

# Vigilancia epidemiológica de casos de dengue, hospital de infectología “José Daniel Rodríguez Maridueña”, período 2006-2010. Estudio Vector

## Epidemiological surveillance for dengue cases treated in the “José Daniel Rogríguez Maridueña” infectious diseases hospital within the period 2006–2010. Vector study

## Vigilância epidemiológica dos casos da dengue tratados no hospital de infectologia “José Daniel Rodríguez Maridueña” no período 2006-2010. Estudo Vector

Juan Carlos Castro Garay<sup>1</sup>, Freddy Dueñas Romero<sup>1</sup>, Cathy Patricia Lee Ching<sup>1</sup>, Manuel González González<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Leopoldo Izquieta Pérez”, Guayaquil - Ecuador.

### RESUMEN

**Objetivos:** definir el comportamiento epidemiológico del dengue; identificar los serotipos circulantes y relacionar la sintomatología y el espectro clínico con el serotipo causal. Se plantea la hipótesis de que existe un aumento de casos graves debido a la introducción simultánea de diferentes serotipos. **Diseño:** un estudio anidado de dos fases, uno descriptivo, transversal con 2.170 pacientes sospechosos de dengue y una cohorte histórica con 285 de ellos, para revisar sus historias clínicas y seguir su evolución. **Resultados:** la prevalencia anual de los casos sospechosos de dengue fue 15%, 2006; 32.5%, 2007; 12.2%, 2008; 12.1%, 2009 y 24.7%, 2010. Los serotipos causales fueron el Den-1 y Den-3. Los signos de alarma más frecuentes fueron el sangrado de mucosas, la acumulación clínica de líquidos y el aumento del hematocrito con disminución simultánea de plaquetas; de ellos el sangrado subconjuntival, la hematuria, la ascitis, la hepatomegalia y el edema de pared vesicular, estuvieron más relacionados con la severidad del dengue ( $p<0.001$ ). No se encontró diferencia significativa entre los serotipos 1 y 3 y la gravedad de la enfermedad. Por otra parte, se hallaron casualmente 53 casos de coinfecciones de dengue con paludismo y leptospirosis, suceso escasamente reportado en la literatura médica. **Conclusiones:** el dengue mostró un patrón cíclico con picos de mayor prevalencia a intervalo de dos años; el serotipo predominante fue el Den-1 y los sangrados y signos de fuga de líquido al tercer espacio, están más relacionados con la severidad de la enfermedad.

**Palabras clave:** Virus del Dengue. Serotipificación. Vigilancia Epidemiológica. Epidemiología.

### ABSTRACT

**Objective:** define the epidemiological behavior of the dengue virus; identify circulating serotypes, link the symptoms and the clinical spectrum with the causative organism. The hypothesis suggested is that serious cases have increased due to the simultaneous introduction of different serotypes. **Design:** a study that consists of two phases, a descriptive, and a transversal one with 2.170 suspected carriers of dengue, and a historical cohort of 285 of them, so as to revise their medical records and monitor evolution. **Results:** the annual prevalence of the suspicious cases of dengue was 15%, 2006; 32.5%, 2007; 12.2%, 2008; 12.1%, 2009, and 24.7%, 2010. The causative serotypes were the Den-1 and Den-3. The more frequent alarming symptoms were mucosal bleeding, accumulation of liquids, and an increase of hematocrit with a simultaneous decrease of platelets. The symptoms that were deeply related with the severity of dengue ( $p<0.001$ ) were subconjunctival hemorrhage, hematuria, ascites, hepatomegaly, and vascular wall edema. No significant difference was found between the serotypes 1, 3, and the severity of the disease. On the other hand, 53 co-infections dengue cases were found along with malaria and leptospirosis, which is hardly ever reported in medical literature. **Conclusion:** the Dengue virus showed a cyclical pattern with higher prevalence peaks within a two-year interval. The predominant serotype was Den-1, bleeding and symptoms of liquid leak in the third space are more related to the severity of the disease.

**Keywords:** Dengue Virus. Serotyping. Epidemiological Surveillance. Epidemiology.

### RESUMO

**Objetivos:** definir o comportamento epidemiológico da dengue, identificar os sorotipos circulantes e relacionar a sintomatologia e o espectro clínico com o sorotipo causal. Planteia-se a hipótese de que existe um aumento dos casos graves devido à introdução simultânea de diferentes sorotipos. **Estrutura:** estudo aninhado de duas fases, um descritivo, transversal com 2.170 pacientes suspeitos de dengue e uma coorte histórica com 285 deles, para revisar suas histórias clínicas e seguir sua evolução. **Resultados:** a prevalência anual dos casos suspeitos de dengue foi de 15%, 2006; 32.5%, 2007; 12.2%, 2008; 12.1%, 2009 e 24.7%, 2010. Os sorotipos causais foram o Den-1 e Den-3. Os sinais de alarma mais frequentes foram: o sangramento de mucosas, a acumulação clínica de líquidos e o aumento do hematócrito com diminuição simultânea de plaquetas; deles o sangramento subconjuntival, a hematuria, a ascite, a hepatomegalia e o edema de parede vesicular, estiveram mais relacionados com a severidade da dengue ( $p<0.001$ ). Não se encontrou diferença significativa entre os sorotipos 1 e 3 e a gravidade da enfermidade. Por outra parte, encontraram-se casualmente 53 casos de coinfeções de dengue com malária e leptospirose, evento raramente reportado na literatura médica. **Conclusões:** a dengue mostrou um padrão cíclico com picos de maior prevalência a intervalo a cada dois anos; o sorotipo predominante foi o Den-1 e os sangrados e sinais de fuga de líquido ao terceiro espaço, estão mais relacionados com a severidade da doença.

**Palavras-chave:** Vírus da Dengue. Sorotipificação. Vigilância Epidemiológica. Epidemiologia.

**Introducción**

De las enfermedades virales transmitidas por vectores, el dengue es actualmente la más extendida en el mundo y con un avance expansivo en el número de casos; es así que cerca de la mitad de la población mundial está en riesgo (2.5 billones) y se estiman 50 millones de casos nuevos por año.<sup>1,2</sup> La primera epidemia de dengue en el Ecuador apareció en la ciudad de Guayaquil en 1988 causada por el serotipo 1, antes de la cual no existen pruebas documentales de la enfermedad.<sup>3</sup>

En 1992 y 1993 se detectaron el DEN-4 y DEN-2 genotipo Americano y en el año 2000 se introducen los genotipos asiáticos del DEN-2 y DEN-3, apareciendo en el país los primeros casos de dengue hemorrágico. Para entonces estaban circulando simultáneamente los 4 serotipos, incluyendo las cepas más virulentas. Los últimos datos publicados en estudios sobre la seroprevalencia del virus dengue en el país datan del año 2004 con predominio del DEN-3 genotipo III (asiático).<sup>3,4,5</sup> En el año 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó una nueva clasificación del dengue basado en un estudio prospectivo y multicéntrico -llamado Denco- con el objetivo de superar las dificultades existentes con la anterior clasificación de 1997, como son las siguientes: la complejidad para encasillar apropiadamente a los pacientes, la baja sensibilidad para detectar los casos graves, su escasa utilidad en las decisiones terapéuticas, entre otras.<sup>6</sup> Sin embargo, la nueva clasificación -que consiste en dengue no grave sin o con signos de alarma y dengue grave- aún no es adoptada en el país.

El mecanismo por el cual algunos individuos desarrollan una enfermedad más severa no está claramente definido, y aunque la infección secundaria heterotípica es el factor de riesgo más conocido, se han enunciado otros como: la edad, siendo los niños más susceptibles; las enfermedades crónicas, como el asma bronquial, la anemia drepanocítica y la diabetes mellitus; y el serotipo viral, siendo las variantes asiáticas del DEN-2 y DEN-3, las más virulentas.

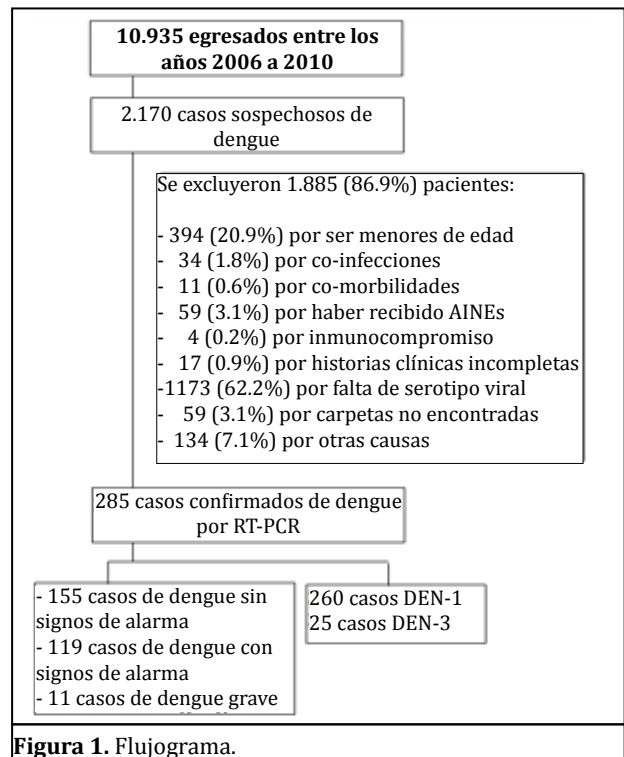
Existen otros estudios que señalan que la raza negra tiene menor incidencia de casos graves.<sup>1,7,8,9</sup> El propósito del presente trabajo es definir el comportamiento epidemiológico del dengue en los últimos años utilizando la nueva clasificación de

la OMS; además identificar el o los serotipos circulantes y relacionar la sintomatología y el espectro clínico de la enfermedad con el serotipo causal.

No existe en el país una publicación similar, por lo que se destaca la importancia de este estudio. Conociendo que la mayoría de los casos de dengue reportados en la ciudad de Guayaquil son tratados en el hospital de infectología “Dr. Daniel Rodríguez Maridueña”, se decidió obtener la muestra poblacional en este centro hospitalario.<sup>10</sup>

**Materiales y métodos**

Durante el año 2010, en el hospital de infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” de la ciudad de Guayaquil, se condujo un estudio anidado de dos fases: la primera, fue un diseño descriptivo transversal, tomando los casos sospechosos de dengue de los egresos hospitalarios desde enero 2006 hasta diciembre 2010, para valorar prevalencia; la segunda fase consistió en una cohorte histórica -seleccionada mediante criterios de inclusión y exclusión- de los casos sospechosos para revisar su evolución clínica y recopilar las variables de interés: edad, sexo, manifestaciones clínicas, días de hospitalización, antecedentes patológicos, mediante una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio (figura 1).



**Figura 1.** Flujograma.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes egresados del hospital de infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” en el período mencionado, con diagnóstico de dengue confirmado por ELISA IgM y/o transcripción reversa - reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y edad mayor o igual a 18 años. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome febril a investigar; con inmunodepresión por VIH-SIDA, cáncer, corticoterapia, quimioterapia; con comorbilidades como paludismo, leptospirosis, hepatitis virales, tuberculosis, neumonía; que recibieron AINES durante el curso de su enfermedad, que no tengan serotipificación y que tengan historias clínicas incompletas.

Se utilizaron los siguientes criterios de la OMS 2009 para la clasificación clínica del dengue: 1.- Dengue probable: a) vivir o viajar a un área endémica de dengue, b) fiebre y dos de las siguientes manifestaciones clínicas: náuseas y vómitos, mioartralgias, rash, malestar general, cefalea, y/o dolor retroocular; test de torniquete positivo, petequias, leucopenia, cualquier signo de alarma (+/-); 2.- dengue confirmado por laboratorio: importante cuando no hay signos de extravasación de plasma; 3.- signos de alarma: dolor abdominal (o palpación dolorosa), vómitos

persistentes, acumulación clínica de líquido, sangrado de mucosas, somnolencia e irritabilidad, hepatomegalia palpable > 2cm, aumento del hematocrito con disminución simultánea de plaquetas; 4.- criterios de dengue grave: shock hipovolémico, distrés respiratorio por acumulación de líquido, sangrado grave valorado por un clínico, daño orgánico importante: AST o ALT  $\geq$  1000, alteración de la conciencia, afectación cardíaca y otros órganos.

Los serotipos virales fueron solicitados de la base de datos del Subproceso de Virología del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Leopoldo Izquieta Pérez” (INHMT “LIP”). El método que utilizan en el laboratorio mencionado para la serotipificación es la RT-PCR, siguiendo el protocolo descrito por Harris y col 1998.<sup>11</sup> El antecedente de primoinfección por dengue se lo obtuvo de las fichas epidemiológicas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), adjuntas en las carpetas o fue inferido a partir de resultados positivos de ELISA-IgG de suero al quinto día de enfermedad. Para calcular la prevalencia se tomó como numerador los casos sospechosos de dengue egresados en el período de estudio y como denominador el total de egresados por cualquier causa, estadísticas otorgadas por el mismo centro (figura 2).

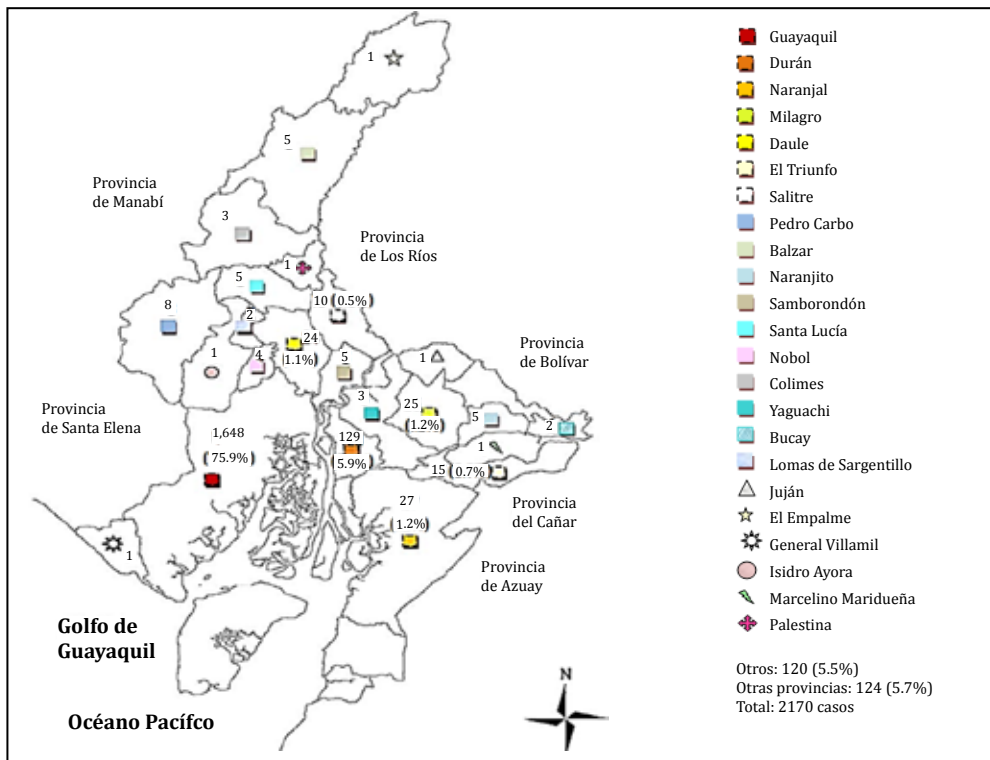
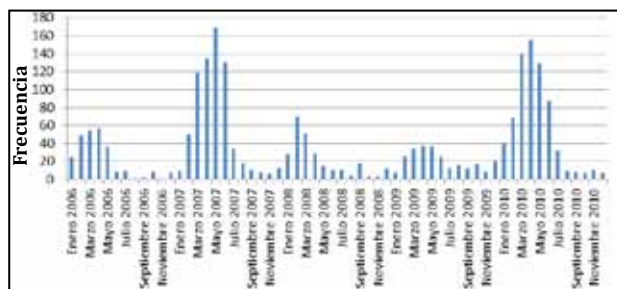


Figura 2. Mapa cantonal de la provincia del Guayas. Procedencia de los casos sospechosos de dengue del hospital de infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” período 2006-2010.

Para el análisis descriptivo de la cohorte, se presentan las variables continuas en mediana y rango intercuartil y las variables categóricas en números y porcentaje. Se tuvieron dos variables resultantes -las formas clínicas de dengue y los serotipos virales- para los análisis inferenciales. Se utilizó Chi cuadrado de Pearson para variables categóricas nominales, Kruskal Wallis para tres o más variables de distribución no gaussiana y la prueba U de Mann-Whitney para dos variables independientes no gaussianas. Por último, se realizó un ajuste para las variables confusoras encontradas tales como la edad, la hipertensión arterial, el asma bronquial y la dislipemia, utilizando el modelo de regresión logística. Todas las pruebas usadas fueron de dos colas tomando en cuenta un valor alfa < 0.05 para rechazar la hipótesis nula y se utilizó el programa estadístico SPSS Statistics versión 17.0.

### Resultados

Se reportaron 2.170 casos sospechosos de dengue en los cinco años, cuya tasa anual de prevalencia se detalla de la siguiente manera: 2006 (261 casos, 14.98%), 2007 (701 casos, 32.45%), 2008 (257 casos, 12.18%), 2009 (255 casos, 12,14%) y 2010 (696 casos, 24.65%). En la figura 3 se muestra la distribución de casos por mes.



**Figura 3.** Distribución de los casos sospechosos de dengue según meses, hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”, período 2006 a 2010.

Ingresaron a la cohorte 285 pacientes, de los cuales 155 (54.4%) fueron dengue sin signos de alarma, 119 (41.8%) dengue con signos de alarma y 11 (3.9%) dengue grave. Los serotipos circulantes fueron el Den-3 y el Den-1, siendo este último el predominante sobre todo a partir del año 2009 (tabla 1 y figura 4). La mediana de edad fue de 29 años (con valor mínimo de 18 y máximo de 90) y el grupo etario más afectado fue el que comprendía los pacientes con edades de 21 a 30 años; el sexo predominante fue el masculino 166 (58.2%) (figura 5).

**Tabla 1. Características generales de los pacientes**

variables	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Min	Max	
<b>Edad</b>	<b>29</b>	<b>22</b>	<b>41</b>	<b>18</b>	<b>90</b>	
<b>Días de hospitalización</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	
<b>Sexo</b>				<b>n</b>	<b>%</b>	
	Mujer			119	41.8%	
Hombre			166	58.2%		
<b>Formas clínicas de dengue</b>	Dengue sin signos de alarma			155	54.4%	
	Dengue con signos de alarma			119	41.8%	
	Dengue Grave			11	3.9%	
<b>Sero-tipo viral</b>	DENV-1			260	91.2%	
	DENV-3			25	8.8%	
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Dolor abdominal			27	9.5%	
	Vómitos persistentes			15	5.3%	
	<b>Acumulación clínica de líquido*</b>			45	15.8%	
	Derrame pleural			11	3.9%	
	Ascitis†			2	0.7%	
	Liq libre en cavidad, interasa, Morrison y/o Douglas ‡			26	9.1%	
	Poliserositis			2	0.7%	
	Vesícula de paredes engrosadas			27	9.5%	
	<b>Sangrado de mucosas*</b>			88	30.9%	
	Sangrado subconjuntival			10	3.5%	
	Epistaxis			14	4.9%	
	Gingivorragia			18	6.3%	
	Hemoptisis			2	0.7%	
	Hematemesis			12	4.2%	
	Melena			7	2.5%	
	Enterorragia o hematoquezia			2	0.7%	
	Hematuria			18	6.3%	
	Sangrado transvaginal			8	2.8%	
	Petequias generalizadas			18	6.3%	
	Hematomas			1	0.4%	
	Somnolencia o irritabilidad			18	6.3%	
	Hepatomegalia (> 2 cm)			18	6.3%	
	Aumento brusco Hto y disminución rápida de plaquetas			45	15.8%	
	Shock hipovolémico			4	1.4%	
	Distrés respiratorio			3	1.1%	
	Sangrado grave			3	1.1%	
	Daño orgánico importante			3	1.1%	
	<b>Antecedentes patológicos</b>	Antecedente de primoinfección por dengue			25	8.8%
		Hipertensión arterial			10	3.5%
		Diabetes mellitus			10	3.5%
Asma bronquial			4	1.4%		
Dislipemia			2	0.7%		
Epilepsia			4	1.4%		
Gastritis			9	3.2%		
Úlcera péptica			1	0.4%		
Migraña			2	0.7%		
Varicela			1	0.4%		
Cardiopatía no específica			4	1.4%		
Litiasis renal			3	1.1%		
Oligofrenia			2	0.7%		
Sinusitis			1	0.4%		
Alzheimer			1	0.4%		
IVU			13	4.6%		

\* pacientes pueden tener más de un signo. † diagnosticada únicamente por examen físico. ‡ diagnosticado por ultrasonido



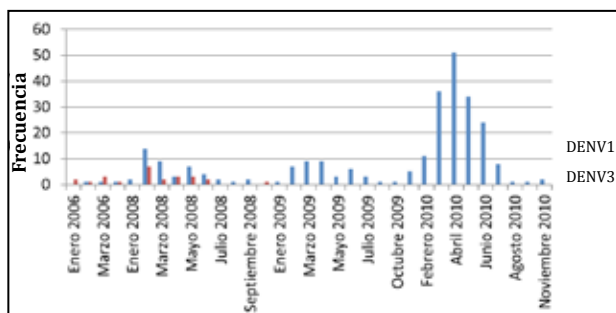


Figura 4. Distribución de casos por mes según serotipos virales. No hubo casos confirmados por serotipificación en el año 2007.

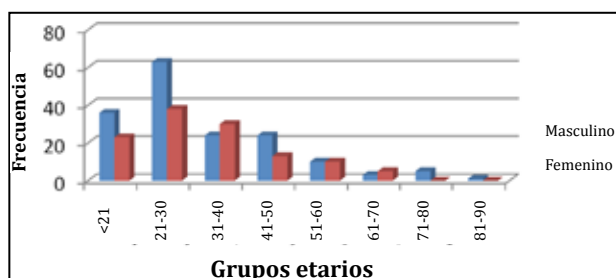


Figura 5. Distribución por edad y sexo de los casos confirmados de dengue.

De los siete signos de alarma que describe la OMS, el sangrado de mucosas, la acumulación clínica de líquido y el aumento del hematocrito con disminución simultánea rápida de plaquetas, fueron los más frecuentes (tabla 1). Al comparar estos signos de alarma con las diferentes formas clínicas de dengue, se observó que se presentaron con mayor frecuencia en el dengue grave, valor  $p < 0.001$  (tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de los signos de alarma predominantes según forma clínica de dengue

Signos de alarma	D		DSA		DG	
	n	%	n	%	n	%
Acumulación clínica de líquido*	4	2.6	35	29.4	6	54.5
Sangrado de mucosas*	2	1.3	78	65.5	8	72.7
Aumento del hematocrito con disminución simultánea rápida de plaquetas*	0	0	38	31.9	7	63.6

\* Pearson chi-square test  $p < 0.001$ .

Comparando cada uno de los signos clínicos individuales, detallados en la tabla 1, con los niveles de severidad del dengue, se observó que todos tuvieron una diferencia significativa, excepto la hemoptisis, la ascitis y los hematomas.

Sin embargo, solo los siguientes mantuvieron su significación luego de haber sido ajustados por regresión logística: hematuria ( $p < 0,001$ ), líquido libre en cavidad abdominal ( $p < 0,001$ ), engrosamiento de la pared vesicular ( $p < 0,001$ ), hemorragia subconjuntival ( $p < 0,001$ ) y la hepatomegalia ( $p = 0,005$ ). Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de las manifestaciones clínicas según severidad del dengue\*

Variables	Formas clínicas			sig. (p) †
	Dengue sin signos de alarma n (%)	Dengue con signos de alarma n (%)	Dengue grave n (%)	
Dolor abdominal	0 (0)	23 (19.3)	4 (36.4)	.996
Vómitos persistentes	0 (0)	14 (11.8)	1 (9.1)	.997
Derrame pleural	0 (0)	9 (7.6)	2 (18.2)	.999
Líquido en cavidad abdominal	1 (0.6)	21 (17.6)	4 (36.4)	.000
Poliserositis	0 (0)	1 (0.8)	1 (9.1)	.999
Edema de pared de vesícula	3 (1.9)	20 (16.8)	4 (36.4)	.000
Hemorragia subconjuntival	1 (0.6)	7 (5.9)	2 (18.2)	.000
Epistaxis	0 (0)	14 (11.8)	0 (0)	.998
Gingivorragia	0 (0)	17 (14.3)	1 (9.1)	.997
Hematemesis	0 (0)	11 (9.2)	1 (9.1)	.998
Melena	0 (0)	6 (5)	1 (9.1)	.998
Enterorragia	0 (0)	1 (0.8)	1 (9.1)	.999
Hematuria	1 (0.6)	15 (12.6)	2 (18.2)	.000
Sangrado transvaginal	0 (0)	6 (5)	2 (18.2)	.998
Petequias generalizadas	0 (0)	14 (11.8)	4 (36.4)	.997
Somnolencia o irritabilidad	0 (0)	15 (12.6)	3 (27.3)	.997
Hepatomegalia	2 (1.3)	12 (10.1)	4 (36.4)	.005
Hematocrito/plaquetas	0 (0)	38 (31.9)	7 (63.6)	.996
Shock hipovolémico	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)	1.000
Distrés respiratorio	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)	1.000
Sangrado grave	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)	.999
Daño orgánico importante	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)	1.000

\* Se excluyen a la hemoptisis, los hematomas y la ascitis que tuvieron un valor  $p > 0.05$  con la prueba de Chi cuadrado de Pearson. † Valor p obtenido por análisis de regresión logística. Se ajustaron las variables para edad y antecedentes patológicos (hipertensión arterial, asma bronquial, dislipemia).

Entre el virus causal y forma clínica de dengue, no se encontró relación significativa ( $p > 0.05$ ), aunque con las manifestaciones clínicas, se encontró mayor frecuencia de petequias generalizadas ( $p = 0.003$ ) y poliserositis ( $p = 0.03$ ) en pacientes con el DEN-3.

## Discusión

La distribución de los casos sospechosos de dengue encontrados durante los cinco años de estudio tuvo dos picos de mayor prevalencia con intervalo de dos años (2007 y 2010), observándose que los períodos de marzo a junio son los de mayor aparición de la enfermedad. No se observó una clara tendencia al incremento en el número de casos, ya que en los períodos inter-epidémicos, la prevalencia disminuía sustancialmente. Aquel comportamiento del dengue es habitual en nuestro país y se puede explicar por la época cálida lluviosa que caracteriza a los primeros meses del año y que favorece la reproducción del vector transmisor de la enfermedad.<sup>4,12</sup> Además ha sido bien documentado por la OMS que el dengue sigue un patrón cíclico de infección con intervalo de tres a cinco años entre brote y brote.<sup>1</sup>

Los dos serotipos que se detectaron en la cohorte fueron el Den-3 y el Den-1, con gran predominio de este último, mientras que el Den-3 fue detectado por última vez en diciembre de 2008. Es decir, siguiendo con la historia del dengue en el Ecuador, el serotipo 3 apareció por primera vez en el año 2000 y predominó hasta el 2004, que fueron los últimos datos publicados, pero a partir de 2006, se observa que el Den-1 se destaca.<sup>3,4,5</sup>

Analizando la prevalencia anual por formas clínicas de dengue, se pudo apreciar que ha habido una tendencia al alza de los casos severos (dengue con signos de alarma y dengue grave). Las razones de este fenómeno podrían ser la carga inmunológica de la población, la toma deliberada de AINES, el deterioro en las medidas de diagnóstico oportuno y manejo del paciente o un incremento en el número de pacientes que buscan atención médica.

En cuanto a la distribución por grupos etarios, se percibe que la población joven económicamente activa fue la más afectada, no solo por asumir gastos por cuidados hospitalarios sino también por la ausencia laboral que genera. Esta distribución se

ha mantenido desde la epidemia de 1988 en el país.<sup>13</sup> La mediana de los días de hospitalización en la cohorte fue de 4, con un mínimo de 2 y un máximo de 10; a mayor gravedad del cuadro, el paciente tuvo que permanecer un día más hospitalizado. Además, se observó que un gran porcentaje de los pacientes hospitalizados tuvieron dengue no grave sin signos de alarma (54.4%), siendo su manejo más bien ambulatorio (salvo excepciones); de tal manera que el realizar ingresos hospitalarios innecesarios, contribuye también a aumentar los costos de salud.

Se observó un ligero predominio del sexo masculino, a diferencia de otros estudios que mencionan al género femenino más susceptible por desenvolverse en el medio domiciliario y peri domiciliario donde se establece el mosquito vector.<sup>4,13</sup> Esto se podría explicar en que ellos podrían estar más expuestos a la picadura de mosquitos en sus lugares de trabajo o simplemente que el género masculino acude más a los hospitales para ser atendidos.

Se comprobó que el sangrado de mucosas, la acumulación clínica de líquidos en espacios virtuales y el aumento del hematocrito con la disminución simultánea de plaquetas fueron los tres signos de alarma más frecuentes en los casos graves, los cuales están bien documentados como las anomalías que caracterizan al dengue severo.<sup>1</sup> De estos tres signos, el sangrado de mucosas fue el más frecuente, inclusive mayor que los de fuga de líquido al tercer espacio a pesar de que se plantea que la fuga capilar es la alteración fisiopatológica fundamental del dengue grave por la cual se producen hemoconcentración y a veces shock hipovolémico.<sup>2</sup>

Tal vez una de las razones por las que se encontró mayor frecuencia de sangrados en este estudio sea por el consumo deliberado de AINES sin reportar por parte de los pacientes, hallazgo que necesitaría corroborarse en futuros estudios.

Las causas que llevan al sangrado en los pacientes con dengue son múltiples, por ejemplo: la trombocitopenia, la alteración de la función plaquetaria, el daño vascular mediado por citocinas, el deterioro del sistema de coagulación (por reacción cruzada de anticuerpos antivirales contra el plasminógeno y otras proteínas) y la coagulación intravascular diseminada.<sup>1,2</sup>

De las manifestaciones clínicas individuales, la hematuria, el sangrado subconjuntival, el edema de pared vesicular, el líquido libre en cavidad abdominal y la hepatomegalia se asociaron significativamente con mayor probabilidad de diagnóstico de dengue grave. Otros estudios ajustados también por medio de la regresión logística, obtuvieron resultados similares que respaldan este trabajo.<sup>7,14</sup>

No se encontró relación significativa entre los serotipos detectados y el patrón de infección; sin embargo en investigaciones de otros países sí se ha reportado diferencias, de tal manera que el Den-1 se asocia a una menor severidad de la enfermedad.<sup>8,9</sup> Puede ser que debido a las limitaciones de este estudio, no se haya podido encontrar diferencias en cuanto al espectro clínico o que realmente esas cepas detectadas no difieran en cuanto al patrón de infección. Lo que sí se encontró fue que las petequias generalizadas y la poliserositis se asociaron más con el serotipo 3; este hallazgo no es mencionado en otros estudios, por lo que necesita ser comprobado en futuras investigaciones.<sup>15</sup>

También se encontró que un gran porcentaje de los pacientes con Den-3 presentaba el antecedente de primoinfección por dengue, lo cual puede deberse a que hubo mayor disponibilidad del dato en estos pacientes. De todas maneras tampoco se encontró diferencias en cuanto a gravedad de la enfermedad entre los serotipos virales en pacientes con infección secundaria.

Adicionalmente se encontraron 53 casos de coinfecciones en la muestra poblacional, de los cuales 28, fueron dengue con paludismo y 25 dengue con leptospirosis; este suceso es escasamente reportado en la literatura médica y debería ser estudiado a futuro, dado que las manifestaciones clínicas y gravedad del paciente pueden exacerbarse, al aparecer complicaciones y aumentar las tasas de mortalidad.

En este trabajo no se pudo valorar mortalidad por la falta de disponibilidad de las historias clínicas de los pacientes fallecidos en el centro hospitalario.

Como conclusiones se registra que el dengue se comporta de manera cíclica, siendo de marzo a junio los meses de mayor número de casos. Los

serotipos detectados fueron el 3 hasta el año 2008 y predominantemente el 1, no habiendo diferencias significativas entre los patrones clínicos que ocasionan. Las manifestaciones clínicas con mayor valor predictivo para dengue grave fueron el líquido libre en cavidad, el edema de pared vesicular, la hematuria, la hemorragia subconjuntival y la hepatomegalia. Se recomienda una continua vigilancia clínica, virológica y entomológica, ya que datos preliminares del presente año 2011 indican que los cuatro serotipos están circulando en la ciudad de Guayaquil. Para futuros estudios se sugiere la determinación de los genotipos virales, valoración de tasas de mortalidad y prevenir la pérdida de pacientes por falta de datos; también valorar la prevalencia de las coinfecciones con paludismo y leptospirosis en este medio y sus características clínicas.

### Agradecimientos

A Manuel González González, Msc. en Virología y Director Nacional del INHMT "LIP", por su apoyo constante y asesoría en el estudio; a Jaime Soria Viteri, MD y Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Estadística, por su ayuda como asesor bioestadístico y al personal del Departamento de Estadística del hospital de Infectología "José Daniel Rodríguez Maridueña" de Guayaquil, por su contribución en la búsqueda de las historias clínicas.

### Referencias bibliográficas

1. World Health Organization (WHO), Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009; 1-147. ISBN 978 92 4 154787 1. NLM classification: WC 528
2. Martínez Torres Eric. Dengue. *Estud. av.* [internet]. 2008 [cited 2011-05-19]; 22(64): 33-52. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-40142008000300004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300004&lng=en&nrm=iso). ISSN 0103-4014. DOI: 10.1590/S0103-40142008000300004.
3. Gutiérrez Vera E, Real Cotto J, Álava Alpreth A, Mosquera Martínez C. Epidemia de Dengue Hemorrágico en el Ecuador, 2003. *Rev Ecuat Hig Med Trop [CD-ROM]*. 2005; 42(1): 35-50
4. Álava Alpreth A, Mosquera Martínez C, Mosquera Herrera C, Vargas Bosques W, Real Cotto J. Dengue en el Ecuador 1989 – 2002. *Rev Ecuat Hig Med Trop [CD-ROM]*. 2005; 42(1): 11-34
5. Real Cotto J, Miño León G, Cuenca Vega J, Cañizares Fuentes R, Delgado J. Consideraciones prácticas del diagnóstico, manejo clínico y tratamiento del dengue/ dengue hemorrágico. Guayaquil, Ecuador: Organización Panamericana de Salud, Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Subsecretaría Regional de Salud Costa e Insular; 2005.

6. Ministry of Health Malaysia, Academy of Medicine Malaysia. Management of Dengue Infection in Adults (Revised 2nd edition) [Internet]. 2010 [Citado 2011-05-19] Disponible en: <http://www.acadmed.org.my>
7. Ramírez-Zepeda María Guadalupe, Velasco-Mondragón Héctor Eduardo, Ramos Celso, Peñuelas Javier E., Maradiaga-Ceceña Marco Antonio, Murillo-Llanes Joel, Rivas-Llamas Ramón y Chaín-Castro Ricardo. Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue: experiencia del Hospital General de Culiacán, Sinaloa, México. *Rev Panam Salud Pública* 2009; 25 (1): 16-21.
8. Kumaria Rajni. Correlation of disease spectrum among four Dengue serotypes: a five years hospital based study from India. *Braz J Infect Dis* 2010; 14(2): 141-146.
9. Fried Jéssica R., Gibbons Robert V., Kalayanarooj Siripen, Thomas Stephen J., Srikiatkhachorn Anon, Yoon In-Kyu, Jarman Richard G., Sharone Green, Rothman Alan L., Cummings Derek A.T. Serotype-Specific Differences in the Risk of Dengue Hemorrhagic Fever: An Analysis of Data Collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLoS Neglected Tropical Diseases* March 2010; 4(3): 1-6.
10. INEC [en línea]. Anuario de Egresos Hospitalarios. c2008 - [actualizado 2009: consultado 2011 Mayo 03]. Disponible: [http://www.inec.gob.ec/web/guest/descargas/basedatos/inv\\_soc/egr\\_hos](http://www.inec.gob.ec/web/guest/descargas/basedatos/inv_soc/egr_hos).
11. Harris E, Roberts G, Smith L, Selle J, Kramer L, Valle S, Sandoval E, Balmaseda A. Typing of Dengue viruses in clinical specimens and Mosquitoes by single-tube multiplex reverse transcriptase PCR. *J Clin. Microbiol.* 1998; 36(9): 2634 – 63.
12. Ramírez-Salas A, Montero-Chinchilla G, Sanabria Varela L. Comportamiento epidemiológico del dengue clásico en el distrito de Pavas, San José, Costa Rica, 2003-2007. *Acta méd. costarric.* 2009; 51(1): 34 - 38.
13. Álava Alprecht A, Suárez C, Mosquera C, Vargas Bosques I. Dengue en el Ecuador: consideraciones de laboratorio. *Rev Ecuat Hig Med Trop [CD-ROM]*. 1992; 40(1): 5 - 22.
14. Díaz-Quijano F.A, Martínez-Vega R. A, Villar-Centeno L. A. Indicadores tempranos de gravedad del dengue. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(9): 27 - 30.
15. Chan K-S, Chang J-S, Chang K, Lin Ch-Ch, Huang J-H, Lin W-r, Chen T-Ch, Hsieh H-Ch, Lin S-H, Lin J-Ch, Lu P-L, Chen Y-H, Lin C-Y, Tsai J-J. Effect of serotypes on clinical manifestations of dengue fever in adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 471 - 478.