

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL
POSTGRADO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

DETERMINACIÓN DE SEROPOSITIVIDAD DEL VIRUS EPSTEIN BARR EN
NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE GRAVE ATENDIDOS EN EL
SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL
EN EL PERÍODO 2013 - 2017

AUTOR: MÉDICO GUSTAVO ADOLFO ORTEGA CONTRERAS

TUTOR: Dr. JOSE VICENTE FRANCO SOTO

SAN CRISTÓBAL, TÁCHIRA

2018

**DETERMINACIÓN DE SEROPOSITIVIDAD DEL VIRUS EPSTEIN BARR EN
NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE GRAVE ATENDIDOS EN EL
SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL
EN EL PERÍODO 2013 - 2017**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO
GUSTAVO ADOLFO ORTEGA CONTRERAS C.I: 79.790.472, ANTE EL CONSEJO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES,
COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
PEDIATRA Y PUERICULTOR

AUTOR: MÉDICO CIRUJANO GUSTAVO ADOLFO ORTEGA CONTRERAS.
MEDICO RESIDENTE ASPIRANTE AL TÍTULO UNIVERSITARIO DE PEDIATRA Y
PUERICULTOR DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES.

TUTOR CIENTÍFICO: DR. JOSE VICENTE FRANCO, PEDIATRA INFECTÓLOGO
DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL.

TUTOR METODOLÓGICO: DR. JOSE VICENTE FRANCO, PEDIATRA
INFECTÓLOGO DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL.

AGRADECIMIENTOS

A las directivas del Hospital Central de San Cristóbal.

Al Departamento de Registro y Estadística de Salud y al servicio de Epidemiología del Hospital Central de San Cristóbal.

Al Departamento de Pediatría del Hospital Central de San Cristóbal y a los profesores que cada día aportaron a mi formación profesional, especialmente a la Dra. Carmen Mora, a la Dra. Carolina Madriz y al Dr. José Vicente Franco por la orientación y asistencia que me brindó para culminar este proyecto.

A los familiares de los pacientes que amablemente permitieron que sus hijos participaran en el estudio, sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
AGRADECIMIENTO.....	IV
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	V
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE ESTUDIO.....	3
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE ESTUDIO.....	3
1.3 JUSTIFICACIÓN, CONTROVERSIAS E IMPORTANCIA.....	4
1.4 MARCO TEÓRICO.....	5
1.4.1. VIRUS DEL DENGUE.....	5
1.4.2. VIRUS EPSTEIN BARR.....	10
1.5 OBJETIVOS.....	12
2. MÉTODOS.....	13
2.1 TIPO Y MODELO DE INVESTIGACIÓN.....	13
2.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	13
2.3 SISTEMA DE VARIABLES.....	13
2.4 MATERIALES.....	14
2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
3. RESULTADOS.....	18
3.1 PRESENTACIÓN DE DATOS.....	18
3.2 HALLAZGOS OBTENIDOS.....	22
4. DISCUSIÓN.....	24
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	30
6. ANEXOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	31
7. LISTA DE FIGURAS.....	32
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

RESUMEN

Introducción: El dengue es una enfermedad viral transmitida por vectores, se propaga rápidamente a nivel mundial, el VEB es un Herpes-virus gamma linfotrópico que establece la infección latente en los linfocitos B, con alta prevalencia y tendencia a la cronicidad. Ante la alta prevalencia del VEB y el aumento de casos de infección por Dengue, los tropismos virales, manifestaciones clínicas y complicaciones, surge la pregunta: ¿Es el VEB un factor de riesgo para desarrollar Dengue grave? Ante lo cual se estudia la seropositividad del VEB en pacientes con diagnóstico de Dengue grave.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal; se revisaron las historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de egreso de Dengue grave atendidos entre el 2013 y 2017 en el Hospital Central de San Cristóbal. Se determinó seropositividad IgG e IgM para Dengue y VEB, por técnicas de ELISA y ELFA.

Resultados: Se revisaron 60 historias clínicas de pacientes con dengue grave, de los cuales se contactaron y se les tomó la muestra a 19, de estos, 18 pacientes tuvieron IgG positivo para dengue, de los cuales el 66,6% presentaron IgG positivo para VEB.

Conclusiones: El 4,62% de los pacientes hospitalizados por Dengue corresponden a Dengue grave, con ligero predominio en el sexo masculino, el grupo etario más afectado fue el escolar, la seropositividad IgG para VEB refleja que pudo existir la coinfección durante el episodio de Dengue, en teoría existe una vía común para Dengue y VEB, lo cual explicaría la Fisiopatogenia y las manifestaciones del Dengue grave.

Palabras claves: Dengue grave, Virus Epstein Barr, Seropositividad, Coinfección.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is a viral disease transmitted by vectors, which spreads rapidly worldwide, EBV is a gamma lymphotropic herpes virus that establishes latent infection in B lymphocytes, with a high prevalence, with a tendency to chronicity. Given the high prevalence of EBV and the increase in cases of Dengue infection, viral tropisms, clinical manifestations and complications, the question arises: Is EBV a risk factor for developing severe Dengue? In view of this, the seroprevalence of EBV in patients diagnosed with severe Dengue is studied.

Method: Descriptive, retrospective and transversal study; We reviewed the medical records of pediatric patients with a diagnosis of severe dengue discharge treated between 2013 and 2017 at the Central Hospital of San Cristóbal. IgG and IgM seropositivity were determined for Dengue and EBV, by ELISA and ELFA techniques.

Results: Sixty medical records of patients with severe dengue were reviewed, of which 19 were contacted and sampled. Of these, 18 patients had positive IgG for dengue, of which 66.6% presented IgG positive for EBV.

Conclusions: The 4.62% of patients hospitalized for Dengue correspond to severe Dengue, with a slight predominance in the male sex, the age group most affected was the school, the IgG seropositivity for EBV reflects that co-infection could have existed during the Dengue episode, in theory, there is a common pathway for Dengue and EBV, which would explain the pathophysiology and the manifestations of severe dengue.

Key words: Severe dengue, Epstein Barr Virus, Seropositivity, Coinfection.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE ESTUDIO

El dengue es una enfermedad viral transmitida por vectores, que se propaga rápidamente en la región tropical, anualmente se reportan nuevos casos en nuevas zonas, como en áreas subtropicales y templadas, se reportan alrededor de 500 mil hospitalizaciones por dengue complicado, infantes en su mayoría, con una tasa promedio de mortalidad del 2,5% ¹. El Virus Epstein Barr (VEB) es un Herpes-virus gamma linfotrópico que establece infección latente en los linfocitos B, con una alta prevalencia, con tendencia a la cronicidad ². El virus del dengue presenta tropismo por el sistema inmune, el hígado y las células epiteliales ³. Puede presentarse en un amplio espectro clínico desde cuadros leves hasta graves con Shock ¹, el virus Epstein-Barr (VEB) tiene tropismo por el sistema linforreticular donde puede permanecer latente ².

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE ESTUDIO

Ante la alta prevalencia del VEB y el aumento de los casos de infección por Dengue, los tropismos virales, manifestaciones clínicas y complicaciones, surge la pregunta, ¿Es el VEB un factor de riesgo para desarrollar Dengue grave? Ante lo cual se estudia en primera instancia la seroprevalencia del VEB en pacientes con diagnóstico de Dengue grave atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Central de San Cristóbal. Lo cual se espera sirva de base para realizar estudios posteriores que establezcan asociación causal entre estas dos entidades y que la determinación serológica del VEB pueda ser utilizado como predictor de riesgo para desarrollar complicaciones en el curso de una infección por Dengue.

1.3. JUSTIFICACIÓN, CONTROVERSIAS E IMPORTANCIA

La infección por dengue es propia de las zonas tropicales y subtropicales, su incidencia va en aumento, facilitada por condiciones ambientales e ineficaz control del vector ^{1,7}. El VEB es altamente prevalente, 95% de la población mundial ⁴ (en Estados Unidos 50% de niños menores de 5 años son seropositivos) ⁵. En los países subdesarrollados la infección es precoz en la infancia (México: 88,8% seropositivos a los 2 años y 93,5% a los 18 años; Vs Gran Bretaña 30-40% a los 5 años, Japón 80% a los 3 años) ⁶. En vista que la infección por el virus del dengue se encuentra en aumento es altamente probable que las dos entidades se encuentren en un mismo paciente en un momento dado. El VEB tiene tropismo por el sistema linforreticular, donde puede permanecer latente en los linfocitos B de memoria, gracias a su capacidad de evadir el sistema inmunológico y puede reactivarse en un paciente que curse con inmunosupresión ⁴. Por ejemplo, en pacientes seropositivos para VEB, que cursen con infección por virus del dengue (los cuales presentan leucopenia relativa y absoluta), pueden llegar a desarrollar complicaciones y evolucionar tórpidamente al reactivarse el VEB, motivo por lo cual existe la posibilidad de coinfección y que esta sea un factor de riesgo para desarrollar dengue grave.

La hipótesis que se plantea es: en un paciente con infección por dengue siendo seropositivo para VEB, el Dengue evolucionará posiblemente con complicaciones al reactivarse el VEB.

La motivación del Trabajo Especial de Grado es desarrollar una línea de investigación donde se compruebe o se descarte si hay asociación probabilística y si la coexistencia de estas dos entidades está involucrada en la etiopatogenia del Dengue grave.

1.4. MARCO TEÓRICO

1.4.1. DENGUE

El dengue es producido por el virus del dengue (DENV), se propaga rápidamente en la región tropical, facilitada por la urbanización acelerada no planificada y las condiciones ambientales ¹. El dengue grave se describe por primera vez en los años 50's en el periodo posterior a la segunda guerra mundial, en una epidemia en el sur-este asiático, en la actualidad se describen casos en Asia y Latinoamérica, donde es una entidad frecuente como causa de hospitalización y muerte en infantes ⁷. La incidencia de dengue va en aumento a pesar del subregistro y los casos mal clasificados, se estima que a nivel global se presentan alrededor de 390 millones de infecciones por año ¹, en el año 2015 se notificaron 3,2 millones de casos, y se reportaron 10.200 casos como dengue grave en las Américas, de los cuales 1.181 fallecieron ⁷.

ETIOLOGÍA: El virus del dengue pertenece al grupo de los Arbovirus de la familia Flaviviridae del genero Flavivirus, el genoma viral codifica 3 proteínas estructurales, la cápside (C), la proteína de membrana (M) y la envoltura (E) ³.

Se conocen 5 serotipos DENV-1 al DENV-5 ⁸, la infección por serotipos diferentes es un factor de riesgo para progresar a las formas graves de la enfermedad, en Latinoamérica circulan simultáneamente los serotipos DENV-1 al DENV-4 lo cual es de suma importancia por la posibilidad de re-infección y de complicaciones ⁹, en el año 2013 el serotipo DENV-5 fue descubierto en Malasia ⁸.

La infección por cualquiera de los serotipos produce sintomatología similar, la inmunidad que se adquiere es específica para cada serotipo, no es cruzada para los otros, es

permanente; la reinfección es un factor de riesgo para desarrollar complicaciones tras una exposición con otro serotipo¹.

EPIDEMIOLOGÍA: La incidencia del dengue aumentó significativamente en las últimas décadas, con riesgo de afectar cerca del 50% de las personas del planeta, principalmente en población vulnerable de zonas urbanas y semiurbanas⁷, la incidencia anual estimada es de unos 390 millones de personas, con 500 mil hospitalizaciones por dengue complicado, infantes en su mayoría, con una tasa promedio de mortalidad del 2,5%¹.

En las ultimas 5 décadas la incidencia del dengue se incrementó en 30 veces, ” explicada por factores como el control ineficaz del vector, el crecimiento de la población y la urbanización no planificada, aumento de la población de bajo recursos en áreas sin las condiciones higiénicas adecuadas, la facilidad de la trasmisión del virus, la disminución de las políticas de salud pública”¹.

FISIOPATOLOGÍA: Se proponen 2 teorías para explicar la fisiopatología del dengue³:

1. Inmuno-potenciación mediada por anticuerpos: En pacientes pre-inmunizados con infección por dengue con serotipo heterólogo al ser nuevamente infectado va a presentar exacerbación del cuadro por medio de anticuerpos ya pre-existentes, a este fenómeno se le conoce como inmuno-potenciación mediada por anticuerpos. La persona infectada con dengue la primera vez va a producir anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes que van a reaccionar contra serotipos heterólogos, al ser infectado por un serotipo diferente se va a aumentar la entrada del virus a los monocitos y los macrófagos mediante los receptores Fc- γ , y de esta manera se van a infestar mayor cantidad de células y por consecuencia mayor replicación viral con incremento en la liberación de mediadores que aumentan la permeabilidad vascular³.

2. Hipótesis alterna o complementaria: Se plantea que hay un aumento en la replicación viral como consecuencia de la producción de IL-6 e IL-10, e inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF- α e IFN- γ , facilitado por la entrada a los monocitos y macrófagos por los receptores Fc- γ ³.

Bajo estas 2 teorías se sientan las bases donde se plantea que el dengue complicado es más común en las infecciones subsecuentes que en la primoinfección, el daño tisular dado por la citólisis y la inflamación ocurre como consecuencia del elevado número de los linfocitos T que presentan una respuesta aberrante ³.

Frente a una infección subsecuente por un serotipo heterólogo se va a presentar aumento de la permeabilidad vascular en la fase aguda, ya que se activan clones CD8+ hiperreactivos, que van a producir altas concentraciones de citoquinas pro y anti-inflamatorias ³.

El virus del dengue presenta tropismo por ³:

- 1. Sistema inmune:** El virus del dengue infecta las células inmaduras dendríticas de Langerhans, migran hacia los nódulos linfáticos, donde se reclutan los monocitos y los macrófagos (que son el blanco del virus del dengue), y el virus se disemina por el sistema linfático ³.
- 2. Hígado:** Se describen alteraciones hepáticas pero se consideran secundarias a la interacción con el virus del dengue y no por mediadores inflamatorios ³.
- 3. Células Endoteliales:** En estas células no hay presencia de receptores Fc- γ y por lo tanto no se forman complejos inmunes; la presencia del virus en estas células se explicaría por la pinocitosis, la infección de estas células no produce daño estructural, pero si alteraciones funcionales ³. La proteína no estructural 1 (NS1) tiene tropismo por las células endoteliales del hígado y pulmón. ³.

Manifestaciones clínicas: La enfermedad por dengue produce afectación sistémica y puede evolucionar de manera rápida de un cuadro leve a grave, el periodo de incubación del virus en las personas es en promedio 7 días (entre 3 a 14 días), se conocen 3 fases ¹⁰

1. **Fase Febril:** Inicio brusco, asociada a viremia, dura en promedio entre 2 a 7 días ¹⁰.
2. **Fase Crítica:** Es cuando se presentan las complicaciones, hay un cese de las alzas térmicas, coincide con la extravasación del plasma, su forma más grave puede cursar con shock hipovolémico ¹⁰.
3. **Fase de Recuperación:** Se caracteriza por la redistribución de líquidos con la estabilización del hematocrito, normalización del recuento leucocitario y plaquetario ¹⁰.

Complicaciones: La severidad de la enfermedad está en relación con la fuga plasmática a través de capilares, secundaria al aumento de la permeabilidad vascular, provocando alteraciones en la hemostasia corporal ¹¹. Las complicaciones más frecuentes se encuentran a nivel hepático (hepatitis anictérica, hiperbilirrubinemia, alteración de transaminasas y tiempos de coagulación, acompañado en la formas graves con hemorragia del tubo digestivo alto, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática fulminante y coagulación intra-vascular diseminada) y neurológico (estupor, confusión mental y coma), relacionadas con el aumento de morbi-mortalidad ¹¹. La falla hepática está en relación al tropismo del virus por este órgano y su replicación en el hígado, habitualmente el compromiso hepático es autolimitado, pero puede llegar a complicarse con falla hepática o hepatitis fulminante, cursar con encefalopatía hepática y muerte ¹¹. Las complicaciones inusuales por el Dengue incluyen: Colecistitis alitiásica, pancreatitis, manifestaciones renales, alteraciones cardíacas, alteraciones pulmonares, Síndrome hemato-fagocítico y abdomen agudo ¹¹.

Diagnóstico: El diagnóstico se realiza con base a la sospecha clínica, y se confirma por laboratorio, el algoritmo de detección está conformado por el uso de 3 técnicas serológicas que son la determinación del antígeno NS1, o de anticuerpos IgM e IgG ¹². La toma de la muestra es posterior al día 5 después de iniciados los síntomas, se determina por la presencia de anticuerpos IgM o IgG ¹⁰. El método de ELISA identifica la glicoproteína no estructural 1 del virus del dengue (NS1), con una sensibilidad entre el 80 y 100% y especificidad del 100 % ¹². El uso de técnicas comerciales determinan el IgM con sensibilidad del 94,7% y especificidad del 97,2% y determinación de IgG con sensibilidad del 94,5% y especificidad del 97,3% ¹².

Diagnóstico Diferencial: Pacientes con fiebre icterico-hemorrágica, Fiebre Amarilla, Leptospira, con otros Flavivirus (Zika), Alfa virus (virus del Nilo occidental, encefalitis del oeste y del este, encefalitis equina venezolana, virus del Chikungunya), enfermedad febril exantemática (Rickettsia), y hemorrágica (Hantavirus) ¹².

Clasificación: La OMS en el año 2009 a través del grupo DENCO (Dengue control) realiza una nueva clasificación del dengue, donde crea 2 grupos: A y B para dengue sin y con signos de alarma, C para dengue grave ¹⁰.

Tratamiento: El tratamiento se indica según la clasificación del paciente ¹⁰:

Grupo A: Manejo ambulatorio, reposo y aislamiento del vector, toma de abundantes líquidos orales y manejo de los síntomas con acetaminofén ¹⁰.

Grupo B: Manejo en sala de emergencia, con monitorización de la temperatura, balance de líquidos administrados y eliminados, cuantificación de la diuresis en cuanto a frecuencia y volumen, control de la tensión arterial ¹⁰.

Grupo C: El manejo se debe realizar en una unidad de terapia intensiva por el requerimiento de vigilancia estricta y el manejo de reanimación hídrica ante la presencia de shock hipovolémico ¹⁰.

Prevención: Dentro de las políticas de prevención de la enfermedad por virus del dengue es fundamental entender la triada ecológica, donde las condiciones ambientales, la vía de transmisión, el agente infeccioso y el huésped interactúan ¹³. Los programas de erradicación del vector se fundamentan en la fumigación y uso de larvicidas ¹³.

1.4.2. VIRUS EPSTEIN BARR (VEB)

El 95% de la población mundial se encuentra infectada por el VEB, es un virus ampliamente distribuido a nivel global, en lactantes la primoinfección puede ser asintomática o presentar síntomas inespecíficos, en países subdesarrollados la primoinfección es más precoz, en contraposición en los países desarrollados esta enfermedad se adquiere en la segunda y tercera década de la vida ⁴. Antes de los 30 años el 70% de la población mundial se encuentra infectada ¹⁴. La primoinfección en el periodo de la adolescencia produce mayores síntomas ⁴. En el periodo de latencia un pequeño porcentaje de células B infectadas presenta replicación viral la cual se activa espontáneamente ¹⁴, con tendencia a la cronicidad, frecuentemente cursa de forma asintomática ². La infección por VEB es habitual en adolescentes y niños, la mayor incidencia se da en personas de 10 a 19 años, se presenta un subdiagnóstico de las infecciones leves en niños ¹⁵.

El VEB es un Herpes-virus linfotrópico que establece la infección latente en los linfocitos B de memoria ². La transmisión del virus principalmente es por la saliva y su contagio es de persona a persona (enfermedad del beso) y el hombre es el reservorio ⁴.

El VEB puede eliminarse durante meses tras padecer la enfermedad aguda y reaparecer de forma intermitente a través de la vida ⁴. La inmunosupresión facilita la reactivación de un virus latente ⁴. La infección por VEB crónica persistente presenta alta morbi-mortalidad evidenciándose complicaciones a través de la vida, como son: síndrome hemato-fagocítico asociado al virus, neumonía intersticial, linfoma, aneurisma de la arteria coronaria y compromiso del sistema nervioso central ¹⁴. El VEB permanece en estado de latencia evadiendo el sistema inmune con diversas estrategias, codifica la proteína BCRF1 que comparte el 70% de la secuencia de aminoácidos de la IL-10 e imita la actividad de ésta inhibiendo la síntesis de interferón gamma por las células mononucleares, además puede funcionar como receptor que bloquea la acción de las citocinas ².

Patogenia: La infección se controla en la fase inicial por las células natural killer (NK), células supresoras y linfocitos T citotóxicos inespecíficos ⁴. Posteriormente las células T CD8+ citotóxicas específicas para proteínas de membrana VEB destruyen las células infectadas ⁴. La fase de latencia tiene lugar en las células B de memoria ⁴.

Manifestaciones Clínicas: La infección por VEB en niños pequeños puede ser asintomática o producir síntomas inespecíficos de infección del tracto respiratorio superior ⁴. La enfermedad se caracteriza por la presencia de fiebre, faringo-amigdalitis y adenopatías ⁴.

Diagnóstico: Se realiza por la clínica característica, hallazgos hematológicos donde se evidencia linfocitosis mayor al 50%, presencia de linfocitos atípicos mayor al 10% y serología positiva para VEB IgM ⁴. La determinación de IgM para el antígeno de la capsula viral (VCA) es más sensible y específica, persiste de 1 a 2 meses y el IgG para VCA persiste de por vida ¹⁵.

Diagnóstico Diferencial: Se debe tener presente otras entidades, entre las cuales se encuentra infección por HIV, CMV, infección por herpes virus humano tipo 6, toxoplasmosis, rubéola, hepatitis A, brucelosis, leptospirosis y sífilis ⁴.

Tratamiento: La infección por VEB en un periodo de 3 a 4 semanas generalmente auto-resuelve, no se conoce tratamiento específico para esta entidad, se maneja administrando tratamiento sintomático ⁴.

1.5. OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar la frecuencia de la seropositividad de VEB en niños con diagnóstico de dengue grave atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Central de San Cristóbal en el período 2013 – 2017.

Objetivos específicos:

- Caracterizar epidemiológicamente los casos de Dengue grave en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Central de San Cristóbal en el período 2013 – 2017.
- Detectar la presencia de anticuerpos tipo IgG e IgM contra el DENGUE en pacientes pediátricos que desarrollaron dengue grave atendidos en el Hospital Central de San Cristóbal en el período 2013 – 2017.
- Detectar la presencia de anticuerpos tipo IgG e IgM contra el VEB en pacientes pediátricos que desarrollaron dengue atendidos en el Hospital Central de San Cristóbal en el período 2013 – 2017.

2. MÉTODOS

2.1. TIPO Y MODELO DE INVESTIGACIÓN

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Nivel de estudio: Descriptivo

Diseño de estudio: De prevalencia.

2.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio incluyen pacientes pediátricos de 0 a 14 años que fueron atendidos en el servicio de Emergencia Pediátrica (EP) del Hospital Central de San Cristóbal (HCSC) en el período 2013 – 2017 y que fueron dados de alta con diagnóstico de Dengue grave y están anotados en la planilla de Dengue grave del Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal (DRES-HCSC). Una vez revisadas las historias clínicas de estos pacientes, se procedió a contactarlos para la realización de serología IgM e IgG para Virus del Dengue y VEB.

2.3. SISTEMA DE VARIABLES

Variable de estudio: Pacientes que desarrollaron Dengue grave

Variable de Caracterización: Infección por VEB

VARIABLE	INDICADOR	MEDICIÓN FINAL	TIPO
Dengue grave	Parámetros de clasificación de la OMS para Dengue grave + IgG para Dengue	Presencia o ausencia de Criterios de la OMS: Signos y síntomas de Dengue + 1. Escape masivo de fluidos 2. Hemorragia grave 3. Daño grave de órganos: Hepatitis grave (transaminasas > a 1000 UI), Encefalitis, miocarditis + IgM o IgG positivo ¹⁰	Cualitativa Nominal
Seropositividad de VEB en pacientes con dengue grave	IgG para VEB	Serología positiva para VEB IgM e IgG ¹⁵	Cualitativa Nominal

2.4. MATERIALES

Recolección de la información: se revisaron las historias clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue grave hospitalizados en la EP-HCSC en el periodo 2013 a 2017, por la información consignada en la historia clínica se logró establecer contacto con los familiares de los pacientes, a quienes se les informó la finalidad del estudio, los cuales autorizaron por medio de su firma en un modelo de consentimiento informado (Anexo 1) la participación de los menores en el estudio.

- **Criterios de Inclusión:** Pacientes con diagnóstico de Dengue grave hospitalizados en la EP-HCSC en el periodo 2013 a 2017 y que fueron dados de alta con diagnóstico de Dengue grave y están anotados en la planilla de Dengue grave del DRES-HCSC; asintomáticos para el momento de la toma de la muestra y sin referencia de cuadro febril en las últimas 2 semanas.
- **Criterios de Exclusión:** Pacientes que no pudieron ser contactados, no se les realizó la serología o no se pudo conseguir su Historia Clínica.

- **Criterios de Eliminación:** Pacientes egresados con diagnóstico de Dengue grave, a los cuales se les realizó serología IgG para Dengue y su resultado fue negativo.

Recolección de la Muestra: De los pacientes contactados, a los que acudieron a la toma de la muestra se les tomó 4 cc de sangre en tubo tapa roja sin aditivos ni anticoagulantes.

Procesamiento de la Muestra: Las muestras de sangre se trataron por centrifugación, 10 minutos a 2.500 rpm y se separó el suero.

Determinación de serologías: Se determinó cuantitativamente la seropositividad para VEB IgG, VEB IgM, Dengue IgG y Dengue IgM por técnicas de ELISA (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) y ELFA (Ensayo de fluorescencia ligado a enzima, una técnica ELISA ligada a fluorescencia), por los siguientes métodos e instrumentos:

- **Determinación IgM para virus Epstein Barr:** Euroimmun EUROIMMUN AG, Equipo Lector de **ELISA** utilizado para lectura: TECAN Infiniti F50, con una especificidad de 99.4% y una sensibilidad de 100%.
- **Determinación IgG para virus Epstein Barr:** Biomerieux Mini Vidas, equipo de Inmunofluorometría **ELFA** utilizado para lectura Mini Vidas, con una especificidad de 97,63 - 100% y una sensibilidad de 94,02 - 97,88%
- **Determinación IgM para Dengue:** Sigma Diagnostics, Equipo Lector de **ELISA** utilizado para lectura TECAN Infiniti F50, con una especificidad de 97,6% y una sensibilidad de 90 %
- **Determinación IgG para Dengue:** Sigma Diagnostics, Equipo Lector de **ELISA** utilizado para lectura TECAN Infiniti F50, con una especificidad de 93% y una sensibilidad >90%

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio respeta los siguientes principios éticos:

Principio de Autonomía: los familiares de los pacientes estuvieron en plena facultad de tomar la decisión de participar en el estudio y se le informó de manera verbal y escrita, por medio del consentimiento informado (Anexo1) las implicaciones del proyecto.

Principio de Beneficencia: a los familiares de los pacientes se les dio el beneficio de conocer los resultados de las pruebas de laboratorio y de pasar a consulta con Infectología pediátrica en caso de ser necesario.

Principio de No Maleficencia: se tomaron las muestras bajo las correctas medidas de higiene y asepsia y con personal calificado para garantizar un adecuado procedimiento.

Principio de Confidencialidad: las identidades de los pacientes participantes no fueron reveladas y los resultados se entregaron solo al familiar encargado.

www.bdigital.ula.ve

FINANCIACIÓN:

El costo de las serologías IgM e IgG para Dengue y VEB fueron asumidas por el investigador en la totalidad. Los costos del transporte al sitio de toma de muestra fueron asumidos por los familiares de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES:

El Autor declara que no presenta conflicto de intereses.

2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Haciendo uso de la estadística descriptiva los datos obtenidos se procesaron en una hoja de cálculo en EXCEL y se presentan en gráficas que permiten hacer un análisis de las siguientes variables:

- Sexo
- Grupo etario pediátrico
- Proporción de seropositividad de VEB en pacientes con Dengue grave

Se realizó análisis estadístico en el programa IBM SPSS 20, calculándose los intervalos de confianza y la P.

www.bdigital.ula.ve

3. RESULTADOS

3.1. PRESENTACIÓN DE DATOS:

Tabla 1. Pacientes pediátricos registrados con diagnóstico de Dengue en el Hospital Central de San Cristóbal durante el período 2013 – 2017.

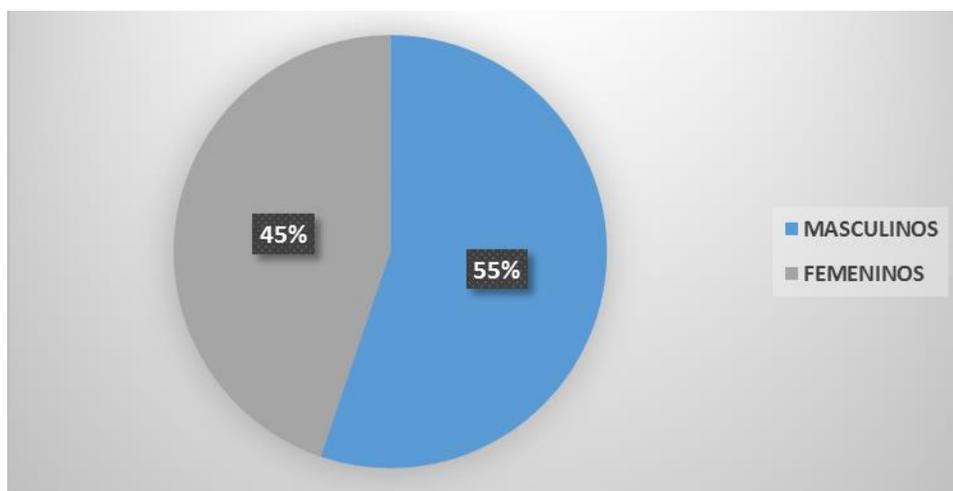
Año	SSA	CSA	Dengue Grave	Total
2013	331	24	46	401
2014	564	75	5	644
2015	153	61	10	224
2016	121	38	6	165
2017	15	0	0	15
Total	1184	198	67	1449

SSA: Dengue sin signos de alarma

CSA: Dengue con signos de alarma

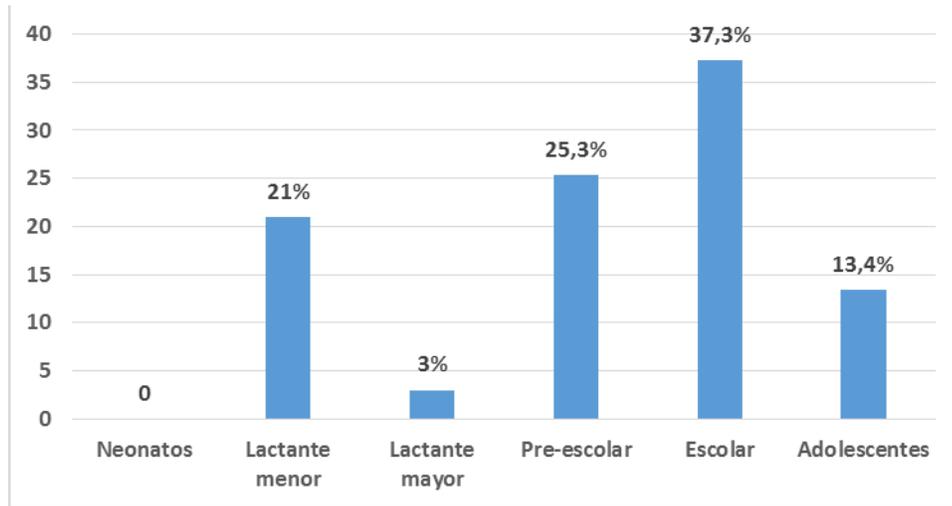
* Fuente: Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal

Figura 1: Distribución por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue grave, atendidos en el departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017



Fuente: Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal

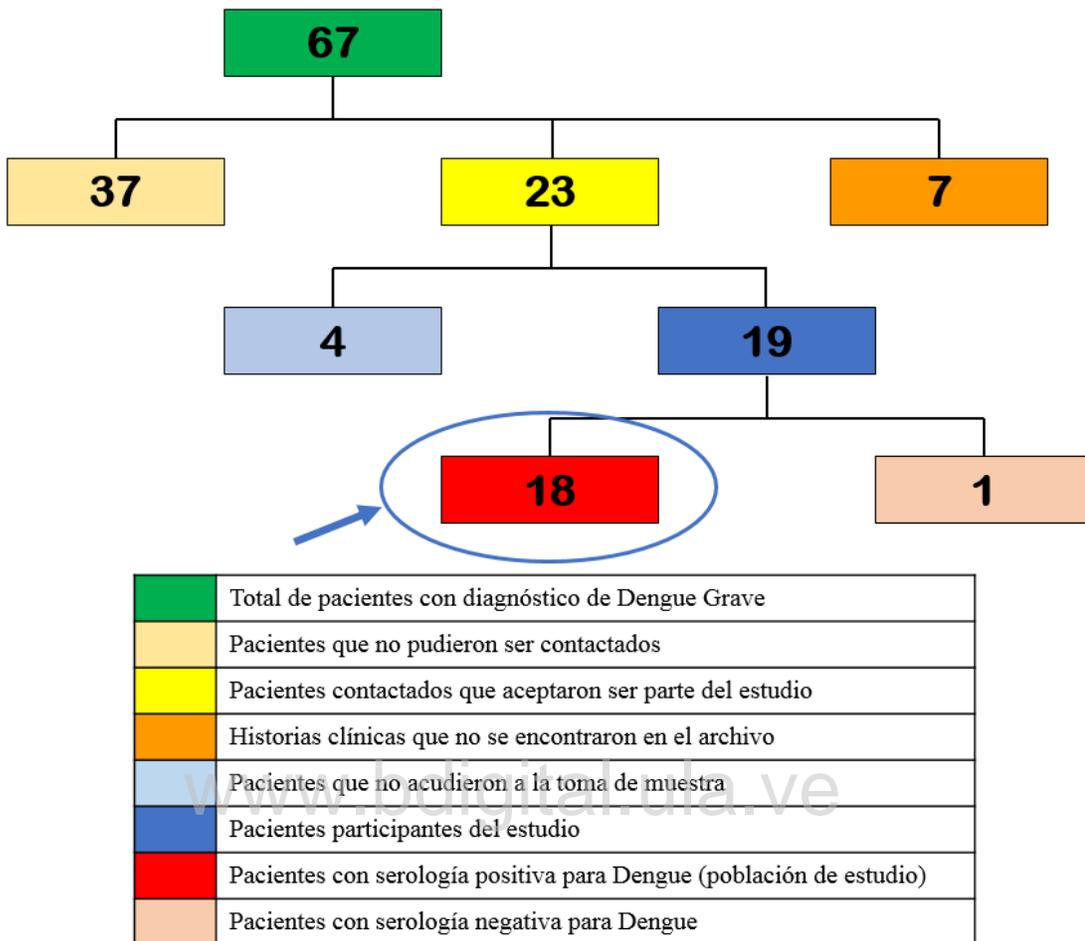
Figura 2: Distribución por grupo etario de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue grave, atendidos en el departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017



Fuente: Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal

Se realizó revisión en el DRES-HCSC encontrándose registro de 67 pacientes con diagnóstico de Dengue grave, de los cuales 7 historias clínicas no se hallaron, de las 60 restantes se contactó vía telefónica y facebook a 23 familiares de pacientes los cuales aceptaron participar en el estudio, para las tomas de serologías y acuden 19 en total. De los 19 pacientes que conformaron la muestra se eliminó un (1) paciente el cual el reporte serológico IgG para Dengue fue negativo. A continuación se presenta el gráfico correspondiente a lo anteriormente descrito.

Figura 3: Proceso de obtención de la muestra de estudio de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue grave, atendidos en el departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017



Fuente: Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal

Es importante resaltar que a pesar de haberse planteado en los objetivos la determinación de la serología IgM para dengue y VEB, no se presentaron reportes positivos para VEB, y 5 pacientes presentaron serología IgM positiva para dengue.

Figura 4: Serologías IgG e IgM para VEB y Dengue en pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue grave, atendidos en el departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017

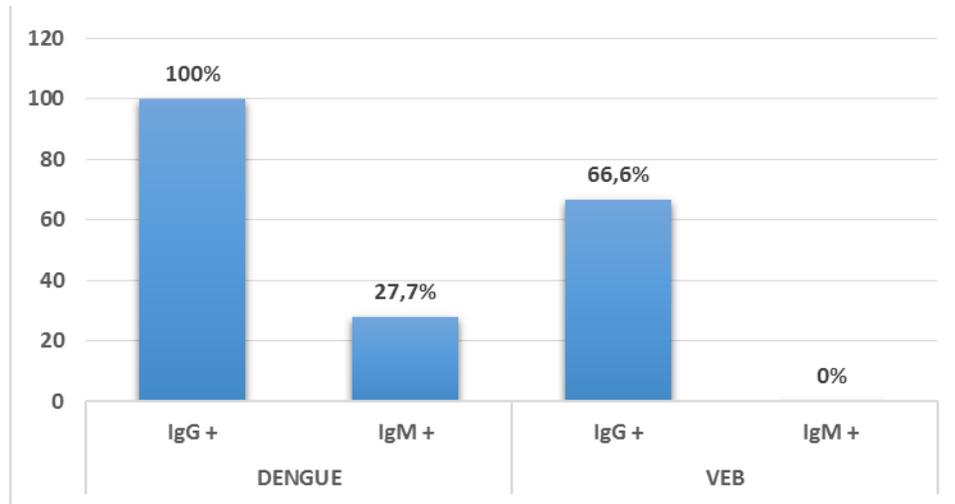


Figura 5: Distribución por sexo de los pacientes pediátricos que cursaron con Dengue grave atendidos en el Departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017, quienes hicieron parte del estudio

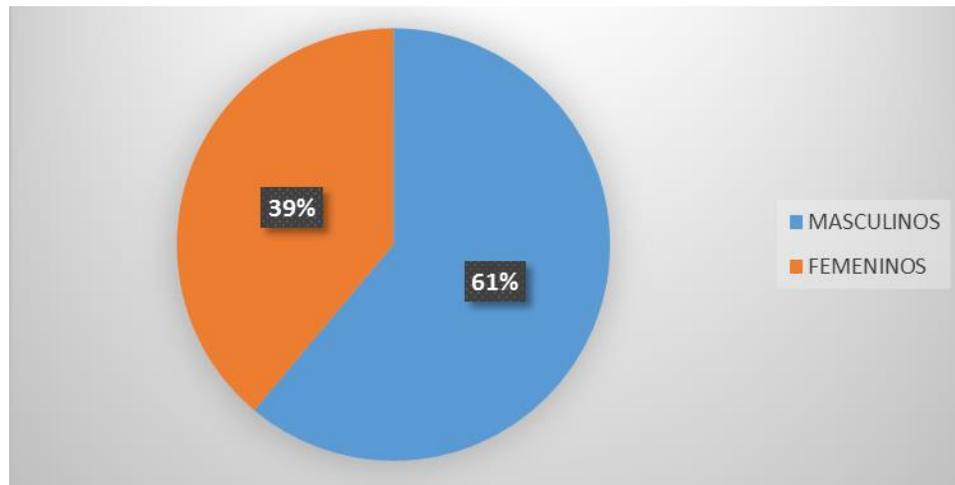
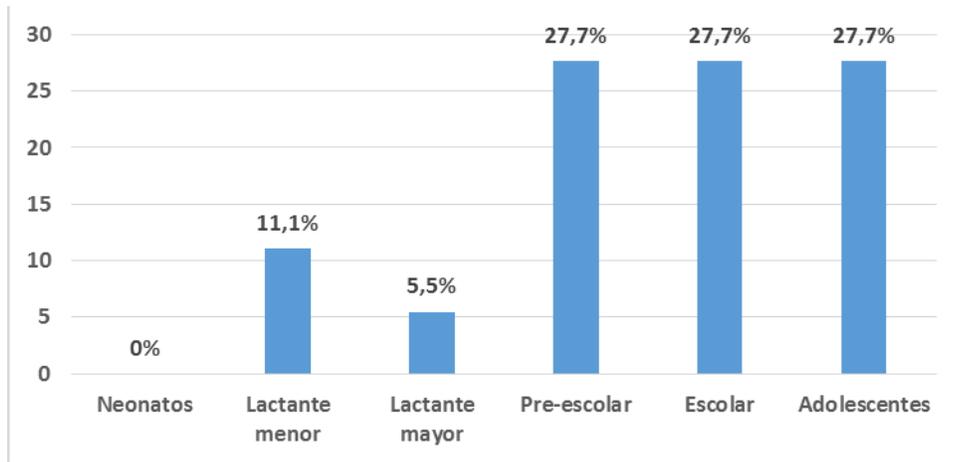


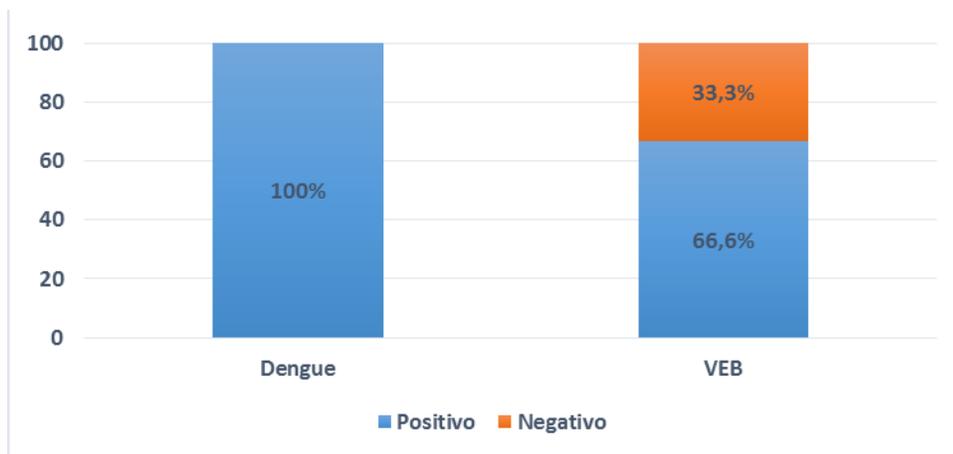
Figura 6: Distribución por grupo etario de los pacientes pediátricos que cursaron con Dengue grave atendidos en el Departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017, quienes hicieron parte del estudio



3.2. HALLAZGOS OBTENIDOS

La figura 7 muestra los resultados de las determinaciones de IgG para dengue y VEB, donde se registran los 18 pacientes (100%) que dieron positivo para Dengue, de los cuales 33,3% resultaron negativos para VEB (n=6) y 66,6% resultaron positivos para VEB (n=12).

Figura 7: Serologías IgG para VEB y Dengue de pacientes que cursaron con Dengue grave atendidos en el Departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017



INTERVALOS DE CONFIANZA

Sexo femenino: [IC95% 13,94-63,83]

Sexo masculino: [IC95% 36,17-86,06]

Dengue IgG: [IC95% 64,26-100]

Dengue IgM: [IC95% 19,02-69,87]

VEB IgG: [IC95% 36,17-86,06]

Edad promedio: 6,74 años

Edad DE: 4,75 años

Para tipo de dengue no se calcula porque todos los casos corresponden a Dengue graves

Para IgM VEB no se calcula porque todos los resultados fueron negativos

4. DISCUSIÓN

En el período comprendido entre el 2013 – 2017 hay un registro de 1449 casos de Dengue hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Central de San Cristóbal y de estos el 4,62 % corresponden a casos de Dengue grave, no se tiene registro de los pacientes que consultaron con clínica de Dengue y fueron manejados de manera ambulatoria. Martínez-Arbo ¹⁶ en su estudio sobre Características epidemiológicas del Dengue en el Paraguay en el período de 2008 - 2013, reportó que en menores de 15 años el 12,2 % de los casos fueron hospitalizados, siendo el grupo etario de menores de un año el más alto (16,9%); así mismo se reporta el 0,96% de casos correspondientes a Dengue grave incluidos adultos y niños.

Cabe aclarar que desde Marzo de 2016 no hay reporte de hospitalizaciones por Dengue grave en el Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal, por la falta de papelería y materiales para seguir llevando el registro.

Llama la atención la notable disminución del número de casos de Dengue en nuestro territorio, una posible explicación se podría relacionar con la epidemia de Zika que mostró un gran aumento entre las semanas epidemiológicas 4 y 10 del año 2016 ¹⁷ y se ha reportado que el virus del Zika presenta reacción cruzada con el virus del Dengue ¹⁸.

Analizando la variable de sexo de los casos de Dengue grave que se pudieron revisar, en el presente estudio se observó un ligero predominio del sexo masculino, con una relación Femenino-Masculino de 1:1,2 en concordancia con lo que señalan Orozco y cols. en su estudio ¹⁹.

En el estudio realizado con relación a la distribución por grupos etarios, se observó un pico de diagnósticos de Dengue grave en la edad escolar, lo cual representa el 37,3% de los pacientes pediátricos atendidos por Dengue grave en el servicio de Pediatría del Hospital Central de San Cristóbal, no se encontró literatura de distribución de Dengue grave por grupos etarios, sin embargo en el trabajo de Valladares ²⁰ de Caracterización epidemiológica y clínica del dengue en Pacientes pediátricos del Hospital Mario Catarino Rivas del año 2016 reportó que el 57% de los pacientes pediátricos que presentaron Dengue eran del grupo etario entre 6 – 12 años.

En el presente estudio se detectó la presencia de anticuerpos IgG e IgM frente al Virus del Dengue, la serología IgG se realizó para confirmar los casos que habían sido diagnosticados por clínica como Dengue y el IgM para detectar posibles casos recientes; \approx el 95 % (n=18) de las muestras procesadas resultaron positivas para IgG y \approx el 5% (n=1) dio negativo para IgG, teniendo en cuenta que existen enfermedades clínicamente semejantes (Fiebre Amarilla, Leptospira, Zika, Chikungunya, Rickettsia) ¹² el caso eliminado se trató de un diagnóstico errado para Dengue.

En cuanto a la detección de anticuerpos IgG e IgM ante el VEB, de las muestras que fueron procesadas, el 66,6% resultaron positivas para IgG y el 100% fueron negativas para IgM, reforzando la hipótesis que el VEB se encontraba en estado de latencia. Figueira-Silva y Pereira en su estudio de Prevalencia de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr en niños y adolescentes sanos en Vitória, Estado de Espírito Santo, Brasil, detectaron una prevalencia del 71% de anticuerpos Anti VCA IgG en una muestra de 283 niños y adolescentes entre 1 y 21 años ²¹. En el presente estudio se encontró una prevalencia similar, con la salvedad que la muestra de estudio fue limitada en número. En vista de

querer mejorar la data a posteriori se podría hacer un estudio más amplio y con un grupo control con pacientes con Dengue no grave para detectar la prevalencia de anticuerpos frente al VEB y la reactivación de este en el curso de la enfermedad por Dengue.

Antes de discutir e interpretar estos resultados, vale la pena mencionar algunas fuentes que describen casos de coinfección de Dengue y VEB con otras patologías.

Barón describe un caso de encefalitis por VEB en un adulto inmunocompetente, en el que una erupción por Herpes-zóster se propone como desencadenante de la inmunosupresión y posible reactivación del VEB ²².

También se ha descrito en la literatura coinfección de VEB con CMV y Leishmania en un lactante menor ²³ y Coinfección con Mycoplasma pneumoniae en dos niñas con neumonía adquirida en la comunidad ²⁴, por lo cual el VEB se puede asociar a estados con inmunosupresión (por ejemplo con Dengue).

En el trabajo de los Doctores Merino, Henle y Pedro Ramírez Duque, se reporta la activación crónica del VEB en pacientes con Síndrome de Chediak Higashi, y su importancia en la fase acelerada de la enfermedad, en el cual hay un desarrollo progresivo de desórdenes inmunológicos letales ²⁵.

El Dengue también se ha descrito asociado a otras patologías infecciosas, tales como Chikungunya ²⁶ y Leptospira ²⁷, en donde se presentan cuadros de Dengue complicados y exacerbados por las patologías concomitantes; tal y como podría suceder en una probable coinfección de Dengue con VEB, llevando al paciente a una evolución tórpida donde se manifiesten complicaciones (enfrentando un cuadro de Dengue grave).

Un estudio realizado por la Dra. Carniato en el Estado Carabobo de Coinfecciones en pacientes menores de 15 años ingresados al servicio de pediatría con dengue hemorrágico, Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello en 2010, reveló que las coinfecciones de Dengue con patógenos virales fueron las más frecuentes con un 42,11%, y de éstas la que más se presentó fue VEB con un 43,75%, además concluye que las coinfecciones en pacientes con dengue hemorrágico exacerban y agravan los síntomas clínicos de la enfermedad ²⁸.

La hipótesis planteada en el presente estudio se basa en que el VEB permanece latente en los linfocitos B de las personas inmunocompetentes, y que se produce una reactivación en el paciente que cursa con Dengue por lo cual podría manifestarse con complicaciones al reactivarse el VEB. En la revisión del estado del arte el único artículo en el que se reporta una asociación directa de infección por dengue y VEB es el de un paciente masculino de 43 años con cerebelitis postinfecciosa, quien cursó con enfermedad por Dengue y VEB activo confirmado por serologías ²⁹ (Sri Lanka, 2012).

El planteamiento de la hipótesis del desarrollo de las posibles complicaciones de la coinfección del VEB en la enfermedad por Dengue se sustenta en las bases fisiopatogénicas, los tropismos virales y la respuesta inmunológica que caracterizan ambas entidades, como se describe a continuación.

En la reacción inmunológica que se desarrolla ante una infección por VEB la respuesta celular es la más importante para el control de la infección, las células natural killer y las células T CD4+ y CD8+ citotóxicas controlan la proliferación del VEB durante la infección primaria, en la mononucleosis infecciosa producida por VEB cerca del 40% de las células T

CD8+ son diana de la replicación de proteínas del VEB, donde 2% son blanco de una secuencia de proteínas de latencia (EBNA-3)². La proteína BCRF1 del VEB comparte el 70% de la secuencia de aminoácidos de la interleucina IL-10, imitando su actividad al inhibir la síntesis del IFN- γ ². En el período de reactivación del VEB se genera linfocitosis reactiva, la cual produce la mayoría de los signos y síntomas de la mononucleosis infecciosa a través de la abundante formación de citocinas, entre ellas la IL-6³⁰. Durante la infección aguda, predominan los linfocitos T CD8+ específicos frente a los antígenos líticos del VEB³⁰.

Dentro de las teorías que explican la Fisiopatogenia del Dengue se encuentra la alterna o complementaria, la cual plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc- γ inhibe la respuesta inmune antiviral mediante la producción de IL-6 e IL-10, y la inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF- α e IFN- γ , y como consecuencia, se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral³¹, situación similar creada de manera independiente por la reactivación del VEB a través de la producción de IL-6, actividad de la IL-10 e inhibición de IFN- γ ³⁰ (vía común para ambos virus); por lo cual se plantea que ante la coinfección dada por estas dos entidades se da un ambiente propicio para la replicación viral, además de potenciar la síntesis de citocinas desencadenando las manifestaciones propias del Dengue grave (inmunopotenciación por la coinfección con tormenta de citocinas).

Asimismo en la enfermedad por el virus del Dengue la instauración de la fase de recuperación depende de la elevación de los niveles de anticuerpos séricos neutralizantes, lo cual se correlaciona con la eliminación de la viremia, la inmunidad está dada tanto por la respuesta inmunitaria humoral como a la celular³⁰; esta última se encuentra mediada por

linfocitos T CD4+ y CD8+ ³⁰. La alteración de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+ mediada por la reactivación del VEB (presencia de linfocitos reactivos) entorpecería la resolución de la viremia por Dengue y explicaría la prolongación y complicación del cuadro clínico.

Cabe destacar que ante las variadas manifestaciones presentes en el dengue: fiebre, cefalea, dolor retro-ocular, mialgias y artralgias, náuseas, vómito, linfangitis, exantema, dolor abdominal intenso, signos hemorrágicos, y alteraciones neurológicas, manifestaciones clínicas de fuga plasmática o hemorragia grave y daño orgánico severo ³², se podrían solapar con la enfermedad prototipo de la infección por VEB, que es la mononucleosis infecciosa que se caracteriza por fiebre, odinofagia, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales como astenia y adinamia ³³, trombocitopenia y elevación de transaminasas ² por lo que surge el interrogante: ¿hasta qué punto las manifestaciones que se consideran de Dengue grave serían producto de la reactivación del VEB?, aspecto que debería estudiarse en investigaciones posteriores.

Dentro de las limitaciones que se encontraron en el estudio se tiene que: la muestra que se alcanzó a conseguir no fue menor de lo esperado, en parte porque no se pudo conseguir algunas historias clínicas y porque los datos que se obtuvieron de las Historias clínicas que se consiguieron fueron deficientes, ya que se consiguieron números telefónicos errados, no existentes o no disponibles, además que se pudo contactar 3 pacientes que vivían por fuera del país y 2 en ciudades alejadas del estado que aunque quisieron participar no pudieron ser parte del estudio.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El 4,62% de los pacientes pediátricos que se hospitalizaron entre el 2013 - 2017 en el servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital Central de San Cristóbal con diagnóstico de Dengue corresponden a Dengue grave.
- En el presente estudio se determinó la prevalencia de seropositividad para VEB del 66,6% de los pacientes pediátricos que presentaron Dengue grave (atendidos en el período 2013 - 2017 en el servicio de EP del HCSC) a los que se les tomó la muestra, lo que refleja que pudo haber existido coinfección durante la enfermedad por Dengue y el 100% fueron negativas para IgM, reforzando la hipótesis que el VEB se encontraba en estado de latencia; se observó un ligero predominio de casos de Dengue grave en el sexo masculino y el grupo etario más afectado fue el escolar.
- De acuerdo a la revisión de las bases fisiopatogénicas, los tropismos virales y la respuesta inmunológica que caracterizan la enfermedad por Dengue y por VEB, se observa que hay una vía común para ambos virus, que son, el aumento en la producción de IL-6, la actividad de la IL-10 e inhibición de IFN- γ , lo cual crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral y potencia la síntesis de citocinas desencadenando las manifestaciones del Dengue grave.
- Se recomienda realizar un estudio más amplio y con un grupo control de niños con Dengue no grave para detectar la prevalencia de anticuerpos frente al VEB en población pediátrica y la reactivación de este en el curso de la enfermedad por Dengue. Además de desarrollar una línea de investigación donde se compruebe o se descarte si hay asociación probabilística y si la coexistencia de estas dos entidades está involucrada en la etiopatogenia del Dengue grave.

6. ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: Determinación de seropositividad del virus Epstein Barr (VEB) en pacientes pediátricos que cursaron con dengue grave atendidos en el Hospital Central de san Cristóbal en el período 2013 – 2017

Investigador: Dr. Gustavo Adolfo Ortega Contreras

Coinvestigador: Dr. José Vicente Franco. (Infectólogo pediatra)

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Central de San Cristóbal, Táchira, Venezuela

Nombre del participante (menor de edad): _____

Nombre del padre encargado: _____

A su hijo, se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si autoriza o no su participación debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si desea que su hijo participe, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Objetivo del estudio: Determinar la seropositividad de VEB en pacientes que desarrollaron dengue grave en pacientes pediátricos atendidos en el HCSC en el período 2013 – 2017

Justificación: Ante la alta de incidencia de casos de dengue y el potencial desarrollo de complicaciones, en este estudio se pretende determinar, si existe relación causal entre la infección por VEB y la posibilidad de desarrollar dengue grave.

Procedimiento a realizar: a su hijo se le extraerá una muestra de sangre, éste proceso es rápido, y no presenta complicaciones, a tal muestra se le examinará en el laboratorio para determinar el estado serológico ante el virus del Dengue y si su hijo ha presentado infección con el virus del Epstein Barr, el cual es un virus muy prevalente, que se encuentra ampliamente en la población. Este estudio pretende determinar si este virus pudo haber estado relacionado con las complicaciones que presentó su hijo al padecer la infección con Virus del Dengue. Los resultados son para uso exclusivo del investigador y no será publicada la identidad de los participantes, los resultados son absolutamente confidenciales y serán utilizados para análisis estadístico. Como beneficio las muestras se procesarán de manera gratuita y se le informará el resultado de la determinación del estado serológico ante el VEB y de ser requerida se realizará la valoración por Infectología pediátrica, Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.
Autorizo a que mi hijo(a) participe en el presente estudio

Nombre del participante (menor de edad)

Fecha

Firma del padre responsable

7. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Pacientes registrados con diagnóstico de dengue grave en el Hospital Central de San Cristóbal durante el período 2013 – 2017. Fuente: Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal.

Figura 1: Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico de dengue grave, Departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017. Fuente: Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal.

Figura 2: Distribución por grupo etario de los pacientes con diagnóstico de dengue grave Departamento de Pediatría, HCSC 2013-2017. Fuente: Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal.

Figura 3: Manejo de la muestra tomada de los pacientes con dengue grave. Departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017. Fuente: Departamento de Registro y Estadística de Salud del Hospital Central de San Cristóbal.

Figura 4: Serologías IgG e IgM para VEB y Dengue en paciente con diagnóstico de dengue grave. Departamento de Pediatría, HCSC 2013-2017.

Figura 5: Distribución por sexo de los pacientes con dengue grave que se les tomó muestra para serología. Departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017.

Figura 6: Distribución por grupo etario de los pacientes con dengue grave que se les tomó muestra para serología. Departamento de Pediatría HCSC 2013 – 2017.

Figura 7: Serologías IgG para VEB y Dengue en paciente con dengue grave Departamento de Pediatría 2013-2017.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- AMSE [internet]. España: 09 Febrero 2012 Dengue. Epidemiología y situación mundial [fecha de última actualización 26 Octubre 2016]. consultado el 22 de octubre de 2016. Disponible en: <http://www.amse.es/informacion-epidemiologica/71-dengue-epidemiologia-y-situacion-mundial>. Página 2
- 2- Vera D, Chávez N, Lizardi J, Méndez N. Mononucleosis infecciosa. Medigraphic [internet]. 2003; 10 (2): 76-89. Consultado el 5 de noviembre de 2016. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2003/ms032b.pdf>
- 3- Bacallo G, Quintana O. Dengue. Revisión bibliográfica. [Internet]. Acta Médica del Centro, Vol. 7, No. 1, 2013. Consultado el 5 de noviembre de 2016. Disponible en: http://www.actamedica.sld.cu/r1_13/dengue.htm
- 4- Ruano M, Ramos L. Mononucleosis infecciosa en la infancia. Pediatría Integral [internet] 2014; 18(3): 141-152. consultado el 5 de noviembre de 2106. Disponible en: <http://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-04/mononucleosis-infecciosa-en-la-infancia/>
- 5- López T. Síndrome Mononucleosido, Mononucleosis Infecciosa y Diagnósticos diferenciales: Infecto [internet]. Uruguay. Consultado el 4 de Abril de 2018.

Disponible en:

<http://www.infecto.edu.uy/espanol/revisiointemas/tema6/mononucleosis.html>

- 6- Gonzales N, Torales N, Gómez. D. Infectología Clínica Pediátrica. 6ª edición. México. Editorial Tirillas. 1997.
- 7- Organización Mundial de la Salud. [internet]. Dengue y Dengue grave. OMS. Fecha de actualización: 2 de febrero de 2018. consultado el 15 de octubre de 2016. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- 8- Mustafa MS, Rasotgi B, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. MJAFI [internet]. 2015; 71(1):67-70. consultado el 15 de octubre de 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.09.011>
- 9- Organización panamericana de la salud- OMS [internet]: Información general: Dengue [Última actualización: 23 de Mayo de 2014]. consultado el 15 de octubre de 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4493&Itemid=40232&lang=es

- 10- Frassone N, Marianelli L. Dengue: revisión 2014. SIC [internet]. 2014. consultado el 22 de octubre de 2016. Disponible en: <http://www.hospital-italiano.com.ar/hospital-italiano/docs/docencia/dengue2014.pdf>
- 11- Gerardo A. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. SCIELO [internet]. Biomédica 2006; 26: 61-70. consultado el 22 de octubre de 2016. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v26n1/v26n1a08.pdf>
- 12- INDRE [internet]. México: Días José Alberto. Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de dengue por laboratorio. 2015. consultado el 22 de octubre de 2016. Disponible en:
http://www.indre.salud.gob.mx/sites/indre/descargas/pdf/Lineamientos/lineamientos_para_la_vigilancia_de_dengue.pdf
- 13- Ochoa M, Casanova M, Díaz M. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. SCIELO [internet] Rev. Arch Med Camagüey Vol 19(2)2015. consultado el 22 de octubre de 2016. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v19n2/amc130215.pdf>
- 14- Gonzales E, Da Silva R, García E. Infección crónica activa por virus Epstein Barr. Revista Médico Científica [internet] Rev Méd Cient ISSN 1608-3849. 2009; 22: 18-25. No 1. I Semestre. Consultado el 5 de noviembre de 2106. Disponible en:
<http://www.revistamedicocientifica.org/uploads/journals/1/articles/14/public/14-48-1-PB.pdf>

- 15- Lara P. Mononucleosis infecciosa- Revisión Bibliográfica. Revista médica de costa rica y Centroamérica [internet]. RMCC. 2009: 66: (587) 73-77. Consultado el 5 de noviembre de 2016. Disponible en:
<http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/587/art12.pdf>
- 16- Martínez C, Arbo A. Características epidemiológicas del Dengue en niños menores de 15 años en el Paraguay. 2008 – 2013. [internet] Rev. Inst. Med. Trop 2016; 11(2)4-14. DOI: 10.18004/imt/20161124-14. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/imt/v11n2/1996-3696-imt-11-02-00004.pdf>
- 17- Rísquez A. Epidemia de Zika en Venezuela. En: repercusiones. 63° congreso de Puericultura y Pediatría “Dr Jesús Velásquez Rojas”. [internet]. Septiembre de 2017. Consultado el 20 de Junio de 2018. Disponible en:
<http://saber.ucv.ve/bitstream/123456789/17088/1/ZIKA%20EN%20VENEZUELA%20REPERCUSIONES%20SEPT%202017.pdf>
- 18- Wen J, Elong A, Regla J, Kim K, Gorman M, Diamond M, Shresta S. Dengue virus-reactive CD8+ T cells mediate cross-protection against subsequent Zika virus challenge. [internet] Nature Communications. volume 8, Article number: 1459 (2017). Published: 13 November 2017. Consultado el 20 de Junio de 2018. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-01669-z>

- 19- Orozco N, Díaz I, Abad U, Martínez Y. Incidencia de dengue en niños y adolescentes. [internet] REV CUBANA MED TROP 2001; 53(1):16-9. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol53_1_01/mtr02101.pdf
- 20- Valladares A. Caracterización Epidemiológica Y Clínica Del Dengue En Pacientes Pediátricos Del Hospital Mario Catarino Rivas. [Trabajo final de grado en internet]. [San Pedro Sula]. Universidad Nacional Autónoma De Honduras En El Valle De Sula. Noviembre de 2016. Consultado el 20 de Junio de 2018. Disponible en:
<http://www.bvs.hn/TMVS/pdf/TMVS20/pdf/TMVS20.pdf>
- 21- Figueira-Silva C, Pereira F. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. [internet] Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.37 no.5 Uberaba Sept./Oct. 2004. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822004000500008&script=sci_arttext
- 22- Barón J. Encefalitis por el virus de Epstein-Barr: descripción de un caso clínico y revisión de la bibliografía. [internet] Rev Neurol 2013; 57 (10): 451-454. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible en:
<https://www.neurologia.com/articulo/2013188>
- 23- Sifontes K, Rodríguez C, Figueira G, Navarro P. Coinfección de CMV, VEB y Leishmaniasis Visceral Humana en Lactante Menor: A Propósito de un Caso.

[Internet] Informe Médico. may2009, Vol. 11 Issue 5, p281-289. 7p. 1. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authType=crawler&jrnl=13169688&AN=44726518&h=DmsSusCZj63OsLcNFyHjMXtWTbnzBjr1LkK%2FcWX5DVGtGIegP6bbEJnPaRZgFPETMXHJDZ0Dqn2%2F2aATv6nqQw%3D%3D&crl=f>

24- Martínez A, Busquets R, López N, Herrero S, Esteban E. Coinfección por virus de Epstein-Barr y *Mycoplasma pneumoniae* en dos niñas con neumonía comunitaria.

[Internet] *An Esp Pediatr* 2002; 56: 69-70. Consultado el 13 de Junio de 2018.

Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403302777710>

25- Merino F, Henle W, Ramírez Duque P. Chronic Active Epstein-Barr Virus infection

in Patients with Chediak-Higashi Syndrome. [Internet] *Journal of Clinical*

Immunology, Vol. 6, No. 4, 1986. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible

en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00917330>

26- Rosso F, Pacheco R, Rodríguez S, Bautista D. Co-infección por virus del dengue (DEN-V) y virus Chikungunya (CHIK-V) durante un brote epidémico en Cali,

Colombia. Comunicación de un caso fatal. [Internet] *Rev Chilena Infectol* 2016; 33

(4): 464-467. Consultado el 20 de Junio de 2018. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-

[10182016000400013](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000400013)

- 27- Agudelo P, Arboleda M, Carrero S, Cartagena G, Restrepo B. Coinfección Leptospira – Dengue, brote epidémico Urabá Antioqueño, Colombia, 2006. [Internet] Memorias II Simposio Nacional De Virología Septiembre 7 - 9 de 2006, Bogotá – Colombia. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/abc/v11n2/Resumenes.pdf>
- 28- Portales médicos. [Internet]. Puerto Cabello. Carniato L. [Publicado: 21/03/2012]. Coinfecciones en pacientes menores de 15 años ingresados al servicio de pediatría con dengue hemorrágico. Consultado el 20 de Junio de 2018. Disponible en: <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/4191/5/Coinfecciones-en-pacientes-menores-de-15-a%F1os-ingresados-al-servicio-de-pediatria-con-dengue-hemorragico>
- 29- Karunarathne S, Udayakumara Y, Fernando H. Epstein-Barr virus co-infection in a patient with dengue fever presenting with post-infectious cerebellitis: a case report. [Internet]. J Med Case Reports. 2012; 6: 43. Consultado el 20 de Junio de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3284420/>
- 30- Mandell G, Bennett J, Dolin R. Enfermedades infecciosas Principios y Práctica. 7ª edición. Elsevier España. 2012 Pág. 2004 y 2152.
- 31- Corrales E, Hun L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. [Internet]. Acta méd. costarric vol.54 n.2 San José Apr./Jun. 2012. Consultado el 20 de Junio de 2018. Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022012000200003

32- Alvarado V, Ramírez E, Paredes S, Legorreta J, Saldaña V, Salas L, Del Castillo J, Andersson N. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos. [internet] Bol Med Hosp Infant Mex. 2016; 73(4):237-242. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665114616300703>

33- Mesa J, Aristizábal B. Seguimiento con carga viral para virus Epstein-Barr en pacientes pediátricos con trasplante Hepático. [internet] MÉD UIS. 2015; 28(3):393-401. Consultado el 13 de Junio de 2018. Disponible en: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/5219>