áreas de las estribaciones y valles subtropicales de la Sierra.

La infección por dengue es sistémica y dinámica. Presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves. Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y le siguen tres fases de evolución: la febril, la crítica y la de convalecencia.

Para una enfermedad tan compleja en sus manifestaciones, el manejo es relativamente sencillo, económico y muy efectivo para salvar vidas, siempre y cuando se instauren intervenciones correctas y oportunas.

La clave es el reconocimiento temprano y la comprensión de los problemas clínicos que se presentan en las diferentes fases de la enfermedad, lo cual lleva a un abordaje racional del manejo de los casos y a buenos resultados clínicos.

Debido a la baja especificidad de sus síntomas, para la vigilancia epidemiológica del dengue se ha hecho énfasis en la identificación de anticuerpos específicos y el aislamiento viral. Sin embargo, dado que los resultados de estas pruebas no están disponibles en los primeros días de la enfermedad, cuando se requieren para establecer pautas de tratamiento, es necesario hallar herramientas clínicas que permitan un diagnóstico temprano.

Dos de los principales problemas que plantea la enfermedad es la dificultad para distinguir tempranamente esta arbovirosis de otras causas de síndrome febril agudo. El diagnóstico diferencial puede incluir enfermedades como influenza, gastroenteritis, rubéola, fiebre tifoidea y leptospirosis, entre otras entidades infecciosas, cuya presentación clínica es muy similar a la del dengue. El otro inconveniente es la predicción de la enfermedad hacia la gravedad ya que no todos los pacientes presentan sintomatología de gravedad, pero cuando ésta se presenta en algunos casos el desenlace puede ser fatal.

Se ha señalado que el desenlace del dengue en los primeros días de enfermedad no es predecible por lo que se requieren herramientas que nos orienten de forma temprana a identificar a los enfermos con mayor riesgo de evolucionar a formas graves, las cuales se pueden presentar durante la fase crítica (según OPS entre el 4 y 6 día), con la finalidad de brindar un cuidado específico y oportuno priorizando su atención, o derivación a centros de mayor complejidad.

El Dengue con signos de alarma requiere manejo hospitalario para vigilancia clínica e intervención temprana. Como ya se mencionó, un grupo de los enfermos con Dengue con signos de alarma puede desarrollar un cuadro clínico aún más severo caracterizado por la aparición de hemorragias mayores, hepatomegalia, dolor abdominal intenso y persistente hipotensión y choque. Esta condición clínica, conocida como dengue grave o síndrome de choque por dengue está asociada a una mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad. Los pacientes de dengue sin signos de alarma (antes clasificado como dengue clásico) que evolucionan hacia Dengue con signos de alarma ó Dengue grave inician su enfermedad como un síndrome febril clínicamente indistinguible de aquellos cuyo curso es benigno.

Aunque algunos estudios relacionan la gravedad principalmente con la aparición de hemorragias masivas, es sabido que pacientes con hemorragias menores, o incluso sin hemorragias, pueden evolucionar hacia cuadros clínicos de dengue con hipotensión y shock. La identificación de indicadores clínicos y de laboratorio asociados con la gravedad de esta enfermedad puede ser una herramienta valiosa en la atención oportuna de las complicaciones.

Dado el carácter progresivo de la enfermedad, para un manejo oportuno del Dengue grave y la disminución de sus complicaciones se requiere contar con marcadores clínicos que permitan discriminar tempranamente a aquellos pacientes que van a evolucionar más severamente que los otros enfermos de dengue. Estos marcadores pronósticos tempranos permitirían identificar en los primeros días de enfermedad cuales de los pacientes con dengue que consultan tendrían una evolución más severa. No obstante, todo lo anterior, a la fecha pocos de los estudios publicados en dengue han hecho énfasis en la detección de estos marcadores.

Puesto que la evolución del dengue en los primeros días de la enfermedad no es predecible, se requieren herramientas que orienten tempranamente al personal de salud en la identificación de los enfermos de mayor riesgo de evolucionar hacia formas graves, con el fin de priorizar su atención y brindar un cuidado específico y oportuno. Unas de estas herramientas podrían ser algunos marcadores biológicos ya disponibles, de alto rendimiento, complejidad técnica alcanzable y costos razonables. Sin embargo, estos estudios en su mayoría han sido realizados en adultos.

En adultos existe evidencia que sugiere una asociación temprana de los niveles elevados de Lactato Deshidrogenasa (LDH), Creatin quinasa (CK) y Proteína C Reactiva (PCR) con las complicaciones por dengue. Otro tanto sucede con los niveles bajos de albumina.

Pese a ser una enfermedad con complicaciones potencialmente mortales en niños, la evidencia científica acerca del uso de marcadores bioquímicos para predicción de la enfermedad en ellos es escasa, y la existente tiene una calidad limitada.

Estas observaciones requieren de una cuidadosa valoración en el contexto de un estudio de cohortes en niños, por lo que serán investigadas en este estudio como posible relación con la severidad del dengue grave. En este estudio se examinará la

potencial asociación entre las alteraciones tempranas de LDH, CK, PCR y la gravedad de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde su primera descripción en 1950, el dengue hemorrágico ha tenido un crecimiento constante hasta abarcar todas las áreas tropicales y subtropicales del planeta, con 50 a 100 millones de casos anuales y medio millón de hospitalizaciones. Esta infección de transmisión por vectores es causada por cuatro serotipos del virus dengue, 1, 2, 3 y 4, cuya infección produce un amplio espectro clínico que va desde el leve pero incapacitante dengue clásico, hasta el dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue, responsables de más de 24.000 muertes al año. Tales factores como la virulencia de los serotipos, la producción de anticuerpos no neutralizantes, la cascada inflamatoria mediada por citocinas y la activación del complemento, se consideran responsables de la fuga plasmática, la trombocitopenia y las hemorragias causados por la enfermedad (6).

El curso de la enfermedad del dengue tiene tres etapas clínicas:

- a.- Etapa febril; la única para la inmensa mayoría de los enfermos.
- b.- Etapa crítica.
- c.- Etapa de recuperación.

La *etapa febril*: es variable en su duración y se asocia a la presencia del virus en sangre (viremia). Como en otras enfermedades, la evolución hacia la curación pasa por la caída de la fiebre y durante la misma el enfermo va a tener sudoración, astenia o algún decaimiento, toda esta sintomatología es transitoria. La caída de la fiebre se asocia al momento en que el paciente se agrava, y la defervescencia (transición de la etapa febril a la etapa afebril), anuncia el inicio de la etapa crítica de la enfermedad. (17)

La *etapa crítica* coincide con la extravasación de plasma y su manifestación más grave es el choque, que se evidencia con frialdad de la piel, pulso filiforme, taquicardia e hipotensión. A veces, con grandes hemorragias digestivas asociadas, así como alteraciones hepáticas y quizás de otros órganos. El hematocrito se eleva en esta etapa y las plaquetas que ya venían descendiendo alcanzan sus valores más bajos. (17)

En la *etapa de recuperación* generalmente se hace evidente la mejoría del paciente, pero en ocasiones existe un estado de sobrecarga líquida, así como alguna coinfección bacteriana. (17)

La estrategia general para disminuir la mortalidad en dengue está basada en el reconocimiento temprano de la enfermedad, la detección de sus manifestaciones más severas y el manejo adecuado de sus complicaciones como son el dengue +- signos de alarma y dengue grave.⁽¹⁷⁾

Para una enfermedad tan compleja en sus manifestaciones, es una aspiración de numerosos investigadores, el describir y hallar formas de predicción de complicación de la enfermedad ya que no todos los pacientes presentan sintomatología de gravedad, pero cuando ésta se presenta el desenlace puede ser fatal sobre todo en poblaciones vulnerables como los niños, ancianos y otros con antecedentes de comorbilidad. Desde la prueba de torniquete para la sospecha de la enfermedad, hasta el reconocimiento de manifestaciones de extravasación, aparición de hemorragias, reconocimiento del shock, existen numerosos trabajos científicos que investigan las principales causas para la descompensación clínica en el dengue basadas en la fisiopatología y comportamiento de la enfermedad.⁽¹⁷⁾

Así pues, entre los estudios enfocados en la búsqueda de la predicción de la gravedad encontramos algunos estudios que se basan en las alteraciones que ocurren al interior del musculo y su asociación con la alteración de marcadores bioquímicos.

Una investigación realizada por Morrow et al acerca de los puntos de referencia para la evaluación de los biomarcadores señaló una variedad de las posibles aplicaciones clínicas que pueden mejorar el cuidado de pacientes, pero el artículo señala con alguna patología cardiovascular. En términos generales, que se puede utilizar para la detección temprana de enfermedad sub-clínica; la evaluación de diagnóstico de un síndrome clínico agudo o crónico; la estratificación del riesgo de pacientes con un diagnóstico presunto o confirmado; la selección de una intervención terapéutica apropiada; y el seguimiento de la respuesta a la terapia.⁽⁹⁾

Fisiológicamente existe aumento de los valores en los marcadores bioquímicos presentes en los tejidos orgánicos y que se liberan al plasma como consecuencia de la destrucción tisular, como lactato deshidrogenasa (LDH), y creatincinasa (CK); hay otros marcadores que son sintetizadas en el hígado como albúmina y otros que se elevan en procesos inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR).⁽⁸⁾

La LDH y la CK fisiopatológicamente se elevan en miopatías inflamatorias y enfermedades de la unión neuromuscular, la PCR y albumina varían según los

procesos inflamatorios, cuando son de cierta entidad, tienen una repercusión en todo el organismo que se traduce entre otras manifestaciones, por un aumento de los reactantes de fase aguda. ⁽⁶⁾ Su determinación es importante en la práctica clínica para diferenciar cuadros funcionales, de procesos con compromiso orgánico. La inflamación acompaña a cuadros muy diversos que incluyen la infección, las vasculitis, conectivopatías, traumatismos, neoplasias e isquemias. Cursa con una serie de modificaciones adaptativas de orden metabólico, vegetativo, hematológico y hormonal que contribuyen a la defensa del organismo, tanto en situaciones agudas como crónicas ⁽²⁾

Algunos estudios como los realizados en Reino Unido por Misra et al, quienes documentaron los cambios clínicos, electromiográficos, histológicos y en la disfunción muscular asociada a dengue, señalaron que una mediana del nivel de Creatin kinasa (CK) fue 837 (rango 194-3,832) U / L. La Electromiografía reveló la normalidad polifásica de los potenciales de unidad motora de corta duración, pero con ausencia de la actividad espontánea. En este estudio la biopsia muscular en tres pacientes reveló hemorragia intersticial con necrosis ocasional y microfagocitosis a nivel celular. No hubo vasculitis, pero sutiles cambios inflamatorios estaban presentes en un paciente. Finalmente concluyeron que la gravedad de la debilidad muscular se correlacionó con el recuento de plaquetas y el nivel de CK, y que puede ser transitoria ⁽¹¹⁾.

En Brasil, un estudio del Departamento de Neurología y de Patología de la Escuela de Medicina de Sao Paulo por Malheiros et al, señaló que aspectos neuromusculares de esta infección se describen solo en casos aislados pero las características histopatológicas, así como estudios bioquímicos durante la mialgia no han sido descritos. Con el fin de determinar la participación actual neuromuscular en dengue y comprender mejor la naturaleza histológica de la mialgia, se realizó la evaluación clínica y neurológica, así como la concentración sérica de CK y biopsia muscular (con Histoquímica) en 15 pacientes de los cuales 4 pacientes, con una mediana de edad 23 años (rango entre 14 y 47 años) con dengue clásico, fueron confirmados serológicamente, durante las epidemias de dengue Zilianbra desde septiembre 1986 a marzo 1987. El examen neurológico fue normal en todos. CK se elevó ligeramente en sólo 3 pacientes. ⁽¹⁰⁾

Un estudio prospectivo, multicéntrico acerca de las características clínicas y epidemiológicas de los casos de dengue importado en España en un período de 3

años (2002 – 2005) describió entre sus principales hallazgos la elevación de LDH sérica en 30 de 55 pacientes (54%) Sin embargo en este estudio no se señala el día preciso de la elevación del marcador.

Así mismo una revisión sistemática con meta-análisis publicado en PUBMED en el año 2013, con el modelo de efectos fijos o aleatorios para el cálculo de odds-ratios combinados (OR) o tasa de eventos con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. concluye que la edad, el sexo femenino, signos neurológicos, náuseas / vómitos, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal, hemoconcentración, ascitis, derrame pleural, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hepatomegalia, niveles de alanina aminotransferasa y aspartato transaminasa, trombocitopenia, tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial, nivel de fibrinógeno, la infección primaria / secundaria, y el virus del dengue serotipo 2 se asociaron significativamente con Síndrome de Shock por Dengue, identificando la asociación entre la epidemiología, signos clínicos, y biomarcadores implicados. ⁽¹³⁾

Un estudio realizado en Colombia de limitada calidad metodológica, realizado en adultos con dengue hemorrágico, y publicado en el año 2008, en *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, encontró asociación entre los niveles de LDL, PCR, y albumina, con la severidad del dengue⁽²⁾

Ampliando la búsqueda sobre el uso de los marcadores bioquímicos en el dengue, encontramos otros autores colombianos cuyos estudios concluyeron que los niveles elevados de CK se asociaron significativamente con el uso anterior de drogas por vía intramuscular (odds ratio 2,1, IC 95% 1.2-3.8, P 0,008). Sin embargo, la asociación entre los niveles elevados de CK y el dengue hemorrágico es independiente de esta intervención y otras alteraciones bioquímicas (HR 6,98, IC 95%: 2.34-20.85, p = 0,001). Así mismo un aumento los primeros días de la enfermedad de LDH (tres veces el valor normal) fue un predictor independiente de dengue hemorrágico (HR 3,19, IC 95%: 1.01-10.12, P <0,05).

Cabe señalar que en el estudio descriptivo transversal realizado por Villar A. et al, sobre el empleo de las pruebas bioquímicas como predictores de gravedad de dengue, se concluyó el riesgo de Dengue hemorrágico era siete veces mayor en los pacientes con niveles elevados de CK dentro de las primeras 96 horas de la aparición de la fiebre. Además, se observó un aumento en los niveles de LDH en los pacientes de dengue hemorrágico en comparación con Dengue clásico (antigua clasificación)

posiblemente por la alteración de la permeabilidad vascular en dichos pacientes. Los autores concluyen, que este parámetro puede ser un indicador precoz de fugas y plasma un marcador pronóstico útil.

Así también otro estudio clínico con algunas limitaciones metodológicas fue llevado a cabo en Arabia Saudita, cuyo objetivo fue comparar el perfil clínico de todos los pacientes con infección del virus del dengue, encontrando alteraciones en lactato deshidrogenasa, enzimas hepáticas y productos de degradación de fibrina. Concluyendo que existía una ligera correlación inversa de Inmunoglobulina M (IgM) positivo con la edad del paciente, PCR, fiebre, bilirrubina directa, LDH, los productos de degradación del Fibrinógeno, Hemoglobina. ⁽³⁾

Pese a ser una enfermedad con complicaciones potencialmente mortales, la evidencia científica acerca del uso de marcadores bioquímicos para predicción de la enfermedad en los niños es escasa, y la existente tiene una calidad limitada. ⁽⁷⁾

La posibilidad de conocer y aplicar métodos que nos ayude a predecir las probables complicaciones en los pacientes con dengue para evitar su gravedad es de vital importancia para todos los que buscamos el bienestar de los niños. Pero ante todo es necesario evidenciar las alteraciones de los marcadores bioquímicos en la enfermedad por dengue, para poder elaborar métodos de diagnóstico temprano de la gravedad de la enfermedad.

Resumiendo, la información encontrada, se hace evidente la necesidad de realizar otros estudios clínicos sobre todo en niños, con adecuado poder, tamaño de muestra, y escasa posibilidad de sesgo, para ser incluido en la toma de decisiones para el abordaje de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Nuestra pregunta de investigación del tipo pronóstico plantea: *“¿Si en niños hospitalizados por dengue, la alteración de los marcadores bioquímicos entre el 5º y 7º día de la enfermedad, comparado con niveles normales de los mismos, son un buen indicador de gravedad de la enfermedad?”*

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVO GENERAL:

- Describir las principales características clínicas y de laboratorio de los marcadores bioquímicos: lactato deshidrogenasa, creatincinasa, y proteína C reactiva, como posibles marcadores indicadores de severidad en dengue grave.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar los valores de los marcadores bioquímicos en los días 5, 6 y 7 según gravedad del dengue.
- Determinar cuál de los marcadores bioquímicos seleccionados se comporta como predictor de gravedad.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO (ALTERNA):

En pacientes hospitalizados por dengue, existe alteración de los valores de laboratorio de los marcadores bioquímicos (LDH, CPK y PCR), durante la fase crítica, sirviendo para indicar la gravedad de la enfermedad.

HIPÓTESIS NULA

En pacientes con dengue, no existe alteración de los valores de laboratorio de los marcadores bioquímicos (LDH, CPK y PCR), durante la fase crítica, no sirviendo para indicar la gravedad de la enfermedad.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio intenta ser replicativo, ya que se pretende validar un hallazgo teórico y observado en la práctica clínica, al momento no estudiado en la población infantil de nuestro hospital.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio de cohorte prospectiva.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

La característica que define a este estudio es que los sujetos fueron escogidos por estar expuestos o no a ese factor de interés a lo largo del tiempo (elevación de los marcadores bioquímicos en grupo dengue grave vs dengue no grave). Este estudio, tendrá un diseño observacional, analítico, longitudinal y de temporalidad concurrente o mixta (el investigador describirá el efecto).

LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO

Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” durante el año 2014.

POBLACIÓN DE INTERÉS

La infección por dengue es una enfermedad sistémica y dinámica. Presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves. Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y le siguen tres fases de evolución: la Febril, la Crítica y la de Convalecencia. La Organización Panamericana de la Salud, clasifica a la enfermedad desde el 2010 en Dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y Dengue grave.⁽⁶⁾

La mayoría de los individuos que enferman por virus del dengue finalmente sufren una condición febril auto limitada denominada Dengue sin signos de alarma. Sin embargo, una proporción variable de pacientes evolucionan hacia el Dengue con Signos de alarma, que se caracteriza por hemorragias espontáneas, disminución del recuento de plaquetas y signos de extravasación del plasma como aumento del hematocrito debido a la hemoconcentración.⁽¹⁾ En su forma más grave, el Dengue se caracteriza por la

aparición de hipotensión y shock; condición clínica asociada a una mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad.

Debido a sus características clínicas y riesgo implícito para la salud del paciente, las formas graves de esta enfermedad requieren idealmente tratamiento hospitalario. Sin embargo, la identificación de estos pacientes suele hacerse de forma tardía ya que el Dengue con signos de alarma y grave, en su inicio, cursa como un síndrome febril agudo inespecífico, similar al de las formas leves del dengue. Aunque algunos estudios relacionan la gravedad principalmente con la aparición de hemorragias masivas, es sabido que pacientes con hemorragias menores, o incluso sin hemorragias, pueden evolucionar hacia cuadros clínicos de dengue con hipotensión y shock. ⁽¹⁾ La clave es el reconocimiento temprano y la comprensión de los problemas clínicos que se presentan en las diferentes fases de la enfermedad, lo cual lleva a un abordaje racional del manejo de los casos y a buenos resultados clínicos. ⁽³⁾

La identificación de indicadores clínicos y de laboratorio asociados con la gravedad de esta enfermedad puede ser una herramienta valiosa en la atención oportuna de las complicaciones.

En nuestro hospital, la atención por casos de niños con Dengue ocurren durante todo el año, sin embargo el mayor repunte de la enfermedad se da en época invernal siendo las formas clínicas de Dengue con signos de alarma y Dengue grave las que presentan aumento en el tiempo de estancia hospitalaria, recursos por parte del hospital, y la preocupación en los de los padres de familia, ya que en ciertos casos, por su descompensación clínica éstos niños, ameritan traslado a las áreas de terapia intensiva.

Los registros de la vigilancia epidemiológica determinaron que durante el año 2011 se ingresaron en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde alrededor de 125 pacientes con aislamientos positivos para dengue. En el año 2012, fueron 156 casos positivos. Las edades con mayor frecuencia al momento de ingreso fueron los niños menores de 10 años. Para el año 2013 el número de niños ingresados fue similar a los años anteriores, 122 niños hospitalizados, de los cuales, en el área de terapia intensiva ingresaron 16 niños, falleciendo 4 de ellos por complicaciones de la enfermedad. Hay que destacar que los pacientes que se ingresan por Dengue, son los que cursan con signos de alarma o llegan en la fase de gravedad, más no las formas leves de la enfermedad. En ambos casos, hemos observado que dichos pacientes

hospitalizados en los primeros días de la enfermedad tuvieron alteración de los marcadores bioquímicos, sobre todo Lactato deshidrogenasa dos y hasta tres veces por sobre lo normal.

MÉTODOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se elegirá para el estudio a todos los pacientes de entre 3 meses y 17 años, que ingresen por el área de urgencias del Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde por cuadro clínico que vaya de entre 5to día (120 horas) hasta 7mo día (168 horas) de evolución con alza térmica, artralgias, mialgias, exantema, dolor abdominal, manifestaciones hemorrágicas con datos de laboratorio con serología positiva para dengue (IgM), hemorragia severa, o choque, además datos de extravasación de líquidos en estudios de gabinete, a juicio del médico tratante.

Se pedirá autorización mediante consentimiento verbal y escrito informado a su padre o representante legal, para la toma de la muestra de los marcadores bioquímicos durante los días de internación. Posterior a su selección se clasificará al paciente según su condición clínica en dos grupos no aleatorizados para su análisis (dengue grave o con signos de alarma). El clínico o los padres podrán determinar si sale del estudio. En cualquier caso, se registrará y se evaluará su desenlace final.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de sexo masculino o femenino.
- Edad entre 3 meses y 17 años de edad con cuadro clínico que curse entre el 5to día y el 7mo día de evolución, con resultado de IgM y/o NS1 positivo para dengue, y que se encuentren dentro de uno de las siguientes definiciones:
 - Dengue grave: choque por dengue, acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria, hemorragias según evaluación de médico tratante, compromiso orgánico grave (alteración de enzimas hepáticas AST o ALT 1000, alteración del sistema nervioso central (alteración de conciencia), corazón y otros órganos.
 - Dengue con signos de alarma: fiebre, manifestaciones hemorrágicas (espontáneas o inducidas, prueba del lazo positivo), plaquetas <100.000/mm³, datos de extravasación de plasma o fuga capilar

(hematocrito >20% del promedio para la edad y población que se considere o descenso >20% después del tratamiento con rehidratación; derrames serosos(ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico), hipoalbuminemia, dolor abdominal intenso o abdomen doloroso a la palpación, letargia, agitación, hepatomegalia >2 centímetros.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con IgM negativo para dengue y/o que se encuentren asociados a:
 - Cuadro clínico de más de siete días de evolución.
 - Enfermedades de base: desordenes hematológicos, patologías cardíacas, consumo de fármacos anticoagulantes, diabetes juvenil, otras enfermedades febriles exantemáticas (sarampión, rubeola), patologías quirúrgicas (abdomen agudo) y neumonías complicadas.

CRITERIOS PARA SUSPENDER O EXCLUIR A UN PACIENTE DEL ESTUDIO

- Detección de cualquiera de los criterios de exclusión que hayan pasado desapercibidos.
- Si el clínico, padre o tutor del paciente decide sacar del protocolo al paciente por cualquier razón.
- Si el médico no solicita los marcadores bioquímicos dentro del tiempo asignado.
- Cualquiera que sea el caso se anotará en el expediente la causa y se analizará en el grupo al que fue inicialmente asignado (intención a tratar).

FACTIBILIDAD

Pensamos que la realización de este estudio puede ser factible en nuestro hospital, ya que cuenta con los requisitos indispensables dentro de los cuales señalamos:

- Ser accesible en sus diferentes dimensiones: geográfica, económica y organizacional.
- Ser representativo de la población objeto de la vigilancia, es decir, se atiende al grupo de edad de la que se hace referencia en el estudio.
- Laboratorio local quien procesa las muestras contando con un sistema fiable para transporte y almacenamiento de las muestras.

- El laboratorio local tiene la capacidad para la toma y almacenamiento de las muestras tanto para serología para dengue, así como para los marcadores bioquímicos
- Para la confirmación de la serología para Dengue y detección del agente viral, contamos con la colaboración del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical (INHMT) provincial.

Además, se señala que se cuenta con los respectivos permisos por parte de la dirección técnica del hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, así como de su servicio de docencia, jefe del área de emergencias y de Laboratorio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Antes de llevar a cabo cualquier procedimiento del estudio se informará a los padres o representantes legales, la naturaleza y el propósito completo del estudio dándoseles el tiempo suficiente y la oportunidad para leer y comprender esta información antes de firmar y fechar la forma de consentimiento informado por escrito. El investigador también firmará el consentimiento informado.

TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS DE CONFIABILIDAD

Cuando se haya detectado al paciente con resultado positivo para Dengue y aceptado su ingreso al protocolo por parte de los padres o representante legal, entonces se procederá a su asignación en grupos de estudio según la gravedad de la enfermedad para describir las principales alteraciones clínicas. Los dos grupos de estudio según la gravedad de los pacientes serán:

Grupo A (dengue grave) y grupo B (dengue con signos de alarma), en ambos casos se solicitarán los marcadores bioquímicos en los días quinto, sexto, y séptimo de la enfermedad, para establecer la posibilidad de gravedad de los pacientes según su alteración en los valores marcadores bioquímicos.

Se registrarán los resultados de las pruebas bioquímicas (LDH, CK y PCR) de los pacientes hospitalizados por Dengue grave y dengue con signos de alarma, para establecer si existe alguna relación entre en los valores bioquímicos obtenidos y los días de enfermedad y/o el estado clínico del niño. Estos resultados se los expresarán como medidas de tendencia central y dispersión.

De ser posible, procederemos a elaborar rangos con los resultados de los valores de los marcadores bioquímicos como parámetros de referencia. Además, se calculará riesgo relativo e intervalo de confianza, así como valor de p (<0.05).

El estudio no puede ser aleatorio, ni ciego ya que su clasificación dependerá del grado de la enfermedad, visible para el médico. Tratamientos o estudios adicionales serán a discreción del facultativo a cargo.

EVALUACIÓN PRIMARIA DE LA EFICACIA (OBJETIVOS PRIMARIOS)

La medición primaria de la eficacia de los marcadores bioquímicos se hizo mediante la observación dicotómica ELEVACIÓN/DISMINUCIÓN de los valores de los marcadores bioquímicos durante la primera semana. Se define elevación, como el aumento de los valores de laboratorio de los marcadores bioquímicos por encima del rango considerado normal por laboratorio.

EVALUACIÓN SECUNDARIA (OBJETIVOS SECUNDARIOS)

Los resultados de los marcadores bioquímicos se registraron en una tabla para realizar los cálculos estadísticos. Así mismo se registró la descripción de las principales alteraciones clínicas y radiológicas. Dicha tabla fue elaborada por el autor.

VARIABLES

El resultado principal evaluado fue la alteración en los resultados de los marcadores bioquímicos en pacientes con dengue grave en comparación o con dengue con signos de alarma, dentro de la primera semana de la enfermedad, lo cual fue medido mediante escala discreta continua.

Otra variable fue la presencia de las formas clínicas de la enfermedad, para lo cual se tomaron en cuenta los datos clínicos de los pacientes y se utilizará una escala cualitativa nominal. La duración de los síntomas se evaluó como días de la enfermedad y se medirá a través de una escala cuantitativa ordinal.

Finalmente, con arreglo a las relaciones establecidas en el estudio las variables se clasificaron en:

- Dependiente: alteración de los marcadores bioquímicos (LDH, CK y PCR)

- Independiente: la infección por dengue (Grave y con signos de alarma)

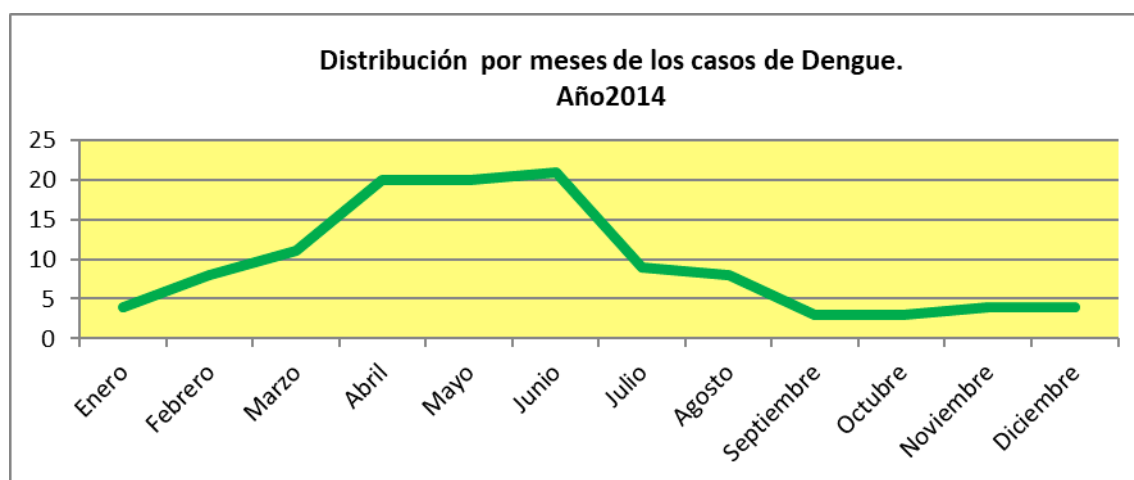
Los valores normales referenciales de los marcadores bioquímicos utilizados fueron:
LDH (120 - 210 UL), CK (0 – 25 UL), PCR (0.0 – 1.1 mg/dl)

UNIVERSO

Se ingresaron a pacientes femeninos y masculinos, entre 3 meses y 17 años de edad, que presenten cuadro clínico caracterizado por síndrome febril agudo de hasta 7mo día de evolución con serología positiva para dengue.

Se trabajó con todos los casos de dengue que fueron ingresados durante el período de estudio, debido a que en nuestro medio los casos de la enfermedad se presentan durante todo el año, es decir la enfermedad posee un comportamiento endémico

Gráfico 1



Fuente Departamento de Estadística HRGE. Elaborado por el autor.

Siendo los meses de abril a junio en donde se concentraron la mayoría de los casos de dengue. Gráfico 1

Se logró reunir un total de 225 pacientes fueron positivos para dengue. De este número, 115 pacientes cumplieron los criterios de selección de casos, de los cuales, 23 pacientes fueron clasificados como dengue grave y 92 como dengue con signos de alarma.

Se excluyó 110 pacientes por diversas situaciones (entre las principales causas tuvimos que no se les pudo realizar la determinación de los marcadores bioquímicos en los días 5, 6, 7; sus representantes no aceptaron participar en el estudio, no se obtuvo colaboración por parte del personal a cargo). (Figura 1).

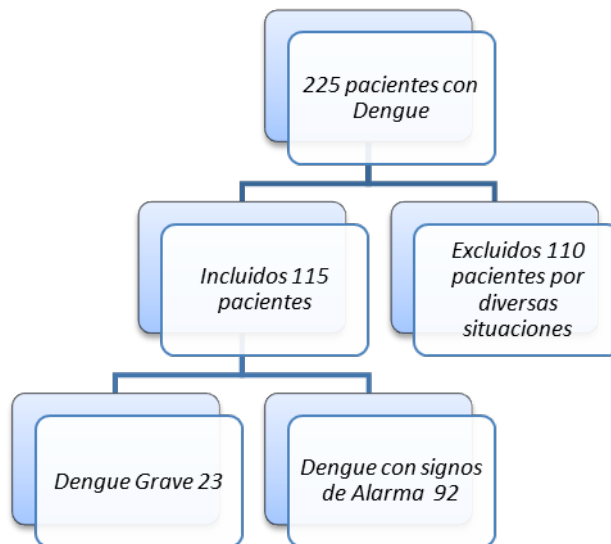


Figura 1.

PLAN DE ANALISIS

Se utilizó una hoja para recolección de datos, realizada en Excel, en la que se incluyó la fecha en que se tomó la muestra, días de cuadro clínico, días de hospitalización, y los valores de LDH, CPK, PCR, así como el estado clínico del paciente que formó parte del estudio. Así mismo se buscó la alteración de los valores de laboratorio en los mismos. Se utilizaron pruebas de significancia estadística, para aceptar o rechazar la hipótesis nula, se acordó de antemano un valor de $p < 0.05$ (asociación estadísticamente significativa) con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

TECNICAS DE ANALISIS ESTADISTICO

Debido a que no se encontró una distribución de normalidad en los valores de los datos recolectados, el tipo de variables cuantitativas y la diferencia entre las varianzas, se consideró realizar el cálculo a través de las pruebas estadísticas No paramétricas para muestras independientes. Los resultados serán expresados como medianas. Para analizar la diferencia de los grupos se aplicaron las pruebas de U Mann Whitney, H de Kruskal wallis y W Wilcoxon. Mientras que para establecer las correlaciones no paramétricas se utilizó Rho de Spearman, Tau_b de Kendall y Chi cuadrado.

RESULTADOS

A continuación, describimos los principales resultados de obtenidos en nuestro estudio.

Con respecto al objetivo general se pudo observar que los principales signos y síntomas de presentación fueron: Fiebre, dolor abdominal, exantema, vómitos y hemorragias (Petequias, epistaxis). Grafico 2.

Gráfico 2



El promedio de días en el que cursaban con la enfermedad al momento del ingreso hospitalario fue de 5 días, en tanto que el promedio de días en que los niños permanecieron hospitalizados fue de 7 días. Algunos pacientes requirieron terapia intensiva, su promedio de días de permanencia en esa área fue de 5 días.

Algunos de los principales resultados de los datos de laboratorio fueron los valores de la media en: glóbulos blancos 4683 (valores normales: 11000 – 1600), Neutrofilos 33,9 (78 – 8), linfocitos 50,75 (86 – 11), plaquetas 95241 (356000 – 19000), hematócrito 35,9 (47 – 18), hemoglobina 11,57 (15 – 5).

El 98% de los pacientes del estudio sobrevivieron y el 2% de los pacientes fallecieron.

Con respecto al primer objetivo específico, observamos que los valores de la mediana de los marcadores bioquímicos fueron superiores para LDH en relación con CPK y PCR, durante los días críticos de la enfermedad. En el caso de LDH y CPK sus medianas presentaron un incremento en el día sexto para posteriormente observarse un ligero descenso. En cuanto a PCR sus valores presentaron una disminución con el transcurrir de los días de gravedad. Tabla 1.

Tabla 1

VALORES DE MEDIANA DE LOS MARCADORES BIOQUIMICOS EN LOS DÍAS CRITICOS DE LA ENFERMEDAD. AÑO 2014. Tabla 1			
MARCADOR BIOQUIMICO / DIAS	DIA 5 Mediana	DIA 6 Mediana	DIA 7 Mediana
LDH	509	533	422
CPK	58	69	59
PCR	0,69	0,5	0,5

Los valores de laboratorio de los tres marcadores bioquímicos fueron elevados en los tres días de gravedad de la enfermedad, en comparación con sus valores basales. Los valores de LDH aumentaron progresivamente en el día quinto y sexto, disminuyendo en el último día. Siendo muy superiores en dengue Grave en comparación a dengue con signos de alarma. Todos tuvieron un nivel de significancia estadística de $p < 0.001$.

A su vez los valores de CPK también mostraron un aumento progresivo de los valores de laboratorio en los tres días y observándose que fueron superiores en el día sexto y séptimo en los casos de dengue grave en relación a los casos de dengue con signos de alarma. Con significancia estadística de $p < 0.001$ en los primeros días de gravedad y de $p < 0.05$ en el último día para dengue grave y siendo no significativo para dengue con signos de alarma.

Mientras que para PCR sus valores también fueron altos en los tres días de gravedad de la enfermedad, pero con disminución progresiva con el transcurrir de los días en comparación a los otros dos marcadores antes mencionados. Con un nivel de

significancia de $p < 0.05$ en los días cinco y seis, y no significativo en el día siete para dengue grave y dengue con signos de alarma. Tabla 2

Tabla 2:

MARCADORES BIOQUIMICOS Y CLASIFICACION DEL DENGUE EN LOS DIAS CRITICOS. PRUEBA DE SIGNIFICANCIA. AÑO 2014. Tabla 2						
Marcador Bioquímico	5to DIA		6to DIA		7mo DIA	
	DENGUE GRAVE	DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA	DENGUE GRAVE	DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA	DENGUE GRAVE	DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA
LDH	968 **	461 **	1078 **	510 **	648 **	395 **
CK	56 **	58,5 **	78 **	65 **	63 *	57,5 (o)
PCR	1,2 *	0,63 **	0,62 **	0,5 *	0,56 (o)	0,41 (o)
PRUEBA DE SIGNIFICANCIA	* = $p < 0,05$					
	** = $P < 0,001$					
	o = N.S					

Para determinar si los tres marcadores bioquímicos se comportaron como predictores de gravedad de la enfermedad, se realizó el cálculo de regresión logística. Obteniéndose que tanto LDH y CPK tuvieron significancia estadística con valores de p menores a 0.001 y 0.05 respectivamente. Mientras que los valores de PCR no tuvieron significancia estadística. (Tabla 3).

Tabla 3.

Calculo de la regresión logística. Logaritmo de la verosimilitud - 2 de modelo reducido. Tabla 3	
Marcadores Bioquímicos	Sig.
LDH	0,000 **
CPK	0,011 *
PCR	0,973 (o)
* = $p < 0,05$	
** = $P < 0,001$	
(o) = N.S	

DISCUSIÓN

El dengue actualmente es la enfermedad transmitida por mosquitos de mayor impacto mundial. Durante la última década, su incidencia se ha incrementado debido a la adaptación de su vector *Aedes aegypti* a la creciente concentración de la población en áreas urbanas, el gran movimiento humano y la expansión de la infección hacia nuevas regiones del trópico y áreas subtropicales del mundo. Muchos estudios han señalado que su expresión clínica es de amplio espectro; varía desde cuadros febriles de resolución espontánea que se acompañan de cefalea, mialgias, artralgias y dolor retroocular, hasta cuadros graves (aproximadamente, el 15 % de los casos clínicos) cuya letalidad oscila entre 2 y 4 % y podría reducirse mediante una identificación temprana de los enfermos con mayor riesgo de complicaciones.

La OPS ha señalado tres fases características de la enfermedad en la cual los pacientes pueden cursar con una sintomatología variada que puede terminar en el choque. Es típico que los pacientes desarrollen fiebre alta de forma abrupta. La fase febril aguda dura de 2 a 7 días y a menudo está acompañada de rubor facial, eritema de la piel, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias y cefalea. Al igual que lo han mencionado los artículos relacionados con la sintomatología del dengue, en los pacientes de nuestro estudio la fiebre también fue el síntoma más frecuente, su disminución marca el inicio de las complicaciones. Otros de los signos más frecuentes encontrados en los niños de nuestro estudio fue el dolor abdominal, el cual ha sido señalado como el principal signo de alarma en los pacientes con dengue. Otros signos y síntomas como los vómitos ocasionan sobre todo en niños una rápida deshidratación

y su posterior evolución hacia el choque hipovolémico. Por lo tanto, el seguimiento de los casos para detectar los signos de alerta y otros parámetros clínicos es crucial para reconocer la evolución hacia la fase crítica.

Dentro de la población estudiada hemos observado otros signos clínicos como manifestaciones hemorrágicas leves, como petequias y sangrado de mucosas (por ejemplo, nasal y de las encías).

Otros signos y síntomas de gravedad ocurren dentro de la fase Crítica la cual se caracteriza por la presencia de datos de extravasación de líquidos ocasionando poliserositis (derrames pleurales y ascitis). El período de extravasación de plasma dura generalmente entre 24 y 48 horas. Dentro de los pacientes estudiados observamos que la presencia de poliserositis no fue tan frecuente como algunos estudios señalados en la literatura internacional.

El choque se presenta cuando hay una pérdida crítica del volumen plasmático debida a la extravasación. A menudo está precedido por signos de alerta. La temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal cuando ocurre el choque. Además, también se puede desarrollar un deterioro orgánico importante, con hepatitis, encefalitis o miocarditis, y, también sangrado grave, sin extravasación plasmática evidente o choque. Se pudo registrar que dos pacientes fallecieron en nuestro estudio debido a complicaciones de la enfermedad como sepsis y arresto cardíaco, no señaladas en las revisiones literarias consultadas por el autor.

Se dice que los pacientes que mejoran después de la caída de la temperatura tienen dengue no grave. Algunos pacientes progresan a la fase crítica de extravasación de plasma sin que haya disminución de la temperatura y, en estos pacientes, se deben usar los cambios en el cuadro hemático completo para determinar la aparición de la fase crítica y la extravasación de plasma. Los que empeoran, presentan signos de alerta. Esto se conoce como dengue con signos de alerta, los que no, progresan a dengue grave. Pudimos evidenciar que de los en su gran mayoría, los casos de dengue con signos de alarma fueron más frecuentes que los casos de dengue grave.

En el período de Recuperación, si el paciente sobrevive a la fase crítica de 24 a 48 horas, en las siguientes 48 a 72 horas tiene lugar una reabsorción gradual de los líquidos del compartimiento extravascular. Mejora el bienestar general, regresa el

apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se presenta diuresis.

La anormalidad más temprana en el cuadro hemático observada en nuestro trabajo es una reducción progresiva del número total de glóbulos blancos, lo cual concuerda con otros estudios y con lo que señalan las diversas guías clínicas sobre dengue, las cuales deben alertar al médico de una alta probabilidad de dengue cuando el diagnóstico aun no ha sido confirmado. Otros datos de laboratorio que observamos fueron aumento del hematocrito, y plaquetopenia en las fases iniciales de la enfermedad.

Se ha señalado que tanto LDH, CPK fisiopatológicamente se elevan en miopatías inflamatorias y enfermedades de la unión neuromuscular, la PCR y albumina varían según los procesos inflamatorios, cuando son de cierta entidad, tienen una repercusión en todo el organismo que se traduce entre otras manifestaciones, por un aumento de los reactantes de fase aguda. ⁽⁶⁾ Su determinación es importante en la práctica clínica para diferenciar cuadros funcionales, de procesos con compromiso orgánico. La inflamación acompaña a cuadros muy diversos que incluyen la infección, las vasculitis, conectivopatías, traumatismos, neoplasias e isquemias. Cursa con una serie de modificaciones adaptativas de orden metabólico, vegetativo, hematológico y hormonal que contribuyen a la defensa del organismo, tanto en situaciones agudas como crónicas

El comportamiento general de los marcadores bioquímicos esta descrito como predictores de severidad en el dengue pero pocos son los estudios que los mencionan de manera frecuente, uno de los principales estudios en los últimos años fue realizado en Colombia en el año 2013 en el cual incluyeron 125 casos de dengue grave y 120 controles de dengue no grave en un período de 7 años, demostró que diferencias significativas entre los niveles de los marcadores bioquímicos LDH y PCR ($p < 0,05$), pero no en los de la CK. Al establecer asociación con la gravedad, se concluyó que, al inicio de la enfermedad, tener niveles de PCR por debajo de 9,8 mg/dl ($OR = 0,04$; $IC95\% = 0,02-0,08$; $p = 0,000$) y LDH menor de 400 U/L ($OR = 0,49$; $IC95\% = 0,24-1,02$; $p = 0,053$), podía disminuir el riesgo de evolucionar a la forma grave del dengue; en contraste, tener niveles de albúmina inferiores a 4 mg/dl podía incrementar 3,46 veces el riesgo de presentar un cuadro clínico complicado ($OR = 3,46$; $IC95\% = 1,96-6,12$;

$p=0,000$). En el caso de la CK, no se encontraron diferencias en el desarrollo de dengue grave y dengue no grave ($p=0,557$).

La LDH también podría ser útil en la predicción del dengue grave. En la literatura científica hay reportes de niveles elevados de este marcador asociados con síntomas característicos de gravedad ⁽⁶⁻⁹⁾. Durante la infección por el virus del dengue, se genera una afección del miocito de los músculos estriados, lo que podría desencadenar la liberación de LDH ^(9,19). Otra manifestación frecuente en el dengue es el compromiso hepático, el cual también podría estar asociado con el incremento en los niveles de LDH ^(20,21). A pesar que algunos de éstos estudios mencionan la utilidad del marcador LDH, no encontramos mucha referencia bibliográfica sobre su utilización en la complicación de la enfermedad, señalando uno de los estudios revisados que los puntos de corte de LDH se encontraron por debajo de 400 mg/dl, lo cual contrasta con los resultados obtenidos en nuestra investigación en la cual pudimos observar que sus valores se incrementaban conforme progresaba la enfermedad, y siendo el marcador más específico en la predicción de la gravedad en comparación con otros como PCR.

Debido a que la PCR hace parte de las proteínas sintetizadas durante la fase aguda de un proceso infeccioso o inflamatorio, los autores consideraron que el aumento en los niveles de PCR es influenciado por la infección en curso. La síntesis de proteínas de la fase aguda en el hígado es estimulada principalmente por la interleucina 6 (IL-6) ^(13,15). En nuestro estudio no se pudo observar tal comportamiento con el marcador PCR, más bien sus valores tuvieron la tendencia a disminuir conforme aumentaban los días de enfermedad, esta diferencia posiblemente en los resultados pudo deberse a la diferencia de las edades de los pacientes reportados en series internacionales, la mayoría de estudios fueron realizados en la población adultos.

Además, y posiblemente durante las primeras horas de la enfermedad, se desencadena la liberación de una cascada de citocinas (una de las más abundante es la IL-6) como respuesta al proceso infeccioso, fenómeno que juega un papel importante en su patogenia ^(1-3, 16). Olaison, *et al.*, encontraron que los niveles de PCR altos se asocian significativamente con episodios complicados de endocarditis infecciosa, cuya complicación que no la presentaron nuestros pacientes, asimismo los autores de estos estudios y propusieron utilizar mediciones seriadas para detectar oportunamente las complicaciones que se presenten durante el curso clínico de la

enfermedad ⁽¹⁷⁾. Asimismo, Roine, *et al.*, plantearon emplear el aumento de la PCR cuantitativa como un signo de alarma para complicaciones en el sarampión ⁽¹⁸⁾.

En nuestro trabajo destacamos que se evidenció un aumento de los valores de laboratorio en los tres marcadores objeto de estudio, en los días de gravedad de la enfermedad. Es precisamente en estos días que, de los tres marcadores bioquímicos, LDH y CPK mostraron mejor nivel de significancia estadística en comparación con PCR.

Tanto LDH y CPK mostraron a través del cálculo de la regresión logística, tener mejor significancia como predictor de dengue grave y de dengue con signos de alarma, con lo cual podemos sugerir que su utilización podría ser beneficiosa al ser utilizados como herramientas predictoras del curso clínico de la infección, con el objetivo de ofrecer una atención oportuna y específica a los pacientes con dengue que consultan a nuestras instituciones de salud. Sin embargo, estos resultados deben ser nuevamente evaluados en estudios de cohorte similares conducidos en otras regiones endémicas de dengue

CONCLUSIONES

El cuadro clínico de los pacientes de nuestro estudio fue similar a la literatura internacional.

Con respecto a los marcadores bioquímicos, tanto LDH, CPK y PCR se elevaron en los casos de dengue grave y dengue con signos de alarma, sin embargo, de los tres los que presentaron mejor significancia para predicción de gravedad fueron LDH y CPK.

Por lo tanto se acepta la hipótesis alterna, en pacientes hospitalizados por dengue, existe alteración de los valores de laboratorio de los marcadores bioquímicos (LDH, CPK y PCR), durante la fase crítica, sirviendo para indicar la gravedad de la enfermedad. Y se rechaza la hipótesis nula.

BIBLIOGRAFIA

1. Morrow D a, de Lemos J a. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* [Internet]. 2007 Feb 27 [cited 2013 Feb 21];115(8):949–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325253>
2. Díaz-Quijano F a., Villar-Centeno L a., Martínez-Vega R a. Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2006 Jun;64(6):523–9. Availablefrom: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403306701199>
3. Ahmed MM. Original Article Clinical profile of dengue fever infection in King Abdul Aziz University Hospital Saudi Arabia. 2005;
4. van Gorp ECM, Suharti C, Mairuhu AT a, Dolmans WM V, van Der Ven J, Demacker PNM, et al. Changes in the plasma lipid profile as a potential predictor of clinical outcome in dengue hemorrhagic fever. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2002 Apr 15;34(8):1150–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11915007>
5. Gabbai AA. DENGUE MUSCLE BIOPSY FINDINGS IN 15 PATIENTS With Dengue , caused by an arthropod-borne RNA virus is still a major public health problem in tropical areas , mainly in Southeast Asia , the Pacific region , and more recently , in the Americas. 1992;
6. Dengue : enfermedad emergente en las Américas *Objetivos*. 2011;14–6.
7. Villar-Centeno LA, Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA. Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. *The American journal of tropical medicine and hygiene* [Internet]. 2008 Mar;78(3):370–4. Availablefrom: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337328>.
8. Prieto Valtueña J.M. Capítulo 23. la clínica y el laboratorio 20 edición. BALCEL.
9. Kyle JL, Beatty PR, Harris E. Dengue virus infects macrophages and dendritic cells in a mouse model of infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195:1808–1817.
10. Balsitis SJ et al. Tropism of dengue virus in mice and humans defined by viral nonstructural protein 3-specific immunostaining. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 80(3):416–424.
11. Schul W et al. A dengue fever viremia model in mice shows reduction in viral replication and suppression of the inflammatory response after treatment with antiviral drugs. *Journal of Infectious Diseases*, 2007,195:665–674.

12. Holden KL et al. Inhibition of dengue virus translation and RNA synthesis by a morpholino oligomer to the top of the 3' stem-loop structure. *Virology*, 2006, 344:439–452.
13. Kinney RM et al. Inhibition of dengue virus serotypes 1 to 4 *in vero* cell cultures with morpholino oligomers. *Journal of Virology*, 2005, 79:5116–5128.
14. Deas TS et al. In vitro resistance selection and in vivo efficacy of morpholino oligomers against West Nile virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51:2470–2482.
15. Stein DA, Shi PY. Nucleic acid-based inhibition of flavivirus infections. *Frontiers in Bioscience*, 2008, 13:1385–1395.
16. Shresta S et al. A murine model for dengue lethal disease with increased vascular permeability. *Journal of Virology*, 2006, 80:10208–10217.