

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

TESIS DE GRADO
Previa a la obtención del Título de:
LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO

TEMA:
“INCIDENCIA DEL DENGUE POR MEDIO DE LA TÉCNICA ANTÍGENO
NO ESTRUCTURADO (NS1) EN PACIENTES FÉBRILES DE 16 A 79
AÑOS”.

AUTOR:
FERNANDO ENRIQUE GERMAN FEY

DIRECTOR DE TESIS:
Lcdo. Pedro Robles Campos

Guayaquil – Ecuador.
2012-2013

CERTIFICACION DE ACEPTACION DEL DIRECTOR

CERTIFICACION

Que he analizado el trabajo de tesis de grado presentando como requisito previo a la aprobación y desarrollo de la investigación para optar por el título de licenciado en laboratorio clínico.

El problema de la investigación se refiere a: "INCIDENCIA DEL DENGUE POR MEDIO DE LA TÉCNICA ANTÍGENO NO ESTRUCTURADO (NS1) EN PACIENTES FÉBRILES DE 16 A 79 AÑOS"

Lcdo. Pedro Robles Campos
DIRECTOR

DEDICATORIA

Con amor, a mi querida madre, quien con mucho sacrificio, hizo posible que siga mis estudios universitarios.

Dedicado a DIOS quien guía mis pasos día a día y me va ayudar a salir adelante rompiendo todos los obstáculos y adversidades de mi vida.

A mi pequeña familia, que con amor me han ayudado a sobrellevar los obstáculos para llegar a mi meta final.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por haberme dado vida, salud, fortaleza y todo lo necesario para seguir esta carrera con dedicación, tanto personal como familiar

También a nuestra prestigiosa Escuela porque en sus aulas recibimos los más gratos recuerdos que pasamos con nuestros compañeros los cuales nunca olvidaremos y a nuestros maestros quienes con nobleza y entusiasmo depositaron en nosotros sus vastos conocimientos.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE TECNOLOGIA MÉDICA

TEMA: “INCIDENCIA DEL DENGUE POR MEDIO DE LA TÉCNICA ANTÍGENO NO ESTRUCTURADO (NS1) EN PACIENTES FÉBRILES DE 16 A 79 AÑOS”

Autor: Fernando Enrique German Fey
Director Lcdo. Pedro Robles Campos

RESUMEN

El Dengue es una enfermedad viral aguda, transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* que se cría en el agua acumulada en recipientes y objetos en desuso. Por lo que en esta tesis se expone el siguiente objetivo: Determinación de Dengue por técnica Antígeno de Dengue NS1 en pacientes febriles con el objetivo de optimizar el diagnóstico temprano del virus, para su tratamiento eficaz. En esta investigación se obtuvieron las siguientes conclusiones: El dengue es un problema creciente de salud pública a nivel mundial, la incidencia en ciertas partes de la ciudad se debe a las condiciones de vida inadecuadas y el desconocimiento en cuanto a la prevención y tratamiento de este virus. Las pruebas serológicas para los anticuerpos específicos al dengue tipos IgG e IgM, pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico primario o secundario. Luego de un estudio de 8 meses (Enero- Agosto), de 150 pacientes estudiados un 67% que dieron positivos para NS1, fueron confirmados con IgM y se comprobó su positividad. Mujeres 48% y hombres 52%, con una frecuencia de 15 a 25 años un 39.3%, 26 a 36 años un 21.3 %, 37 a 47 años 16.6%, 48 a 58 años un 8.6%, de 59 a 69 años un 13.3% y de 70 a 80 años un 1%. Dando como resultado una efectividad en las pruebas, en varios niveles de edad, por lo que se recomienda el uso de esta nueva prueba para la determinación temprana de una infección del virus del Dengue.

INDICE

Certificación.....	II
Dedicatoria.....	IV
Agradecimiento.....	V
Resumen.....	VI
Introducción.....	1

CAPITULO I

Planteamiento del problema.....	4
Formulación del problema.....	5
Evaluación del problema.....	5
Variables.....	7
Justificación e importancia.....	7
Objetivos.....	8
General y Específicos	

CAPITULO II

Marco Teórico.....	9
Fundamentación Teórica.....	9
Epidemiología.....	12
Etología.....	14

Virología, estructura de los virus

Simetríaviral.....	16
Genoma viral.....	16
Formas graves del Dengue.....	21
Curso clínico de la enfermedad.....	24
Dengue Hemorrágico en Ecuador.....	28
Fundamento del ensayo.....	35
Materiales suministrados.....	36
Recolección y preparación de la muestra.....	40
Procedimiento.....	42
Factibilidad.....	51
Fundamentación.....	51

CAPITULO III

Metodología	56
Tipos de investigación.....	56
Métodos de investigación.....	57
Población y muestra.....	58
Criterios de inclusión y exclusión.....	61
Operacionalización de variables.....	63
Validez y confiabilidad	64
Procesamiento y análisis de datos	66
Criterios para la elaboración de la propuesta	66

Criterio para la validación de la propuesta	67
--	-----------

CAPITULO IV

Conclusiones.....	70
--------------------------	-----------

Recomendaciones.....	71
-----------------------------	-----------

Anexos.....	73
--------------------	-----------

Bibliografía.....	85
--------------------------	-----------

INTRODUCCIÓN

El Dengue es una enfermedad viral aguda, producida por el virus del Dengue, transmitida por un vector que se cría en el agua acumulada en recipientes y objetos en desuso. El Dengue es causado por 4 serotipos del virus: DEN1, DEN2, DEN3, DEN4.

Esta enfermedad es más frecuente en todas las etapas de la vida del ser humano, se caracteriza por una fiebre de aparición súbita que dura de 3 a 7 días acompañada de dolor de cabeza, articulaciones y músculos. Una variedad potencialmente mortal de la fiebre del dengue es el dengue grave o dengue hemorrágico que cursa con pérdida de líquido o sangrados o daño grave de órganos.

La persona que es picada por un mosquito infectado puede desarrollar la enfermedad, que posiblemente es peor en los niños que en los adultos. El cuadro clínico de la fiebre dengue y la presentación de las diversas manifestaciones y complicaciones, varía en ocasiones de un paciente a otro.

El diagnóstico definitivo de infección por dengue, es hecho solamente en el laboratorio y depende del aislamiento viral, de la detección del antígeno viral o el RNA viral en el suero o tejido, o detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente.

Una muestra sanguínea en la fase aguda debe tomarse, tan pronto sea posible luego del inicio de la enfermedad febril, una muestra sanguínea en la fase convalecencia idealmente debe ser tomada de 2- 3 semanas después.

Su surgimiento como importante problema de salud pública ha sido muy notable en las Américas, donde desde 1989 a 1993 el número de casos aumentó 60 veces en comparación con el quinquenio anterior. Hoy se ha

tornado hiperendémico en muchos países de las zonas tropicales del continente americano, incluido el Ecuador por lo que es necesario realizar estudios del virus dengue, su infectividad y riesgo en las personas que son afectadas. Por estos motivos el diagnóstico y la caracterización del agente que provoca esta enfermedad es un reto epidemiológico y de importancia para la salud pública.

Debido a todo lo interesante de este tema decidí plantear como tema de tesis:

“Determinar Dengue por medio de la técnica Antígeno No estructurado (NS1) en pacientes febriles”

Ya que al Laboratorio Central de la clínica Alcívar llegan muchos casos de pacientes con signos y síntomas y luego de ser evaluados por los médicos se les pide realizar esta prueba resultando de gran ayuda en el diagnóstico de un posible contagio del virus.

Se debe recalcar que se tomó un pequeño segmento de nuestra población basándonos en criterios de inclusión y exclusión y se dedicó a trabajar con pacientes entre 15 a 85 años que son los que acudieron con más frecuencia a este Centro de atención.

Se les procedió a recolectar datos, y a tomar una muestra de sangre para luego procesar el suero de estos con la técnica de Antígeno NS1 por Microelisa, dando rangos elevados y así advirtiendo al médico de que el paciente posiblemente este con el virus.

Así mismo agradezco a Laboratorios del Hospital Clínica Guayaquil, quienes me abrieron las puertas de sus instalaciones y me proveyeron de todo lo necesario para realizar esta investigación.

El Capítulo I: EL Problema.- Explica los argumentos científicos sobre los cuales está basada la selección del tema; el planteamiento del problema; la delimitación del problema pasando desde el campo, área, aspecto, hasta el tiempo de ejecución del mismo; además destaca la evaluación del problema con parámetros de metodología aplicada: delimitado, relevante, factible y concreto. Identifica también las variables: independiente y dependiente; y los objetivos general y específico.

El Capítulo II: Marco Teórico.- Contiene los conceptos bibliográficos correspondientes al tema. Detalla los procedimientos utilizados para la ejecución adecuada de la investigación: Además también posee las fundamentaciones: legal, económica, técnica, sociológica, sobre los cuales se apoyó el trabajo.

El Capítulo III: Metodología.- Enuncia todas las técnicas e instrumentos en metodología de investigación científica utilizados; tales como: Diseño de la investigación, Modalidad de la investigación, Tipo de investigación, población y muestra, Operacionalización de las variables, Técnicas e instrumentos de recolección de datos, Procedimientos de la investigación, Procesamiento y análisis de los datos, criterios para la elaboración de la propuesta, Criterios de validación de la propuesta

El Capítulo IV: Marco Administrativo.- Aquí constan: El cronograma de actividades, el presupuesto o gastos, talentos humanos y recursos. Contiene todas las conclusiones y recomendaciones del trabajo, referencias bibliográficas y anexos.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1.- Planteamiento del problema

El dengue es una enfermedad causada por un virus que es transmitido a través de un mosquito, vector de la enfermedad. Las personas infectadas presentan viremia desde 2 días antes y hasta 5 o 6 días posteriores a la aparición de la fiebre.

El agente etiológico se puede identificar mediante el aislamiento viral o la detección de componentes virales, ya sean proteínas y/o ácidos nucleicos, métodos que permiten identificar con certeza el serotipo de virus dengue. La detección de ácidos nucleicos es la forma más sensible y específica para identificar virus presentes en muestras clínicas.

En los últimos años se han venido desarrollando nuevas formas de estudio para identificar y disminuir la incidencia de esta enfermedad, pero es insuficiente para controlarla totalmente. Estas informaciones cuentan con un carácter científico bien amplio y deben ser puestas en prácticas. Los exámenes de laboratorio clínico son una herramienta básica para detectarlas.

La metodología empleada en la fase aguda de la enfermedad es la detección de un antígeno específico del virus dengue que es el Ag NS1, este antígeno se encuentra presente en la circulación sanguínea desde el primer día de inicio de fiebre hasta aproximadamente 9 días y los valores observados son comparables en las formas primarias y secundarias de la infección.

1.2.- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Delimitación del problema

Campo: Salud

Área: Laboratorio Clínico

Aspecto: Laboral – Social

Tema: “Incidencia del Dengue por medio de la Técnica Antígeno No Estructurado (NS1) en pacientes fébriles de 16 a 79 años”.

Problema: Incidencia del virus del dengue, Virus que no es detectado a tiempo para impedir su gravedad comenzando un tratamiento oportuno.

Formulación del problema

¿La técnica Antígeno de Dengue No Estructurado NS1 determina la presencia del Virus del Dengue en pacientes hasta 5 días febriles?

1.3 EVALUACIÓN DEL PROBLEMA

Delimitado: Esta investigación se realizara en la ciudad de Guayaquil en el Hospital Clinica Guayaquil, en un periodo de seis meses comprendidos desde Enero hasta Junio del 2015 en el área de Laboratorio Clínico

Claridad: se realizara la prueba de Antígeno de Dengue NS1 a pacientes febriles entre 16 y 79 años.

Evidente: Se tomara muestras de sangre a pacientes febriles de 16 – 79 años que presenten signos y síntomas de posible contagio de Dengue por lo que

podemos determinar la presencia del Antígeno NS1 para un diagnóstico más temprano de la enfermedad.

Concreto: Se trabajara en un centro especializado donde acuden todo tipo de personas a ser atendidos y que reciben un tratamiento adecuado y cuidados necesarios por lo que los datos serán exactos y fidedignos

Relevante: Entre un 60 – 70% de estos pacientes que ingresan a la emergencia del Hospital Clínica Guayaquil con signos y síntomas de Dengue han dado resultados positivos.

Original: Esta investigación permitirá obtener datos reales para así de esta manera aportar de una manera original y dar una propuesta medica concreta para un diagnóstico clínico temprano del virus del Dengue que afecta de manera relevante a nuestro país.

Factible: Este tema es factible por que la institución donde se realizara la investigación es un centro donde brindan atención oportuna y cuentan con un laboratorio donde se procesa este tipo de Prueba ya que es una técnica de mucha sensibilidad por lo que se puede dar un diagnóstico oportuno, se planificaran estrategias para que el grupo que se toma como muestra para el estudio investigativo permita hacerle una confirmación de la presencia del virus mediante técnicas rutinarias ya utilizadas en el diagnóstico del Dengue como es la determinación de Inmunoglobulina M, factible ya que este centro cuenta con un equipo y talento humano profesional y con mucha experiencia en el área .

Producto Esperado: Demostrar que esta técnica debido a su sensibilidad para captar la presencia del Antígeno NS1 que aparece en los días primeros del contagio puede ser utilizada para un diagnóstico temprano de Dengue y así evitar la gravedad del mismo.

Variables

Variable Independiente: Incidencia de Dengue en pacientes febriles

Variable Dependiente: Antígeno de Dengue No estructurado (NS1)

1.4 Justificación e Importancia

El presente trabajo de investigación es de vital importancia ya que está enfocado en determinar cuan eficaz es el Antígeno NS1 en pacientes con 1 a 5 días febriles, entre las edades de 16 a 79 años. Mencionando anteriormente que esta es una prueba de alta sensibilidad y por esto los médicos que laboran en este centro de atención la utilizan con mucha frecuencia para así determinar efectivamente la presencia del virus de Dengue y prevenir la gravedad de la enfermedad.

Mediante este estudio estableceré la incidencia del virus en pacientes que acuden a este centro de salud con síndrome febril de 1 a 5 días y finalmente comprobar mediante pruebas confirmatorias la efectividad en el uso de esta prueba

Los beneficiados serán todos aquellos pacientes que acuden a este centro de atención por un diagnostico medico temprano que prevenga la gravedad de la enfermedad.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

- Determinar Dengue por medio de la Técnica Antígeno No Estructurado (NS1) en pacientes febriles.

1.5.2 Objetivos específicos

- Determinar la incidencia NS1 en pacientes febriles que se atienden en el área de Emergencia de la Clínica Guayaquil
- Establecer la efectividad de la técnica NS1 en pacientes de 1 a 5 días febriles entre 16 a 79 años.
- Implementar la cuantificación de la Inmunoglobulina M en pacientes positivos para Antígeno de Dengue, a los 7 días de la determinación confirmando Dengue.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

FUNDAMENTACIÓN TEORICA

El Dengue es una enfermedad infecciosa causada por el virus del dengue, del género flavivirus, y que es transmitida por mosquitos, principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*. La infección causa síntomas gripales (síndrome gripal), y en ocasiones evoluciona hasta convertirse en un cuadro potencialmente mortal, llamado *dengue grave* o *dengue hemorrágico*. Es una infección muy extendida que se presenta en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta. En los últimos años la transmisión ha aumentado de manera predominante en zonas urbanas y semiurbanas y se ha convertido en un importante problema de salud pública, hasta el punto de que en la actualidad, más de la mitad de la población mundial está en riesgo de contraer la enfermedad. La prevención y el control del dengue dependen exclusivamente de las medidas eficaces de lucha contra el vector transmisor, el mosquito.

Aedes aegypti

Al igual que otros mosquitos, *Aedes aegypti*, es uno de los principales vectores de enfermedades del mundo. Su presencia se encuentra limitada a regiones cálidas y hace varios años está presente en Argentina.

Se trata del mosquito transmisor del Dengue y de la Fiebre Amarilla. Vulgarmente conocido como el mosquito tigre, *Aedes aegypti*, es un díptero perteneciente a la familia de los culícidos. La característica principal que lo convierte en un riesgo para la salud pública, está dada por el hábito alimenticio de las hembras. Estas son hematófagas, se alimentan de sangre, y necesitan

las proteínas sanguíneas para poder generar huevos fértiles. También consumen sustancias azucaradas (néctar) de las que obtienen la energía para el vuelo. Los machos se alimentan únicamente de sustancias azucaradas. Poseen reproducción sexual, siendo necesaria la cópula entre machos y hembras. Un solo macho suele fecundar a la hembra llenando su espermateca (receptáculo de espermatozoides del aparato reproductor femenino).

La multiplicación se da a partir de la puesta de huevos. Estos huevos poseen un tamaño cercano a los 0,8 mm., color negro y forma oval alargada. La hembra de *Aedes* coloca los huevos en forma individual, aislados entre si y generalmente unos milímetros por encima o por debajo del nivel del agua. Suelen elegir recipientes artificiales, ubicados en sitios sombríos, con agua estática, y presencia de materia orgánica.

Cada hembra puede colocar alrededor de 700 huevos en su vida, realizando posturas que van de 50 a 150. Respecto al proceso de metamorfosis, podemos decir que los mosquitos en general poseen metamorfosis completa u holometabolía. Las larvas nacerán luego de 18-24 horas de colocados los huevos. Se alimentan de microorganismos, se desplazan mediante movimientos serpentiformes y poseen fotofobia muy marcada.

El ciclo larval se completa al desarrollar la pupa, luego de tres estadios larvales (L1-muda-L2-muda-L3). Finalmente, el adulto emergerá de la pupa. Todo el ciclo puede durar entre 8 y 15 días dependiendo de la temperatura. El adulto se caracteriza por una imagen blanca en forma de lira a nivel del dorso del tórax, además de bandas blancas en las patas. Las hembras suelen encontrarse dentro de los domicilios, su desplazamiento es silencioso, prefieren picar de día y en las zonas bajas de las piernas (tobillo). La transmisión de la enfermedad ocurre dado que el virus del dengue se replica en las glándulas salivales de la hembra de mosquito una vez que esta pica a un huésped infectado. Una hembra se torna infectiva luego de transcurrir 7 días, período

necesario para que el virus se multiplique y pueda ser inoculado a un huésped sano durante la picadura.

Historia

La primera referencia de un caso de Dengue, es la de una enciclopedia médica china publicada en la dinastía Jin(265–420), formalmente editada durante el año 610, y publicada nuevamente durante la Dinastía Song del norte, el año 992, que describe una especie de “agua envenenada” asociada a insectos voladores, que tras su picadura provocaban unas fiebres muy elevadas. El Dengue, se extendió fuera de África entre los siglos XV y XIX, debido al desarrollo de la marina mercante y la creciente migración de personas, especialmente en los siglos XVIII y XIX, lo que ocasionó que las ciudades portuarias crecieran y se urbanizaran, creando condiciones ideales para el hábitat del mosquito vector, *Aedes aegypti*.

Durante los viajes marítimos, el mosquito se mantenía vivo en los depósitos de agua de las bodegas. De esta forma, tanto el mosquito como el virus se expandieron a nuevas áreas geográficas causando epidemias separadas por los intervalos dados por los viajes marítimos (10 a 40 años). Existen varias descripciones de epidemias durante el siglo XVII, pero el reporte más antiguo de una posible epidemia de dengue data entre los años 1779 y 1780, cuando una epidemia asoló Asia, África y América del norte. El primer reporte de caso definitivo data de 1779 y es atribuido a **Benjamin Rush**, quien acuña el término «fiebre rompehuesos» por los síntomas de mialgias y artralgias. En 1906, la transmisión por el mosquito *Aedes* fue confirmada, y en 1907 el dengue era la segunda enfermedad (después de la fiebre amarilla) que se conocía, que era producida por un virus. Más investigaciones científicas de la época, realizadas por John Burton Cleland y Joseph Franklin Siler completaron el conocimiento básico sobre la transmisión de la enfermedad infecciosa. La marcada expansión del Dengue durante y posteriormente a la Segunda Guerra Mundial

ha sido atribuido a la disrupción ecológica. Esto mismo, ha permitido que diferentes serotipos del virus se hayan extendido a nuevas áreas geográficas, y se haya convertido en una enfermedad emergente y preocupante en nuestro tiempo, por las nuevas formas mortales de fiebre hemorrágica. Estas formas severas de la enfermedad fueron por primera vez reportadas en Filipinas en 1953; en los 70, se había convertido en la mayor causa de mortalidad infantil en el Pacífico y parte de América. La fiebre hemorrágica y el shock por dengue fueron por primera vez referidas en América central y Sudamérica en 1981, en personas que habían contraído el serotipo DENV-2, y que ya habían tenido contacto previo con el serotipo DENV-1. A principios de los años 2000, el dengue se ha vuelto la segunda enfermedad más común de las transmitidas por mosquitos, y que afectan a los seres humanos después de la malaria. Actualmente existen alrededor de 40 millones de casos de dengue y varios cientos de miles de casos de dengue hemorrágico cada año. Hubo un brote grave en Río de Janeiro en febrero de 2012 que afectó a alrededor de un millón de personas

EPIDEMIOLOGIA

La Organización Mundial de la Salud estima que el número de afectados por dengue se encuentra entre los 50 millones y los 100 millones de personas cada año, con un total de medio millón que necesitan atención hospitalaria por presentar una forma severa de la enfermedad, con una mortalidad del 2,5%

El dengue es conocido como «fiebre rompe-huesos», «fiebre quebrantahuesos» y «la quebradora» en países centroamericanos. Importantes brotes de dengue tienden a ocurrir cada cinco o seis años. La ciclicidad en el número de casos de dengue, se piensa que es el resultado de los ciclos estacionales que interactúan con una corta duración de la inmunidad cruzada

para las cuatro cepa en las personas que han tenido el dengue. Cuando la inmunidad cruzada desaparece, entonces la población es más susceptible a la transmisión, sobre todo cuando la próxima temporada de transmisión se produce. Así, en el mayor plazo posible de tiempo, se tienden a mantener un gran número de personas susceptibles entre la misma población a pesar de los anteriores brotes, puesto que hay cuatro diferentes cepas del virus del dengue y porque nuevos individuos son susceptibles de entrar en la población, ya sea a través de la inmigración o el parto.

Segondy (2014) La fiebre del dengue es el más frecuente por mosquitos virales de la enfermedad en todo el mundo, con una incidencia cada vez mayor en las regiones tropicales y subtropicales (pág. 23).

La enfermedad posee una extensión geográfica similar a la de la malaria, pero a diferencia de ésta, el dengue se encuentra en zonas urbanas en la misma de los países tropicales. Cada serotipo es bastante diferente, por lo que no existe protección y las epidemias causadas por múltiples serotipos pueden ocurrir. El dengue se transmite a los humanos por el mosquito *Aedes aegypti*, el cual es el principal vector de la enfermedad en el hemisferio occidental, aunque también es transmitido por el *Aedes albopictus*. No es posible el contagio directo de una persona a otra. Menciona:

Se cree que los casos notificados son una representación insuficiente de todos los casos de dengue que ya existen, puesto que se ignoran los casos subclínicos y los casos en que el paciente no se presenta para recibir tratamiento médico. Con un tratamiento médico adecuado, la tasa de mortalidad por dengue, por consiguiente, puede reducirse a menos de 1 en 1000.

Durante los años 2000, en Sudamérica se ha registrado el más dramático incremento de la incidencia del dengue, especialmente en Brasil,

Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú y Venezuela. Actualmente, en este último país se produce aproximadamente el 70 % de todos los casos en América, mientras que Colombia es donde se ha registrado el mayor número de casos de dengue hemorrágico y de casos fatales en los últimos años. En Chile sólo existe el principal mosquito vector en Isla de Pascua y todos los casos reportados de dengue en ese país desde 2004 han resultado infectados fuera del mismo.

Hay pruebas importantes, originalmente sugeridas por S. B. Halstead en los años setenta, en las que el dengue hemorrágico es más probable que ocurra en pacientes que presentan infecciones secundarias por serotipos diferentes a la infección primaria. Un modelo para explicar este proceso que se conoce como anticuerpo dependiente de la mejora (ADN) permite el aumento de la captación y reproducción virión durante una infección secundaria con una cepa diferente. A través de un fenómeno inmunitario, conocido como el pecado original antigénico, el sistema inmunitario no es capaz de responder adecuadamente a la fuerte infección, y la infección secundaria se convierte en mucho más grave. Este proceso también se conoce como superinfección.

ETIOLOGIA

Virología

Estructura de los virus

Es importante conocer la estructura de los virus para identificarlos, además, ayuda a deducir muchas propiedades esenciales de cada virus, las cuales podrían ser importantes.

Los procesos por los que se fijan y penetran a las células, para luego madurar y liberarse difieren mucho en virus que poseen envoltura o cápsula externa de

lípidos. Los virus envueltos por lo regular generan fusión de células hospederas en alguna etapa de su proceso de penetración.

Los virus que no tienen envoltura en general son más resistentes al calor y los detergentes.

Componentes principales de los virus

Las proteínas estructurales son proteínas que componen la partícula viral, el genoma de virus también codifica enzimas muy importantes, necesarias para la replicación viral pero que no se incorporan al virión; se les llama proteínas NE o no estructurales.

La cubierta proteínica de los virus de la cápside, compuesta de numerosas capsómeras, las funciones de la cápside son facilitar la entrada a la célula hospedera y proteger el delicado ácido nucleico viral. La cubierta proteínica compleja y el ácido nucleico viral constituyen la nucleocápside.

Algunos virus poseen una envoltura externa de lípidos que deriva de la membrana plasmática de la célula hospedera y se forma por gemación al desprenderse de la superficie celular. En estos virus existen capsómeras con forma de filamento que se proyectan a través de la bicapa lipídica. En algunos casos debajo de la bicapa se encuentra una membrana proteínica estabilizadora llamada proteína de membrana y otra estructura nuclear compuesta de proteína y genoma virales.

Segondy (2014) Los virus del dengue pueden ser detectados en el suero durante los primeros días de la enfermedad, antes de la producción de anticuerpos. (pág. 41).

Simetría viral

La gran mayoría de los virus se clasifica en dos grupos: virus con nucleocápside de simetría helicoidal y virus con nucleocápside de simetría icosaédrica.

Simetría icosaédrica

Estos virus tienen una cápside muy bien estructurada, con 20 facetas triangulares y 12 vértices o ápices, cada capsómero individual puede estar conformada por varios polipéptidos, como en el caso del virus de la poliomielitis, los capsómeros cumplen una función doble: dan rigidez a la cápside de todos los virus animales que contienen ADN.

Simetría helicoidal

Estos son los virus de ARN de cadena sencilla como los de la influenza, la nucleocápside helicoidal siempre está contenida en una envoltura de lipoproteína, cubierta por dentro con una matriz proteica. El lípido de la envoltura externa proviene de las membranas celulares a través de las cuales el virus madura por gemación.

Genomas virales

La información hereditaria de los virus está codificada en la secuencia de nucleótidos en el ARN o el ADN. Esta información debe transmitirse a nuevos virus mediante la replicación del ácido nucleico viral, esta información genética dirige la síntesis de proteínas virales.

Los virus con ácido nucleico ADN no dirigen por sí sola la síntesis de proteínas. Las copias ARN de segmentos apropiados (genes) del ADN en ARN son utilizados como plantillas para dirigir la síntesis de proteínas. Algunos virus

ARN contienen una cadena positiva del genoma de ARN que actúa directamente como ARNm. En contraste, los virus ARN con cadena negativa tienen una enzima que transcribe el genoma de ARN viral del sentido negativo en una copia de cadena positiva, que es utilizada para digerir la síntesis de proteínas.

Virus de ADN

Los adenovirus tienen un genoma “más ortodoxo” de ADNcd lineal con 36 kbp, que contiene 30 genes. El extremo 5´ de cada cadena de ADN lleva unida una proteína terminal que actúa como primario durante la replicación del genoma e inicia la síntesis de nuevas cadenas de ADN.

Se expresan grupos de genes a partir de un restringido número de promotores compartidos; para difundir la información genética se utiliza ARNm viral con la finalidad de producir diversos polipéptidos a partir de cada promotor.

Evolución de los virus

Ante la carencia de fósiles de virus es inevitable que los cálculos sobre la rapidez con que cambian se conserven como estimaciones. Los virus evolucionan con rapidez porque sufren muchas duplicaciones genómicas en muy poco tiempo.

Las células hospedadoras han desarrollado un sistema de revisión para probar los pares de bases mal ensambladas durante la síntesis de su ADN, pero es improbable que los virus de ARN puedan ejecutar esa función.

V Foulongne, (2015) Por lo tanto, la detección de virus es esencial para el diagnóstico precoz de la fiebre del dengue. (pág. 42)

Clasificación de los virus

Familia	Virus representativos	Diámetro aproximado (nm)
Virus de ADN		
Parvoviridae	Parvovirus humano	20
Papoviridae	Papilomavirus	50
Adenoviridae	Adenovirus	80
Herpesviridae	Virus del herpes simple	180
Poxviridae	Virus de la vacuna	250
Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B	40
Virus de ARN		
Astroviridae	Astrovirus	30
Picornaviridae	Poliovirus	25
Flaviviridae	Virus de la fiebre amarilla	30
Togaviridae	Virus de la rubeola	80
Coronaviridae	Virus de la bronquitis infecciosa	100
Bunyaviridae	Virus de la encefalitis californiana	100
Orthomyxoviridae	Virus de la influenza	100
Paramyxoviridae	Virus del sarampión	150
Rhabnaviridae	Virus de la rabia	150

Arenaviridae	Virus de la fiebre de Lassa	100
Retroviridae	VIH-1	100
Reoviridae	Rotavirus	70
Filoviridae	Virus Marburgo	variable

Fuente: Virulogía de Duque 2014

El virus del dengue, al igual que otros flavivirus, contiene un genoma de ARN rodeado por una nucleocápside de simetría icosaédrica, de 30 nm de diámetro, la cual está constituida por la proteína C de 11 kd y una envoltura lipídica de 10 nm de grosor asociadas a una proteína de membrana (M) y otra de envoltura (E), que da lugar a las proyecciones que sobresalen de la superficie de los viriones

Tanto la fiebre dengue como el dengue hemorrágico son causados por el virus del dengue, un virus ARN pequeño pertenecientes al grupo de los arbovirus llamados así por ser virus transmitidos por artrópodos, del cual se han descrito cuatro serotipos hasta la actualidad, cada uno con propiedades antigénicas diferentes. Cualquiera de los cuatro tipos del virus es capaz de producir el dengue clásico. Se plantea que una infección inicial crea las condiciones inmunológicas para que una infección subsecuente produzca un dengue hemorrágico; sin embargo, otros plantean que una primera infección por dengue sea capaz de producir de una vez un dengue hemorrágico.

Los serotipos 1 y 2 fueron aislados en 1945, y en 1956 los tipos 3 y 4; siendo el virus tipo 2 el más inmunogénico de los cuatro.

Transmisión

El vector principal del dengue es el mosquito *Aedes aegypti*. El virus se transmite a los seres humanos por la picadura de mosquitos hembra infectadas. Tras un periodo de incubación del virus que dura entre 4 y 10 días, un mosquito infectado puede transmitir el agente patógeno durante toda su vida. También es un vector el *Aedes albopictus*, este es un vector secundario cuyo hábitat es Asia, aunque debido al comercio de neumáticos se ha extendido en los últimos años a América y Europa.

Tiene una gran capacidad de adaptación, y gracias a ello puede sobrevivir en las temperaturas más frías de Europa, lo cual es un grave problema de salud pública. Su tolerancia a las temperaturas bajo cero, su capacidad de hibernación y su habilidad para guarecerse en microhábitats son factores que propician su propagación y la extensión geográfica del dengue.

Las personas infectadas son los portadores y multiplicadores principales del virus, y los mosquitos se infectan al picarlas. Tras la aparición de los primeros síntomas, las personas infectadas con el virus pueden transmitir la infección (durante 4 o 5 días; 12 días como máximo) a los mosquitos *Aedes*.

El *Aedes aegypti* es una especie principalmente diurna, con mayor actividad a media mañana y poco antes de oscurecer. Vive y deposita sus huevos en el agua, donde se desarrollan sus larvas; a menudo en los alrededores o en el interior de las casas, tanto en recipientes expresamente utilizados para el almacenamiento de agua para las necesidades domésticas como en jarrones, tarros, neumáticos viejos y otros objetos que puedan retener agua estancada. Habitualmente no se desplazan a más de 100 m, aunque si la hembra no encuentra un lugar adecuado de ovoposición puede volar hasta 3 km, por lo

que se suele afirmar que el mosquito que pica es el mismo que uno ha «criado». Solo pican las hembras, los machos se alimentan de savia de las plantas y no son vectores. La persona que es picada por un mosquito infectado puede desarrollar la enfermedad, que posiblemente es peor en los niños que en los adultos. La infección genera inmunidad de larga duración contra el serotipo específico del virus. No protege contra otros serotipos y posteriormente, esto es lo que puede dar lugar a la forma de dengue hemorrágico.

El dengue también se puede transmitir por vía sanguínea, es decir, por productos sanguíneos contaminados y por donación de órganos. En algunos países como Singapur, donde el dengue es endémico, el riesgo estimado de transmisión por transfusiones sanguíneas está entre 1,6 y 6 por cada 10.000 transfusiones. La transmisión vertical (de la madre al hijo) durante la gestación o en el parto han sido descritas.

Maheshwari (2013) La propagación del dengue y la fiebre hemorrágica dengue está aumentando, manifestaciones atípicas también están en aumento, si bien pueden estar bajo reportado debido a la falta de conciencia. (pág. 1087).

Formas graves de Dengue

No está del todo claro por qué la infección secundaria con una cepa o serotipo diferente del virus del dengue produce un mayor riesgo de padecer dengue hemorrágico o síndrome del choque del dengue. La hipótesis más aceptada por la comunidad científica es la de la *mejora dependiente de anticuerpos*. El mecanismo exacto que está detrás no está del todo claro. Podría ser causado por la unión deficiente de anticuerpos no neutralizantes y la entrega en el

compartimento equivocado de las células blancas de la sangre que han ingerido el virus para su destrucción. Recientemente, hay una gran sospecha de que la mejora dependiente de anticuerpos no es el único mecanismo que subyace al dengue grave, y sus complicaciones relacionadas. Y, varias líneas de investigación actuales, han implicado a las células T y factores solubles tales como citocinas y sistema del complemento en la patogenia de estas formas graves.

La enfermedad grave se caracteriza por los problemas en la permeabilidad capilar (disfunción capilar), una parte del líquido y algunas proteínas de la sangre se extravasan hacia el tejido extracelular debido a un aumento de la permeabilidad capilar; y además suceden en la sangre problemas de coagulación. Estos cambios por la infección vírica, aparecen asociados a un estado desordenado del glicocálix endotelial, que actúa como un filtro para los componentes sanguíneos. Este desorden se cree que está causado por la respuesta inmune frente al virus. Otros procesos de interés que ocurren en estas formas graves del dengue incluyen a células infectadas que se vuelven necróticas, y a plaquetas y factores de la coagulación, que también intervienen en este caos hemodinámico.

Carrillo, (2014) Todos los sueros fueron obtenidos de pacientes que presentaron en los primeros cinco de manifestaciones clínicas siendo diagnosticados luego como dengue serotipo 1. (pág. 13).

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la fiebre dengue y la presentación de las diversas manifestaciones y complicaciones, varía de un paciente a otro. Típicamente, los individuos infectados por el virus del dengue son asintomáticos (80%).

Después de un período de incubación de entre 5 a 8 días, aparece un cuadro viral caracterizado por:

Fiebre, dolores de cabeza y dolor intenso en las articulaciones (artralgia) y músculos (mialgia) por eso se le ha llamado fiebre rompehuesos, inflamación de los ganglios linfáticos y erupciones en la piel puntiformes de color rojo brillante, llamada petequia, que suelen aparecer en las extremidades inferiores y el tórax de los pacientes, desde donde se extiende para abarcar la mayor parte del cuerpo.

Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen:

- Gastritis, con una combinación de dolor abdominal

- Estreñimiento

- Complicaciones renales

- Complicaciones hepáticas

- Inflamación del bazo

- Náuseas

- Vómitos

- Diarrea

- Percepción distorsionada del sabor de los alimentos (disgeusia)

- Sangrado de nariz

- Gingivitis y/o Sangrado de encías

Algunos casos desarrollan síntomas mucho más leves que pueden, cuando no se presente la erupción, ser diagnosticados como resfriado, estas formas leves, casi subclínicas, aparecen generalmente con la primera infección (solo ha habido contacto con un serotipo).

Así, los turistas de las zonas tropicales pueden transmitir el dengue en sus países de origen, al no haber sido correctamente diagnosticados en el apogeo de su enfermedad. Los pacientes con dengue pueden transmitir la infección sólo a través de mosquitos o productos derivados de la sangre y sólo mientras se encuentren todavía febriles; por eso, es raro que existan epidemias de dengue fuera del área geográfica del vector.

Monteil , (2014) Características fenotípicas in vitro, basado en la cinética de replicación en diferentes líneas celulares, y la respuesta de la apoptosis aislados agrupados de DF y pacientes de DH juntos, mientras que el virus aislado de un paciente DSS mostraron características únicas: un nivel más bajo de la replicación en células de mamífero y extensa apoptosis en células de mosquito.(pág. 3020)

Los signos de alarma en un paciente con dengue que pueden significar un colapso circulatorio inminente incluyen:

- Distensión y dolor abdominal
- Frialdad en manos y pies y palidez exagerada
- Sudoración profusa y piel pegajosa en el resto del cuerpo
- Sangramiento por las mucosas, como encías o nariz
- Somnolencia o irritabilidad
- Taquicardia, hipotensión arterial o taquipnea
- Dificultad para respirar
- Convulsiones

Curso clínico de la enfermedad

Problemas asociados

El dengue ocasionalmente puede afectar a varios órganos diferentes. Genera un descenso del nivel de conciencia en un 0.5-6% de los afectados, lo cual es atribuido a una encefalitis (infección del cerebro por parte del virus) o indirectamente como resultado de la afectación de otros órganos, por ejemplo, del hígado, en un encefalopatía hepática. Otros desórdenes neurológicos han sido descritos en el contexto de una fiebre por dengue, como un Síndrome de Guillain-Barré.

Diagnóstico

Desde finales de 2008 la definición de dengue cambió, debido a que la antigua clasificación de la OMS era muy rígida y los criterios que utilizaban para la definición de caso de fiebre del dengue hemorrágico requerían la realización de exámenes de laboratorio que no estaban disponibles en todos los lugares. Por esta razón hasta en el 40 % de los casos no era posible aplicar la clasificación propuesta. Adicionalmente entre el 15 y el 22 % de los pacientes con shock por dengue no cumplían los criterios de la guía, por lo cual no se les daba un tratamiento oportuno.

Tras varios esfuerzos de grupos de expertos en Asia y América, la realización de varios estudios, como el DENCO (Dengue Control), la clasificación cambió a dengue y dengue grave. Esta clasificación es más dinámica y amplia, permitiendo un abordaje más holístico de la enfermedad.

La enfermedad a pesar de ser una sola tiene dos formas de presentación: dengue y dengue grave. Después de un periodo de incubación de 2 a 8 días, en el que puede parecer un cuadro catarral sin fiebre, la forma típica se expresa con los síntomas anteriormente mencionados. Hasta en el 80 % de los

casos la enfermedad puede ser asintomática o leve, incluso pasando desapercibida.

La historia natural de la enfermedad describe típicamente tres fases clínicas: Una fase febril, que tiene una duración de 2 a 7 días, una fase crítica, donde aparecen los signos de alarma de la enfermedad (dolor abdominal, vómito, sangrado de mucosas, alteración del estado de consciencia), trombocitopenia, las manifestaciones de daño de órgano (hepatopatías, miocarditis, encefalopatía, etc), el shock por extravasación de plasma o el sangrado severo (normalmente asociado a hemorragias de vías digestivas).

Finalmente, está la fase de recuperación, en la cual hay una elevación del recuento plaquetario y de linfocitos, estabilización hemodinámica, entre otros.

La definición de caso probable de dengue, tiene los siguientes criterios: Un cuadro de fiebre de hasta 7 días, de origen no aparente, asociado a la presencia de dos o más de los siguientes:

- Cefalea (dolor de cabeza).
- Dolor retroocular (detrás de los ojos).
- Mialgias (dolor en los músculos).
- Artralgias (dolor en la articulación).
- Postración
- Exantema
- Puede o no estar acompañado de hemorragias
- Antecedente de desplazamiento (hasta 15 días antes del inicio de síntomas) o que resida en un área endémica de dengue.

La definición de dengue grave:

- Extravasación de plasma que conduce a: shock o acumulación de líquidos (edema) con dificultad respiratoria.
- Hemorragias severas.
- Afectación severa de un órgano (hígado, corazón, cerebro).

El diagnóstico de laboratorio se puede realizar por distintas formas, que se agrupan en métodos directos e indirectos.

Dentro de los métodos directos tenemos:

- Aislamiento viral: Se realiza con una prueba en el suero durante las primeras 72 horas.
- RCP: Detección del ácido nucleico
- NS1: Detección de una proteína de la cápsula viral

Métodos indirectos:

- IgM dengue: Detección de anticuerpo en sangre. Se realiza en sangre después del quinto día de la enfermedad.

Otros hallazgos de laboratorio que se pueden encontrar:

- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Hipoalbuminemia
- Hemoconcentración con aumento del hematocrito. Este último hallazgo es secundario a la extravasación de plasma que sufren los pacientes, en donde también se puede encontrar ascitis y derrame pleural.

El dengue se confirma en el laboratorio, ya sea mediante detección de los virus en suero o sangre durante la fase aguda, en los cinco días siguientes al inicio, o de los anticuerpos específicos durante la fase de convalecencia, en el suero obtenido seis días o más después del inicio de la enfermedad

El virus se aísla de la sangre por inoculación en mosquitos, o por técnicas de cultivo en linajes de células de mosquitos, y después se reconoce mediante

inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales específicos para el serotipo. Estos procedimientos brindan un diagnóstico definitivo, pero su uso en los países donde el dengue es endémico está limitado por consideraciones prácticas.

El procedimiento serológico más empleado para el diagnóstico es Elisa con captura de IgM, y resulta particularmente adecuado para análisis en grandes volúmenes. La presencia del anticuerpo de IgM, que denota infección actual o reciente, suele detectarse entre el sexto y séptimo día después de comenzar la enfermedad.

Un resultado positivo en un solo suero indica la presunción de infección reciente; el diagnóstico definitivo requiere títulos elevados de anticuerpos en pares de sueros. Los protocolos de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa para la retrotranscriptasa con un cebador a base de oligonucleicos del virus del dengue pueden detectar el ARN de este en suero de los pacientes y tejidos de los casos mortales.

Dengue Hemorrágico en el Ecuador

En el Ecuador no existe ninguna prueba documental de que hubiera habido dengue antes de la epidemia de 1987 – 1988. Los virus del dengue, cuatro serotipos, pertenecen al género flavivirus, familia flaviviridae. En el país desde inicios del año 2003 se presentó un número de casos de DH, que adquirió las dimensiones de una epidemia, con 154 casos hasta finales de ese año, 5 fallecidos (3.2%).

La presencia de DC y DH en un gran número de pacientes durante el año 2003, originó el presente estudio.

De los 10726 casos de dengue que se presentaron entre la semana 4 a la 36, a expensas de la Provincia del Guayas con 4985 casos que corresponden al 45.63% siendo las semanas 4 a 26 las de mayor frecuencia de casos, y de la

provincia de El Oro con 2451 casos que corresponden al 22.85% desde la semana 12 a la 30. De los casos mencionados se estudiaron 5140 muestras de la fase aguda o de convaleciente de los pacientes con DC que correspondió al 47.92% del universo del estudio, de las cuales se confirmaron como positivas 1727 muestras que corresponden al 33.6% de los casos.

Así mismo, durante la epidemia de DC se presentaron casos de DH, desde la semana 3 a la 26. En el año 2003 hubo un incremento de casos de DH del 962% comparado con el año anterior, estableciéndose la presencia de la primera epidemia de DH de grandes proporciones en el Ecuador.

El 92% de los pacientes pertenecieron a la provincia del Guayas, y de este porcentaje el 85% fueron de la ciudad de Guayaquil, reconociéndose que esta ciudad es la de mayor riesgo epidemiológico, debido a la presencia de 4 serotipos de dengue, indicadores entomológicos aélicos elevados, existencia de susceptibles y los genotipos DEN-2 asiáticos y DEN-3 III, acompañado con un crecimiento poblacional en el área periurbana sin servicios sanitarios básicos adecuados, falta de agua potable, poca educación sanitaria, deficientes medidas de control del mosquito y sus criaderos, entre otros factores condicionantes de riesgos, influyeron en forma significativa en la gravedad de la enfermedad del dengue y DH, en lo sucedido en el Ecuador.

El control de la epidemia se logró estimulando la participación comunitaria que fue óptima, de acuerdo a los resultados, y por la acción de las unidades de ICE tanto desde la subsecretaría Nacional de Medicina Tropical como desde los DPS y las áreas de salud. Durante el mes de abril se unió a nuestras tareas una brigada de médicos de Cuba.

El uso de insecticidas se focalizó en las áreas de incidencia de casos de DH.

En el año 2003 de los 10726 casos que se presentaron en el Ecuador entre la semana 4 a la 36, la mayor parte ocurrieron en la provincia del Guayas con 4985 casos que corresponden al 45.63%, siendo las semanas 4 a 26 las de mayor frecuencia de casos y de la provincia del Oro con 2451 casos que corresponden al 22.85% desde la semana 12 a la 30 determinándose una epidemia de DC en las provincias de Guayas y El Oro.

De los casos mencionados se estudiaron 5140, con muestras ya de la fase aguda, ya de la fase convalecencia, que correspondieron al 47.92% del universo del estudio, de las cuales se confirmaron 127 muestras que correspondieron al 33.6% de los casos.

Se nota que la mayoría de casos de DH ocurrieron en la provincia del Guayas comparado con el total del país, debido al comportamiento de casos presentados según años, donde en el año 2001 representaba el 79.6% en el año 2002 el 87.5% y para el año 2003 el 92% de los casos de DH; además, durante el año 2003, en el Ecuador y en la provincia del Guayas.

Durante la epidemia de DH se incrementó la vigilancia de los indicadores aedicos de la ciudad de Guayaquil para observar la transmisión y el mapeo de los casos de DH, con el objetivo de efectuar la determinación de las áreas de riesgo, obteniéndose la información de que la presencia de DH fue en los sitios donde los índices aédicos eran elevados, y donde la referencia de la vigilancia virológica había determinado la presencia del virus desde 1988, siendo las parroquias Febres Cordero, Letamendi, Urdaneta, García Moreno, Ximena y Tarqui las más afectadas, igual que en el 2003, las mismas que ya habían sido consideradas áreas de mayor riesgo epidemiológico en la ciudad de Guayaquil.

La virulencia del virus también puede influir en forma significativa en la gravedad de la enfermedad del dengue. Algunas cepas del virus del dengue podrían tener la capacidad de causar enfermedad hemorrágica sin que la persona tenga antecedentes de infección previa de dengue. También se ha sugerido que la virulencia del virus puede aumentar cuando el agente pasa por varias personas y al cabo de un tiempo se demuestra el aumento del número de casos de DH, como lo observado en el Ecuador en el año 2003.

Boletín epidemiológico No. 37 De la situación de Dengue Ecuador 2013

En el Ecuador el Dengue representa un prioritario y creciente problema de salud pública en el contexto de las enfermedades transmitidas por vectores, mostrando un comportamiento endemo-epidémico desde su aparición a finales de 1988; año a partir del cual, de manera progresiva y en concordancia con la dispersión del vector y la circulación de nuevos serotipos virales, se han registrado varios ciclos epidémicos.

La persistencia de la transmisión de la enfermedad está asociada a determinantes sociales, económicos, ambientales y culturales que en mayor o menor magnitud están presentes en aproximadamente el 70% de la extensión territorial del país, donde se estima habitan 8'220.000 habitantes que están en riesgo de enfermar por esta patología.

La transmisión del dengue se mantiene de manera endémica durante todo el año y los ciclos epidémicos generalmente coinciden con la temporada de lluvias, donde se dan las condiciones propicias para la explosiva reproducción del *Aedes aegypti* vector de la enfermedad en una serie de recipientes que se encuentran en las viviendas.

El presente boletín, corresponde al reporte de la semana epidemiológica N° 37 (08/09/2013 al 14/09/2013) elaborado por la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica y la Coordinación de la Estrategia de Lucha Contra el Dengue del MSP, contiene:

- 1) Cobertura semanal de notificación ,
- 2) Información de la semana epidemiológica N° treinta y siete,
- 3) Casos acumulados hasta la semana epidemiológica N° treinta y siete,
- 4) Circulación de serotipos de Dengue 2012 – 2015,
- 5) Recomendaciones.

1.- Cobertura semanal de notificación; provincias que notificaron en la semana N° 37

En esta publicación se incluye el reporte de las 23 provincias; cobertura de notificación (positiva o negativa) por provincias 98%. La provincia de Galápagos no realiza la notificación oportuna de los casos de dengue.

2.- Información de la semana epidemiológica N° 37

- En la semana 37 del 2013 se reportaron 69 casos de dengue.
- En esta semana epidemiológica no se notifican casos de dengue grave ni casos de fallecimiento por dengue.

La tabla 1 muestra el resumen preliminar de la casuística de dengue en sus diferentes formas en la semana epidemiológica N° treinta y siete; 69 casos fueron reportados, de ellos 66 (95,7 %) corresponden a dengue sin signos de alarma, 3 (4,3%) a dengue con signos de alarma.

Del total de casos de dengue en esta semana, el 68% de los casos proceden de la región Costa, de la región Amazónica el 23%, y de la Sierra proviene el 9%,

3.- Casos acumulados hasta la semana epidemiológica N° 37

Hasta la semana treinta y seis del 2013 se notificaron **11.452** casos de dengue confirmados, de ellos, 10.360 (90,5%) corresponden a dengue sin signos de alarma; 1.032 (9%) son casos de dengue con signos de alarma y se mantienen 60 personas con dengue grave (0,52%)

Tabla 2. Total casos confirmados de dengue con signos de alarma, dengue sin signos de alarma, dengue grave y letalidad por dengue en las semanas epidemiológicas 1 a 37. Ecuador 2013.

En el 2012, en el mismo periodo de tiempo (semanas epidemiológicas 1 a 37), se reportaron 15.905 casos de dengue, lo que significa, que con los datos preliminares de la semana 36, existe una reducción en la ocurrencia de casos del 28% comparado con el mismo periodo en el 2015.

Según regiones a partir de los datos acumulados hasta la semana N° 37, la Costa ha reportado el 73% de los casos de dengue, el Oriente 18% y la Sierra el 9%.

4.- Circulación de los serotipos Dengue 2012 – 2015

La circulación de serotipos virales de Dengue fue actualizado el lunes 05 de junio del 2015.

PROVINCIAS	SEROTIPOS 2012				SEROTIPOS 2013			
	DEN 1	DEN 2	DEN 3	DEN 4	DEN 1	DEN 2	DEN 3	DEN 4
BOLIVAR	X	X		X	X	X		
COTOPAXI	X					X		
EL ORO	X	X		X		x		
ESMERALDAS	X							
GALAPAGOS	X			X				
GUAYAS	X	X		X	X	X		X
LOS RIOS	X	X		X		X		
MANABI	X	X		X		X		X
CAÑAR					X	X		
NAPO	X			X				
SANTA ELENA	X	X		X	X	X		X
SANTO DOMINGO		X				X		
TUNGURAGUA	X							
SUCUMBIOS	X	X			X	X		
ZAMORA CHINCHIPE	X							X

Fuente: OMS 2014

INTERÉS CLÍNICO

El dengue es una enfermedad viral aguda transmitida por mosquitos del género *Aedes* (fundamentalmente el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*). La misma se caracteriza por fiebre, dolor de cabeza, artralgia, rash, náuseas y vómitos. Algunas de estas infecciones derivan en la fiebre hemorrágica del dengue (FHD), una de las formas graves de la enfermedad, la cual se asocia a alteraciones de la permeabilidad vascular y en algunos casos de FHD se producen complicaciones severas que conducen al llamado síndrome de choque por dengue (SCD).

En los últimos años, la fiebre del dengue, ha re-emergido acompañada de una amplia distribución geográfica tanto del virus como del mosquito, una incrementada actividad epidémica, el desarrollo de hiper-endemicidad o lo que es lo mismo la co-circulación de los diferentes serotipos y la aparición de la enfermedad en nuevas zonas geográficas. En 1998 fue la enfermedad infecciosa tropical más importante, seguida de la malaria, con un estimado de 100 millones de casos, 500 000 de fiebre hemorrágica de dengue y 25 000 muertes.

En la actualidad se conoce que la detección de anticuerpos IgM específicos contra el virus dengue indica infección activa o reciente. Esta clase de anticuerpos se desarrolla tempranamente y de forma general se pueden detectar a partir del quinto día de comienzo de los síntomas y como promedio disminuyen a partir de los 30 días, aunque pueden detectarse hasta los 60 días o más, es por ello que la fiebre de dengue es usualmente diagnosticada con el empleo de ELISA tipo captura para la detección de anticuerpos IgM anti dengue.

El UMELISA DENGUE IgM PLUS, concebido para la detección de anticuerpos IgM dirigidos contra los cuatro serotipos del virus dengue en muestras de suero humano y sangre seca sobre papel de filtro, es un ensayo inmunoenzimático de gran utilidad, tanto en el diagnóstico de casos clínicamente sospechosos, como

en los sistemas de vigilancia epidemiológica de esta enfermedad.

FUNDAMENTO DEL ENSAYO

La NS1 del dengue ELISA es un ensayo altamente sensible, rápido y confiable. Que utiliza un inmunoensayo tipo sandwich de “dos pasos” enzimáticamente amplificado para detectar bajos niveles de NS1 en el suero.

En este ensayo, controles y muestras de suero desconocidas se diluyeron en tampón de dilución de la muestra, que contiene anticuerpo secundario, y se incubaron en pocillos de microtitulación. Estos pocillos se han recubierto con un anticuerpo ns1 altamente eficaz y a continuación son bloqueados. Los antígenos NS1 presentes en las muestras son a continuación, "intercalados" entre la captura y anticuerpos secundarios.

La presencia de antígeno NS1 se confirma por la respuesta colorimétrica obtenido usando una enzima-conjugado con HRP y sustrato TMB líquido. Una vez que se detiene la reacción, utilizando una solución ácida, el volumen de negocios enzimática del sustrato se determina por medición de la absorbancia a 450 nanómetros.

Los valores obtenidos para los sueros negativos y positivos sirven como directrices en cuanto a la determinación de si una muestra contiene antígeno NS1.

Materiales suministrados:

El kit de Dengue NS1 Elisa contiene reactivo suficiente para una placa de 96 pocillos de 12 x 8 tiras cada uno.

El kit contiene los siguientes reactivos:

1. **Tiras de microtitulacion recubiertas Dengue NS1:** tira de soporte en papel de aluminio ziplock, que contiene 96 pocillos de microtitulación de poliestireno, conservar a 2-8 °C hasta vencimiento.
2. **Control NS1 negativo:** el control negativo ayudara a verificar la validez del kit. Almacenar a 2-8°C hasta vencimiento. Centrifugar brevemente antes de su uso para sedimentar cualquier precipitado.
3. **Control NS1 positivo:** El control positivo ayudara a verificar la validez del kit. Almacenar a 2-8 °C hasta vencimiento. Centrifugar brevemente antes de su uso para sedimentar cualquier precipitado.
4. **Control cutt-off NS1:** El control de corte ayudara a determinar el valor de corte para Elisa. Almacenar a 2-8°C hasta vencimiento. Centrifugar brevemente antes de su uso para sedimentar cualquier precipitado.

5. **Diluyente de muestra para Dengue NS1:** Esta solución contiene el anticuerpo secundario. Proclina (0.02 – 0.03%) se añade como conservante. Almacenar a 2-8°C hasta vencimiento.

6. **100x Conjugado para Dengue NS1:** Esta contiene peroxidasa de rabano picante marcada con anticuerpo policlonal. Mezclar bien antes de su uso. Almacenar de 2-8°C hasta vencimiento.

7. **Conjugado para Dengue NS1:** Esta contiene la solución diluyente para el conjugado 100x, el conjugado 100x se diluye directamente en esta solución, tras la correspondiente dilución 100x conjugado en esta solución el ahora listo para el uso conjugado se puede almacenar por 2 semanas a 2-8°C antes de que se deba desechar.

8. **10 x buffer de lavado:** una botella, 120ml de tampón de lavado para ser utilizado como se indica en el procedimiento de ensayo.

9. **TMB substrato liquido:** para se usa directamente en el proceso, almacenar de 2-8°C hasta vencimiento.

10. **Solución de parado:** para ser usado para terminar la reacción directamente en el procedimiento. Almacenar a temperatura ambiente hasta vencimiento

Materiales requeridos pero no suplementados

- 1.- ELISA espectrofotómetro capaz de medir la absorbancia a 450nm.
- 2.- Biológica o agua de alta calidad.
- 3.- Bomba de vacío
- 4.- Lavador de placas automático
- 5.- Incubador 37°C
- 6.- 1-10uL pipetas monoclonal, 50-200uL pipeta mono y multicanal.
- 7.- Tubos de polipropileno o 96 placas de pocillos de dilución.
- 8.- Parafilm
- 9.- Timer
- 10.- Vortex

Precauciones

1. Usar solo para investigación. No usar en procedimientos de diagnóstico.

2. Todos los recursos humanos materiales usados en la preparación de controles fueron testeados negativo para anticuerpos de HIV 1&2, Hepatitis C y Hepatitis B.
3. Un conocimiento profundo de este prospecto es necesario para que la utilización exitosa del producto. resultados fiables sólo se pueden obtener mediante el uso de técnicas de laboratorio precisas y con precisión siguiendo el inserto del paquete.
4. No mezcle varios lotes de ningún componente del equipo dentro de un mismo ensayo
5. No utilice los componentes pasada la fecha de caducidad indicada en su etiqueta
6. Evitar la exposición de los reactivos al calor excesivo o la luz solar directa durante el almacenamiento y la incubación.
7. Algunos reactivos pueden formar un precipitado ligero, mezclar suavemente antes de usar
8. Lavado incompleto afectará negativamente a los resultados y el ensayo de precisión
9. Para minimizar el potencial de la deriva del análisis debido a la variación en el tiempo de incubación del sustrato, se debe tener cuidado de añadir la solución de parada en los pocillos en el mismo orden y velocidad que se utiliza para añadir la solución de TMB.

10. Evitar la contaminación microbiana de los reactivos, especialmente de la lista para su uso HRP conjugado enzima para el ensayo de NS1. evitar la contaminación de la solución de sustrato TMB con la enzima HRP.
11. Llevar ropa protectora, protección ocular y guantes desechables durante la realización del ensayo. lavarse bien las manos
12. Utilizar una punta de pipeta desechable para cada reactivo, estándar, control o muestra.
13. Cubrir la zona de trabajo con papel absorbente desechable.

Recolección y preparación de la muestra

- 1.- Suero humano debe ser utilizado con este ensayo. Reactivos no se han optimizado, o probados con sangre total o plasma por lo que no pueden ser probadas directamente.
- 2.- Separar el suero del coágulo de los glóbulos rojos tan pronto como sea posible para evitar la hemólisis.
- 3.- Las pruebas deben realizarse lo más pronto posible después de su recolección. No deje sueros a temperatura ambiente durante períodos prolongados
- 4.- Suero se debe utilizar y se deben observar las precauciones usuales para la venopuncion. Las muestras pueden conservarse a 2-8 ° C durante un máximo

de 7 días, o se congelan a -20°C o menos durante un máximo de 30 días. Para mantener la longevidad de largo plazo del suero, se almacena a -70°C . Evitar la congelación y descongelación repetida de las muestras.

5.- Muestras congeladas deben descongelarse a temperatura ambiente y mezclarse bien por agitación o inversión suave antes de su uso. giro siempre rápido antes de usarlo.

6.- Si los sueros deben ser enviados, deben ser empacados en cumplimiento con las regulaciones federales que cubren el transporte de agentes infecciosos.

7.- No utilice sueros si se observa cualquier indicio de crecimiento.

Procedimiento

Tenga todos los reactivos del kit y las muestras a temperatura ambiente antes de su uso. Meticulosamente mezclar los reactivos y muestras antes de su uso mediante una inversión suave.

Preparación de los reactivos:

- Preparación del tampón de lavado 1X

Diluir el tampón de lavado 10x a 1x utilizando agua biológica o de alto grado. Para preparar una solución tampón de lavado 1x, mezclar 120 ml de 10x tampón de lavado con 1080 ml de agua destilada (o agua desionizada). Mezclar a fondo para asegurar que cualquier precipitado

se disuelve y que la solución es uniforme. Una vez diluido a 1x, la solución se puede almacenar a temperatura ambiente hasta por 6 meses. Comprobar la contaminación antes de su uso. Descartar si se sospecha de contaminación.

- Pocillos de micro titulación

Seleccionar el número de pozos cubiertos necesarios para el ensayo. Los pozos restantes no utilizados deben ser empaquetados de nuevo inmediatamente con el desecante y conservar a 2-8 ° C hasta su utilización o de caducidad.

- Preparación de la solución de conjugado

Añadir 120ul de conjugado 100x para el dengue NS1 ELISA directamente a la botella 12 ml de diluyente conjugado para el dengue NS1 (1 parte:100 partes). Mezclar invirtiendo la solución varias veces. Esta solución puede conservarse durante un máximo de 2 semanas si se almacena a 2-8 ° C, después de 2 semanas, esta solución conjugada debe ser descartada y ya no se utiliza en este ensayo.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

1.- Procedimiento de ensayo: los controles positivos, negativos y cortadas deben ser analizadas por duplicado (y ejecutan cada vez que se realiza el ensayo en cada placa) muestras de suero desconocidas se pueden ensayar en

camiseta. (Sin embargo, se recomienda para ejecutar las muestras por duplicado hasta que el operador esté familiarizado con el ensayo) noventa especímenes de prueba se pueden probar en singlete en cada placa.

2.- Utilizando un solo canal o pipeta muticanal, alícuota de 50 ul de diluyente de la muestra para el dengue NS1 Elisa en cada uno de los pozos requeridos.

3.- Añadir 50 ul de cada suero sin diluir (muestras de ensayo y muestras de control) directamente al centro de los pocillos que contienen el diluyente de la muestra. Oscilar suavemente la placa de lado a lado 5 veces.

4.- Cubrir la parte superior de la placa con parafilm y eliminar el exceso

NOTA: Esto es para asegurarse de que la distribución de la temperatura es uniforme en todos los pocillos de fondo y los lados; cualquier parafina adicional se puede cortar una vez que la parte superior está sellado para bloquear la evaporación.

5.- Incubar la placa a 37 ° C durante 1 hora en una incubadora.

6.- Después de la incubación, lavar las veces plat6 con un lavador de placas automático usando 1x tampón de lavado. Utilizar 300ul por pocillo en cada ciclo de lavado.

7.- Preparar la solución de conjugado (120ul de conjugado 100x: 12 ml de diluyente del conjugado) y añadir 100ul/well de esta solución de conjugado en cada pocillo utilizando una pipeta multicanal. Deseche la solución de conjugado

restante o tienda para un máximo de 2 semanas a 2-8 ° C

8.- Cubrir la placa con parafilm, como se muestra arriba, y se incuba a 37 ° C durante 30 minutos en una incubadora

9.- Después de la incubación, se lava la placa 6 veces con el lavador de placas automático utilizando tampón de lavado 1x

10.- Añadir 100 ul por pocillo de sustrato TMB líquido en todos los pozos utilizando una pipeta multicanal

11.- Incubar la placa en la oscuridad, a temperatura ambiente durante 20 minutos

12.- Añadir 50 ul por pocillo de solución de parada en cada pocillo utilizando una pipeta multicanal y dejar que la placa de soporte, sin tapar, a temperatura ambiente durante 1 minuto.

13.- Leyó la densidad óptica a 450 nm con el valor de un lector de microplacas, no restar o normalizar los valores en blanco o pozos

14.- Registrar la OD450 cruda y evaluar el estado de la muestra como se indica en la sección de control de calidad.

MATERIALES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

- Agua destilada.

- Papel absorbente.

- Hipoclorito de Sodio.
- Pipeta multicanal con puntas desechables para 10 µL.
- Pipetas de precisión entre 5 y 1000 µL.
- Probetas graduadas entre 10 y 250 mL.
- Incubadora a 37 ± 1 °C.

PRECAUCIONES

- Los sueros a utilizar deben ser preferentemente frescos, no inactivados por calor y sin precipitados. Los sueros hemolíticos, lipémicos o contaminados por microorganismos pueden causar resultados erróneos en la prueba. Debe evitarse la congelación y descongelación reiterada de las muestras.
- Antes de comenzar a trabajar verifique que todos los reactivos estén completamente homogéneos y a temperatura ambiente.
- Manipule las muestras y los controles como potencialmente infecciosos. Utilice guantes desechables. Los materiales utilizados deben colocarse en soluciones desinfectantes (Hipoclorito de sodio al 5%) o esterilizarse en autoclave.
- Considere a los equipos y accesorios que han estado en contacto directo con las muestras como contaminados. Realice los procedimientos de limpieza que se recomiendan en los manuales de usuario correspondientes.

- Las tiras de reacción deben estar a la temperatura del laboratorio antes de retirarles la cubierta protectora.
- Utilice puntas limpias o nuevas para la reconstitución y trabajo con las soluciones y las muestras.
- No incorpore a los frascos originales remanentes de reactivos.
- Verifique que todas las tiras de reacción estén bien niveladas en el soporte.
- Evite posibles contaminaciones con materiales fluorescentes.
- Verifique periódicamente la exactitud y precisión de las pipetas.
- Cumpla las normas de manipulación de los equipos utilizados y verifique su adecuado funcionamiento, tenga especial cuidado en las operaciones de pipeteo y lavado.
- Evite la exposición a la luz de los frascos que contienen el sustrato.
- El juego de reactivos no debe emplearse después de la fecha de vencimiento.
- Los reactivos de lotes diferentes no se deben intercambiar.

Muestra: suero o plasma.

Significado clínico:

Los virus Dengue son Flavovirus , existen 4 serotipos basados en antigenicidad y características biológicas. Son transmitidos por los mosquitos *Aedes aegypti* y

Aedes albopictus. Son virus RNA de cadena simple con envoltura.

Los brotes epidémicos de Dengue son generalmente causados por un solo serotipo. En áreas endémicas de baja transmisión pueden persistir 1 o 2 serotipos, por muchos años. Los adultos son inmunes, pero los niños generalmente sufren la infección, donde es difícil realizar el diagnóstico. En una misma área geográfica, pueden prevalecer hasta 4 serotipos.

El período de incubación para la infección es de 2 a 7 días.

Causan:

Síndrome de Dengue-shock. Dengue hemorrágico, que es una enfermedad con síntomas de fiebre Dengue asociada a trombocitopenia ($<100.000 \text{ mm}^3$) y hemoconcentración (incremento del hematocrito en más del 20%). El 90% de los casos resultan de una infección secundaria por otro serotipo.

El síndrome presenta vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, procoagulantes, fibrinólisis que ocasionan una coagulopatía intravascular diseminada, la cual asociada a la trombocitopenia condicionan a la diatesis hemorrágica.

Fiebre de Dengue (fiebre rompehuesos) que resulta de una infección primaria. El virus es depositado en la piel por picadura del mosquito *Aedes* y se replica localmente, siendo transportado por vía linfática a los ganglios y produce una viremia, la cual puede durar 7 días luego del inicio de los síntomas.

El virus se replica en monocitos y macrófagos, la neutropenia y trombocitopenia se atribuyen a la activación del sistema complemento sobre la membrana de neutrófilos y plaquetas donde se depositan los complejos de antígeno - anticuerpo viral.

Utilidad clínica:

Diagnóstico en infección primaria.

Tres a cinco días después del inicio de la fiebre, se pueden detectar anticuerpos IgM y persisten 30-90 días. Un pequeño porcentaje no produce anticuerpos IgM de 7 a 10 días después de la inoculación. Dos a siete días después de la aparición de los anticuerpos de tipo IgM se pueden detectar IgG y persisten muchos años. Este anticuerpo confiere resistencia a la reinfección por el mismo serotipo, pero no por los otros serotipos.

Una segunda infección con otro serotipo provoca en un individuo que ha tenido infección primaria, una rápida síntesis de IgG mientras que los IgM pueden ser bajos o no detectables hasta 7-10 días después de la re-inoculación (Dengue secundario).

El criterio diagnóstico para:

Un caso confirmado:

- Aislamiento y tipificación por IFD.

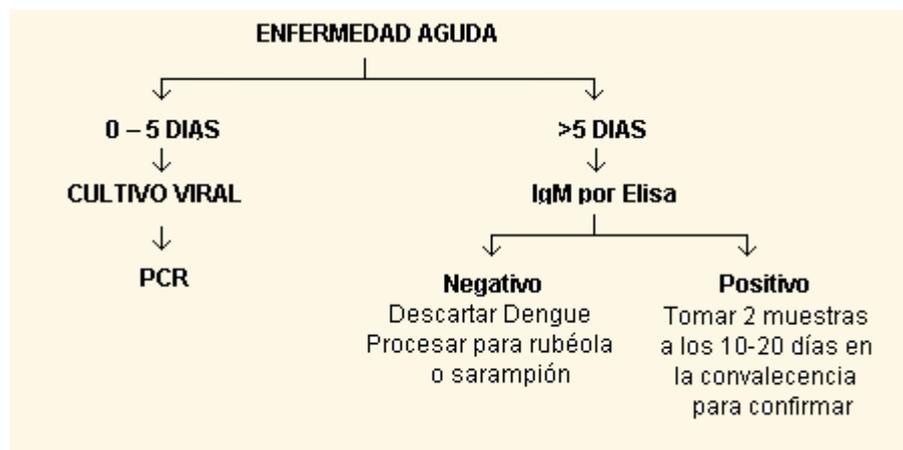
- Seroconversión por IgG.

- Inmunohistoquímica (positiva).

Un caso positivo:

Una IgM positiva por Elisa en una sola muestra ó una PCR positiva.

ALGORITMO



FACTIBILIDAD

FACTIBILIDAD LEGAL.- Comprende el conjunto de documentos de naturaleza legal que sirven de testimonio referencial y de soporte a la investigación que se realiza.

FACTIBILIDAD ECONOMICA.- Destaca la factibilidad brindada por parte de los directivos del establecimiento para utilizar las dependencias físicas del mismo, los equipos e insumos de trabajo en la ejecución de este proyecto.

FACTIBILIDAD SUSTENTABLE.- El presente trabajo está impulsado por conocimientos científicos, y dirigido tanto a personas naturales, padres de familia, profesionales y no profesionales en el área de salud, interesados en aportar al mejoramiento del paciente.

FUNDAMENTACIÓN

FUNDAMENTACION LEGAL.- El marco legal básico aplicable son: La constitución de la República del Ecuador y el código de la salud. Establecemos también el sustento legal en las leyes penales y civiles pertinentes que se aplican en este proyecto.

Constitución política del Ecuador.

Capítulo 2, sección séptima.-

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de

género y generacional.

Sección segunda; Salud

Art. 358.- El sistema nacional de salud tendrá por finalidad el desarrollo, protección y recuperación de las capacidades y potencialidades para una vida saludable e integral, tanto individual como colectiva, y reconocerá la diversidad social y cultural. El sistema se guiará por los principios generales del sistema nacional de inclusión y equidad social, y por los de bioética, suficiencia e interculturalidad, con enfoque de género y generacional.

Art. 359.- El sistema nacional de salud comprenderá las instituciones, programas, políticas, recursos, acciones y actores en salud; abarcará todas las dimensiones del derecho a la salud; garantizará la promoción, prevención, recuperación y rehabilitación en todos los niveles; y propiciará la participación ciudadana y el control social.

Art. 360.- El sistema garantizará, a través de las instituciones que lo conforman, la promoción de la salud, prevención y atención integral, familiar y comunitaria, con base en la atención primaria de salud; articulará los diferentes niveles de atención; y promoverá la complementariedad con las medicinas ancestrales y alternativas.

Art. 363.- El Estado será responsable de:

1. Formular políticas públicas que garanticen la promoción, prevención, curación, rehabilitación y atención integral en salud y fomentar prácticas saludables en los ámbitos familiar, laboral y comunitario.

2. Universalizar la atención en salud, mejorar permanentemente la calidad y ampliar la cobertura.
3. Fortalecer los servicios estatales de salud, incorporar el talento humano y proporcionar la infraestructura física y el equipamiento a las instituciones públicas de salud.
4. Garantizar las prácticas de salud ancestral y alternativa mediante el reconocimiento, respeto y promoción del uso de sus conocimientos, medicinas e instrumentos.
5. Brindar cuidado especializado a los grupos de atención prioritaria establecidos en la Constitución.
6. Asegurar acciones y servicios de salud sexual y de salud reproductiva, y garantizar la salud integral y la vida de las mujeres, en especial durante el embarazo, parto y postparto.
7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales.
8. Promover el desarrollo integral del personal de salud.

Código de la salud; Libro I de la salud en general

Título I, Definiciones y Terminologías

Art. 1.- La salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de enfermedades o invalidez.

Título II, De la epidemiología y de la medicina preventiva

CAPITULO I, Disposiciones Generales

Art. 70.- En caso de peligro o existencia de epidemia, la autoridad de salud podrá tomar a su cargo la protección de cualquier planta de agua potable, el saneamiento de pantanos, la destrucción de animales, de insectos transmisores de la enfermedad o de cualquier otro agente de propagación de enfermedades, aun cuando tales actividades estuvieren encomendadas a otras autoridades, las que quedan sometidas a su jurisdicción.

Art. 71.- De producirse un caso de emergencia sanitaria en una o varias zonas del territorio nacional, la autoridad de salud dictará y adoptará todas las medidas adecuadas para controlar y evitar la propagación o erradicar el peligro, en cuyo caso informará de inmediato al Presidente de la República para los efectos constitucionales y legales que correspondan. Pasada la emergencia, caducarán dichas medidas, a menos que expresamente se mantengan algunas disposiciones por un tiempo limitado.

Título III: Del fomento y Promoción de la salud

Art. 96.- El estado fomentara y promoverá la salud individual

Art. 97.- Toda persona está obligada colaborar y a participar en los programas y promoción de la salud.

FUNDAMENTACIÓN ECONOMICA.- Está basada considerando los inconvenientes económicos que suceden en el núcleo familiar por aplicación de terapia farmacológica no adecuada en pacientes, cuando no se conoce a ciencia cierta la causa real de la enfermedad. Un derecho a la salud responsable, no solo

incluye la atención oportuna y dirigida, sino también el diagnóstico certero de la patología que descompensa al cuerpo.

FUNDAMENTACION PRAXIOLOGICA.- Esta sostenida por la aplicación de técnicas nuevas, modernas y de última tecnología que garanticen un resultado confiable, para otorgar un tratamiento dirigido sin riesgos a equivocaciones que puedan comprometer en ocasiones hasta en forma letal la integridad del individuo.

FUNDAMENTACIÓN SOCIOLÓGICA.- La familia como núcleo principal de la sociedad, tiene derecho tanto a la salud como a la vida que son inalienables; más aún, si una de sus partes más vulnerables está involucrada (niños). Bajo este marco todos los que conformamos la sociedad tenemos la obligación de velar por el bienestar de sus miembros, evaluando y garantizando que los procedimientos aplicados en área de salud sean totalmente oportunos y confiables.

CAPÍTULO III METODOLOGÍA

Tipos de investigación

La investigación de esta tesis es de carácter bibliográfico documental, debido a que recogerá la información de libros, folletos manuales; una investigación aplicada ya que se ha necesitado de la práctica en el área de laboratorio clínico. Para beneficiar en el campo de la salud mediante la determinación de la prueba del antígeno de dengue NS1.

Utiliza investigación electrónica, ya que el internet siempre nos proporciona avances actualizados.

La investigación es de tipo científica ya que me permite conocer los inicios históricos de este estudio, para luego ir a una investigación descriptiva que facilitara el análisis de la determinación de dengue mediante la técnica de antígeno de dengue NS1.

Instrumentos utilizados

Como ayuda para el trabajo de tesis se ha recurrido a los siguientes instrumentos de investigación la observación participante porque se interactúa con el objeto o sujeto a estudiar, fichas bibliográfica para la organización de la información a utilizarse.

METODO DE INVESTIGACION

Para lá presente investigación se tabajara con un muestreo probabilístico en El cual cada uno de los elementos de la población tiene la misma probabilidad de ser seleccionado para la muestra.

Además aplicaré muestreo estratificado en donde los pacientes tienen características y perfiles muy parecidos, pero estas características y perfiles difieren de uno a otro.

Método inductivo: porque se utilizara el método analítico de este método, para analizar los hechos, casos, etc.

Yendo paso a paso en la investigación:

- Observando el proceso
- Experimentando con las técnicas actuales
- Comparando los recursos
- Sintetizando lo más importante de la investigación
- Generalizando los conceptos observados y analizados

Método analítico: porque vamos a dividir el tema en subtemas de suma importancia tales como la Técnica de antígeno de dengue, y demostrar su especificidad, etc. para explicar la investigación de una forma detallada parte por parte.

Método sintético: al inicio de la investigación se hace una síntesis, un resumen de la tesis, para explicarla de una forma comprensible.

Método descriptivo: para describir la investigación, los conocimientos sobre tratamiento, verificación, calidad, etc.

Método histórico: para valernos de investigaciones pasadas, y guiarnos hacia nuevos conceptos, corregirlos (si es necesario).

POBLACION Y MUESTRA

POBLACION:

Conjunto de elementos que presentan una característica o condición común que es objeto de estudio. Fayad Camel lo define como la totalidad de individuos o elementos en los cuales se puede presentar determinadas características susceptibles de ser estudiadas, la población puede estar constituida por personas, animales, registros médicos, los nacimientos, las muestras de laboratorio, etc. Es por esto que es importante identificar correctamente la población desde el inicio del estudio.

Basándose en este concepto, se dice por población a un conjunto de individuos, constituido de forma estable, ligado por vínculos de reproducción e identificado por características territoriales, políticas, jurídicas, étnicas o religiosas.

Una población, pues, se definirá como tal si tiene continuidad en el tiempo y si esta continuidad está asegurada por vínculos de reproducción que ligan padres e hijos y garantizan la sucesión de las generaciones.

Finalmente, una población se define también por las características que trazan su perfil y sus límites. Los límites y fronteras de las distintas poblaciones son tales que los agregados así definidos asumen su propia autonomía y estabilidad, reproduciéndose y conservándose en el tiempo.

“Según el manual para el desarrollo del personal de salud segunda edición 2012 debe hacerse una delimitación cuidadosa de la población en

función del problema, objetivos, hipótesis, variables y tipo de estudio, definiendo cuáles serán las unidades de observación y las unidades de muestreo en caso que estas no sean iguales”pp213.

Características de la población

Las poblaciones tienen múltiples características que las diferencian de otras; la densidad organización social, regulación de la población, fluctuaciones de población, curvas de sobrevivencia, distribución por edades, distribución espacial, tasa de crecimiento, dinámica de poblaciones, tasa de nacimiento o natalidad, mortalidad, emigración y potencial biótico o potencial reproductor.

Basándonos en este concepto podemos determinar las características específicas de la población que vamos a tomar como muestra, es así que determinaremos en nuestra muestra las siguientes características simplificadas en los criterios de inclusión y exclusión expuestos en un cuadro y así limitar la muestra en un pequeño segmento y poder establecer datos más precisos en el trabajo de campo.

Así también hago una pequeña mención de que la muestra obtenida fue gracias a la colaboración del Hospital Clínica Guayaquil, institución reconocida a nivel nacional. Es así como el centro hospitalario que se realizó la investigación sea de total confiabilidad y los datos emitidos por esta institución son reales y confidenciales.

Muestra

Es un subconjunto o parte del universo o población que se llevara a cabo la investigación con el fin posterior de generalizar los hallazgos de todo.

El tamaño de la muestra debe definirse partiendo de dos criterios, uno los recursos disponibles que fijan el tamaño máximo de la muestra y el otro los requerimientos del plan de análisis que fija el tamaño mínimo de la muestra, el manual para el desarrollo de personal de salud 1994 se puede destacar que lo importante no es la proporción que la muestra representa del total del universo, sino el tamaño absoluto de la muestra, es decir, cuando es muy amplio el universo de investigación se debe definir una muestra representativa del mismo.

“Según manual para el desarrollo de salud 1994 define una muestra probabilística como aquella extraída de una población de tal manera que todo miembro de esta última tenga una probabilidad conocida de estar incluido en la muestra. El mismo autor a su vez plantea que de cualquier población o universo de tamaño, puede extraerse un cierto número de muestras distintas de tamaño” pp 290.

En el estudio se incluyeron a los 200 pacientes que ingresaron al área de emergencia de la clínica Guayaquil con signos y síntomas de dengue. Hombres y mujeres de 16 a 79 años de edad, en el periodo de tiempo de Febrero a Agosto del 2015, para así establecer la efectividad en el diagnóstico oportuno del virus del Dengue mediante la técnica de la detección del Antígeno de Dengue NS1.

MUESTRA

m = población

n = tamaño maestral

e = error admisible (4 %)

$$n = \frac{m}{(e)^2 (m-1) + 1}$$

$$n = \frac{200}{(0,04)^2 (200 -1) + 1} = \frac{200}{0,0016* 199+1} = \frac{200}{1.3184} = 151.6$$

Cuadro # 1

CRITERIOS DE INCLUSION y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes febriles que tienen menos de 5 días. • Pacientes de 16 a 79 años. • Pacientes que están en el área de emergencia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes menores de 16 años. • Pacientes que tienen más de 5 días de fiebre. • Pacientes de consulta externa.

Fuente: Hospital Clínica Guayaquil

Cuadro # 2

Población de pacientes entre 16 y 79 años que presentan signos y síntomas de Dengue, desde Febrero hasta Agosto del 2015.

Población	Número
Pacientes que ingresaron al área de emergencia con fiebre de 1 a 5 días	120

específicamente	80
Pacientes con signos y síntomas de Dengue que ingresan al área de Emergencia	
Total	200

Fuente: Hospital Clínica Guayaquil

Para la selección de la muestra o probabilística, se utilizaran los criterios de inclusión y exclusión, se procesaran mediante la técnica de Microelisa en donde el antígeno NS1 presente en el suero humano se detectará.

Operacionalización de variables

Variable	Dimensiones	Indicadores
<p>Independiente:</p> <p>Incidencia de Dengue en pacientes febriles</p>	<p>Pacientes con signos y síntomas de Dengue, específicamente con 1 a 5 días febriles.</p>	<p>Temperatura 37,5 - 40°C, rubor facial, eritema de la piel, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefaleas, dolor de garganta. Tifoidea, Paludismo, Dengue; Fases: febril, critica, convaleciente</p>
<p>Variable</p>	<p>Características de la prueba:</p>	<p>Descripción de la técnica: La presencia de antígeno NS1 se confirma por la respuesta colorimétrica</p>

<p>Dependiente: Antígeno de Dengue No estructurado (NS1)</p>	<p>Ensayo altamente sensible, rápido y confiable. Que utiliza un inmunoensayo tipo sánduche de “dos pasos” enzimáticamente amplificado para detectar bajos niveles de NS1 en el suero.</p> <p>Aplicaciones del test: Este análisis detecta infecciones primarias o secundarias en las primeras etapas de la enfermedad.</p>	<p>obtenido usando una enzima-conjugado con HRP y sustrato TMB líquido. Una vez que se detiene la reacción, utilizando una solución ácida, el volumen de reacción enzimática del sustrato se determina por medición de la absorbancia a 450 nanómetros.</p> <p>Ag NS1: (<0,9 negativo, 0.9-1 zona gris, >1 positivo)</p>
---	---	---

Fuente: Hospital Clínica Guayaquil

Validez y confiabilidad

Validez

La validez en términos generales se refiere al grado en que un instrumento realmente mide la variable que se pretende investigar, al respecto Kerlinger 1981 asegura que los procedimientos más adecuados es el enjuiciar la representatividad de los reactivos en términos de los objetivos de la investigación a través de la opinión de los especialistas, esto lo encontramos en la página 132 de su libro.

“La validez, en términos generales, se refiere al grado en que un instrumento realmente mide la variable que pretende medir. Por ejemplo, un instrumento para medir la inteligencia y no la memoria. Una prueba sobre conocimientos de Historia debe medir esto y no conocimientos de literatura histórica. Aparentemente es sencillo lograr la validez. Después de todo —como dijo un estudiante— “pensamos en la variable y vemos cómo hacer preguntas sobre esa variable”. Esto sería factible en unos cuantos casos (como lo sería el “sexo” de una persona). Sin embargo, la situación no es tan simple cuando se

trata de variables como la motivación, la calidad de servicio a los clientes, la actitud hacia un candidato político y menos aún con sentimientos y emociones, así como diversas variables con las que trabajamos en ciencias sociales. La validez es una cuestión más compleja que debe alcanzarse en todo instrumento de medición que se aplica. Kerlinger (1979, p. 138) plantea la siguiente pregunta respecto a la validez: ¿Está usted midiendo lo que usted cree que está midiendo? Si es así, su medida es válida; si no, no lo es". <http://www.tecnicas-de-estudio.org/investigacion/investigacion44.htm>

Confiabilidad

La confiabilidad se refiere a la consistencia, exactitud y estabilidad de los resultados obtenidos al aplicar un instrumento repetidas veces, también se lo puede definir como la determinación de la precisión con que se mide lo que se pretende valorar, la que abarca dos dimensiones estabilidad y precisión.

La confiabilidad de una prueba sin necesidad de dividirla en sus aspectos, empleando procedimientos correlacionales que a partir de la definición de la confiabilidad y sus valores se analiza estadísticamente los reactivos de una prueba sencilla, al calcular la varianza de cada ítem, para relacionar con el cálculo del resto de ítems y con la totalidad del instrumento.

“La confiabilidad de un instrumento de medición se determina mediante diversas técnicas, las cuales se comentarán brevemente después de revisar el concepto de validez”. <http://www.tecnicas-de-estudio.org/investigacion/investigacion44.htm>

Procesamiento y análisis de datos:

Todos los resultados obtenidos con la aplicación del instrumento de investigación fueron tabulados y organizados en una base de datos

computarizada; a través de medidas descriptivas como son: distribución de frecuencias, porcentajes con diagramas, gráficos mediante los siguientes pasos:

- 1.- Se determinó en cada ítem la frecuencia y porcentaje de reactividad en cada paciente que se le realizó la prueba
- 2.- se agruparon las respuestas de acuerdo con las dimensiones del estudio.
- 3.- el procedimiento se analizó con programa estadístico
- 4.- se analizaron en términos descriptivos los datos obtenidos.
- 5.- se interpretaron los resultados para dar respuesta a los objetivos planteados.

Criterios para la elaboración de la propuesta:

Esta basado en la creación de programas de salud preventiva dirigidas a cuerpo médico, padres de familia y comunidad en general; bajo los siguientes criterios:

- 1.- Estudio diagnóstico
- 2.- Estudio de factibilidad
- 3.- Diseño de la tesis
- 4.- Ejecución de la tesis
- 5.- Evaluación de la tesis

CRITERIOS DE LA VALIDACIÓN DE LA PROPUESTA:

Lo aspectos formales de la investigación se obtuvieron gracias a la revisión de especialistas, esto incluye evaluación y corrección del marco teórico;

asesoramiento del tutor; determinante importante de carácter científico para la concepción de la misma.

Revisado el instrumento por expertos y después de haber realizado la prueba piloto, se procedió al proceso de recopilación de datos.

Para ellos se procedió a hacer unas fichas médicas en donde se tomó los datos a 200 pacientes que mostraban características exactas para esta investigación.

El tiempo utilizado para realizar estas fichas fue de 6 meses, se comenzó desde Febrero del 2015 hasta Agosto del 2015. Donde se realizó la observación del caso problema estudiado con confirmación de la prueba a los 7 días de la determinación.

Terminada esta etapa se procede a la tabulación de la información en función de cada uno de los ítems, se elaboran tablas de distribución de frecuencias y porcentajes de cada uno considerando los diferentes elementos de la muestra.

Con los datos de las tablas estadísticas se elaboraron los gráficos de barras y discos donde se representa porcentaje y la frecuencia de cada dato obtenido por ser la más conveniente de acuerdo a las características de la información.

Cuadro No 1.- Edades los pacientes que ingresaron con casos positivos

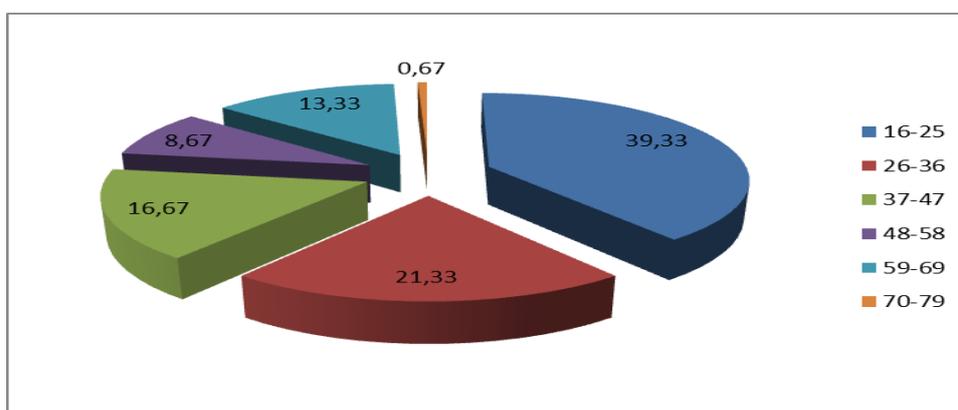
Edades de los pacientes	# pacientes	%
16-25	59	39,33
26-36	32	21,33
37-47	25	16,67
48-58	13	8,67
59-69	20	13,33
70-79	1	0,67
TOTAL	150	100

Fuente: Hospital Clínica Guayaquil
Autor: Fernando Enrique German Fey

Análisis: En este cuadro se puede observar que en las edades de 16 a 25 años hay una frecuencia del 39,33% de contagio de Dengue, seguida de las edades de 26 a 36 con 21,33%. La frecuencia disminuye en las edades 70 a 79 con 0,67%.

Grafico No 1.-

Edades los pacientes que ingresaron con casos positivos.



Fuente: Hospital Clínica Guayaquil
Autor: Fernando Enrique German Fey

Análisis: en este grafico se puede distinguir claramente como en ciertas edades la frecuencia de contagio por dengue aumenta y como en otras disminuye.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- Durante el proceso elaborado del presente trabajo se pudo observar que la mayoría de personas que ingresaban a la sala de emergencia en los meses de invierno son aquellos hombres y mujeres con signos y síntomas febriles.
- Después del estudio realizado con la técnica de microelisa de determinación del Antígeno NS1 en pacientes con 1 a 5 días febriles se puede concluir que es un ensayo altamente sensible, rápido y confiable, que detecta infecciones primarias o secundarias en las primeras etapas de la enfermedad.
- Que los pacientes con resultados de NS1 que dieron positivos en los pacientes febriles que acudieron a la emergencia, al cabo de 7 días del desarrollo del virus, no desarrollaron Dengue Hemorrágico.

Recomendaciones

- Recomiendo aplicar el uso de esta técnica en pacientes con menos de 5 días febriles en el área de emergencia como primera determinación para un diagnóstico rápido de la enfermedad.
- Se recomienda a los médicos tratantes del área de emergencia o medicina interna realizar el diagnóstico preventivo del contagio por virus del Dengue con la determinación del Antígeno de Dengue NS1, ya que este detecta infecciones primarias y secundarias en las primeras etapas de la enfermedad para evitar su evolución a la gravedad.
- El uso de esta prueba es recomendable para evitar con un efectivo tratamiento farmacológico que los pacientes diagnosticados a tiempo desarrollen Dengue Hemorrágico.

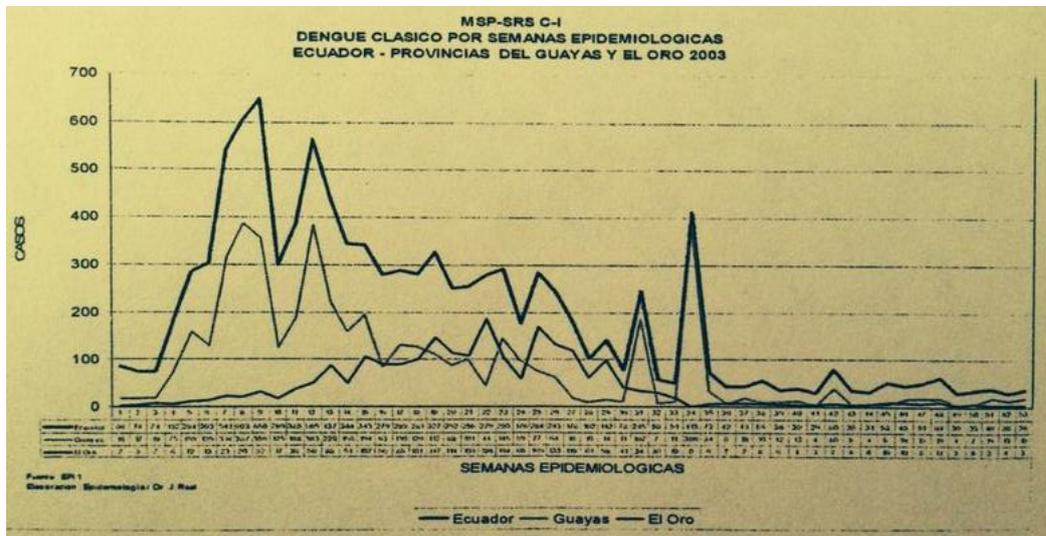
ANEXOS

Anexo # 1



Análisis: Equipo Elisis Uno de HUMAN, Analizador de ELISA una placa completamente automatizado para todo tipo de laboratorios , sistema abierto Pre-programado para todas las pruebas HUMAN y IMTEC disponibles, Automatización Ideal a un precio asequible, Excelente relación precio / rendimiento. Único concepto de automatización una placa, Tratamiento de una microplaca en proceso, muestras y reactivos a bordo.

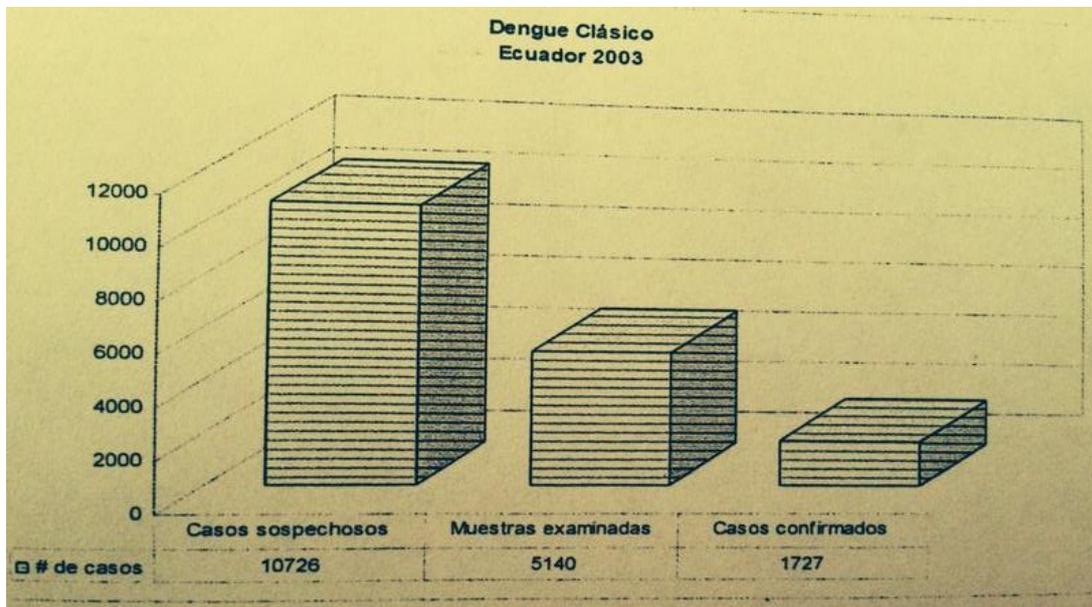
Anexo # 2



Fuente: EPI 1 MSP, epidemia de Dengue hemorrágico en el Ecuador
 Autores: Dr. Ernesto Gutiérrez, Johnny Real, Carlos Mosquera y Dra. Aracely Álava

Análisis: Esta es una descripción de los 10726 casos que se presentaron en el Ecuador entre la semana 4 a la 36, la mayor parte ocurrieron en la provincia del Guayas con 4985 casos que corresponden al 45.63%, siendo las semanas 4 a 26 las de mayor frecuencia de casos y de la provincia del Oro con 2451 casos que corresponden al 22.85% desde la semana 12 a la 30 determinándose una epidemia de DC en las provincias de Guayas y El Oro.

Anexo # 3



Fuente: EPI 1 MSP, epidemia de Dengue hemorrágico en el Ecuador
Autores: Dr. Ernesto Gutiérrez, Johnny Real, Carlos Mosquera y Dra. Aracely Álava

Análisis: Aquí se describen los casos estudiados 5140, con fase aguda, ya de la fase convalecencia, que correspondieron al 47.92% del universo del estudio, de las cuales se confirmaron 127 muestras que correspondieron al 33.6% de los casos.

Anexo # 4

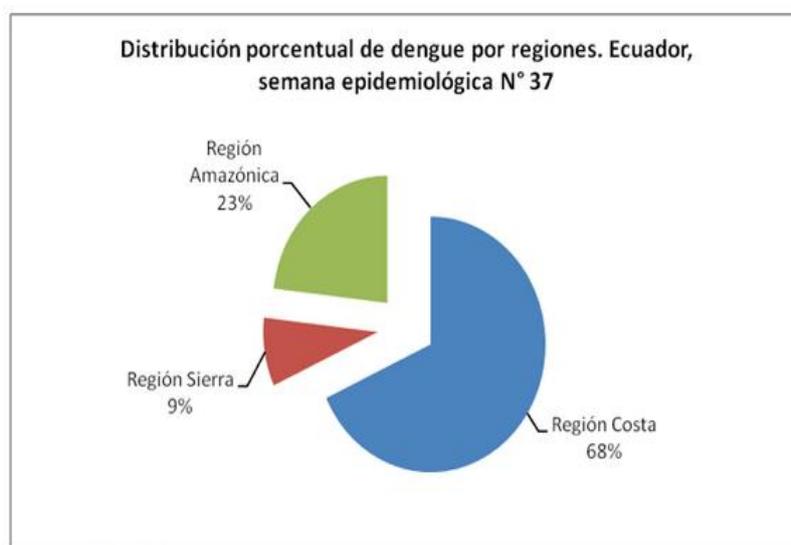
Provincias	Total casos de dengue	Dengue sin signos de alarma	Dengue con signos de alarma	Dengue grave	Fallecidos por dengue
Guayas	11	11	0	0	0
Manabí	3	2	1	0	0
Los Ríos	6	6	0	0	0
El Oro	21	21	0	0	0
Esmeraldas	4	4	0	0	0
Santa Elena	2	2	0	0	0
Galápagos	0	0	0	0	0
Santo Domingo de los Tsáchilas	2	2	0	0	0
Carchi	0	0	0	0	0
Imbabura	0	0	0	0	0
Pichincha	1	1	0	0	0
Bolívar	0	0	0	0	0
Cotopaxi	0	0	0	0	0
Tungurahua	0	0	0	0	0
Chimborazo	0	0	0	0	0
Cañar	3	3	0	0	0
Azuay	0	0	0	0	0
Loja	0	0	0	0	0
Sucumbios	3	3	0	0	0
Napo	0	0	0	0	0
Orellana	2	0	2	0	0
Pastaza	1	1	0	0	0
Morona Santiago	10	10	0	0	0
Zamora Chinchipe	0	0	0	0	0
Total País	69	66	3	0	0

Fuente: SIVE –Alerta

Autor: MSP

Análisis: Total casos confirmados de dengue con signos de alarma, dengue sin signos de alarma, dengue grave y fallecidos por dengue en la semana epidemiológica N° 37. Ecuador 2013.

Anexo # 5



Fuente: SIVE- Alerta

Autor: MSP

Análisis: Del total de casos de dengue en esta semana, el **68%** de los casos proceden de la región Costa, de la región Amazónica el **23%**, y de la Sierra proviene el **9%**,

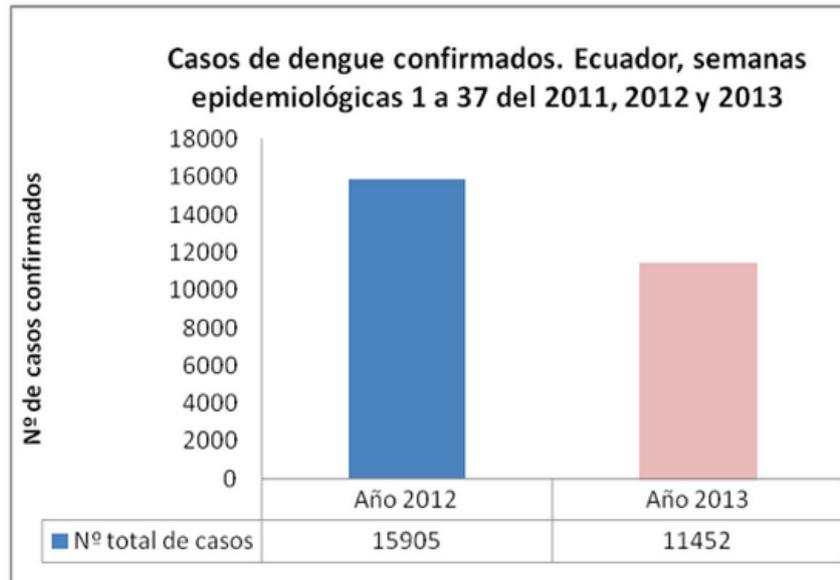
Anexo # 6

Provincias	Total casos de dengue	Dengue sin signos de alarma	Dengue con signos de alarma	Dengue grave	Fallecidos por dengue	Letalidad por dengue	
						Fallecidos/ Total casos x 100	Fallecidos/ Casos dengue grave x 100
Guayas	2.925	2.612	289	24	4	0,14	16,67
Manabí	2.067	1.937	125	5	1	0,05	20,00
Los Ríos	1.572	1.510	58	4	1	0,06	25,00
El Oro	1.227	1.038	183	6	1	0,08	16,67
Esmeraldas	292	254	34	4	2	0,68	50,00
Santa Elena	270	252	18	0	0	0,00	0,00
Galápagos	0	0	0	0	0	0,00	0,00
Santo Domingo de los T	193	173	20	0	0	0,00	0,00
Carchi	1	1	0	0	0	0,00	0,00
Imbabura	32	31	1	0	0	0,00	0,00
Pichincha	135	107	21	7	0	0,00	0,00
Bolívar	263	260	3	0	0	0,00	0,00
Cotopaxi	19	19	0	0	0	0,00	0,00
Tungurahua	10	6	4	0	0	0,00	0,00
Chimborazo	12	10	1	1	0	0,00	0,00
Cañar	221	173	47	1	0	0,00	0,00
Azuay	61	44	16	1	0	0,00	0,00
Loja	36	27	9	0	0	0,00	0,00
Sucumbios	635	533	101	1	0	0,00	0,00
Napo	164	152	12	0	0	0,00	0,00
Orellana	1.012	931	76	5	2	0,20	40,00
Pastaza	16	14	2	0	0	0,00	0,00
Morona Santiago	271	259	11	1	0	0,00	0,00
Zamora Chinchipe	18	17	1	0	0	0,00	0,00
Total País	11.452	10.360	1032	60	11	0,10	18,33

Fuente: SIVE- Alerta
Autor: MSP

Análisis: Total casos confirmados de dengue con signos de alarma, dengue sin signos de alarma, dengue grave y letalidad por dengue en las semanas epidemiológicas 1 a 37. Ecuador 2013.

Anexo # 7

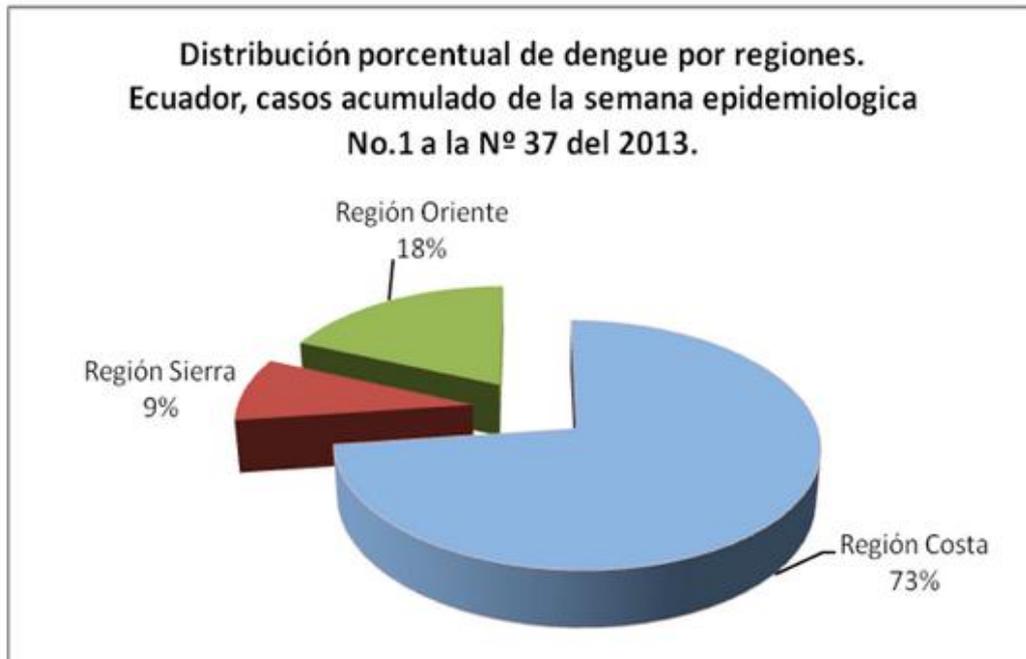


Fuente: SIVE- Alerta

Autor: MSP

Análisis: En el **2012**, en el mismo periodo de tiempo (semanas epidemiológicas 1 a 37), se reportaron **15.905** casos de dengue, lo que significa, que con los datos preliminares de la semana 36, existe una reducción en la ocurrencia de casos del **28%** comparado con el mismo periodo en el 2013.

Anexo # 8



Fuente: SIVE-Alerta

Autor: MSP

Análisis: Según regiones a partir de los **datos acumulados hasta la semana N° 37**, la Costa ha reportado el 73% de los casos de dengue, el Oriente 18% y la Sierra el 9%.

Anexo # 9



Fuente: Plagas en Red
Autor: Plagasenred.com

Análisis: Se trata del mosquito transmisor del Dengue y de la Fiebre Amarilla. Vulgarmente conocido como el mosquito tigre, *Aedes aegypti*, es un díptero perteneciente a la familia de los culícidos. La característica principal que lo convierte en un riesgo para la salud pública, esta dada por el hábito alimenticio de las hembras. Estas son hematófagas, se alimentan de sangre, y necesitan las proteínas sanguíneas para poder generar huevos fértiles.

BIBLIOGRAFIA

1. César, P. Ferreira, P., y Corona, EG (2012). Dengue Virus 3 Asociado a la fiebre del dengue y dengue hemorrágico. *Enfermedades Infecciosas Emergentes*, 14 (2), 314-316. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
2. Díaz, A., Kourí, G. Guzmán, MG, Lobaina, L., Bravo, J., Ruiz, A., Ramos, A., et al.(2013). Descripción del cuadro clínico de dengue hemorrágico / síndrome de choque por dengue (FHD / SCD) en adultos. *Boletín de la Organización Panamericana de la Salud* , 22 (2), 133-144. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3167282>
3. Figueiredo, LB, Cecilio AB, Ferreira, GP, Drumond, BP, Germano De Oliveira, J., Bonjardim, CA, Ferreira, PCP, et al. (2012). Virus Dengue 3 Genotipo 1 asociado con la fiebre del dengue y dengue hemorrágico, Brasil. *Enfermedades Infecciosas Emergentes*, 14 (2), 314-316. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
4. Foulongne, V., y Segondy, M. (2013). Diagnóstico de la fiebre del dengue en Francia Metropolitana: Interés de la PCR. *Diagnóstico de la dengue en Francia Metropolitana Plaza de la PCR* , 2.011 mil (429), 31-34.
5. Gulati, S., y Maheshwari, A. (2012). Las manifestaciones atípicas de dengue. *Medicina Tropical de Salud Internacional*, 12 (9), 1087-1095.Wiley-Blackwell.
6. Gulati, S., y Maheshwari, A. (2012). Las manifestaciones atípicas de dengue.*Medicina Tropical de Salud Internacional*, 12 (9), 1087-1095. Wiley-Blackwell.

7. Gulati, S., y Maheshwari, A. (2013). Las manifestaciones atípicas de dengue. *Medicina Tropical de Salud Internacional*, 12 (9), 1087-1095. Wiley-Blackwell.
8. Guzmán, MG, Kourí, G., Bravo, J. Soler, M., y Martínez, E. (2013). Infección secuencial como factor de riesgo para el síndrome de choque dengue hemorrágico / dengue (DH / SCD) durante el 1981 el dengue hemorrágica epidémica cubana. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* , 86 (3), 367. Souvenirs. Inst.
9. Jeefoo, P. (2015). Dinámicas espaciales y temporales de zonificación de riesgo de dengue, dengue hemorrágico y síndrome de choque del dengue en Tailandia. *Revista Internacional de la Educación Moderna y Ciencias de la Computación*, 4 (9), 58-68.
10. Kamath, SR, y Ranjit, S. (2014). Las características clínicas, complicaciones y manifestaciones atípicas de los niños con formas graves de dengue hemorrágico en el sur de India. *Indian Journal of Pediatrics* , 73 (10), 889-895.
11. Noisakran, S., y Perng, GC (2013). Hipótesis alternativa en la patogénesis de la fiebre hemorrágica del dengue (FHD) / síndrome de choque por dengue (SCD) en la infección por el virus del dengue. *Biología y Medicina Experimental Maywood NJ* , 233 (4), 401-408
12. Nolasco, O., Carrillo, C., Gutiérrez, V., Yabar, C., Douglas, S., García, M., & Montoya, Y. (2014). Diagnóstico Temprano en un brote epidémico del virus Dengue en Piura usando RT-PCR y NESTED-PCR. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 14(2), 13-17.
13. Pang, T. (2013). Hipersensibilidad de tipo retardado: probable papel en la patogénesis de la fiebre del dengue / síndrome de choque por dengue

- hemorrágico. *Comentarios de las enfermedades infecciosas* , 5 (2), 346-352.
14. Srichaikul, T., Punyagupta, S., Kanchanapoom, T., Chanokovat, C., Likittanasombat, K., y Leelasiri, A. (2014). El síndrome hemofagocítico en la fiebre hemorrágica del dengue con complicaciones severas multiorgánicas. *Revista de la Asociación Médica de Tailandia Chotmaihet thangphaet*.
 15. Takasaki, T. (2014). La fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica del dengue. *Nippon Rinsho* , 65 Suppl 3 (7), 117-121.
 16. Takhampunya, R., Palmer, DR, McClain, S., Barvir, DA, Lynch, J., Jarman, RG, Thomas, S., et al. (2014). El análisis fenotípico de los virus aislados de dengue asociado con la fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica del dengue para la unión celular, la replicación y el interferón señalización de capacidad. *Virus Research* , 145 (1), 31-38.
 17. Tuiskunen, A., Monteil , V. , Plumet, S., boubis, L., Wahlström, M., Duong, V., Buchy, P., et al. (2014). Caracterización fenotípica y genotípica de las cepas del virus del dengue que diferencia a la fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica del dengue de síndrome de choque por dengue. *Archives of Virology* , 156 (11), 2023-2032

REFERENCIAS ELECTRONICA

1. <http://www.salud.gob.ec/boletin-epidemiologico-no-37-de-la-situacion-de-dengue-ecuador-2013/>
2. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=hch&AN=26541831&site=ehost-live>
3. <http://es.wikipedia.org/wiki/Dengue>

4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090900>
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18386553>
6. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351213686>
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540887>
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600180/>
9. <http://www.mecs-press.org/ijmecs/ijmecs-v4-n9/v4n9-8.html>
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1842425>
- 11.. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367628>
12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6844807>