

Instituto Nacional
de Salud Pública

ESCUELA DE SALUD
PÚBLICA DE MÉXICO

MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
ÁREA DE CONCENTRACIÓN: EPIDEMIOLOGÍA

SEDE TLALPAN

TESIS:

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO DE
LAS DEFUNCIONES POR DENGUE EN
MÉXICO, DURANTE 2010 A 2012**

PARA OBTENER EL GRADO DE: MAESTRA EN SALUD PÚBLICA

Presenta:

Dra. Elisa Sánchez García

Director de tesis:

Dr. Héctor Gómez Dantés

Asesora:

Dra. Elsa Sarti Gutiérrez

Asesora:

Mtra. Aremis L. Villalobos Hernández

Febrero 2015

Resumen

El dengue es una enfermedad viral sistémica transmitida por mosquitos del género *Aedes*. El humano es el único huésped conocido y la susceptibilidad es universal.

Diversos estudios a nivel internacional han sugerido que la mortalidad por dengue puede estar relacionada con diversas características del virus y el huésped así como con el nivel de preparación del sistema de salud para hacer frente a esta contingencia. La detección oportuna y el acceso a la asistencia médica de calidad son claves para disminuir las tasas de letalidad.

El objetivo de la tesis fue describir el perfil epidemiológico y clínico de las defunciones por Fiebre Hemorrágica por Dengue ocurridas en México del 2010 al 2012. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, los datos fueron obtenidos a partir de las bases del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de dengue, y de los expedientes clínicos de las defunciones confirmadas por Fiebre Hemorrágica por Dengue, ocurridas durante el periodo de estudio. Para encontrar los factores asociados con la variable de interés (muerte vs recuperarse) se utilizó un análisis de regresión logística múltiple.

Se pudo identificar que la edad (OR=1.02; IC 95%: 1.01-1.03), la procedencia de las regiones centro (OR=4.03; IC 95%: 1.3-12.4), norte (OR=22.3; IC 95%: 9.5-52.1) o sur (OR=3.2; IC 95%: 2.1-4.8) del país en comparación con la región sureste, el antecedente de Hipertensión arterial sistémica (OR=2.7; IC 95%: 1.3-5.5) y la presencia al ingreso de alguno de los siguientes signos o síntomas: equimosis (OR=1.8; IC 95%: 1.2-2.9), hematemesis (OR=5.6; IC 95%: 3.7-8.5), ascitis (OR=3.0; IC 95%: 1.8-4.9) o derrame pleural (OR=6.2; IC 95%: 3.8-10.0) estuvieron asociados significativamente con la muerte.

Ante la necesidad de desarrollar nuevas estrategias preventivas, identificar grupos de riesgo y conformar diferencias regionales; estos resultados pueden constituir un aporte en la preparación de los servicios de salud para la atención de casos de dengue grave que podrían presentarse en el contexto de potenciales epidemias.

Dedicatoria

A mi Padre, por ser mi ejemplo de vida, y rectitud en todos y cada uno de los instantes de mi vida, por quien siento un profundo respeto, por ser un hombre trabajador y perseverante. Por el valor y el coraje que ha tenido para levantarse ante cualquier adversidad.

A mi Madre mi bastión de fe, amor y compasión. Por el gran amor y devoción que tienes a tus hijos, por el apoyo ilimitado e incondicional, por tener siempre la fortaleza de salir adelante sin importar los obstáculos.

A mi esposo, por ser siempre la primera y también la última piedra en la construcción de mis sueños y anhelos, por ayudarme a entender la diferencia entre querer y hacer, por ser el milagro viviente de una promesa divina, por ser así como eres y como algún día te imagine.

A Aldo y Lizeth les dedico día a día mi amor y esfuerzo; trabajo y dedicación; lo mejor de lo que soy y de lo que deseo llegar a ser, por y para ustedes.

A Lilia y Alfredo que siempre han estado para apoyarme en las buenas y en las malas, por brindarme el calor de su hogar, por sus palabras de aliento y sus buenos deseos.

A mis hermanos: Oscar y Omar por su afecto y compañía de toda la vida.

Agradecimientos

Al finalizar mis estudios de grado, existen un grupo de personas a las que no puedo dejar de reconocer debido a que durante todo este tiempo estuvieron presentes de una u otra forma evitando que me perdiera en el proceso y que saliera airoso de esta experiencia.

A mi Director y asesora de tesis Dr. Héctor y Dra. Elsa, por su tiempo y orientación, por sus opiniones que enriquecieron siempre este trabajo.

A mi asesora de estadística Mtra. Aremis, por su tiempo, su comprensión y por ser una maestra excepcional.

A la Dra. Ma. de Lourdes Flores y la Dra. Ma. Isabel Corona por su apoyo y comprensión a lo largo de todo este proceso, por agilizar con su intervención los tiempos y por todas sus atenciones.

Al Dr. Manuel Palacios y a la Mtra. Gabriela Ríos por su apoyo, sus consejos y su dedicación.

A todos y cada uno de mis maestros, por participar en mi formación profesional durante mi tiempo de estudio y preparación en el Instituto Nacional de Salud Pública.

A mis compañeros y amigos de la maestría, por su amistad y las alegrías compartidas que siempre hicieron que el camino pareciera más corto, deseo de corazón que tengan mucho éxito en todas y cada una de las áreas de su vida.

A mis compañeros de la Dirección General de Epidemiología:

Ricardo Sarti Gutiérrez por su importante contribución para la realización de este trabajo, pero sobre todo por el privilegio de su amistad.

Dr. Ezequiel Pérez por compartir conmigo su experiencia, sus consejos y su amistad.

A la Dirección General de Epidemiología por proporcionar la información para la realización de este trabajo

Índice

Resumen.....	2
Introducción	6
Diagnóstico.....	9
Diagnóstico diferencial.....	15
Fiebre Hemorrágica por Dengue en México	16
Factores de riesgo asociados a mortalidad	18
Vigilancia epidemiológica.....	9
Acciones de prevención y control	23
Planteamiento del problema	25
Justificación	25
Objetivo General	26
Objetivos específicos.....	26
Material y métodos	26
Consideraciones éticas	28
Resultados	28
Discusión	40
Conclusiones	42
Limitaciones	43
Recomendaciones	44
Referencias.....	45
Anexos.....	47

Introducción

El dengue es una enfermedad viral sistémica transmitida por mosquitos, de carácter endémico-epidémico más extendida en el mundo. En México, es también la de mayor importancia, por lo que actualmente constituye uno de los mayores retos de la salud pública tanto a nivel mundial como nacional, en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica.

El dengue es una enfermedad que se expresa con diversos grados de intensidad, mientras la mayoría de los pacientes se recuperan después de un cuadro no severo y auto limitado, una proporción progresa a enfermedad severa, caracterizada principalmente por fuga plasmática con o sin hemorragia. (1)

El dengue es una amenaza para más de 2,500 millones de personas, casi la mitad de la población del mundo, y es una prioridad apremiante de salud pública en más de 100 países en el continente Americano y Asia. El número de casos aumenta a medida que la enfermedad se propaga a nuevas zonas y se producen brotes epidémicos de carácter explosivo. Cada año alrededor de 500,000 personas, requieren hospitalización debido al dengue severo, aproximadamente 2.5% fallecen. (2) Por lo que resulta igualmente importante evitar su transmisión como preparar a los sistemas de salud para atender adecuadamente a los enfermos y disminuir en lo posible las muertes por esta enfermedad. (1)

La mortalidad por dengue puede estar relacionada con diversas características del virus y el huésped, como la patogenia de la cepa circulante y las particularidades inmunitarias de la población, pero sobre todo con el nivel de preparación del sistema de salud para hacer frente a esta contingencia. (1) La detección oportuna y el acceso a la asistencia médica de calidad disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%. (2)

En México encontramos la confluencia de varios factores de riesgo para el desarrollo de formas graves de la enfermedad como son una larga historia de transmisión, gran número de susceptibles, circulación de los cuatro serotipos, deficientes condiciones de saneamiento ambiental, zonas con difícil acceso a servicios de salud de calidad. Durante los últimos años la incidencia de casos graves en nuestro país ha presentado un aumento constante desde una tasa de 2.1 por 100,000 en 2002 hasta 15.9 por 100,000 habitantes en 2012. Aunque la letalidad se ha mantenido constante a nivel nacional por debajo de 1.0 por cada 100 casos graves, al interior de los estados el panorama se presenta muy diferente llegando a observar tasas de letalidad de hasta 10 por cada 100 casos graves. (3)

Con la realización de este trabajo se pretende, contribuir a la identificación de grupos de riesgo a través del estudio de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que desarrollan formas fatales de la enfermedad, que aporte mayor información sobre los patrones

de letalidad y que permita complementar el panorama epidemiológico e identificar áreas de oportunidad en cuanto a determinantes, acceso y calidad de los servicios de salud.

ANTECEDENTES

El dengue es un problema de salud pública a nivel mundial debido a su magnitud y trascendencia, casi la mitad de la población mundial está en riesgo de sufrir esta infección por habitar en áreas tropicales y subtropicales. [\(4\)](#)

En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la década actual, de áreas urbanas a rurales. Se calculan 50 millones de infecciones, medio millón de hospitalizados y más de 25, 000 muertes por año. [\(4\)](#)

Un estudio sobre la carga económica del dengue en las Américas indica que la carga de enfermedad expresada en años perdidos por discapacidad (AVADs) es en promedio de 72,217 cada año, 21% de esta carga corresponde a la región de México y Centro América. El costo económico promedio anual fue de \$2.1 billones, México contribuye con aproximadamente 7% de esta carga. Este costo supera en cerca de 10 veces a los del virus del papiloma humano y rotavirus, por lo que representa un importante impacto económico y social en las áreas endémicas, [\(5\)](#)

El dengue es una sola enfermedad sistémica y dinámica que se expresa con diversos grados de intensidad. La infección puede ser asintomática en 65-90% de los casos. Sin embargo cuando la infección resulta en enfermedad clínica aparente, los síntomas incluyen manifestaciones clínicas graves y no graves. Después de un periodo de incubación de 3 a 15 días (usualmente 5 a 8), la enfermedad comienza abruptamente y le siguen tres fases de evolución: febril, crítica y de convalecencia. [\(1\)](#)

La fase crítica es el momento en que se presenta el mayor riesgo de complicaciones y muerte, se presenta alrededor del momento de la disminución de la fiebre, cuando la temperatura cae a 37.5°C o menos y permanece por debajo de este valor, usualmente entre los días 3 a 7 de la enfermedad, se puede presentar un aumento de la permeabilidad capilar junto con un aumento del hematocrito, que dura generalmente entre 24 y 48 horas.

Con frecuencia se presenta leucopenia progresiva seguida de una rápida disminución del número de plaquetas que precede a la extravasación del plasma. En este momento los pacientes que no presentan un aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que los que sí la tienen pueden empeorar como resultado de la pérdida del volumen plasmático. El

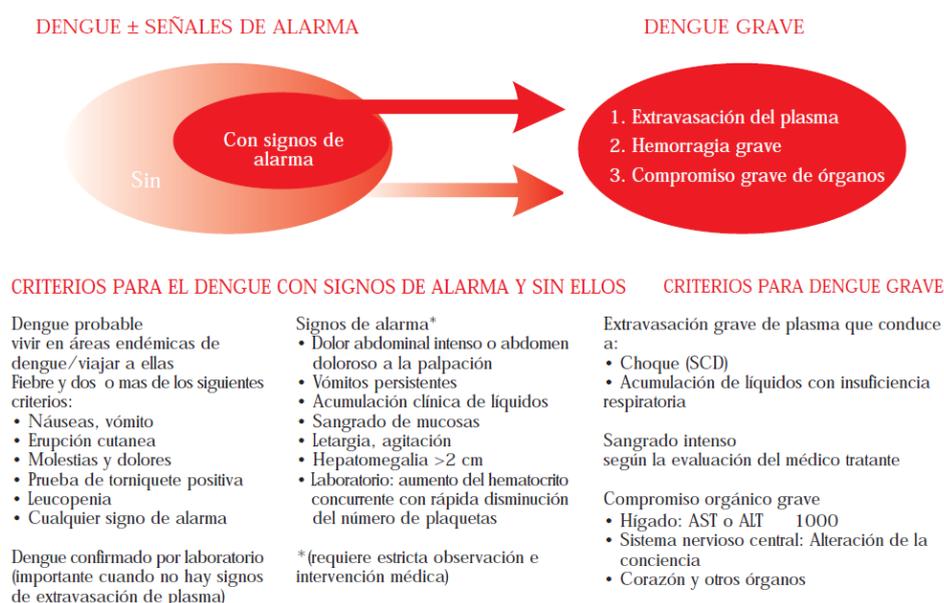
grado de extravasación es muy variable, a menudo se observa derrame pleural y ascitis, el choque se presenta cuando hay una pérdida crítica de volumen plasmático. (4)

El dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, sangrado de mucosas, letargia, hepatomegalia >2 cm, acumulación clínica de líquidos son considerados signos y síntomas de alarma y generalmente están presentes en los pacientes un día antes de agravar de tal modo que anuncian la inminencia del choque. (6) Se ha observado que los casos de dengue con signos y síntomas de alarma frecuentemente se recuperan con rehidratación intravenosa temprana. (4)

En la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión sistólica produce taquicardia y vasoconstricción periférica, con reducción de la perfusión de la piel, lo que se manifiesta con extremidades frías y llenado capilar lento. De forma única, el valor de la presión diastólica se acerca al de la presión sistólica y la presión del pulso disminuye a medida que aumenta la resistencia vascular periférica. Los pacientes en choque por dengue a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Finalmente hay una descompensación y las dos presiones desaparecen abruptamente. El choque con hipotensión e hipoxia prolongadas pueden conducir a falla multiorgánica, sangrado masivo y coagulación intravascular diseminada. (4) (Fig. 1) Durante esta fase, en los pacientes con sangrado grave el número total de glóbulos blancos puede aumentar. En algunos casos se puede presentar hepatitis, encefalitis o miocarditis, sin extravasación plasmática o choque evidentes. (4)

Se puede presentar sangrado masivo sin choque prolongado en los casos en los que se ha ingerido ácido acetil salicílico, ibuprofeno o corticoesteroides. (4)

Figura 1. Clasificación de dengue y niveles de gravedad



Fuente: OMS/TDR. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Nueva edición 2009. Bolivia. Organización Mundial de la Salud

Vigilancia epidemiológica

EL sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica de dengue en México (SINAVE) es un organismo regulador nacional que observa, facilita, promueve y orienta las actividades de vigilancia epidemiológica en el país e incorpora una serie de métodos y procesos estandarizados destinados a obtener información oportuna y uniforme de diversas instituciones de salud de los sectores público y privado y se encuentra regulado por la Secretaria de Salud. (7)

Las normas para la vigilancia del dengue establecen que es una enfermedad de notificación obligatoria a través del Informe semanal de casos nuevos de enfermedades (SUIVE) y a través del sistema de vigilancia epidemiológico específico y nominal. Este sistema fue diseñado con base en un enfoque de riesgo, con el propósito de homogeneizar los procedimientos para la obtención, procesamiento y análisis de información sobre los factores de riesgo de la enfermedad. El producto del sistema proporciona información sobre los aspectos clínicos, la frecuencia y distribución del vector, los serotipos virales circulantes y, en general, la magnitud de los diferentes factores de riesgo para la enfermedad, en tiempo real y cuenta con el apoyo de una red de laboratorios de diagnóstico. (8)

La vigilancia de dengue tiene como propósito final determinar áreas con dengue para la búsqueda de formas hemorrágicas y la determinación de los serotipos circulantes. (8)

La vigilancia epidemiológica del dengue desde el punto de vista clínico se basa en el uso de definiciones operacionales de caso. Estas definiciones se caracterizan por tener elevada sensibilidad; es decir, permiten detectar la mayoría de los casos a través de los signos y síntomas más frecuentes de la enfermedad. La especificidad del diagnóstico está dada por los estudios de laboratorio, por lo que es fundamental contar con los resultados serológicos y virológicos correspondientes.

Caso Sospechoso de Fiebre por Dengue (FD): Toda persona de cualquier edad que resida o proceda de una región en la que haya transmisión de la enfermedad y que presente un cuadro febril inespecífico o compatible con infección viral. (No se registran en el sistema de vigilancia epidemiológico).

Caso Probable de Fiebre por Dengue: Todo caso sospechoso que presente fiebre y dos o más de las siguientes características: cefalea, mialgias, artralgias, exantema o dolor retro ocular. En menores de 5 años, el único signo a considerar puede ser la fiebre.

Caso Confirmado de Fiebre por Dengue: Todo caso probable en el que se confirme infección reciente por dengue virus mediante técnicas de laboratorio.

Caso Estimado: Al número resultante de la aplicación del porcentaje de positividad a los casos no muestreados o con resultados pendientes por el laboratorio más los casos confirmados mediante técnicas de laboratorio.

Caso Probable de Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD): Toda persona que, además de un cuadro probable de Fiebre por Dengue, desarrolle una o más de las siguientes características: datos de fuga plasmática (ascitis, derrame pleural, edema, hipoalbuminemia); o datos de fragilidad capilar (petequias, equimosis, hematomas); o hemorragias a cualquier nivel (gingivorragia, hematemesis, metrorragia); o trombocitopenia menor a 100 mil plaquetas por ml³ o hemoconcentración con uno o más de los siguientes datos: incremento del hematocrito (Hto) 20% o más en la fase aguda; decremento del Hto en 20% después del tratamiento; tendencia del Hto en muestras secuenciales (por ejemplo, 40, 43, 45, etc.); relación hematocrito/hemoglobina (Hto/Hb): sugestivo 3.2 a 3.4, indicativo 3.5 o mayor; o hipoalbuminemia.

Caso Confirmado de Fiebre Hemorrágica por Dengue: Toda persona con un cuadro probable de Fiebre Hemorrágica por Dengue confirmado por laboratorio que, además, presente lo siguiente:

1) Datos de fuga de plasma evidenciada por cualquiera de los siguientes datos:

a) CLINICA: Edema, piel moteada, ascitis o derrame pleural;

b) LABORATORIO: Medición de la Hb, Hto - elevación en 20% en etapa aguda, o disminución de 20% en etapa de convalecencia, o elevación de Hto o Hb en forma secuencial (a partir del tercer día) o hipoalbuminemia;

c) GABINETE: Ultrasonido: líquido peri visceral y en cavidad abdominal o torácica. Radiología: derrame pleural o ascitis.

Y más de uno de los siguientes datos:

a) Datos de fragilidad capilar: prueba de torniquete positiva (a partir del tercer día); petequias, equimosis, hematomas, etc. Ó b) Trombocitopenia menor de 100 mil plaquetas por ml³.

Los casos cuyas determinaciones de Hto, Hb, conteo plaquetario y prueba de torniquete no sean realizados de acuerdo a los procedimientos establecidos en este manual, serán considerados como criterio positivo para la clasificación de los casos.

Caso Probable de Síndrome de Choque por Dengue (SCHD): Toda persona con cuadro probable de FD o FHD y que presente súbitamente datos de insuficiencia circulatoria (pulso rápido y débil, extremidades frías); alteraciones en el estado de conciencia (confusión mental); tensión arterial disminuida o reducción en la tensión diferencial sistólica-diastólica menor a 20 mm/Hg, ejemplo 90/80 o 80/70, etc.; o bien, estado de choque profundo.

Caso Confirmado de Síndrome de Choque por Dengue: Todo caso probable de SCHD en el que se confirme infección reciente por dengue mediante técnicas de laboratorio.

Caso descartado: Todo caso probable en quien no se detecta la presencia del virus por las técnicas de laboratorio del algoritmo diagnóstico (NS1, IgM, IgG). (7)

La clasificación de dengue que actualmente se utiliza en México es la propuesta por la OMS en 1997 y de acuerdo a la clasificación Internacional de Enfermedades, decima versión (CIE-10), que agrupa las infecciones sintomáticas en tres categorías: fiebre indiferenciada, fiebre por

dengue y fiebre hemorrágica por dengue. Además esta última se clasifica en cuatro grados según su gravedad, en donde los grados III y IV corresponden al choque por dengue. (7) En el año 2009 la OMS reconsidero la clasificación debido a numerosos informes sobre dificultades en su uso por ejemplo, entre 18 y 40% de los casos no podían ser clasificados, y más de 15% de los casos de choque no cumplían con los criterios establecidos para ser considerados como tal. (4)

La clasificación actual propuesta por la OMS en 2009, es una clasificación binaria, con base en que el dengue es una sola enfermedad y según su gravedad se puede clasificar en: dengue no grave y dengue grave. El dengue no grave se divide en dos subgrupos: dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma. Los signos y síntomas de alarma (dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, sangrado de mucosas, letargia, hepatomegalia >2 cm, acumulación clínica de líquidos) están presentes en los pacientes un día antes de agravar de tal modo que anuncian la inminencia del choque. (6)

Vigilancia epidemiológica de las defunciones por dengue

En México, todas las unidades médicas deben notificar la ocurrencia de las defunciones por probable FHD al nivel inmediato superior dentro de las primeras 24 horas de su ocurrencia. La notificación debe incluir los signos y síntomas que confirmen la definición operacional de probable FHD. El personal de la unidad médica tratante debe obtener copia del expediente clínico (completo, visible, letra legible) y enviarlo a la Jurisdicción Sanitaria correspondiente, que a su vez enviará copia al estado y a la Dirección General Adjunta de Epidemiología (DGAE) en un periodo no mayor a 5 días hábiles posteriores a la detección de la defunción. Posteriormente el Comité Estatal de Vigilancia Epidemiológica (CEVE) debe realizar un proceso de dictamen de la defunción para establecer la causa básica de la misma, en un periodo no mayor a 10 días posteriores al deceso, con el fin de emitir recomendaciones basadas en el análisis de la información que orienten las medidas de prevención y control de manera oportuna, así como el envío del acta correspondiente a la DGAE, donde del Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) que es el órgano colegiado que observa, facilita, fomenta y guía las acciones epidemiológicas en el país, debe avalar los dictámenes hechos por el CEVE teniendo como base la documentación (estudio clínico, expediente clínico y acta de defunción), y con base en lo establecido en el “Manual estandarizado para la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vector” en su sección: “Acciones ante defunciones por Probable Fiebre Hemorrágica por Dengue”. (7)

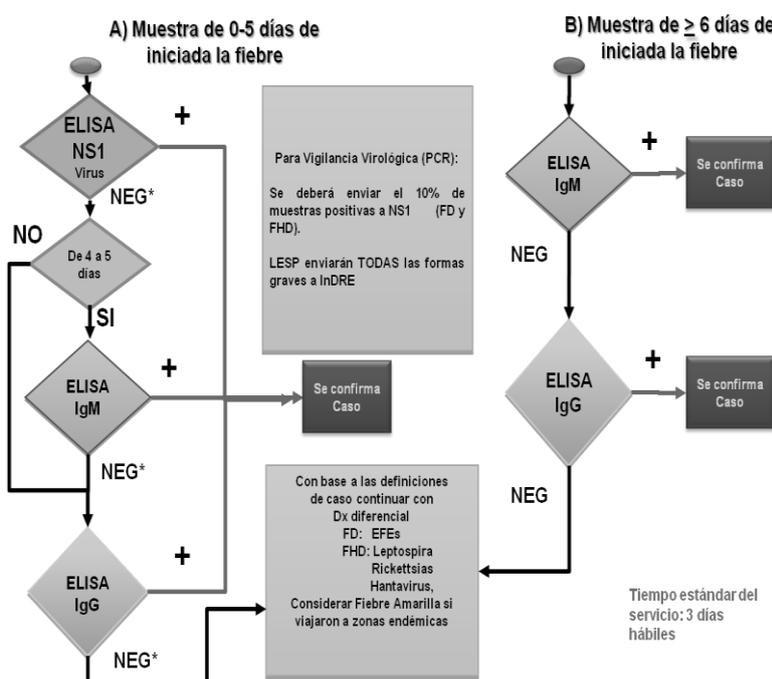
Diagnóstico

La infección por el virus del dengue produce una gran diversidad de síntomas, muchos de los cuales no son específicos. Por lo tanto no se puede confiar en un diagnóstico basado únicamente en los síntomas clínicos. La confirmación temprana del diagnóstico clínico por el laboratorio puede ser valiosa, ya que algunos pacientes evolucionan en poco tiempo, de la enfermedad leve a la grave y, algunas veces, a la muerte. (4)

México cuenta con una Red de diagnóstico de dengue que empezó en 1995 y está formado por los laboratorios Estatales de Salud Pública (LESP) y el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE). Para el diagnóstico de dengue es necesario contar con una muestra de suero del paciente, el cual es obtenido a través de una muestra de sangre completa extraída por venopunción (aprox. 5 mililitros) sin usar anticoagulante; de la cual se obtienen aproximadamente 2.5 mililitros de suero. (9)

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA-2002, para la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de Enfermedades Transmitidas por Vector, las técnicas alternativas para confirmar o descartar un caso probable en los primeros días de haber iniciado con la fiebre (0-5 días) es detectar y tipificar al virus mediante técnicas virológicas (aislamiento viral en cultivo de células e identificación por inmunofluorescencia indirecta) o moleculares (RT-PCR en tiempo real o punto final). A finales del año 2006 apareció una alternativa en formato de ELISA más fácil, rápida y oportuna para aplicar en los primeros días de evolución. 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 permitiendo ser detectada en una muestra de suero tomada en la fase aguda de la enfermedad. Esta técnica tiene una sensibilidad reportada entre el 80-100% (esta es 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%, Después del día 5, los virus y antígenos del dengue desaparecen de la sangre lo que coincide con la aparición de anticuerpos específicos. (9) 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%) son las pruebas consideradas como básicas en la realización del nuevo algoritmo. Fig. 2 (9)

Figura 2.- Algoritmo de diagnóstico por laboratorio para dengue



Fuente: Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de dengue InDRE-RNLSP 2012

El algoritmo diagnóstico inicia con:

A) Muestras recibidas en el laboratorio entre 0-5 días de haber iniciado la fiebre (9)

Determinación del antígeno viral (NS1) por ELISA. Si el resultado obtenido es:

Positivo: Confirma el caso. El laboratorio reportará este resultado. En este momento se da por terminado el algoritmo

Negativo: El laboratorio no reportará el resultado y se realizará la siguiente prueba indicada en el algoritmo: ELISA para IgG (cuando la muestra tenga 0-3 días de iniciada la fiebre) o ELISA para IgM (cuando la muestra tenga de 4-5 días de iniciada la fiebre).

Determinación de IgM por ELISA, únicamente para las muestras que tengan entre 4-5 días de haber iniciado la fiebre. Si el resultado obtenido es:

Positivo: Confirma caso. El laboratorio reportará este resultado. En este momento se da por terminado el algoritmo.

Negativo: El laboratorio NO reportará el resultado y realizará la determinación de IgG.

Determinación de IgG por ELISA, únicamente para muestras que estén entre 4-5 días de haber iniciado la fiebre. Si el resultado obtenido es:

Positivo: Confirma el caso. El laboratorio reportará este resultado. En este momento se da por terminado el algoritmo.

Negativo: El laboratorio reportará únicamente este resultado, dando por hecho que todas las pruebas antes mencionadas fueron realizadas y tuvieron un resultado negativo. En este momento se da por terminado el algoritmo.

Una muestra negativa a las tres pruebas previas se considera negativa a Dengue y se deberá realizar diagnóstico diferencial para otras Arbovirosis, ya sea para identificación de flavivirus no Dengue o alfavirus como: Virus del Oeste del Nilo, Encefalitis de San Luis, fiebre amarilla, Encefalitis Equina del Oeste, Encefalitis Equina del Este, Encefalitis Venezolana y virus Chikungunya; además de EFE's, Leptospira, Rickettsias o Hantavirus (en caso de signos hemorrágicos).

El diagnóstico diferencial se determina de acuerdo a la historia natural de la enfermedad y patologías de la región.

B) Muestras tomadas con ≥ 6 días de iniciada la fiebre

Se inicia el proceso con: Determinación de IgM por ELISA, y se continua el algoritmo diagnóstico como se describió previamente.

De acuerdo a la normatividad vigente en el país todos los estados con casos confirmados de dengue, deben realizar detección y serotipificación del virus dengue en el 10% de las muestras positivas a NS1 para FD y el 100% de las muestras de fiebre hemorrágica por dengue positivas a NS1. La importancia de identificar los serotipos circulantes radica en tener la información para poder predecir brotes por serotipos relacionados con cuadros clínicos graves, identificar localidades de riesgo, comprender la dinámica de transmisión, que permitan fortalecer la vigilancia virológica en el país. (9)

La toma de la muestra debe realizarse en el momento del primer contacto del paciente con los servicios de salud bajo los siguientes criterios: En ausencia de brotes o en periodos de baja transmisión, deberá tomarse muestra al 100% de los casos probables de FD y FHD, a efecto de identificar oportunamente la ocurrencia de casos. Una vez demostrada la existencia de brotes, deberá tomarse muestra al 30% de los casos probables de FD y continuar con el 100% de los FHD. (9)

Diagnóstico diferencial

La fiebre por dengue puede confundirse fácilmente con enfermedades no relacionadas con el dengue, especialmente en situaciones no epidémicas, según el origen del caso se debe descartar otras causas (4). En México al comienzo de la fase febril, el diagnóstico diferencial comprende varias infecciones víricas, bacterianas y protozoarias, incluyendo: paludismo, fiebre tifoidea, shigelosis, faringoamigdalitis, Influenza. También deben descartarse Virus del Oeste del Nilo, Encefalitis de San Luis, fiebre amarilla, Encefalitis Equina del Oeste, Encefalitis Equina del Este, Encefalitis Venezolana y virus Chikungunya; además de enfermedades febriles exantemáticas (EFE´s), Leptospira, Rickettsias o Hantavirus (en caso de signos hemorrágicos).

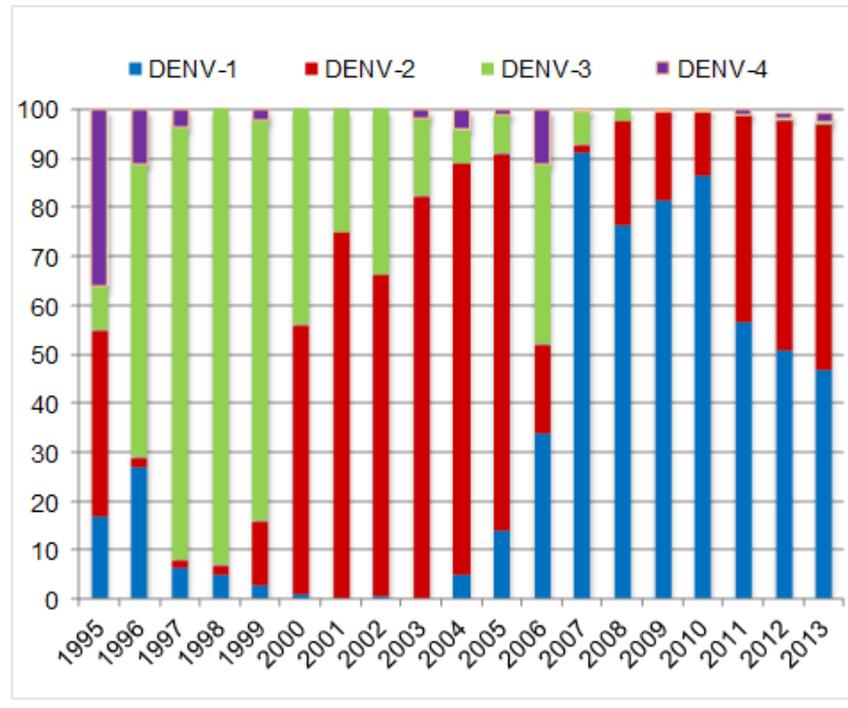
Un estudio realizado en el estado de Veracruz en 2006 encontró una seroprevalencia contra leptospira de 4% principalmente en el grupo de edad de 25 a 44 años, la seroprevalencia fue más alta en aquellos individuos que convivían con perros, puercos, vacas y ratas con una seroprevalencia de 25%, 85% de los individuos que tuvieron un resultado positivo contra leptospira lo tuvieron también contra dengue, lo cual sugiere la co-existencia de ambos agentes. (10)

Epidemiología de Dengue en México

Entre los años 1950 y 1960 se implementaron estrategias de control que dieron como resultado la casi erradicación de *Ae. aegypti* en las Américas y el país estuvo libre de dengue desde principios de 1960 hasta 1978. La re-emergencia y diseminación de la enfermedad pasó prácticamente inadvertida hasta la gran epidemia que golpeo la costa este de México, durante 1979 y 1980, causada por el serotipo DENV-1. A mediados de la década de 1990 un resurgimiento de casos coincidió con la aparición del serotipo DENV-3. (8) Desde entonces el dengue se ha presentado en brotes cíclicos que a su vez están asociados con los serotipos de dengue virus circulantes. El patrón epidemiológico de transmisión de dengue muestra que, independientemente que pueden estar presentes hasta los cuatro serotipos, existe predominancia de alguno de ellos al concentrar anualmente en promedio hasta el 85% de los aislamientos realizados. (7)

Durante el periodo de estudio se presentó la co-circulación de los dengue virus 1,2 y 4, en el año 2010 el DENV-1 era el serotipo de dengue que circulaba predominantemente en México, (87% de la muestras tomadas a las que se les realizó identificación de serotipo), de acuerdo a lo reportado por el sistema de vigilancia epidemiológico nacional, la circulación del DENV-2 aumento de manera gradual, para 2012 circulaban casi en igual proporción DENV-1 y DEV-2. (51% y 47% respectivamente) (Fig. 3)

Fig. 3.- Serotipos de dengue identificados por el sistema de vigilancia epidemiológica en México por año.

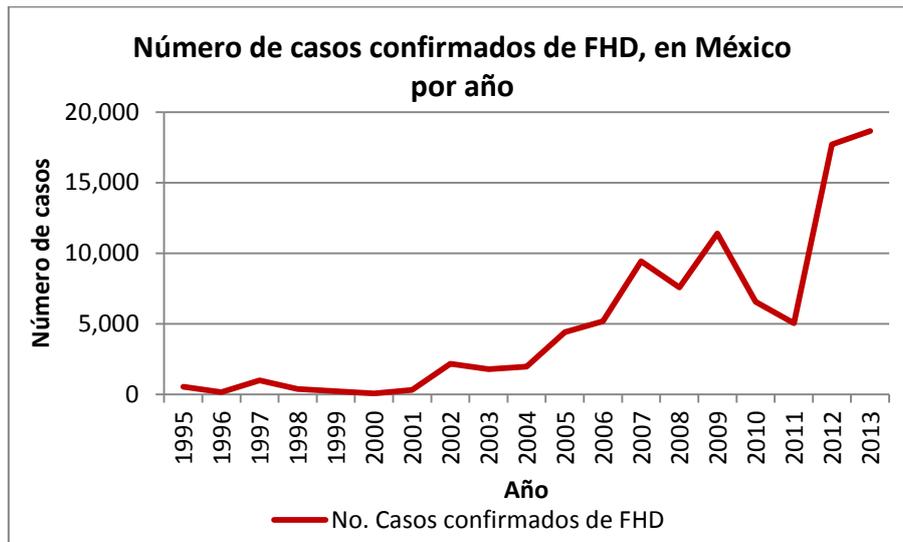


Fuente: SINAVE/DGAE/SSA/Boletín epidemiológico de dengue

Fiebre Hemorrágica por Dengue en México

Desde el año 2001 el número de casos confirmados de Fiebre Hemorrágica por Dengue ha mostrado una tendencia ascendente. Del año 2010 al 2012 la cifra de casos confirmados se triplicó pasando de 6,550 casos en el año 2010 a 18,720 en el 2012 (Gráfica 1). La razón de casos confirmados de fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue ha pasado de 4:1 durante el año 2010 a 2:1 en el 2012.

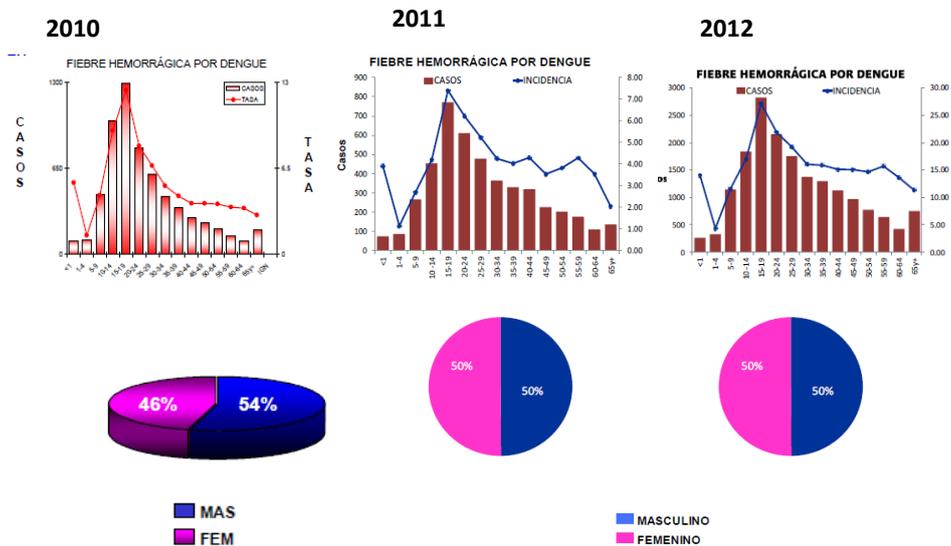
Gráfica 1.- Casos confirmados de Fiebre Hemorrágica por dengue en México por año.



Fuente: SINAVE/DGAE/SSA/Sistema de Vigilancia epidemiológica de Dengue

En el periodo de estudio el grupo de edad mayormente afectado FHD es el de 15 a 19 años, en la distribución por sexo se presentó en igualdad de proporción. (Fig.4)

Fig. 4.- Casos confirmados de Fiebre Hemorrágica por dengue en México por año.

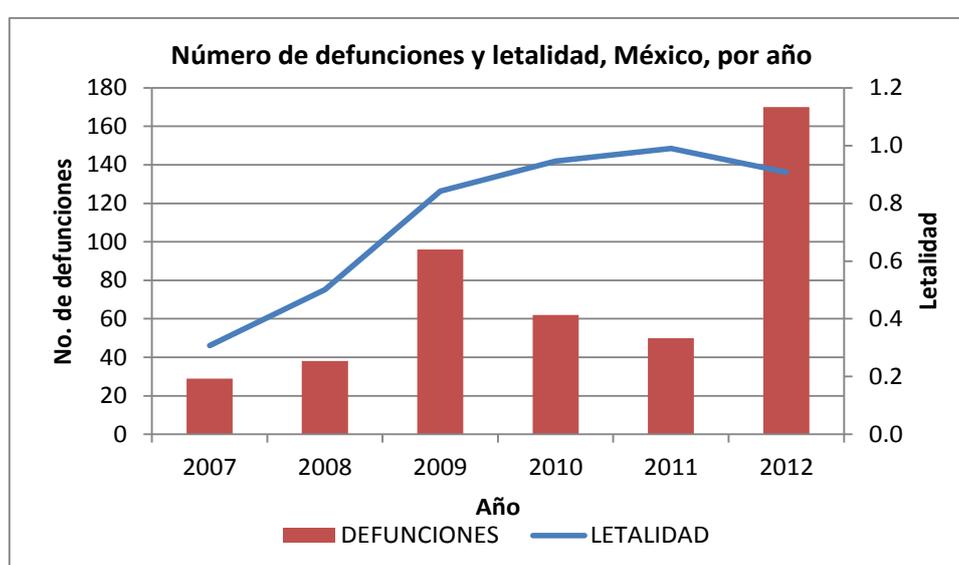


Fuente: SINAVE/DGAE/SSA/Panorama epidemiológico de dengue/históricos

Defunciones

Durante el periodo 2010 a 2012 se presentaron un promedio de 80 defunciones por año, con una letalidad promedio de 0.9 por cada 100 casos graves, manteniendo la letalidad por debajo de 1.0 por cada 100 casos graves como establece la Estrategia Mesoamericana para prevención y control integrado del dengue, como un indicador de la adecuada atención al paciente. El número de casos graves y la tasa de letalidad muestran una tendencia ascendente desde el año 2007 como se puede observar en la Gráfica 2

Gráfica 2.- Número de defunciones y tasa de letalidad por dengue en México por año de ocurrencia.



Fuente: SINAVE/DGAE/SSA/Sistema de Vigilancia epidemiológica de Dengue
*Tasa de letalidad por cada 100 casos graves

Factores de riesgo asociados a mortalidad

No obstante el largo número de infecciones secundarias en áreas endémicas, solo un porcentaje progresa a enfermedad grave, por lo que es probablemente una conjunción de diversos factores ambientales, características del huésped, del virus y de los servicios de salud, entre otros, lo que contribuye a la mortalidad por dengue.

Características del virus

La capacidad del virus dengue de infectar muchos tejidos, como el hígado, bazo, nódulos linfáticos, médula ósea, linfocitos, monocitos células epiteliales, endoteliales y fibroblastos, ha sido extensamente documentada, estudios in vitro sugieren que esta capacidad está estrechamente relacionada con el genotipo viral, es decir, que la cepa viral determina no solo el nivel de gravedad sino el tipo de célula infectada en el huésped. (11)

En algunos estudios se ha observado que la mortalidad por dengue es 2.5 veces mayor cuando hay circulación del serotipo 2. Estudios In vitro sugieren que alteraciones en tres regiones genómicas proveen a este serotipo una mayor capacidad de replicación en comparación con los otros serotipos, por lo que se asocia con una alta incidencia de casos severos y mortalidad. (11, 12,13)

Las infecciones secundarias por un serotipo heterólogo, han sido identificadas como un factor de riesgo importante para el desarrollo de formas graves de dengue y han mostrado una correlación entre la presencia de anticuerpos anti-DEN y la ocurrencia de dengue grave. (11)

Características del huésped

El humano es el único huésped conocido, la susceptibilidad es universal. La respuesta inmune al virus dengue es determinante en el desarrollo de la enfermedad severa, estudios epidemiológicos han mostrado que muchos de estos casos ocurren durante infecciones secundarias con diferentes serotipos, o en niños nacidos de madres con anticuerpos IgG anti-dengue en niveles subneutralizantes. Hay dos posibles teorías para explicar el mecanismo de inmunopatogénesis de la enfermedad severa; el primero es que los anticuerpos producidos durante una infección primaria no neutralizan el virus causante de la segunda infección heteróloga, pero además promueven la replicación viral mediante un mecanismo dependiente de anticuerpos, donde el complejo anticuerpo no neutralizante-virus incrementa el ingreso del virus a la célula a través de un receptor Fc. (14)

Otra teoría propone que las células T de memoria reactivadas por infecciones secundarias heterólogas producen mayores niveles de citocinas contribuyendo a la fuga plasmática e incremento de la severidad de la enfermedad. (14) La extravasación en los pacientes con dengue 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 inmunopatogénicos del huésped en la enfermedad.

Aun cuando se desconocen en su conjunto los mecanismos que producen el aumento de la permeabilidad vascular, se acepta el papel determinante que juega la respuesta inflamatoria, en particular, algunas citocinas cuyos niveles séricos pueden detectarse desde etapas tempranas de la enfermedad. (14) El factor de necrosis tumoral alfa (FNTa) tiene diversos efectos sobre las células endoteliales, (incluyendo el incremento de la inflamación), es un producto de los monocitos, macrófagos y células T, que incrementa la permeabilidad capilar. El factor de necrosis tumoral gamma (FNTg) es el más potente inductor de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), una enzima que ha estado implicada en la defensa antimicrobiana y en la regulación auto-inmunitaria. *In vivo*, se han encontrado niveles elevados de IDO en células endoteliales infectadas por el virus de dengue. (13)

Otros factores que incluyen características genéticas, factores nutricionales del huésped, pueden jugar un papel relevante en el desarrollo del dengue grave. (14) La edad también juega un papel importante en el pronóstico de la enfermedad, en Cuba durante la epidemia de dengue hemorrágico, las tasas de hospitalización fueron más altas entre los niños pequeños y los ancianos. (14), en Taiwán encontraron que la posibilidad de mortalidad por dengue es más alta entre los ancianos (15) en otro estudio se encontró que las mujeres y los niños entre 1-5 años hospitalizados por dengue tenían mayor riesgo de tener peores resultados. (16) En Singapur se observó que la presencia de cualquier enfermedad crónica concomitante se asocia con peores resultados. (15). No se encontraron estudios en Latino América que describan las características del huésped en función del riesgo de muerte por dengue.

Los factores clínicos que se asocian más significativamente con mortalidad fueron: hepatitis severa (TGP >300), historia de sangrado, alteración de estado de conciencia al momento del ingreso y shock (15), hematemesis y melena, taquicardia al momento del ingreso, trombocitopenia profunda y leucocitosis. (17)

Varios estudios realizados alrededor del mundo para evaluar el impacto de la infección por dengue durante el embarazo, han reportado altas tasas de parto por cesárea, pre-eclampsia, productos con bajo peso al nacer, así como un importante riesgo de transmisión vertical ya sea de infección primaria o por la transferencia pasiva de anticuerpos maternos anti-dengue, lo que expone a los recién nacidos a un mayor riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad. (18, 19, 20, 21)

Características del ambiente

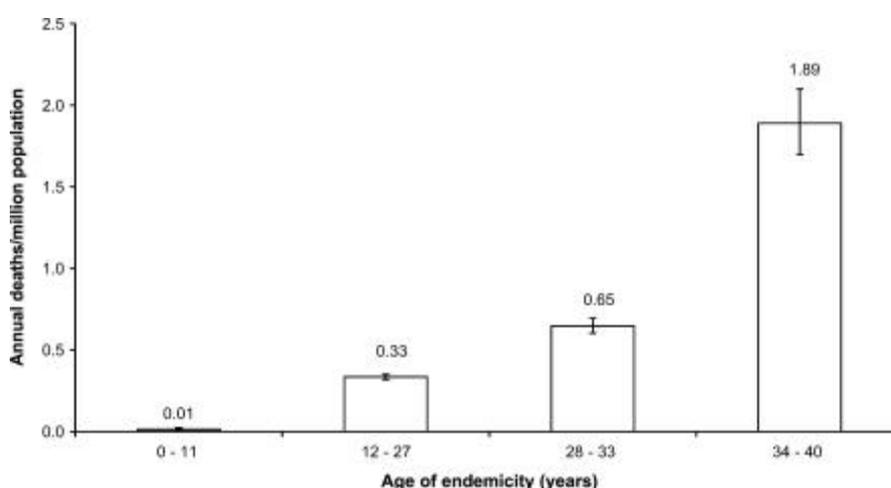
Dentro de los macro-determinantes encontramos que el dengue es principalmente una enfermedad urbana y, en las Américas, los viajes internacionales, la migración a gran escala y los cambios del campo a un entorno urbano se han traducido en una urbanización sin precedentes y en la formación de mega-ciudades. (22)

El impacto de la urbanización es particularmente importante en los países menos desarrollados dado que el hacinamiento, la falta de saneamiento y la pobreza extrema son condiciones óptimas para el establecimiento de criaderos de vectores, esto aunado a una infraestructura local mínima y menor capacidad de hacer frente a un aumento de las epidemias. (22)

La edad de endemidad, entendida como el intervalo entre el año en que se produjo la aparición o la más reciente reaparición del dengue en la zona (transmisión autóctona del virus) y el año corriente, es una de las variables del macro-ambiente que mejor explica la variación en las tasas de mortalidad por dengue, la cual puede llegar a triplicarse por cada 10 años de endemidad. FIG. 5 (23) Esta asociación puede explicarse por varios mecanismos. En primer lugar el hecho de que la enfermedad se ha propagado debido a medidas de prevención y

control pobres e insuficientes, dando lugar a una mayor incidencia y por lo tanto mayor número de casos fatales. Un aumento en la edad de endemidad aumenta la probabilidad de que los individuos expuestos a una primera infección desarrollen una infección secundaria heteróloga, siendo este último el factor de riesgo líder reconocido para el desarrollo de formas graves de la enfermedad. Además se ha observado que un mayor tiempo transcurrido desde la primera infección aumenta la posibilidad de que una infección secundaria sea más grave. Por otro lado, fenómenos tales como las interacciones virus-vector-huésped podrían eventualmente conducir a cambios en la inmunidad de la población, y en la selección de genotipos virales con mayor capacidad de transmisibilidad y virulencia. (23)

Fig. 5. - Mortalidad por dengue por edad de endemidad



Fuente: Diaz Quijano F.A., Alves E. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: An ecological study.

Características de los servicios de salud

Para una enfermedad tan compleja en sus manifestaciones, la clave es el reconocimiento temprano y la comprensión de los problemas clínicos que se presentan en las diferentes fases de la enfermedad, ya que los casos de dengue grave y no grave son indistinguibles durante la fase febril temprana. 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, lo cual lleva a un abordaje racional del manejo de los casos. (4)

Las actividades (decisiones de triage y manejo) en los niveles de atención primaria y secundaria (donde los pacientes son evaluados por primera vez) son críticos en el resultado clínico del dengue. Una respuesta directa y bien manejada no solo reduce el número de hospitalizaciones innecesarias, sino que salva la vida de los pacientes con dengue. (4)

Los pacientes que pueden requerir hospitalización en un centro de atención secundaria para observación estricta, especialmente a medida que se acercan a la fase crítica incluye a los pacientes con signos de alerta, aquellos con condiciones coexistentes que pueden complicar el dengue o su manejo (como embarazo, infancia, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, falla renal, enfermedades hemolíticas crónicas) y aquellos con ciertas condiciones sociales que implican un mayor riesgo (como vivir solos, o lejos de un establecimiento médico sin medios confiables de transporte). (4)

Los prestadores de atención médica deben controlar estrictamente a los pacientes para comprobar el patrón de temperatura, el volumen de ingestión y pérdidas de líquidos, la producción de orina (volumen y frecuencia), la presencia de signos de alerta, el valor del hematocrito, y de los conteos de leucocitos y plaquetas. Se pueden practicar otras pruebas de laboratorio (como pruebas de la función hepática y renal) dependiendo del panorama clínico. (4)

Todo esto puede resumirse en que un acceso oportuno a servicios médicos de calidad puede salvar la vida de los pacientes con dengue. La accesibilidad implica una relación funcional entre la población y los recursos (incluyendo las instalaciones y los prestadores de servicios), la cual refleja la existencia diferencial ya sea de obstáculos, impedimentos y dificultades, o bien de factores facilitadores para los beneficiarios potenciales de la atención. (24)

Por otro lado la calidad de los servicios se refiere únicamente a la mejoría que puede atribuirse a los servicios y no a los otros determinantes. Esa mejoría tiene, como límite superior, lo que el conocimiento científico y su traducción en tecnología hacen alcanzable en un momento histórico dado. Cuando la tecnología disponible es incapaz de satisfacer una necesidad de salud, no es un problema de limitaciones en la calidad, sino en el conocimiento. Pero cuando los resultados alcanzados son inferiores a lo que la tecnología hace posible, entonces sí se trata de un defecto de calidad. Por ejemplo, si una persona muere de un padecimiento que es prevenible o curable con la tecnología disponible, podemos afirmar que la calidad fue deficiente. (24)

No hay vacuna que proteja contra el dengue, pero en fecha reciente se han logrado algunos adelantos ya que actualmente la vacuna tetravalente se encuentra en etapa de ensayo clínico fase III en Latinoamérica (OMS),

El único tratamiento disponible actualmente es la estrecha vigilancia del paciente, control de la fiebre con paracetamol y baños de agua tibia, información sobre signos y síntomas de alerta, y abundantes líquidos para prevenir la deshidratación, así como evitar los antiinflamatorios no esteroideos. (25) Se ha observado que se puede presentar sangrado masivo sin choque prolongado en los casos en los que se ha ingerido ácido acetil salicílico, ibuprofeno o corticoesteroides. (4)

En general estas medidas son eficaces, se ha observado que la falta de vigilancia y un tratamiento de soporte inadecuado pueden contribuir a la mortalidad por dengue. [\(17\)](#)

Acciones de prevención y control

La prevención y control del dengue están determinados por la interacción de varios factores relacionados con el sistema de vigilancia y las capacidades del laboratorio en cada país. La detección oportuna de casos debe funcionar como el detonador de las acciones de control en paralelo al trabajo entomológico preventivo en las áreas de riesgo. Los informes puntuales y confiables de casos probables y confirmados de dengue y las defunciones constituyen el elemento medular de cualquier programa de prevención y control de dengue. La diseminación oportuna de esta información debe guiar las decisiones para intensificar las acciones de control rutinario o para implementar una respuesta de emergencia. [\(26\)](#)

Prevención primaria

La prevención primaria está encaminada a la protección contra agentes patógenos o por el establecimiento de barreras contra los agentes del ambiente. En dengue la prevención primaria o reducción de la transmisión del virus depende enteramente del control de los mosquitos vectores o de la interrupción del contacto humano-vector. [\(4\)](#)

Las actividades para controlar la transmisión están dirigidas a disminuir las poblaciones de *Ae. Aegypti* en sus etapas inmaduras y adultas. Guiadas por el manejo integrado de vectores que es el método estratégico para el control de vectores promovido por la OMS el cual es definido como “un proceso racional de toma de decisiones para el uso óptimo de los recursos para el control de vectores”. [\(26\)](#)

En la actualidad la estructura fundamental de la prevención y control del dengue gravita sobre el sector salud, con un papel protagónico, la ejecución de estas políticas requiere de la cooperación entre niveles de gobierno en el cumplimiento de la legislación que sustentan los programas de control y prevención. Estos principios están dirigidos a fortalecer la gobernanza mediante la atención coordinada a las necesidades de agua y saneamiento, promoviendo la configuración y coordinación de la acción gubernamental, que debe ajustarse a la rectoría y equilibrar el ejercicio del poder e interés común. La experiencia indica que la participación activa de la población en el saneamiento de viviendas resulta fundamental. [\(27\)](#)

Prevención secundaria

La prevención secundaria puede realizarse mediante un diagnóstico temprano y un rápido y adecuado tratamiento. Para una enfermedad tan compleja en sus manifestaciones como es el dengue, 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. Las actividades (decisiones de triage y de manejo) en los niveles de atención primaria y secundaria, son críticas no solo para reducir el número de hospitalizaciones innecesarias, sino para salvar vidas. (4)

La capacitación del personal médico y de enfermería resulta fundamental para ofrecer una atención de calidad a los pacientes con dengue. El tratamiento individual de cada enfermo debe formar parte de un conjunto de medidas organizativas y de capacitación que se deben aplicar en los hospitales, centros de atención primaria y la comunidad. (1)

Prevención terciaria

El objetivo positivo de la prevención terciaria es devolver al enfermo a su lugar en la sociedad y hacer uso máximo de sus capacidades. La evolución clínica del dengue es impredecible, no hay manera de saber que paciente progresara a enfermedad grave, por lo que el seguimiento estrecho de todos los pacientes sospechosos de dengue permite identificar precozmente aquellos con mayor riesgo de mortalidad. Esto permite adelantar el inicio de la reposición de líquidos antes de que sean evidentes el choque y las demás complicaciones. No tener mortalidad por dengue o reducirla al máximo depende principalmente de la calidad de la atención médica y el acceso oportuno. (1)

Control de la transmisión

El control de la transmisión de dengue en México descansa primordialmente en el Sistema de salud, y se basa en las acciones anti-vectoriales, con una débil rectoría en el desarrollo de tareas intersectoriales y una ausencia relativa de la participación de la población en las actividades de eliminación de criaderos del mosquito y la auto-protección. Las estrategias tradicionales de control de vectores tienen varias limitaciones en términos de costos económicos y de recursos, la cobertura, la prestación y la sostenibilidad. La suma de estas debilidades se observa en el poco impacto en la reducción de la incidencia de la enfermedad en los últimos años. (27)

Planteamiento del problema

La aparición reemergente del dengue en epidemias explosivas repentinas suele causar alarma pública y afectar seriamente los sistemas de salud. Su control se ve desafiado por la falta de terapias eficaces, vacunas, y servicios de diagnóstico y tratamiento. A pesar de años de estudio, sus mecanismos patogénicos son poco conocidos. (14)

Cada año una proporción importante de personas progresa a enfermedad grave. La mortalidad por dengue puede estar relacionada con diversas características del virus y el huésped, como la patogenia de la cepa circulante y las particularidades inmunitarias de la población, pero sobre todo con el nivel de preparación del sistema de salud para hacer frente a esta contingencia. (1) La detección oportuna y el acceso a la asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%. (2)

Los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con infección por dengue se han identificado en algunos estudios realizados en América, África, Australia, las islas del pacífico, el sur de Asia. Los factores clínicos que se asocian más significativamente con mortalidad son: hematemesis y melena, la presencia de taquicardia al momento del ingreso, trombocitopenia profunda y leucocitosis.

A través del estudio de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que desarrollan formas fatales de la enfermedad, se puede obtener mayor información sobre los patrones de letalidad en nuestra población, e identificar áreas de oportunidad en cuanto a determinantes, acceso y calidad de los servicios de salud, en nuestro país.

Justificación

El dengue se ha convertido en una prioridad en salud pública en México. La prevención y control de dengue forma parte de los indicadores de caminado a la Excelencia, cuyo objetivo consiste en identificar las áreas de oportunidad para mejorar el desempeño de los diferentes Programas de Acción, y así contribuir al logro de mejores condiciones de salud para la población. (28)

En la última década el número de casos confirmados de Fiebre Hemorrágica por Dengue ha mostrado una tendencia ascendente y con ellas el número de muertes, con tasas de letalidad promedio de 0.9 por cada 100 casos graves. Si bien es cierto que las tasas de letalidad por dengue se han mantenido por debajo de 1% como lo que establece la Estrategia para la

prevención y control integrado del dengue, también es cierto que el dengue es una enfermedad prevenible y curable. (26)

Con el presente estudio se pretende conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que han muerto a causa de la infección por dengue, así como identificar los principales grupos en riesgo de muerte, esperando que esta información contribuya a ampliar el panorama epidemiológico de la enfermedad en nuestro país y a encontrar áreas de oportunidad para el manejo efectivo de los casos y reducir aún más la letalidad por dengue.

Objetivo General

Describir el perfil epidemiológico y clínico de las defunciones por Fiebre Hemorrágica por Dengue ocurridas en México del 2010 al 2012.

Objetivos específicos

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de las defunciones por dengue
- Describir características del proceso de atención de las defunciones por dengue
- Identificar los principales grupos de riesgo para mortalidad por dengue
- Proponer medidas para disminuir la mortalidad por dengue

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal de los datos provenientes de los expedientes clínicos de las defunciones confirmadas por Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD) ocurridas en México durante el periodo comprendido entre el 1º de enero del año 2010 hasta el 31 de diciembre del 2012 y los casos hospitalizados y dados de alta por mejoría, en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, con diagnóstico confirmado por laboratorio de Fiebre Hemorrágica por Dengue en México durante el periodo del primero de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2012, obtenidos de las bases de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de dengue.

De acuerdo con los objetivos propuestos la información contenida en los expedientes clínicos se definió de acuerdo a 4 categorías siguiendo la captura del registro electrónico que existe en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) para el registro de casos de dengue: a) Datos de identificación, b) Datos clínicos al momento del ingreso a los servicios de salud, c) datos de la hospitalización y del proceso de atención y d) Diagnóstico de laboratorio. Se seleccionó de la base de datos los casos de FHD hospitalizados y egresados por mejoría,

notificados al sistema de vigilancia especial de dengue, en el periodo de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Se diseñó una máscara de captura que permitió generar una base de datos en el paquete estadístico STATA 12.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Casos hospitalizados por Fiebre Hemorrágica por dengue y dados de alta por mejoría, según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, que cuenten con diagnóstico de laboratorio confirmatorio y por lo menos 90% de las variables del estudio epidemiológico de dengue.
- Defunciones por Fiebre Hemorrágica por dengue en México durante 2010-2012, que cuenten diagnóstico de laboratorio confirmatorio y expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

- Defunciones confirmadas de Fiebre Hemorrágica por dengue en México durante 2010-2012, que no tengan un diagnóstico de laboratorio confirmatorio y/o el expediente clínico completo.

Criterios de eliminación

- Casos hospitalizados por Fiebre Hemorrágica por dengue y dados de alta por mejoría, según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, que no tengan diagnóstico confirmado por laboratorio y/o con menos del 90% de las variables del estudio epidemiológico de dengue

Análisis de los resultados

Se realizó la estandarización y validación de las bases de datos, para identificar posibles inconsistencias y valores aberrantes. Se realizó un análisis descriptivo de los datos, para conocer su distribución, valores extremos y datos faltantes, posteriormente se realizó un análisis bivariado para encontrar factores asociados con la condición de interés (fallecer vs recuperarse), en esta fase del análisis se realizaron pruebas χ^2 de independencia y OR crudos. Posteriormente se estimó un modelo de regresión logística múltiple, considerando inicialmente las variables con $p < 0.25$ en el análisis bivariado y las variables fundamentales relacionadas con la variable de interés. La selección del modelo final considera los factores que

teóricamente están asociados a la condición y las variables que estadísticamente aportan más información al modelo de regresión.

Consideraciones éticas

El protocolo se sometió a la aprobación de los Comités de Ética e Investigación tanto del Instituto Nacional de Salud Pública como de la Dirección General de Epidemiología, con el objetivo de obtener los permisos correspondientes para el uso y análisis de las bases de datos y la información procedente de los expedientes clínicos, con fines académicos. Las bases de datos se trabajaron mediante un código de identificación con el fin de mantener la confidencialidad de los involucrados.

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron notificadas 568 defunciones probables, después de un análisis clínico y epidemiológico en 286 defunciones el CONAVE dictaminó que la causa básica de la muerte no fue Fiebre Hemorrágica por Dengue, principalmente porque tenían un resultado de laboratorio negativo a dengue o porque el tiempo de evolución no correspondía a dengue. El resto 282 (49.6%) fueron ratificadas, es decir el dictamen concluyó que la causa básica de la muerte era la FHD.

Durante el periodo de estudio se notificaron al Sistema de Vigilancia especial de dengue 18,756 casos confirmados de FHD hospitalizados y dados de alta por mejoría.

Distribución temporal de los casos

En promedio se presentaron 80 defunciones por año, con una letalidad promedio por año de 0.9 por cada 100 casos graves, los casos hospitalizados y recuperados presentaron una tendencia ascendente, durante el año 2012 el número de casos se triplicó. Durante todo el periodo la letalidad hospitalaria se mantuvo por arriba del 1 por cada 100 casos graves. (Tabla 1)

Tabla 1. Defunciones y casos confirmados de FHD hospitalizados y datos de alta por mejoría notificados al Sistema de Vigilancia Epidemiológica, por año. México, 2010-2012

Año	2010	2011	2012
Defunciones	62	50	170
Casos hospitalizados y datos de alta por mejoría*	3,943	3,596	11,217
Letalidad hospitalaria**	1.6	1.4	1.5

Fuente: Elaboración propia con datos del SINAVE/DGAE/SSA/Sistema de Vigilancia epidemiológica de Dengue

* Datos obtenidos del Sistema de Vigilancia epidemiológica de dengue

** Letalidad por 100 casos hospitalizados confirmados de FHD

Distribución geográfica de los casos

La distribución de las defunciones durante todo el periodo con base en la entidad federativa donde se contrajo la infección, se presenta en la Figura 1. Durante el periodo en estudio 21 de los 29 estados de la República Mexicana con transmisión activa de dengue notificaron defunciones por FHD. La distribución por región geográfica se presentó de la siguiente manera: 59% se localizó en la región sureste, 35% en la sur, 4% en la región norte y 2% en la centro.

Figura 1. Número de muertes atribuidas a Fiebre Hemorrágica por Dengue, por Entidad Federativa. México, 2010-2012



Fuente: Elaboración propia con datos del SINAVE/DGAE/SSA/Sistema de Vigilancia epidemiológica de Dengue

Región Norte: Durango, Nuevo León, Baja California Sur, Baja California Norte, Chihuahua, Tamaulipas, Coahuila, Sinaloa, Sonora y Zacatecas

Región Centro: Guanajuato, Jalisco, México, Tlaxcala, Colima, Nayarit, Aguascalientes, Michoacán, San Luis Potosí, y Querétaro

Región Sureste: Yucatán, Quintana Roo, Campeche, Puebla, Tabasco, Veracruz e Hidalgo

Región Sur: Guerrero, Chiapas, Morelos y Oaxaca

Trece estados de la República tuvieron una letalidad por arriba de 1%, los estados de Sinaloa, Sonora e Hidalgo presentaron las tasas de letalidad más altas con 9.5, 7.4 y 7.4 por cien casos graves respectivamente con una mortalidad de 0.01, 0.07, 0.6 y 0.07 por cien mil habitantes respectivamente. No se considera relevante la tasa de letalidad del Estado de México porque de acuerdo con el expediente clínico, el paciente contrajo la infección en el estado de San Luis Potosí y solo recibió atención médica en el Estado de México. En cuanto a la mortalidad el mayor impacto se presentó en Yucatán 2.4, Campeche 1.2, Quintana Roo 1.1, Guerrero y Tabasco con 1 por cien mil habitantes (Tabla 2). Se encontraron diferencias significativas entre la proporción de pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron en las regiones Norte y Sur. (Tabla 4)

Tabla 2. Letalidad y mortalidad por Fiebre Hemorrágica por Dengue, por Entidad Federativa. México, 2010-2012.

estado	Total defunciones periodo	Total Casos FHD en el periodo*	Población Media**	Letalidad en el periodo***	Mortalidad en el periodo****
Estado de México	1	1	15,845,558	100.00	0.01
Sinaloa	2	21	2,878,525	9.52	0.07
Sonora	17	229	2,767,364	7.42	0.61
Hidalgo	2	27	2,730,570	7.41	0.07
Nayarit	6	213	1,132,215	2.82	0.53
Campeche	10	559	852,373	1.79	1.17
Tabasco	23	1,337	2,283,140	1.72	1.01
Oaxaca	30	2,188	3,901,419	1.37	0.77
Baja California Sur	1	79	672,682	1.27	0.15
Tamaulipas	2	160	3,376,515	1.25	0.06
Michoacán	2	166	4,458,100	1.20	0.04
Nuevo León	2	180	4,797,263	1.11	0.04
Colima	2	182	672,263	1.10	0.30
Guerrero	36	4,036	3,473,454	0.89	1.04
Yucatán	49	5,741	2,009,160	0.85	2.44
Veracruz	55	6,572	7,791,801	0.84	0.71
Jalisco	1	127	7,543,233	0.79	0.01
Morelos	13	1,867	1,827,187	0.70	0.71
Quintana Roo	15	2,440	1,395,357	0.61	1.07
San Luis Potosí	1	163	2,647,570	0.61	0.04
Chiapas	12	2539	4,980,633	0.47	0.24
Total	282				

*Datos obtenidos de los Anuarios de Mortalidad de la Dirección General de Epidemiología

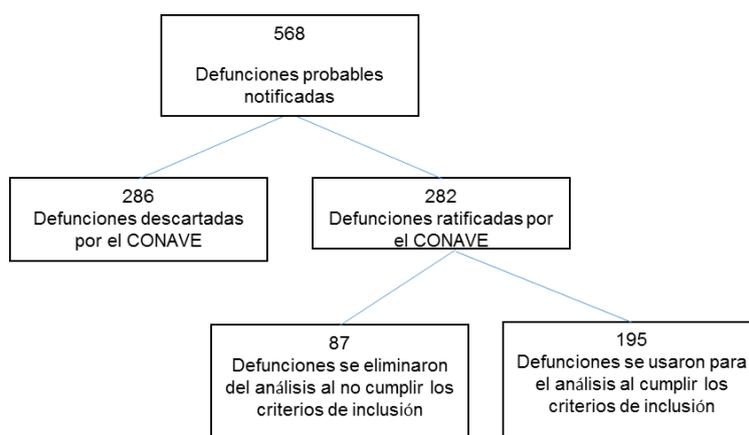
**Poblaciones obtenidas de CONAPO, a la mitad del periodo junio del 2011

***Letalidad por 100 casos graves

****Mortalidad por 100,000 habitantes

Después de realizar la estandarización y validación de las bases de datos y de acuerdo a los criterios de inclusión solo 195 defunciones se usaron para el análisis, (a 36 defunciones no se les había tomado muestra para diagnóstico de laboratorio y en 51 no se disponía del expediente o había solo un resumen del mismo que no permitía el análisis completo) (Fig.2), 1,479 casos hospitalizados y dados de alta por mejoría cumplían con los criterios de inclusión, (se eliminaron 17,277 casos por que no tenían por lo menos el 90% de las variables en la base de datos de vigilancia epidemiológica), el análisis de estos datos se presenta a continuación.

Figura 2. Descripción gráfica del total de defunciones notificadas y las incluidas en el análisis



Las características de las 87 defunciones eliminadas se observan en la Tabla 3. El 51.7% eran del sexo masculino, la media de edad fue de 41 años, el grupo de edad predominante fue el de 20 a 64 (65.5%) y la procedencia de la región sureste del país.

Tabla 3. Características demográficas de las defunciones eliminadas, México 2010-2102

Características		Casos eliminados (n=87)	Casos seleccionados (n=195)	Valor p ^a
		(n)%	(n)%	
Sexo	Hombres	(42) 48.28	(86) 44.1	0.515
	Mujeres	(45) 51.72	(109) 55.9	0.515
Edad	Mediana (rango)	38(0-83)	30.0(0-87)	
	Media (DE)	41(21.6)	34.0(22.6)	0.015
Grupos de edad	0-9	(10) 11.49	(27) 13.9	0.589
	10-19	(6) 6.90	(36) 18.5	0.011
	20-64	(57) 65.52	(106) 54.4	0.079
	>65	(14) 16.09	(26) 13.3	0.539
Región				
	Centro	(8) 9.1	(5) 2.6	0.014

	Norte	(4) 4.6	(21) 10.8	0.092
	Sur	(26) 29.8	(68) 34.9	0.411
	Sureste	(49) 56.3	(101) 51.8	0.481

a) Valor p correspondiente a una prueba χ^2 de independencia o una prueba t para diferencia de medias, según sea el caso

Los datos indican que existen diferencias entre los casos seleccionados y los excluidos en la edad y en la región de procedencia.

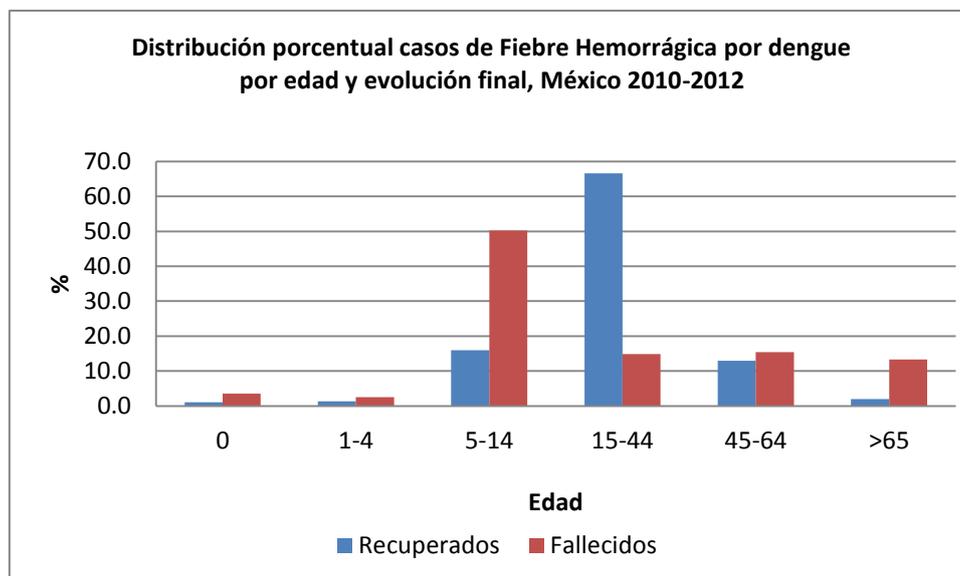
Características demográficas

La mediana de edad de los pacientes que fallecieron fue de 30 años (rango, 0 a 87). Los pacientes que no fallecieron tuvieron una edad mediana de 26 años (rango, 0 a 87).

La edad promedio de los pacientes que fallecieron fue de 34 (DE= 22.6), mientras los que no fallecieron tuvieron edad promedio de 27.9 años (DE=15.18), con una diferencia significativa entre las edades promedio ($p < 0.0001$). (Tabla 3)

En la gráfica 1 puede observarse la distribución porcentual de los casos de FHD por grupo de edad y evolución final. De los 195 casos estudiados que fallecieron, el 56.4% era menor de 15 años y el 13.3% tenía 65 años o más. La prueba χ^2 de independencia muestra relación entre la condición de los pacientes y los grupos de edad ($p < 0.0001$). (Tabla 3)

Gráfica 1. Distribución porcentual de las defunciones por Fiebre Hemorrágica por Dengue, por grupo de edad. México, 2010-2012.



Del grupo que se recuperó 54.7% eran mujeres, y 55.9% del grupo de fallecidos, no se encontraron diferencias significativas por sexo. (Tabla 4)

Tabla 4. Características socio-demográficas de la población estudiada, de acuerdo a su evolución final. México, 2010-2012.

Características		Condición del paciente		Valor p ^a
		Recuperados (n=1,479)	Fallecidos (n=195)	
		(n) %	(n) %	
Sexo	Hombres	(670) 45.3	(86) 44.1	0.090
	Mujeres	(809) 54.7	(109) 55.9	
Edad				
	Mediana (rango)	26.0 (0-87)	30.0(0-87)	
	Media (DE)	27.9(15.1)	34.0(22.6)	<0.001
Grupos de edad				
	0-9	(130) 8.79	(27) 13.9	
	10-19	(372) 25.2	(36) 18.5	
	20-64	(947) 64.0	(106) 54.4	
	>65	(30) 2.0	(26) 13.3	<0.001
Región				
	Centro	(42) 2.8	(5) 2.6	
	Norte	(45) 3.0	(21) 10.8	
	Sur	(375) 25.4	(68) 34.9	
	Sureste	(1,017) 68.8	(101) 51.8	<0.001

- b) Valor p correspondiente a una prueba χ^2 de independencia o una prueba t para diferencia de medias, según sea el caso
- c) Las condiciones enumeradas no son mutuamente excluyentes
- d) Datos calculados utilizando como denominador el número de mujeres en edad fértil, definido por la OMS como mujeres entre los 15 y los 44 años
- e) Definida por el médico tratante

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de dengue se hizo mediante la identificación de NS1 en 305 (18.2%), 246 de los recuperados (16.6%) y 59 (30.3%) de los fallecidos. Mediante la determinación de IgM en 1,131 (67.5%), 1053 (71.2%) de los recuperados y en 78 (40%) de los fallecidos. Mediante la determinación de IgG en 238 (14.2%), 180 (12.2%) de los recuperados y en 58 (29.8%) de los fallecidos. De las muestras positivas a NS1, se pudo identificar del serotipo viral en 149 (48.9%), en 125 (83.9%) de los recuperados y en 24 (16.1%). Los serotipos predominantemente identificados fueron el DEN-1 y el DEN-2, sin embargo la proporción de identificación de DEN-2 fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron ($p=0.02$), la proporción de DEN-1 fue significativamente mayor en los pacientes que se recuperaron ($p=0.03$) Tabla 5. En los casos restantes en 32 (10.5%) no se logró la identificación del serotipo, y 126 (41.3%) no contaban con el resultado.

Tabla 5. Serotipo identificado en muestras positivas a NS1 en casos confirmados de FHD, según la evolución final del paciente. En México, 2010-2012.

Serotipo identificado	Condición del paciente		Valor p ^a
	Recuperados n=125	Fallecidos n=24	
	(n)%	(n)%	
DEN-1	(42) 33.6	(3) 12.5	0.03
DEN-2	(81) 64.8	(21) 87.5	0.02
DEN-3	(1) 0.8	0	-----
DEN-4	(1) 0.8	0	-----

a. Valor p correspondiente a una prueba χ^2 de independencia o una prueba t para diferencia de medias

Cuadro clínico

Se encontraron diferencias significativas en los siguientes signos y síntomas presentados al momento del ingreso del paciente: equimosis, hematemesis, melena, ascitis, derrame pleural, dolor abdominal y vomito persistente. (Tabla 7)

Evolución temporal de la enfermedad y tratamiento

La duración de la enfermedad en los pacientes que fallecieron fue en promedio de 7 días, mientras que los que sobrevivieron fue de 8 días ($p < 0.001$). Por las condiciones en que llegaron los pacientes que fallecieron permanecieron hospitalizados en promedio 3 días antes de fallecer, y los que sobrevivieron 4 días, esta diferencia es significativa ($p < 0.001$). La proporción de pacientes que solicitó atención médica en más de una ocasión fue significativamente mayor en el grupo de los que fallecieron ($p < 0.001$). (Tabla 7)

122 (62.5%) pacientes que fallecieron recibieron tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o antibióticos, previo a su internamiento, 66 (54%) recibió un AINES, 55 (45%) un antibiótico. Posterior a su internamiento todos los pacientes que fallecieron recibió por lo menos uno de los medicamentos antes mencionados, 77 (39.5%) recibió un AINES, 107 (54.8%) algún antibiótico. La mayoría de los pacientes que recibieron un AINES lo hizo previo a su internamiento, durante la hospitalización la mayoría de los pacientes que recibió un medicamento fue un antibiótico, estas diferencias fueron significativas ($p = 0.029$). En 28 (14.3%) pacientes se desconoce si utilizaron algún medicamento pre hospitalización y en 20 (10.3%) si lo recibió posterior a su internamiento. No fue posible contar con los datos sobre el tratamiento que recibieron los casos hospitalizados porque no es una variable que recoge el sistema de vigilancia epidemiológica. (Tabla 6)

Tabla 6. Tratamiento recibido de acuerdo a su nivel de atención

	Pre hospitalización (n) %	Hospitalización (n) %	Valor p^a
Tratamiento con AINES	66 (54%)	77 (39.5%)	0.029
Tratamiento con Antibióticos	55 (45%)	107 (54.8%)	0.029

b. Valor p correspondiente a una prueba χ^2 de independencia o una prueba t para diferencia de medias

Sólo el 43% (84) de los pacientes que fallecieron fue diagnosticado con dengue desde su ingreso, en cuanto a los diagnósticos diferenciales, los más frecuentes fueron los relacionados con enfermedades del aparato respiratorio 17.1%(19), Infección de vías urinarias 9.9% (11), leptospirosis 9.9% (11), abdomen agudo 9.0% (10), neuroinfección 8.1% (9), hepatitis viral 6.3% (7). El 7.1% (14) de los pacientes fue sometido a algún procedimiento quirúrgico.

47.7% (93) de las personas fallecidas presentaba alguna condición médica subyacente. Se encontraron diferencias significativas entre la proporción de pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron y presentaban alguna condición subyacente como Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Embarazo y Obesidad. (Tabla 7)

A su ingreso el 76.3% (1278) de los pacientes presentaba al menos uno de los signos y/o síntomas de alarma. En los pacientes que fallecieron, en orden de frecuencia fueron: deshidratación (valoración clínica) 75.4% (147), dolor abdominal 53.9% (105), vómitos persistentes 52.8% (103), 15.6% (17) de las mujeres presentó sangrado transvaginal, la prueba de torniquete solo se realizó en 32.8% (78) de los pacientes.

36 mujeres estaban embarazadas, 38.8% (14) murieron. El cuadro clínico en las pacientes que fallecieron inició en un rango entre las 17 y las 39 semanas de gestación, 5 solicitaron atención en más de una ocasión antes de su ingreso al hospital. En cuanto a los productos 7 (46.6%) se obtuvieron mediante operación cesárea y 4 (28.6%) mediante parto eutócico, estos productos se reportaron como aparentemente sanos, el resto fueron dos óbitos fetales y un aborto.

Tabla 7. Características clínicas de la población estudiada, de acuerdo a su evolución final. En México, 2010-2012.

Características		Condición del paciente		Valor p ^a
		Recuperados (n=1,479)	Fallecidos (n=195)	
		(n) %	(n) %	
Condiciones subyacentes, ^b				
	HTA	(39) 2.6	(22) 11.3	<0.001
	DM2	(38) 2.6	(19) 9.7	<0.001
	Embarazo, ^c	(22) 3.9	(14) 24.1	<0.001
	Obesidad, ^d	(10) 1.6	(12) 6.2	<0.001
Signos y síntomas				
	Dolor abdominal	(577) 39	(105) 53.9	<0.001
	Vomito persistente	(490) 33.1	(103) 52.8	<0.001
	Equimosis	(194) 13.1	(53) 27.2	<0.001
	Hematemesis	(158) 10.7	(75) 38.5	<0.001
	Melena	(139) 9.4	(31) 15.9	<0.001
	Ascitis	(116) 7.8	(59) 30.3	<0.001
	Derrame pleural	(69) 4.7	(70) 35.9	0.004
Evolución temporal Media (DE)				
	Días entre el inicio y la atención	4.5 (1.6)	3.8(2.0)	<0.001
	Días de duración de la enfermedad	7.9 (2.5)	6.6(3.5)	<0.001
	Pacientes que solicitaron atención médica en más de una ocasión (%)	36.3	57.4	<0.001

a. Valor p correspondiente a una prueba χ^2 de independencia o una prueba t para diferencia de medias,

b. Las condiciones enumeradas no son mutuamente excluyentes

c. Datos calculados utilizando como denominador el número de mujeres en edad fértil, definido por la OMS como mujeres entre los 15 y los 44 años

d. Definida por el médico tratante

Para identificar factores asociados al riesgo de muerte por dengue se realizó, como primer paso, la determinación del OR crudos, se encontró como factores de riesgo ser menor de diez años (OR=2.1; IC 95%: 1.3-3.7), ser mayor de 65 años (OR=8.9; IC 95%: 4.8-16.8), infección por DEN-2 (OR=2.05; IC 95%: 1.2-3.4), vivir en las regiones norte (OR=4.69; IC 95%: 2.69-8.20) y sur (OR=1.8; IC 95%: 1.31-2.5), la presencia de alguna condición como diabetes (OR=3.03; IC 95%: 1.71-5.39), obesidad (OR=4.1; IC 95%: 1.7-9.6), HTA (OR=3.5; IC 95%: 2.01-6.01), embarazo (OR=4.01; IC 95%: 1.9-8.1), la presencia al ingreso de alguno de los siguientes signos o síntomas: dolor abdominal (OR=1.7; IC 95%: 1.3-2.4), vomito persistente (OR=2.1; IC 95%: 1.5-2.8), equimosis (OR=2.5; IC 95%: 1.7-3.5), hematemesis (OR=4.4; IC 95%: 1.8-10.9), melena (OR=1.8; IC 95%: 1.19-2.8), ascitis (OR=5.1; IC 95%: 3.6-7.3), derrame

pleural (OR=11.4; IC 95%: 7.8-16.7). Haber solicitado atención médica en más de una ocasión (OR=1.5; IC 95%: 1.3-1.9). (Tabla 8)

Se probaron las interacciones entre las variables sin embargo no se tenía una buena estimación porque había muy pocos casos que presentaban dos o más condiciones.

Tabla 8. Análisis bivariado de la población estudiada. En México, 2010-2012.

	Análisis bivariado		
	OR	Sig	IC 95%
Sexo (hombre vs mujer)	0.9	0.750	0.7-1.2
Edad			
0-9	2.1	0.005	1.3-3.7
10-19 (ref.)	1.0		
20-64	1.2	0.472	0.8-1.7
>65	8.9	<0.001	4.8-16.8
Serotipo			
DEN-1	0.6	0.350	0.2-1.9
DEN-2	2.1	0.005	1.2-3.4
Región			
Centro	1.2	0.700	0.5-3.1
Norte	4.7	<0.001	2.7-8.2
Sur	1.8	<0.001	1.3-2.5
Sureste (ref.)	1.0		
Condiciones subyacentes			
DM2	3.0	<0.001	1.7-5.4
Obesidad	4.1	0.001	1.7-9.6
HTA	3.5	<0.001	2.01-6.01
Embarazo	4.0	<0.001	1.9-8.11
Signos y síntomas			
Dolor abdominal	1.7	<0.001	1.3-2.4
Vomito persistente	2.1	<0.001	1.5-2.8
Equimosis	2.5	<0.001	1.7-3.5
Hematemesis	5.2	<0.001	3.7-7.3
Melena	1.8	0.005	1.2-2.8
Ascitis	5.1	<0.001	3.6-7.3
Derrame pleural	11.4	<0.001	7.8-16.7
Evolución temporal			
Días entre el inicio y la atención	0.8	<0.001	0.7-0.9
Días de hospitalización	0.8	<0.001	0.8-0.9
No. Veces solicitaron atención	1.5	<0.001	1.3-1.9

Regresión logística

Se estimó un modelo de regresión logística múltiple, mediante el método “stepwise con variante forward” considerando inicialmente las variables con $p < 0.25$ en el análisis bivariado y las variables fundamentales relacionadas con la variable de interés. La selección del modelo final considera los factores que teóricamente están asociados a la condición y las variables que estadísticamente aportan más información al modelo de regresión.

El modelo final contiene las variables de sexo, edad, región, el antecedente de hipertensión arterial sistémica, la presencia al ingreso de los siguientes signos y síntomas, equimosis, hematemesis, ascitis o derrame pleural. Introduciendo las variables de la siguiente manera: a) sexo (0=hombre, 1=mujer), b) edad, c) Región, d) Hipertensión arterial (1=con antecedente de HTA en el expediente clínico 0=sin antecedente de HTA en el expediente clínico) e) equimosis (1=presencia de equimosis al momento de su ingreso 0= sin presencia de equimosis al momento de su ingreso), f) hematemesis (1=presencia de hematemesis al momento de su ingreso 0= sin presencia de hematemesis al momento de su ingreso) g) ascitis (1=presencia de ascitis al momento de su ingreso 0= sin presencia de ascitis al momento de su ingreso) h) derrame pleural (1=presencia de derrame pleural al momento de su ingreso 0= sin presencia de derrame pleural al momento de su ingreso).

Las estimaciones de los OR de acuerdo al modelo se observan en la Tabla 9. Así al analizar los resultados para la variable región, el riesgo de muerte para los pacientes procedentes de la región centro del país es 4 veces mayor (IC 1.3-12.4), en la región norte 22 veces mayor (IC 9.5-52.1) y en la región Sur 3 veces mayor (IC 2.1-4.8) comparado con los pacientes procedentes de la región sureste del país.

Los pacientes con antecedente de HTA presentaron 2.7 veces mayor riesgo que aquellos que no presentaron este antecedente.

En cuanto a los signos y síntomas presentes al momento del ingreso, los pacientes que presentaron equimosis tuvieron 1.8 veces más riesgo de morir que aquellos que no lo presentaban. Los que tuvieron hematemesis al momento de su ingreso presentaron 5.6 veces más riesgo de morir, los que tuvieron ascitis 3 veces más riesgo y los que presentaron derrame pleural 6.2 veces mayor riesgo que aquellos que no lo presentaron.

La variable edad mostró que por cada año de edad se incrementa 1.02% el riesgo de morir.

Tabla 9. Análisis de regresión de la población estudiada. En México, 2010-2012.

	OR crudo	Análisis de regresión		
		OR	Sig	IC 95%
Sexo (hombre vs mujer)	0.9	0.8	0.389	0.5-1.2
Edad (variable cuantitativa continua)				
		1.02	<0.001	1.01-1.03
Región				
Centro	1.2	4.03	0.015	1.3-12.4
Norte	4.7	22.3	<0.001	9.5-52.1
Sur	1.8	3.2	<0.001	2.1-4.8
Sureste (ref.)	1.0	1.0		
Condiciones subyacentes				
Hipertensión arterial	3.5	2.7	0.006	1.3-5.5
Signos y síntomas				
Equimosis	2.5	1.8	0.005	1.2-2.9
Hematemesis	5.2	5.6	<0.001	3.7-8.5
Ascitis	5.1	3.0	<0.001	1.8-4.9
Derrame pleural	11.4	6.2	<0.001	3.8-10.0

El resultado de la prueba de Hosmer y Lemeshow ($p=0.38$) sugiere que el modelo propuesto se ajusta razonablemente bien a los datos. El 84% de los datos son bien clasificados por el modelo de regresión logística.

```
Classified + if predicted Pr(D) >= .2
True D defined as cond != 0
```

Sensitivity	Pr(+ D)	68.21%
Specificity	Pr(- ~D)	86.89%
Positive predictive value	Pr(D +)	47.84%
Negative predictive value	Pr(~D -)	93.94%

False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	13.11%
False - rate for true D	Pr(- D)	31.79%
False + rate for classified +	Pr(~D +)	52.16%
False - rate for classified -	Pr(D -)	6.06%

Correctly classified		84.09%
----------------------	--	--------

Discusión

No existen investigaciones en México que describan las características epidemiológicas y los principales factores de riesgo asociados con mortalidad por dengue en México.

De acuerdo con los resultados encontrados en esta investigación los casos hospitalizados y las defunciones por FHD presentaron una tendencia ascendente, a lo largo del periodo de estudio. La letalidad hospitalaria se mantuvo arriba de 1 por cada 100 casos graves. La relevancia de la enfermedad radica en evitar que el dengue se convierta a largo o mediano plazo en una urgencia epidemiológica cuya magnitud rebase la capacidad de respuesta de los servicios médicos asistenciales y en un aumento en la mortalidad. En América latina, países como Cuba, El Salvador y Brasil han tenido grandes epidemias de dengue hemorrágico, que han demostrado que la preparación del sistema de salud para hacer frente a esta contingencia es crucial para disminuir en lo posible las muertes por dengue.

Veinte estados de la República con transmisión activa de dengue, notificaron defunciones por FHD. A nivel estatal se observaron tasas de letalidad por encima del 9% principalmente en los estados de la región norte del país, esta región tiene el menor número de casos confirmados por fiebre hemorrágica por dengue, lo cual nos abre una ventana a la reflexión y el análisis en primer lugar sobre la calidad de la información, y en segundo lugar sobre la calidad de la atención y/o el acceso a los servicios de salud en estas entidades.

Al 82% de los pacientes se les tomó la muestra para diagnóstico después de cinco días de iniciada la fiebre, motivo por el cual no se pudo realizar la identificación del serotipo infectante. A pesar de que solo el 18% de los pacientes contaba con una muestra oportuna para realizar la identificación del serotipo, al 41% de estas muestras tampoco se le realizó la identificación o no fue reportada al sistema de vigilancia epidemiológica. El 68% de las muestras en que se pudo aislar el serotipo correspondían al DEN-2, en el periodo de estudio el serotipo predominante era el DENV-1 con más del 60% de circulación en el país, en algunos estudios se ha reportado que el DEN-2 se encuentra asociado a la presencia de casos graves y mortalidad. (11, 12,13)

La mediana de edad de los pacientes que fallecieron estuvo alrededor de los 30 años lo que significa que afecta principalmente población económicamente activa, con el impacto económico que esto conlleva. Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron en el grupo de edad de los mayores de 65 años, lo cual coincide con algunos estudios donde se han identificado los extremos de la vida como factores predictores de mortalidad (14, 15,16).

El 39% de las mujeres embarazadas con diagnóstico de dengue grave fallecieron, diversos estudios reportan que el cuadro clínico de la fiebre por dengue y dengue hemorrágico en la mujer embarazada es similar al que se presenta en la población en general. (18, 19, 20, 21) Sin embargo, las que cursan con un cuadro por dengue hemorrágico, llegan a presentar restricción en el crecimiento intrauterino, muerte fetal en el primer y segundo trimestre y hemorragia transvaginal que puede derivar en muerte materna. La presencia de dengue durante el embarazo adquiere mayor relevancia considerando que son dos los individuos que están expuestos (20), por lo que se requiere que el personal de salud que atiende a las mujeres embarazadas en zonas de riesgo para dengue, conozcan esta asociación ya que la falla en el diagnóstico o en el retraso del mismo, se ha identificado como un factor de riesgo. (21)

La mayoría de los pacientes fallecieron alrededor del sexto día de iniciada la fiebre, o sea en la etapa crítica de la enfermedad, sin embargo la mayoría de ellos al momento de su muerte tenía por lo menos dos días de hospitalización, el 95% presentaba al menos un signo o síntoma de alarma en el momento de su ingreso y el 57% solicitó atención médica en más de una ocasión; lo que determina el pronóstico final de un paciente es su diagnóstico y tratamiento iniciales, la muerte de un paciente con dengue puede evitarse si la organización de la atención médica establece la observación clínica del enfermo, mediante la vigilancia y búsqueda activa de signos que anuncian a tiempo su deterioro clínico. (1) El manejo adecuado de los pacientes depende del reconocimiento precoz de los signos de alarma, el continuo monitoreo y el inicio oportuno de la reposición hídrica.

El 63% de los pacientes que fallecieron recibieron tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o antibióticos, previo a su internamiento. A pesar de que existe suficiente evidencia y recomendaciones por parte de la OMS sobre el riesgo de administrar AINES en pacientes con dengue, en México aún se continúa con esta práctica.

El 43% de los fallecidos fue diagnosticado con dengue desde el momento de su ingreso, el diagnóstico diferencial más frecuente fueron las infecciones de vías respiratorias, el 7.1% de los pacientes que fallecieron fue sometido a algún tipo de intervención quirúrgica, 47% de los embarazos se resolvieron mediante operación cesárea, este tipo de intervenciones en un paciente con dengue es muy difícil de compensar y puede precipitar su muerte, por lo que es importante que el personal médico brinde tratamiento conservador especialmente a las embarazadas.

El modelo de regresión logística múltiple indica que la edad, la región de procedencia, el antecedente médico de Hipertensión arterial sistémica, la presencia al ingreso de alguno de los siguientes signos o síntomas: equimosis, hematemesis, ascitis o derrame pleural estuvieron asociados con el evento de muerte por dengue. Estos factores clínicos se han encontrado en otros estudios asociados con mortalidad. (16,17, 31). Algunos estudios realizados en México y en China revelan que es frecuente observar más de un sitio de hemorragia. (31)

El estudio presenta un sesgo de selección en los casos, que puede ser explicado porque la selección de los casos estuvo relacionada con la probabilidad de que su expediente haya sido enviado a la Dirección General de Epidemiología y de que se les haya tomado una muestra para su diagnóstico. Esta probabilidad depende del grado de sensibilización de los responsables de vigilancia epidemiológica sobre la importancia del envío completo y oportuno de su información, y del conocimiento de los proveedores de servicios de salud de la normatividad vigente en materia de vigilancia epidemiológica que indica que se debe tomar muestra para diagnóstico al 100% de los casos con diagnóstico probable de FHD. Las diferencias presentadas son las siguientes: los casos estudiados son de menor edad que los excluidos, la región centro está sub-representada y la región nortes sobre-representada, lo cual compromete la homogeneidad, y por lo tanto la validez interna y externa del estudio. El efecto anterior se intentó minimizar al incluir más de un control por caso y aumentar con ello la potencia del estudio.

Conclusiones

El aumento de los casos graves y mortales, apunta hacia la confluencia de numerosos factores como son una larga historia de transmisión en el país, la co-circulación de los 4 serotipos y probablemente el debilitamiento de los programas de control y prevención de la enfermedad a nivel nacional, etc.

Es importante vigilar las tasas de letalidad a nivel hospitalario y estatal, si se logra controlar estos indicadores, el resultado se verá reflejado en una menor letalidad a nivel nacional.

La vigilancia epidemiológica de dengue tiene como propósito identificar áreas con dengue para la búsqueda de formas hemorrágicas y la determinación de los serotipos circulantes. La importancia de la identificación del serotipo radica en que es un determinante biológico asociado con la gravedad de la enfermedad, lo que pone en relevancia la importancia de la oportunidad en la toma de muestra principalmente en las formas graves de la enfermedad.

Ante la necesidad de desarrollar nuevas estrategias preventivas identificar grupos de riesgo y conformar diferencias regionales estos resultados pueden constituir un aporte en la preparación de los servicios de salud para la atención de casos de dengue grave que podrían presentarse en el contexto de potenciales epidemias.

Este estudio corrobora que la edad, la región de procedencia, el antecedente de alguna comorbilidad (HTA), y la presencia al ingreso de alguno de los siguientes signos y síntomas: equimosis, hematemesis, ascitis o derrame pleural, se destacan como factores de riesgo para muerte por dengue. Debido a que en el inicio de la fase febril no es posible predecir clínicamente si un paciente progresará a Síndrome de Choque por Dengue, es importante la evaluación constante, considerando los principales factores de riesgo, la presencia de un signo

o síntoma de alarma implica la realización de una medida terapéutica, así como educar al paciente y a los familiares sobre los signos de alarma y gravedad, para que soliciten atención médica inmediata.

El dengue es una enfermedad prevenible y curable, el reconocimiento de aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar dengue grave es uno de los primeros pasos para su diagnóstico y tratamiento. La capacitación periódica e intermitente a todo el personal médico debe ser un punto clave principalmente en las unidades de primero y segundo nivel, tanto públicas como privadas que se encuentran en zonas endémicas, tanto en el reconocimiento de los signos y síntomas de riesgo como en el tratamiento ya que la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con AINES los hicieron en este nivel de atención. Adicionalmente es necesario que se dé una mayor difusión a la utilización de las guías de práctica clínica entre el personal sanitario y que se garantice su aplicación.

Todas las defunciones requieren un análisis clínico y epidemiológico, local sistemático y oportuno con el objetivo de encontrar áreas de oportunidad que permitan disminuir las tasas de letalidad actuales.

Limitaciones

Los datos utilizados son provenientes de un sistema de vigilancia epidemiológica asumiendo los posibles errores en el procesamiento de los mismos. En el 18% de las defunciones no se disponía del expediente o se disponía solo de un resumen del mismo que no permitió un análisis completo.

El estudio no implica que se estudiaron todas las defunciones que ocurrieron en el país en el periodo de estudio, considerando la subnotificación al sistema de vigilancia, los expedientes faltantes o incompletos y aquellos a los que no se les tomo una muestra para el diagnóstico de laboratorio.

El análisis se realizó solo de un periodo de tres años lo cual limita un conocimiento más amplio. Se presentó un sesgo de información al no poder controlar los casos a quien se toma muestra y no disponer de todos los expedientes clínicos, por lo que los resultados no son generalizables a todas las defunciones por dengue ocurridas en el país.

Las bases de dengue del sistema de vigilancia epidemiológica no se encuentran actualmente disponibles al público, el trámite para obtener la información ocasiona retrasos el procesamiento de la información.

Recomendaciones

La reducción de la mortalidad por dengue requiere de un proceso organizado que garantice el reconocimiento temprano y el acceso a servicios médicos de calidad en todos los niveles de atención. (4)

Fortalecer las acciones de prevención y control a fin de disminuir en lo posible la transmisión de la enfermedad.

Capacitación y sensibilización al personal de atención médica y vigilancia epidemiológica hospitalaria sobre la importancia de la toma de muestra para diagnóstico principalmente en los casos graves.

Garantizar la toma de muestra oportuna y la identificación del serotipo de acuerdo a la normatividad vigente al 100% de los pacientes con dengue grave.

Asegurar la capacitación al personal de salud principalmente de primero y segundo nivel en la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de dengue grave, signos y síntomas de alarma y gravedad, así como en el tratamiento adecuado y oportuno de los pacientes.

Garantizar el acceso oportuno a servicios médicos de calidad.

Garantizar que los servicios de salud implementen efectivamente las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Garantizar la calidad de la información principalmente en los estados de la región norte del país, donde se reportan muy pocos casos de fiebre hemorrágica por dengue, lo que puede estar influyendo en las altas tasas de letalidad observadas en esos estados.

Sensibilizar al personal de vigilancia epidemiológica sobre la importancia del envío oportuno y completo de su información.

Fortalecer los mecanismos de envío de información de los estados a la federación, el envío del expediente clínico completo de todas las defunciones probables de dengue y el llenado completo del estudio de caso.

Mayor difusión de los signos y síntomas de alarma y gravedad a la población, con el objetivo de que soliciten atención inmediata.

Es importante realizar más estudios considerando factores de riesgo como la obesidad y la deshidratación que en este estudio presentaron una asociación importante con mortalidad sin

embargo el bajo número de casos reportados en el sistema de vigilancia dificultó su análisis al compararlo con los casos graves hospitalizados.

Realizar estudios prospectivos en que sea posible minimizar el riesgo de potenciales sesgos.

El sistema de vigilancia epidemiológica de dengue recolecta importante información sobre factores de riesgo de la enfermedad entre otros datos relevantes por lo que es importante que estas bases estén disponibles al público con el objetivo de proveer información de base para investigación epidemiológica, cuidando siempre la confidencialidad de los pacientes.

“Cada caso contiene una lección: una lección que puede aprenderse, pero que no siempre es aprendida”. Sir William Osler

Referencias

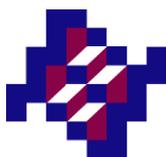
1. Martínez Torres, E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. Rev. Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health 20(1), 2006
2. OMS. Nota descriptiva del dengue y el dengue hemorrágico N°117 Actualizado en marzo de 2014. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en>
3. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Panorama epidemiológico de dengue, agosto 2014
4. OMS/TDR. Dengue. Guidelines for diagnosis treatment, prevention and control. New edition 2009. Organización Mundial de la Salud.
5. Shepard DS, Coudeville L., Halasa Y., Zambrano B., Dayan G., Economic impact of Dengue Illness in the Americas. A. Am. J. Trop. Med. Hyg., 84(2), 2011, pp. 200–207
6. Martínez Torres, E. Dengue. Estud. av. [online]. 2008, vol.22, n.64 [cited 2013-08-22], pp. 33-52. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300004&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0103-4014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142008000300004>.
7. Secretaría de Salud, Manual estandarizado para la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vector, septiembre 2012.
8. Gómez Dantes H. Farfán A., Sarti E. Epidemiological trends of dengue disease in Mexico (2000-2011): a systematic literature search and analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Nov 6; 8(11):e3158
9. Secretaría de Salud. Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de dengue InDRE-RNLSP 2012
10. Navarrete-Espinosa J., Acevedo-Vales JA., Huerta-Hernández E. et al. Prevalence of dengue and leptospira antibodies in the state of Veracruz, México. Salud Pública Méx. 2006 May-Jun; 48 (3):220-8.

11. Kyle JL., Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Annu Rev. Microbiol* 2008,62:71-92
12. Ospina-Bedoya M, Campillo-Pedroza N, Franco-Salazar JP. et al. Computational Identification of Dengue Virus, MicroRNA-Like Structures and their Cellular Targets. *Bioinform Biol Insights*. 2014 Aug 14; 8:169-76.
13. Oliveira MF, Galvao Araujo JM, Ferreira OC Jr., Ferreira DF, et al. Two lineages of dengue virus type 2. *Emerg Infect Dis*. Brazil 2010.16:576-578.
14. - Laughlin A. C., Morens M. D., San Martín J., et al, Dengue research opportunities in the Americas. *Journal of Infectious Diseases advance*. Disponible en <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2012/07/13/infdis.jis351.full>
15. - Thein TL. Leo YS., et al. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue in patients in Singapur: a matched case-control study. *PLoS One Trop Dis*. 2013 Nov 22;8(11)
16. Anders K., Nguyen N., Nguyen C., et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J. Trop. Med. Hyg.*, 2011, 84(1), pp.127-134
17. - Aysha A. Om P., Jaweed A., Clinical factors associated with mortality in dengue infection at a tertiary care center. Department of medicine, Aga Khan University, Karachi, Pakistan. March 2010, Vol. 41 No. 2
18. Pouliot S.H., Xiong X., Harville E., Paz-Soldan V., et.al., Maternal dengue and pregnancy outcomes a systematic review. *Obstetrical and gynecological survey*. 2010. Vol. 65, Num. 2.
19. López R, Deulofeu I, Domínguez. Repercusión del dengue sobre el embarazo. *Medisan*. 2002; 6(4):18-24.
20. Rosado I., Muñoz R. M., Soler H. E., Parissi C. A. Dengue durante el embarazo. Comunicación de casos. *Ginecol. Obstet. Méx*. 2007; 75(11): 687-690.
21. Fonseca-Becerra C. E., Bayona-Ospina M. A. Dengue en embarazo y en recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol*. 2010; 61(1): 72-77
22. Li Y1, Kamara F1, Zhou G2, Puthiyakunnon S1, Li C1, Liu Y1, Urbanization Increases *Aedes albopictus* Larval Habitats and Accelerates Mosquito Development and Survivorship. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Nov 13; 8(11):e3301.
23. Diaz Quijano F.A., Alves E. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: An ecological study. *Am J. Trop. Med. Hyg*. 2012, 86(2), pp.328-334.
24. Frenk J. La Salud de la población. Hacia una nueva salud pública. Fondo de cultura económica. México 1993.1ª ed.
25. OPS/OMS Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. Bolivia 2010
26. Gómez-Dantés H., San Martín J., Danis-Lozano R., et al. La estrategia para la prevención y el control integrado del dengue en Mesoamérica. *Salud pública México* 2011 [citado 2014 Mayo 03]; 53(Suppl 3): s349-s357. Disponible en: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/EGI%20Dengue%20Ecuador%20FINAL1.pdf>

27. González F.M., Orozco N. E., Cifuentes E., Policy analysis of the dengue control program in Mexico. Rev. Saúde Pública, 2010
28. Secretaría de Salud. Manual de Caminando a la Excelencia mayo 2014. Consultado el 22 de mayo del 2014. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/bol_camexc.html
29. Navarrete E.J., Gómez Dantés H., Arbovirus causales de fiebre hemorrágica en pacientes del IMSS, Rev. Med Inst Méx Seguro Soc. 2006; 44(4):347-353
30. Navarrete E. J., Gómez-Dantés H., Celis G. et al., Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico, Salud Pública Méx 2005; 47:193-200

Anexos

Folio _____



Instituto Nacional de Salud Pública/Escuela de Salud Pública de México

CUESTIONARIO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE CLÍNICO DE DEFUNCIÓN POR DENGUE

***Anotar en cada pregunta la opción según corresponda de acuerdo con la información contenida en el expediente clínico**

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

1.- ¿Edad en años cumplidos? _____ Años

2.- Sexo masculino ___ femenino___

3.- ¿Cuál es el estado de procedencia? _____

4.- ¿A qué región geográfica pertenece el estado de procedencia? _____

Norte.....	01
Centro.....	02
Sur.....	03
Sureste.....	04
Otro.....	88
especifique_____	

Lo desconoce.....9

SECCIÓN I: CUADRO CLÍNICO AL MOMENTO DE SU INGRESO A LOS SERVICIOS DE SALUD

1.1.- Fecha de inicio de la fiebre ___ ___ ___
Día mes año

1.2 ¿Presentaba signos o síntomas de alarma? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.3 ¿Presentaba dolor abdominal? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.4 ¿Presentaba hepatomegalia? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.5 ¿Presentaba ictericia? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.6 ¿Presentaba vómito persistente? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.7 ¿Presentaba diarrea? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.8 ¿Presentaba petequias? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.9 ¿Presentaba equimosis? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.10 ¿Presentaba epistaxis? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.11 ¿Presentaba gingivorragia? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.12 ¿Presentaba hematemesis? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.13 ¿Presentaba melena? _____
Si.....01 No.....02 Se desconoce9

1.14 ¿Presentaba sangrado transvaginal? _____			
Si.....01	No.....02	Se desconoce	9
1.15 ¿Presentaba hematuria? _____			
Si.....01	No.....02	Se desconoce	9
1.16 ¿Presentaba deshidratación? _____			
Si.....01	No.....02	Se desconoce	9
1.17 ¿Presentaba ascitis? _____			
Si.....01	No.....02	Se desconoce	9
1.18 ¿Presentaba derrame pleural? _____			
Si.....01	No.....02	Se desconoce	9
1.19 ¿Presentaba derrame pericárdico? _____			
Si.....01	No.....02	Se desconoce	9
1.20 ¿Se realizó la prueba de torniquete? _____			
Si.....01	No.....02	Se desconoce	9
1.21 ¿Cuál fue el resultado de la prueba de torniquete? _____			
Positiva.....			01
Negativa.....			02
Lo desconoce.....			9

SECCION 2: DATOS REFERENTES A LA HOSPITALIZACIÓN

2.1.- Fecha de ingreso	_____	_____	_____	
	Día	mes	año	
2.2.- Fecha de defunción	_____	_____	_____	
	Día	mes	año	
2.3 Institución que atendió	_____			
2.4 Número de veces que solicitó atención	_____			
2.5 ¿Presentaba alguna comorbilidad o condición médica especial al momento de su ingreso? _____				
Si.....01	No.....02	Se desconoce		9
2.6 ¿Cuál era la comorbilidad que presentaba? _____				
Diabetes Mellitus 2.....				01
Hipertensión arterial sistémica.....				02

Embarazo.....	03
Otro.....	88
especifique_____	
Lo desconoce.....	9
2.7 ¿Diagnóstico diferencial?_____	
Si.....01	No.....02
Se desconoce	9
2.8 Especifique_____	
2.9 ¿Recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos antes de su internamiento?	
Si.....01	No.....02
Se desconoce	9
2.10 ¿Recibió tratamiento con antibióticos antes de su internamiento?	
Si.....01	No.....02
Se desconoce	9
2.11 ¿Recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos durante su internamiento?	
Si.....01	No.....02
Se desconoce	9
2.12 ¿Recibió tratamiento con antibióticos durante su internamiento?	
Si.....01	No.....02
Se desconoce	9

SECCION 3: DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

3.1 ¿Cuál fue el resultado de la prueba serológica? _____	
NS1 Positiva.....	01
IgM Positiva	02
IgG Positiva	03
Lo desconoce.....	9
3.2 ¿Cuál fue el serotipo identificado? _____	
DEN-1.....	01
DEN-2.....	02
DEN-3.....	03
DEN-4.....	04
Negativo.....	05
Sin resultado.....	06
No aplica.....	07
Lo desconoce.....	9