



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD**



**SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN A LA SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA
PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**“CORRELACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA ENTRE EL
SEROTIPO INFECTANTE DE VIRUS DENGUE, LAS FORMAS GRAVES
Y DEFUNCIONES POR DENGUE EN MÉXICO, 2016-2018.”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
EPIDEMIOLOGÍA**

P R E S E N T A

DRA. NILZA ASLIM ROJAS ARROYO

DIRECTORA:

DRA. MARIA EUGENIA JIMÉNEZ CORONA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2018.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

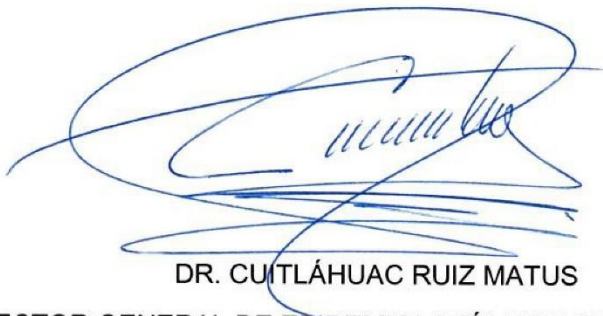
LIBERACIÓN DE TESIS

TITULO: "CORRELACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA ENTRE EL SEROTIPO INFECTANTE DE VIRUS DENGUE, LAS FORMAS GRAVES Y DEFUNCIONES POR DENGUE EN MÉXICO, 2016-2018."

ALUMNA: DRA. NILZA ASLIM ROJAS ARROYO

DIRECTORA: DRA. MARÍA EUGENIA JIMÉNEZ CORONA

LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA



DR. CUITLÁHUAC RUIZ MATUS
DIRECTOR GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA Y PROFESOR TITULAR



DR. JAVIER MONTIEL PERDOMO
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN
OPERATIVA EPIDEMIOLÓGICA Y
JEFE DE ENSEÑANZA



DRA. MARÍA EUGENIA JIMÉNEZ
CORONA
DIRECTORA GENERAL ADJUNTA
DE EPIDEMIOLOGÍA Y DIRECTORA
DE TESIS

TÍTULO: “CORRELACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA ENTRE EL SEROTIPO INFECTANTE DE VIRUS DENGUE, LAS FORMAS GRAVES Y DEFUNCIONES POR DENGUE EN MÉXICO, 2016-2018.”

ALUMNO: DRA. NILZA ASLIM ROJAS ARROYO

DIRECTORA: DRA. MARIA EUGENIA JIMÉNEZ CORONA.

**DIRECTORA GENERAL ADJUNTA DE EPIDEMIOLOGÍA
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA.
SECRETARÍA DE SALUD.**

RESUMEN

INTRODUCCION: La infección por los cuatro serotipos de dengue representa un problema de salud pública en todos los continentes, por su gran trascendencia, magnitud y vulnerabilidad. En México se ha evidenciado la circulación de los cuatro serotipos virales, los cuales han sido relacionados con diferencias en la presentación clínica de la enfermedad, sin embargo, esta relación no ha sido esclarecida la relación en población mexicana posterior a la implementación de la nueva Clasificación Revisada de la OMS, 2009 para el dengue.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la relación entre el serotipo infectante de DENV ,y las formas clínicas de dengue (dengue no grave dengue con signos de alarma y dengue grave), así como defunciones por dengue, en México en el periodo de la SE No.31 del 2016 a la SE No.22 del 2018.

METODOLOGIA: Se trata de un estudio transversal analítico, de base poblacional, en el que se estudiaron los casos de dengue registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vectores en el periodo de la SE31 del 2016 a la 22 del 2018.

RESULTADOS: El riesgo de presentación de formas graves de la enfermedad se asoció con ser menor de edad, y el sexo masculino, así como con la presencia de enfermedades crónicas concomitantes. Se encontró un aumento importante de los casos de DG y DCSA en el último año de estudio con un aumento significativo de la circulación del DENV-2, determinando un alto riesgo entre este y el desarrollo de las formas graves de la enfermedad. No se encontró significancia entre los serotipos y el riesgo de defunción.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES: La realización de este estudio evidenció al serotipo DENV-2 como el de mayor riesgo para la presentación de formas graves de la enfermedad, mas no de defunciones, durante el periodo de estudio, además se delimitó a la población mas vulnerable para la presentación de estas formas clínicas. Se recomienda agregar al estudio epidemiológico de caso la variable de enfermedad por dengue previa así como otras arbovirosis, para obtener información relevante para la continuación de este estudio y la mejora del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector, el cual fue la piedra angular para la realización de este estudio.

TABLA DE CONTENIDO

I.	ABREVIATURAS.....	6
II.	INDICE DE ILUSTRACIONES.....	7
III.	PALABRAS CLAVE.....	12
IV.	INTRODUCCIÓN.....	13
V.	ANTECEDENTES Y MARCO CONCEPTUAL.....	14
	a. HISTORIA DEL DENGUE	
	b. VIRUS DENGUE	
	c. VECTOR	
	d. TRANSMISIÓN	
	e. ENFERMEDAD POR VIRUS DENGUE	
	f. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	
	g. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE EN MÉXICO	
	h. DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO	
	i. SITUACIÓN MUNDIAL DEL DENGUE	
	j. PANORAMA EN LAS AMÉRICAS	
	k. PANORAMA EN MÉXICO	

VI.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
VII.	JUSTIFICACIÓN	41
VIII.	OBJETIVOS	43
	a. OBJETIVO GENERAL	
	b. OBJETIVOS ESPECIFICOS	
IX.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	43
X.	HIPÓTESIS DE TRABAJO:.....	44
XI.	METODOLOGÍA.....	45
	a. DEFINICIONES OPERACIONALES	
	b. DISEÑO DE ESTUDIO	
	c. POBLACIÓN EN ESTUDIO	
	d. TAMAÑO DE LA MUESTRA	
	e. CRITERIOS DE SELECCIÓN	
	f. FUENTE DE INFORMACIÓN	
	g. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	
XII.	PLAN DE ANÁLISIS	51
XIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	52
XIV.	APORTES DEL ESTUDIO.....	53
XV.	RESULTADOS.	54

XVI. DISCUSION.....	97
XVII. LIMITACIONES.....	107
XVIII. PLAN DE REPORTE DE LOS HALLAZGOS.....	107
XIX. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	108
XXI. REFERENCIAS.....	110
XXII. ANEXOS.....	124
ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	124
ANEXO 2. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.....	132
ANEXO 3. CARTA DE SOLICITUD DE INFORMACIÓN.	133

I. ABREVIATURAS.

Siglas	Definición
DCSA	Dengue Con Signos de Alarma
DENV	Virus Dengue
DENV-1	Virus dengue Serotipo 1
DENV-2	Virus dengue Serotipo 2
DENV-3	Virus dengue Serotipo 3
DENV-4	Virus dengue Serotipo 4
DG	Dengue Grave
DGE	Dirección General de Epidemiología
DNG	Dengue No Grave
ETV	Enfermedades Transmitidas por Vectores
InDRE	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
RNLSP	Red Nacional de laboratorios de Salud Pública
RNLSP-Darb	Red Nacional de laboratorios de Salud Pública para el Diagnóstico de Arbovirosis.

II. INDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

Figura 1. Morfología y genoma del virus Dengue

Figura 2. Diagrama de clasificación revisada del dengue.

Figura 3. Sintomatología asociada a la clasificación clínica de los casos de dengue.

MAPAS

Mapa 1. Circulación de los serotipos virales aislados por entidad federativa en México, a la SE No. 52 del 2016.

Mapa 2. Circulación de los serotipos virales aislados por entidad federativa en México, a la SE No. 52 del 2017.

Mapa 3. Circulación de los serotipos virales aislados por entidad federativa en México, a la SE No. 22 del 2018.

Mapa 4. Incidencia de los casos confirmados de dengue por entidad federativa en el periodo de estudio.

Mapa 5. Incidencia de los casos confirmados de dengue por entidad federativa en el periodo de estudio.

Mapa 6. Incidencia de los casos confirmados de dengue por entidad federativa en el periodo de estudio.

Mapa 7. Incidencia de los casos confirmados de dengue por entidad federativa en el periodo de estudio.

GRÁFICAS

Gráfica 1. Casos probables y confirmados de dengue en México, 2017-2018.

Gráfica 2. Frecuencias de casos probables de dengue por año en el periodo de estudio.

Gráfica 3. Distribución de los casos probables de dengue por sexo en el periodo de estudio.

Gráfica 4. Distribución de los casos probables de dengue por grupos de edad quinquenales en el periodo de estudio.

Gráfica 5. Distribución de los casos probables de dengue por grupos de edad en el periodo de estudio.

Gráfica 6. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio.

Gráfica 7. Frecuencias de casos confirmados de dengue por serotipo infectante, por año en el periodo de estudio.

Gráfica 8. Distribución por clasificación clínica de los casos probables de dengue en embarazadas el periodo de estudio.

Gráfica 9. Casos probables y confirmados de dengue por semana epidemiológica, en el periodo de estudio del año 2016.

Gráfica 10. Clasificación final de los casos probables de dengue en el periodo de estudio del año 2016.

Gráfica 11. Casos probables y confirmados de dengue por semana epidemiológica, en el periodo de estudio del año 2017.

Gráfica 12. Casos probables y confirmados de dengue por semana epidemiológica, en el periodo de estudio del año 2018.

TABLAS

Tabla 1. Problemas clínicos identificados en las fases de la enfermedad según la OPS.

Tabla 2. Periodicidad de la notificación de los casos de Enfermedades Transmitidas por Vector, en México.

Tabla 3. Metodologías y Procedimientos para la Vigilancia de las Enfermedades Transmitidas por Vector en México.

Tabla 4. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica en el periodo de estudio.

Tabla 5. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio.

Tabla 6. Distribución por sexo de las comorbilidades en casos probables de dengue en el periodo de estudio.

Tabla 7. Distribución de los casos probables de dengue por ocupación habitual en el periodo de estudio.

Tabla 8. Frecuencia de la sintomatología de la definición operacional de Dengue No Grave por clasificación clínica en el periodo de estudio.

Tabla 9. Frecuencia de presentación de la sintomatología de la definición operacional de Dengue Con Signos de Alarma por clasificación clínica en el periodo de estudio.

Tabla 10. Frecuencia de presentación de la sintomatología de la definición operacional Dengue Grave por clasificación clínica en el periodo de estudio.

Tabla 11. Frecuencia de presentación manifestaciones hemorrágicas graves por clasificación clínica en el periodo de estudio.

Tabla 12. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio del año 2016.

Tabla 13. Casos confirmados que fueron serotipificados por clasificación clínica, en el periodo de estudio del año 2016.

Tabla 14. Casos confirmados que fueron serotipificados por Serotipo resultante, en el periodo de estudio del año 2016.

Tabla 15. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio del año 2017.

Tabla 16. Casos confirmados de dengue que fueron serotipificados, por clasificación clínica, en el periodo de estudio del año 2017.

Tabla 17. Casos confirmados que fueron serotipificados por Serotipo resultante, en el periodo de estudio del año 2017.

Tabla 18. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio del año 2018

Tabla 19. Casos confirmados que fueron serotipificados por clasificación clínica, en el periodo de estudio del año 2018. (

Tabla 20. Casos confirmados que fueron serotipificados por Serotipo resultante, en el periodo de estudio del año 2018.

Tabla 21. Defunciones por dengue dictaminadas en el periodo de estudio.

Tabla 22. Defunciones por dengue dictaminadas por año por clasificación clínica, en el periodo de estudio.

Tabla 23. Asociación entre el sexo, edad, y comorbilidades con la presencia de Dengue No Grave.

Tabla 24. Asociación entre el sexo, edad, y comorbilidades con la presencia de Dengue Con Signos de Alarma.

Tabla 25. Asociación entre el sexo, edad, y comorbilidades con la presencia de Dengue Grave.

Tabla 26. Asociación entre el serotipo infectante y la forma clínica de la enfermedad.

Tabla 27. Asociación entre el serotipo infectante y las formas clínicas graves de la enfermedad.

Tabla 28. Asociación entre las manifestaciones hemorrágicas de gravedad y las formas clínicas de la enfermedad.

Tabla 29. Asociación entre las manifestaciones hemorrágicas y los serotipos infectantes.

Tabla 30. Asociación entre defunciones y los serotipos infectantes.

III. PALABRAS CLAVE

Virus Dengue, serotipos, dengue grave, dengue con signos de alarma, defunción por dengue.

IV. INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad infecciosa transmitida por vector (1), causada por el virus del Dengue y sus cuatro serotipos, más extendida en todos los continentes, excepto Antártica (2), que ha aumentado su incidencia y severidad en las últimas décadas hasta afectar a más de la mitad de la población mundial. (3)

En México, únicamente dos entidades federativas no han presentado casos de dengue, y la circulación de los serotipos virales, se ha mantenido de forma estable, incluyendo al DENV-1, DENV-2 y a partir del año 2006 DENV-3.

La mayoría de las infecciones por dengue son asintomáticas; sin embargo, cuando es sintomático, puede presentarse como Dengue No Grave (DNG), y en algunos casos causar formas graves de la enfermedad, incluidos el Dengue con Signos de Alarma (DCSA) y el Dengue Grave (DG). (1)

La clasificación clínica del Dengue fue modificada recientemente por la OMS y adaptada a la vigilancia epidemiológica en México. De manera tal que previo a la semana epidemiológica 31 al 2016, en el país los casos eran clasificados como Fiebre por dengue y Fiebre Hemorrágica por Dengue, el cual a su vez se dividía en Choque por dengue con relación a la severidad del caso.

La asociación entre la estratificación clínica de la enfermedad de acuerdo con la Clasificación revisada de la OMS y los serotipos circulantes en el país, no ha sido establecida hasta el momento.

V. ANTECEDENTES Y MARCO CONCEPTUAL

Historia del Dengue

El origen del virus Dengue es hasta la fecha desconocido, pero recientemente se ha propuesto que se originó entre hace 100 y 800 años, (4) en los bosques asiáticos en un ciclo infectante entre primates y mosquitos. (5)

El primer registro de la enfermedad en humanos se encuentra descrito en una enciclopedia de medicina china, perteneciente a la Dinastía Jin, que data del año 992, (5) pero permaneció siendo una enfermedad relativamente poco frecuente y geográficamente restringida hasta mediados del siglo XX, cuando los movimientos de carga y poblacionales derivados de la Segunda Guerra Mundial propiciaron la diseminación del vector y del virus. (4)

Las primeras epidemias reconocidas de dengue ocurrieron de forma simultánea en Asia, África y América en 1780, años después de la identificación y nombramiento de la enfermedad. (6) Un siglo después se registró la primera pandemia entre 1827 y 1828, la cual afectó las Islas Vírgenes, Jamaica, Cuba, Venezuela, Estados Unidos de América, Brasil, el Caribe y México. (4)

En relación a las formas graves de la enfermedad, fue hasta 1953, cuando se registró la primera epidemia de dengue grave en Manila, Filipinas, (5) y continuó su expansión hacia el sudeste asiático los siguientes veinte años (4), afectando a Singapur y Malasia en 1962, Vietnam en 1963, India en 1963, Sri Lanka en 1965, Indonesia en 1969, Birmania en 1970, China en 1985 y Laos alrededor de 1985. (2)

Fue hasta 1981 que un gran número de casos de dengue grave comenzaron a aparecer en el Caribe y América Latina, a pesar de la implementación de programas efectivos de eliminación del vector que se habían establecido desde 1970. (1)

En México el dengue apareció por primera vez en 1941 logrando la eliminación del territorio nacional en 1963, sin embargo, reemergió en el año 1978. (7)

El virus presenta cuatro serotipos antigénicamente relacionados DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4; los dos primeros fueron identificados por Sabin y Schlesinger en 1945, cuando aislaron las cepas Hawái y Nueva Guinea, y posteriormente en 1957 Hammon y colaboradores aislaron en Filipinas los últimos dos serotipos. (8)

Virus Dengue

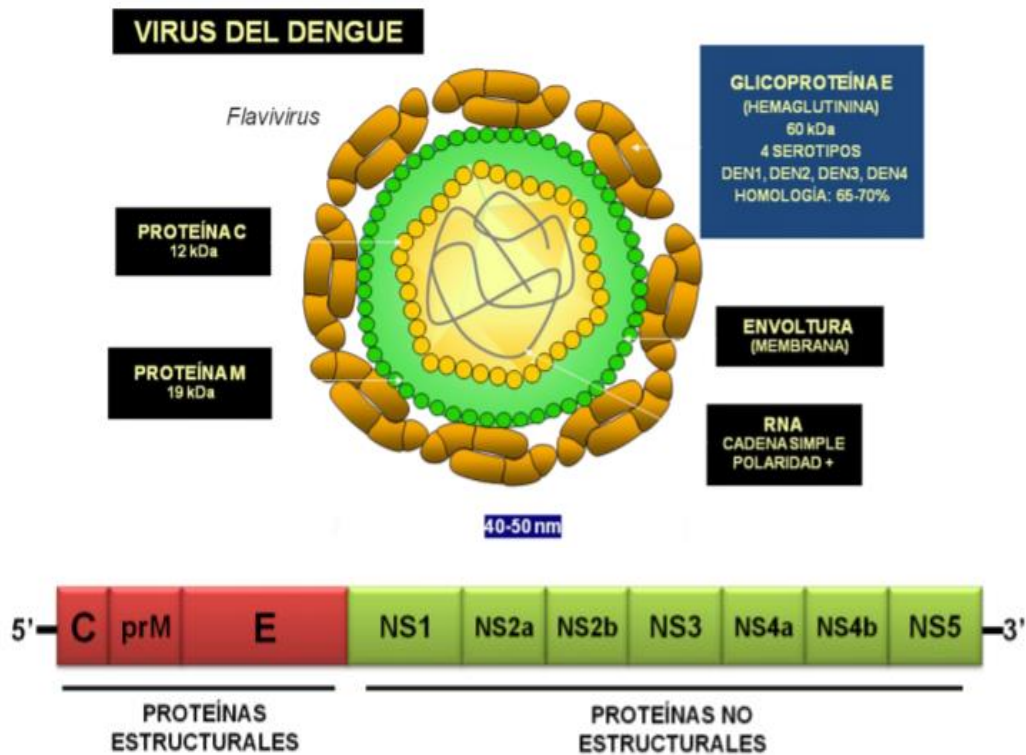
El virus Dengue pertenece al género Flavivirus dentro de la familia Flaviviridae, que a su vez pertenece al grupo de los Arbovirus. La partícula viral tiene un diámetro de 40-60 nanómetros y los viriones están envueltos por una nucleocápside esférica de 30nm. (9)

El dengue es un virus con una sola cadena de ARN envolvente de sentido positivo cuyo genoma, de aproximadamente 11 kb, codifica para tres proteínas estructurales: cápside, envoltura (E) y membrana (M) y siete proteínas no estructurales (NS): NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5. (10) (Figura 1)

Todas estas proteínas juegan un papel en la replicación viral y en la unión a la célula del hospedero; la proteína C permite la interacción con el ARN viral y favorece la formación de la nucleocápside, la proteína M, se localiza en los viriones inmaduros en

forma intracelular y la glicoproteína E forma parte de la envoltura viral y constituye la principal proteína estructural de los Flavivirus. (7)

Figura 1. Morfología y genoma del virus Dengue.



Fuente: Dr. Alejandro Escobar-Gutiérrez.

La clasificación de los cuatro serotipos del DENV tradicionalmente ha estado basada en sus propiedades antigénicas, siendo la proteína E el mejor determinante antigénico del virus. (7) Esta proteína de envoltura da lugar a las proyecciones que sobresalen de la superficie de los viriones y les confiere la diferenciación entre los serotipos del virus. (11)

El número de genotipos detectados de DENV se ha incrementado, siendo observables las diferencias filogenéticas entre los DENV aislados por cada región geográfica; se ha demostrado la existencia de genotipos alrededor del mundo correspondiendo así:

cinco genotipos diferentes para DENV-1, cinco genotipos para DENV-2, cuatro genotipos para DENV-3 y cuatro genotipos para DENV-4. (7)

Vector

Los mosquitos hembra de los flebótomos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son la principal fuente de transmisión del dengue. (12) Ambas se consideran especies invasoras, ya que han colonizado exitosamente muchos sitios fuera de sus ámbitos nativos. (13)

El vector principal del dengue en humanos, *Aedes aegypti*, se encuentra ampliamente distribuido en los trópicos y es una especie de mosquito invasor de origen africano. (14) Es un vector muy eficiente para transmitir los virus, debido a que es antropofílico, antropofágico y vive en la proximidad del hábitat humano.

La dispersión mundial de *Aedes albopictus*, la segunda especie en importancia como vector del dengue, ocurrió recientemente, en especial en los últimos treinta años. Esta especie, originaria de Asia, conocida como mosquito tigre asiática, se estableció en Norteamérica y Suramérica durante la década de los ochenta. Su dispersión se ha dado por embarcaciones internacionales y, hoy en día, se encuentra en todos los continentes. (15)

El *Aedes albopictus* tiene más habilidad de colonizar en criaderos naturales, como huecos de árbol, hojas de algunas plantas y huecos de rocas; es común encontrarlo en lugares con vegetación abundante, de forma peri domiciliaria. (16)

Actualmente, el control del dengue se basa en el combate del vector.

Transmisión

El ser humano es el principal huésped amplificador del virus. El virus del dengue que circula en la sangre de humanos con viremia es ingerido por los mosquitos hembra durante la alimentación. (17) *Aedes aegypti* adquiere la infección al picar un individuo enfermo desde antes de la aparición de la fiebre y durante la fase febril de la enfermedad. Hay un periodo mínimo de seis a ocho días para que el mosquito replique al virus en su tubo digestivo y se vuelva infectante y capaz de funcionar como vector el resto de su vida. (18)

Los factores que influyen en la capacidad del vector de transmitir la infección y están en estrecha relación con la preferencia por un hospedero humano, los hábitos de picadura, la susceptibilidad del vector y del hospedero, la densidad vectorial, su longevidad y las variables del microambiente en el cual se desarrolla. (18)

Enfermedad por Virus Dengue

Una vez que un individuo es picado por un mosquito infectado se produce un periodo de incubación entre los 7 y 10 días de duración, en donde se lleva a cabo la replicación del virus, con un máximo de 2-3 días antes del inicio de los síntomas, y desaparece en el quinto día de la enfermedad. (19)

La infección por dengue varía en periodos de tres a catorce días, con un promedio de cuatro a siete días y su espectro clínico puede ser desde asintomático hasta presentarse con diversos síntomas de severidad variable.

Las formas asintomáticas, y así como el Dengue No Grave, suelen producirse en una infección primaria, aunque también pueden ocurrir durante una infección secundaria.

El desarrollo del dengue grave está bien relacionado, clínica y experimentalmente, con las infecciones secundarias, y en estas las manifestaciones hemorrágicas, pueden variar de leves a severas, aunque también pueden producirse de manera esporádica durante la primo infección. (20)

Una de las teorías que explica las formas graves de la enfermedad, se denomina potenciación de la infección mediada por anticuerpos, que se presenta cuando los anticuerpos producidos y dirigidos contra el serotipo de DENV que causó la infección por primera vez, reconocen y forman complejos con el segundo serotipo de virus causante de la reinfección el fenómeno de la potenciación de la infección mediada por anticuerpos estimula la activación en células como linfocitos y macrófagos, induciendo la liberación de citosinas y otros factores solubles que altera la fisiología del tejido endotelial, lo que facilita la extravasación y la formación de edemas, petequias y hemorragias. (9) Según esta teoría, las infecciones secundarias serían el principal factor de riesgo para la severidad de la enfermedad.

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, las fases de la enfermedad son las siguientes: (19)

1. Fase febril

Se trata de una fase febril aguda que suele durara de dos a siete días, y se acompaña de eritema, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retro ocular. En esta fase pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores como petequias y equimosis.

2. Fase crítica

Posterior a la desaparición de la fiebre, pueden aumentar la permeabilidad capilar y los niveles del hematocrito. Los pacientes que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, son casos de dengue con signos de alarma.

3. Fase de recuperación

Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica (la cual no excede las 48 a 72 horas), pasa a la fase de recuperación. Hay una mejoría del estado general, se estabiliza el estado hemodinámico, y se incrementa la diuresis.

La Tabla 1 resume los problemas clínicos que se pueden observar durante las distintas fases del dengue: (17)

Tabla 1. Problemas clínicos identificados en las fases de la enfermedad según la OPS.

Fase febril	Deshidratación, trastornos neurológicos y convulsiones en menores de edad.
Fase crítica	Choque a causa de extravasación de plasma, hemorragia importante, deterioro multi orgánico.
Fase de convalecencia	Hipervolemia si la terapia de líquidos es excesiva.

Clasificación

Idealmente, un esquema de clasificación apropiado para el dengue debería permitir realizar el triage de los pacientes de manera veraz, guiar el manejo clínico, facilitar la

intervención oportuna, y a través de una definición cuidadosa del cuadro clínica permitir la investigación de la patología. (21)

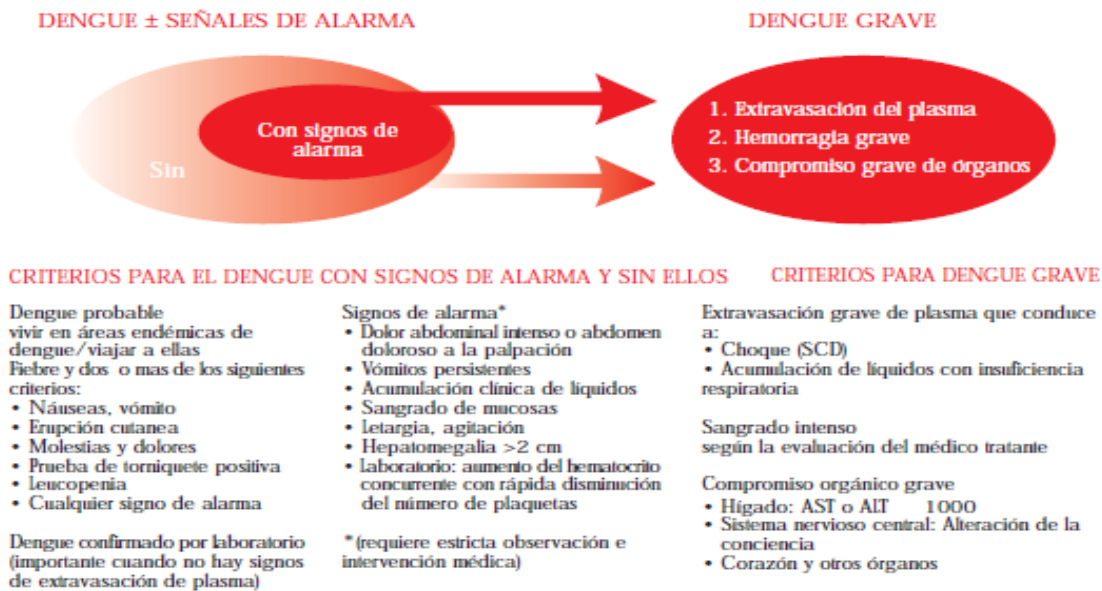
En la clasificación previa, revisada en 1997, de la Organización Mundial de la Salud, se consideraban las infecciones sintomáticas por dengue como fiebre indiferenciada, fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue, la cual a su vez se dividía en cuatro categorías según su gravedad, en donde los grados III y IV corresponden al síndrome de choque por dengue. (22) Esta clasificación generaba dificultades al momento de la clasificación de la enfermedad ya que muchos de los casos graves no cumplían con criterios tan estrictos, y además no permitían reconocer signos de alarma tempranos en paciente propensos a evolucionar clínicamente a la gravedad. (21)

Al presentarse estas dificultades, en el año 2007, se coordinó un estudio multicéntrico clínico prospectivo apoyado por OMS en las regiones con dengue endémico, con el fin de recopilar información sobre los criterios para la clasificación del dengue de acuerdo con su gravedad, la revisión de la clasificación finalizó en el 2010, y fue publicada para su aplicación. (17)

Actualmente, la clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud en el 2009, es la llamada clasificación revisada, incluye a el Dengue No grave (DNG), Dengue con Signos de Alarma (DGSA) y Dengue Grave (DG). (Figura 2.)

El llamado dengue con signos de alarma es parte de la forma dengue, pero, se le describe aparte por ser de extrema importancia su conocimiento para decidir conductas terapéuticas y hacer prevención del dengue grave. (17)

Figura 2. Diagrama de clasificación revisada del dengue.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control La Paz. Bolivia.

La Clasificación Revisada del Dengue 2009 (17), propone las siguientes definiciones:

- **Dengue sin signos de alarma:** La enfermedad puede manifestarse como un "síndrome febril inespecífico". La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el paciente es determinante para sospechar el diagnóstico clínico de dengue.
- **Dengue con signos de alarma:** El paciente puede presentar: dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, alteración del estado de conciencia, hepatomegalia y aumento progresivo del hematocrito.

- **Dengue grave:** Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes:
 - choque por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas;
 - sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes, o
 - compromiso grave de órganos. hígado: AST o ALT \geq 1000; SNC: alteración de la conciencia, y que incluye el corazón y otros órganos.

La clasificación según la gravedad tiene un gran potencial para su uso práctico por los médicos tratantes, para una notificación de casos más acorde con el sistema de vigilancia epidemiológica nacional e internacional, y como una medida final en los ensayos de vacunas y medicamentos contra el dengue. (17)

En México, a partir del año 2016 se adoptaron las nuevas definiciones operacionales de dengue, propuesta por la Organización Mundial de la Salud, a fin de contar con una clasificación que mejore la detección y tratamiento oportuno de los casos y las formas graves de la enfermedad, impactando en la disminución de complicaciones y defunciones. (23)

Vigilancia epidemiológica del dengue en México

La vigilancia epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector (ETV) incluye, entre otros aspectos, la detección, notificación, estudio clínico epidemiológico, diagnóstico por laboratorio y seguimiento de casos y defunciones. La notificación del

caso comprende el comunicado del evento detectado por el médico tratante en la unidad médica.

Según el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vectores, de la Dirección General de Epidemiología, los casos de Dengue No grave (DNG) son de notificación semanal e inmediata, para los casos de Dengue con Signos de Alarma (DCSA) y Dengue Grave (DG), la notificación se hará en las primeras 24 horas de su conocimiento por la unidad de salud; independientemente de su notificación inmediata, éstos deben incluirse en la notificación semanal. (Tabla 2)

Tabla 2. Periodicidad de la notificación de los casos de Enfermedades Transmitidas por Vector, en México.

Padecimiento	Periodicidad de la notificación		Sistema especial
	Inmediata	Semanal	
Dengue no grave		X	X
Dengue con signos de alarma	X	X	X
Dengue Grave	X	X	X

Fuente: Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vectores, 2017. Dirección General de Epidemiología.

Para el seguimiento de los casos se han desarrollado metodologías y procedimientos específicos para cada tipo de padecimiento de las ETV sujetas a vigilancia epidemiológica tal como se describe en el apéndice B de la NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica. (23) (Tabla 3)

Tabla 3. Metodologías y Procedimientos para la Vigilancia de las Enfermedades Transmitidas por Vector en México.

	Vigilancia convencional	Estudio epidemiológico de caso	Estudio de brote	Registro nominal	Vigilancia basada en laboratorio	Vigilancia de la mortalidad	Grupo de expertos
DCSA	X	X	X	X	X	X	X
DG	X	X	X	X	X	X	X
DNG	X	X	X	X	X	X	

Fuente: Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vectores, 2017. Dirección General de Epidemiología.

Para los casos de Dengue No Grave el registro de la información del estudio de caso en la Plataforma de Arbovirosis se debe realizar en los primeros siete días a partir de su detección y de manera inmediata (en las primeras 24 horas posteriores al conocimiento del caso) para Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave. La información deberá actualizarse diariamente en la plataforma de acuerdo con la disposición de información clínica, epidemiológica y de laboratorio o gabinete. (23)

Con relación a la toma de muestra para el diagnóstico de la enfermedad, en ausencia de brotes o en periodos de baja transmisión, deberá tomarse muestra al 100% de los casos probables de Dengue no Grave, Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave. Una vez demostrada la existencia de brotes, deberá tomarse muestra sólo al 30% de los casos probables de Dengue no Grave y Dengue con Signos de Alarma, y a la totalidad de los casos de Dengue Grave. (23)

La toma de muestra de suero para el diagnóstico del dengue se deberá garantizar al primer contacto con los Servicios de Salud, en calidad y cantidad suficientes, en los primeros cinco días a partir del inicio del cuadro clínico, y para los casos de Dengue Grave que hayan solicitado atención médica después de los cinco días, la toma se extenderá hasta 14 días. (23)

La especificidad del diagnóstico está dada por los resultados de la vigilancia epidemiológica basada en laboratorio, por lo que es fundamental contar con muestras de calidad para el procesamiento y la obtención de los resultados de laboratorio virológicos y de gabinete correspondientes para el adecuado seguimiento del caso hasta su clasificación final, la cual no deberá exceder diez días hábiles posterior a la detección del caso. (23)

Con relación a la vigilancia epidemiológica de las defunciones por dengue, estas deberán ser notificadas de manera inmediata al nivel inmediato superior, incluyendo los signos y síntomas que avalen la defunción por probable dengue. El total de las defunciones por probable dengue serán dictaminadas por el Comité Jurisdiccional de Vigilancia Epidemiológica (COJUVE) u homólogo, acompañado del médico tratante. (23)

Las defunciones que no hayan sido dictaminadas deberán ser realizadas por el Comité Estatal en un periodo no mayor de 15 días posteriores al deceso, o clasificadas por el CONAVE, dependiendo del caso, debiendo acatar el estado la resolución del Comité Nacional. Toda defunción en la cual no haya sido tomada muestra para diagnóstico de laboratorio deberá ser dictaminada mediante criterios clínico–epidemiológicos por el Comité Estatal. (23)

Diagnóstico por laboratorio

La confirmación de los casos de dengue, se realiza mediante pruebas de laboratorio, por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la Vigilancia del Dengue y otras arbovirosis (RNLSP-Darb), siendo el Laboratorio de Arbovirus y Virus Hemorrágicos del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE) como Laboratorio Nacional de Referencia a nivel federal, el responsable de la coordinación, como órgano rector de la red para el diagnóstico, referencia, capacitación, actualización y evaluación de la competencia técnica. (24)

La Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la Vigilancia del Dengue y otras arbovirosis está constituida por:

- El Laboratorio de Arbovirus y Virus Hemorrágicos del InDRE como LNR.
- Los 31 Laboratorios Estatales de Salud Pública y
- El Laboratorio Central de Epidemiología del IMSS como LAVE.

La confirmación de laboratorio se realiza mediante pruebas que, para detectar la presencia del virus, como es el aislamiento viral y pruebas moleculares.

A partir de la evidencia científica que demuestra la existencia de reacción cruzada entre virus Dengue, virus Zika, virus del Oeste del Nilo, virus de la Encefalitis de San Luis, virus Fiebre Amarilla y otros flavivirus, la determinación de antígeno NS1 y las pruebas serológicas, no pueden ser usadas para la vigilancia y son reemplazadas por el RT-qPCR. (24)

El algoritmo diagnóstico establece la toma de muestras en la fase aguda de la enfermedad para realizar una prueba de multi detección simultánea que se puede

identificar como “TRIPLEX” para Dengue, Chikungunya y Zika, mediante RT-qPCR. (24)

Las muestras con resultado positivo a virus Dengue, deben ser seleccionadas para tipificación, la estrategia para realizar una confiable detección de serotipos está basada en la tipificación durante periodos silenciosos y epidémicos. Se recomienda que la vigilancia para serotipos sea intencionada, ya que durante este periodo se pueden detectar serotipos con muy baja circulación y así evitar que sean enmascarados por alta circulación de otros. (24)

Entonces, en caso de brotes se realizará la tipificación del total de las muestras y en periodos silenciosos, la tipificación se realizará al 100% de los casos de Dengue Grave y Dengue con Signos de Alarma, y al 20% de los casos de Dengue no Grave.

Las muestras negativas para RT-qPCR deben ser analizadas para diagnóstico diferencial en al menos un 5%, según criterios clínico-epidemiológicos; debe ser seleccionadas en perfecta coordinación con los epidemiólogos estatales y federales, y se hará la busque intencionada para la vigilancia por laboratorio de fiebre amarilla, Mayaro, malaria, leptospirosis, rickettsiosis, sarampión y rubeola.

En los casos de Dengue Grave en los que se obtuvo la muestra en fase convaleciente, de 6 a 14 días de iniciado el cuadro clínico, se realizará la prueba de inmunofluorescencia indirecta, que incluye la determinación simultánea de anticuerpos IgM contra virus Zika, Dengue y Chikungunya. (24)

En los casos de defunción de un caso sospechoso de cualquiera de las arbovirosis de vigilancia epidemiológica, las muestras de bazo, hígado, riñón o ganglios deben ser

tomadas por personal experto inmediatamente después de la defunción (necropsia), para realizar RT-PCR en tiempo real. (24)

Situación Mundial del dengue

En los últimos cincuenta años, la incidencia del dengue ha aumentado cerca de 30 veces, con una creciente expansión geográfica hacia nuevos países, tanto en áreas rurales como urbanas, y es estas cifras son de preocupar debido a que a nivel mundial el número de casos esta insuficientemente notificado, y muchos se encuentran mal clasificados. (17)

Según una estimación reciente, en el mundo, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año (intervalo creíble del 95%: 284 a 528 millones), de los cuales 96 millones (67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad). (25)

El número de casos notificados por los Estados Miembros de tres regiones de la OMS pasó de 2,2 millones en 2010 a 3,2 millones en 2015, aunque la carga total de la enfermedad a nivel mundial es incierta. (25)

Antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. Ahora, la enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más gravemente afectadas son las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. (19)

El año 2016 se caracterizó por grandes brotes de dengue en todo el mundo. La Región de las Américas notificó más de 2 380 000 casos ese año, y solo en Brasil hubo poco

menos de 1, 500,000 casos, es decir, cerca de tres veces más que en 2014. En la región se notificaron asimismo 1,032 muertes por dengue. (25)

En el año 2017, se notificaron tres importantes brotes de Dengue a nivel mundial.

El primer brote fue notificado por la Unidad de Epidemiología del Ministerio de Salud de Sri Lanka con 80,732 casos de dengue, 215 de ellos defunciones. Los resultados de laboratorio identificaron el serotipo 2 del virus del dengue (DENV-2) como la cepa circulante en este brote. El brote incluyó a 15 de los 25 distritos del país, afectado a cerca de 600,000 personas. (26)

El 6 de mayo de 2017, el Ministerio de Salud de Costa Marfil, notificó a la Organización Mundial de la Salud un brote, en la capital del país, con 623 casos sospechosos, dos de ellos defunciones (tasa de letalidad del 0,3%). Se confirmaron 192 casos, el 66% del serotipo 2 (DENV-2), el 29% del serotipo 3 (DENV-3) y el 5% del serotipo 1 (DENV-1). Además, la serología fue positiva para IgM en 90 muestras. En 68 casos se sospechó coinfección por el virus de la fiebre amarilla, y en uno esta fue confirmada. (27)

Y el tercer brote, el 6 de noviembre, Burkina Faso notificó un aumento del número de casos de dengue en centros sanitarios desde la semana 31 de 2017. La declaración oficial del brote por el Ministerio de Salud tuvo lugar el 28 de septiembre de 2017. A fecha de 3 de noviembre de 2017 se habían notificado en todo el país 9,029 casos sospechosos, probables o confirmados y 18 defunciones (tasa de letalidad del 0,2%). (28)

Panorama en las Américas

Con información de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, al cierre del año 2014, se reportaron en las Américas un total de 1,176,529 casos de dengue, 16,238 casos graves y 761 defunciones, con una tasa de letalidad de 0.06%. La incidencia promedio de dengue fue de 194 casos/100,000 habitantes. A pesar del aumento histórico en el número de casos reportados por esta enfermedad, el año 2014 reportó una reducción aproximada del 50% en el número de casos, casos graves y muertes por dengue comparado con el año 2013; la tasa de letalidad mantuvo su mismo valor (0.06%). (29)

En el año 2015, al cierre de la semana epidemiológica (SE) número 21, se contabilizaron 1,206,172 casos de dengue en todo el continente, para una incidencia promedio de 198 casos/100,000 habitantes. Sin embargo, cabe mencionar y resaltar, que, a pesar de este incremento en el número de casos, la cantidad de casos graves (2,824) y muertes (459) aún se mantienen muy por debajo de los valores observados durante el 2014. La tasa de letalidad promedio para las Américas es para 2015 fue 0.04%. Brasil, Colombia y México han reportado la co-circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus del dengue. (29)

Hasta la semana epidemiológica No. 41 del 2017, con corte el 27 de octubre, se reportaron en las Américas la suma total de 483,208 casos de dengue, 1,228 casos graves y 253 defunciones, para una tasa de letalidad por esta enfermedad del 0.052%. La incidencia promedio del dengue fue de 51.2 casos/100,000 habitantes. (30)

El dengue es una enfermedad estacional, por lo tanto, en el hemisferio norte del continente la mayoría de los casos ocurren durante la segunda mitad del año, en cambio, en el hemisferio sur, los casos ocurren mayormente en el primer semestre del año. (29)

El mayor número de casos graves se observa en la subregión Andina con un total de 571 registros (46.49%), seguida de Norte y Centroamérica, con 408 casos graves (33.22%), y el Cono Sur (184 casos graves, 14.98%). La subregión Andina es la que reporta el mayor número de defunciones, con el 52.17% (132 defunciones), seguida del Cono Sur, en donde se presentaron 88 defunciones (34.78%). (30)

Panorama en México

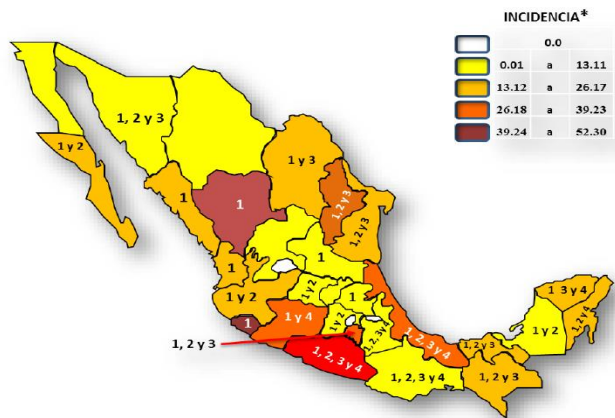
Con información del Panorama Epidemiológico de Dengue, 2016 de la Dirección General de Epidemiología, entre el periodo de la Semana Epidemiológica No. 31 a la 52 del 2016, se presentaron un total de 11,077 casos confirmados de dengue, y 24 defunciones, con una tasa de letalidad de .21 por cada 100 casos confirmados.

Entre los confirmados el 85.29% (9,448) fueron clasificados como Dengue no Grave y 12.84% (1,423) como Dengue con Signos de Alarma. Las formas graves de la enfermedad, incluyendo Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave constituyeron el 20.12% (2,229) de los casos en ese periodo.

Durante el año 2016, circularon los serotipos DENV-1, DENV-2 y DENV-3 en la mayor parte del territorio nacional, y el DENV- 4 en los estados de Jalisco, Guerrero, Oaxaca, Veracruz, Puebla, Quintana Roo y Yucatán, presentado la mayor incidencia de la

enfermedad el estado de Guerrero con una tasa de 64.63 casos por 100 mil habitantes. (Mapa 1)

Mapa 1. Circulación de los serotipos virales aislados por entidad federativa en México, a la SE No. 52 del 2016.



Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue con información reportada por el InDRE hasta la semana 52.

Aguascalientes, Tlaxcala y la Ciudad de México no presentaron casos de dengue.

Para el año siguiente, con información del Panorama Epidemiológico de Dengue, 2017 de la Dirección General de Epidemiología, correspondiente a la Semana Epidemiológica No. 52 del 2017 (31), durante el año se presentaron un total de 89,893 casos probables, de estos 14,138 se confirmaron como dengue: 11,344 (80.23%) correspondieron a Dengue no Grave, 2, 419 (17.10%) a Dengue con Signos de Alarma, y 375 (2.65%) a Dengue Grave. La combinación de formas graves de la enfermedad compuesta por los casos confirmados de Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave representó aproximadamente el 20% (2,794) de los casos. Al comparar el comportamiento de los casos con lo ocurrido a la misma fecha del 2016, se observa un decremento del 20.55% de los casos confirmados.

El 69% (9,804) de los casos confirmados corresponden a Guanajuato (4,141 casos), Nuevo León (1,961 casos), Veracruz (1,355 casos), Chiapas (1,232 casos) y Jalisco (1,115 casos).

La mayor tasa incidencia la presentan Guanajuato con 70.08 por cada 100 mil habitantes, Nuevo León con 37.50, Chiapas con 22.89, Durango con 20.45 y Veracruz con 16.60.

La distribución por sexo de las formas graves de la enfermedad en este periodo fue casi equitativa, siendo un 53% para el sexo femenino y el 47% para el masculino. Los grupos de edad mayormente afectados por el Dengue no Grave son los de 15 a 19 años, seguido por los de 5-9 años, siendo poco afectados los extremos de la vida. En las formas graves de la enfermedad, los grupos más afectados son los de 1 a 4 años y el de 15 a 19 años, siguiendo a partir de ahí una distribución descendente.

Durante este periodo se notificaron y ratificaron 34 defunciones por dengue, con una tasa de letalidad de 1.22%.

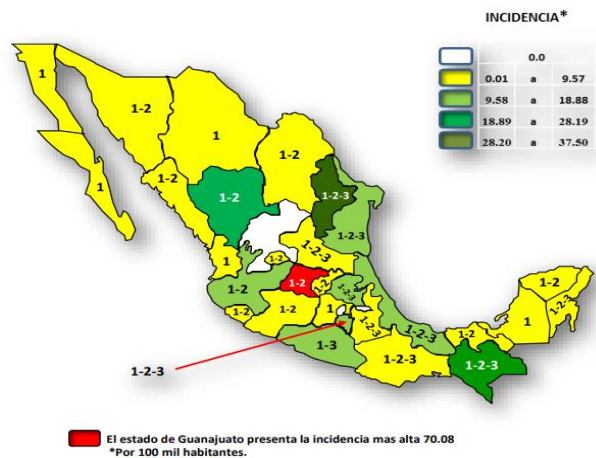
Con datos preliminares, hasta la semana 52 del año 2017 se han notificado 215 defunciones por probable Dengue, de las cuales 34 se encuentran confirmadas, 52 se encuentran en estudio y 129 se han descartado. Las defunciones confirmadas corresponden a los estados de Chiapas (7), Guanajuato (6), Sonora (4), Morelos (3), Puebla (3), Guerrero (2), Jalisco (2), Tabasco (2), Veracruz (2), Nayarit (1), Quintana Roo (1) y Yucatán (1). (32)

En relación a las formas graves de la enfermedad, el primer lugar nacional lo presentó Chiapas con 779 casos (128 por Dengue con Signos de Alarma y 51 de Dengue

Grave), seguido de Nuevo León con 573 casos (510 por Dengue con Signos de Alarma y 63 de Dengue Grave), Veracruz con 324 (273 por Dengue con Signos de Alarma y 51 de Dengue Grave), y Guanajuato con 305 (296 por Dengue con Signos de Alarma y 9 de Dengue Grave).

A nivel nacional, se aisló la circulación viral de tres serotipos, DENV-1, DENV-2 y DENV-3. Todas las entidades federativas, excepto Zacatecas, Tlaxcala y la Ciudad de México, reportaron la circulación de DENV-1. (Mapa 2)

Mapa 2. Circulación de los serotipos virales aislados por entidad federativa en México, a la SE No. 52 del 2017.



Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue con información reportada por el InDRE hasta la semana 52.

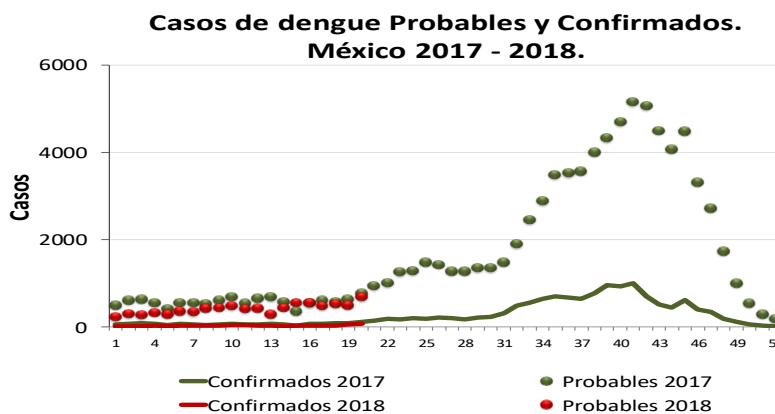
En Sonora, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Sinaloa, Durango, San Luis Potosí, Aguascalientes, Jalisco, Colima, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Chiapas, Quintana Roo, Yucatán, Veracruz, Tabasco, Morelos, Puebla, Hidalgo y Querétaro se aisló la circulación del serotipo DENV-2, siendo este serotipo el mayormente distribuido por todo el país.

El serotipo DENV-3 fue aislado en los estados de Nuevo León, Tamaulipas, San Luis Potosí, Veracruz, Hidalgo, Puebla, Guerrero, Oaxaca, Morelos, Chiapas y Quintana Roo.

Para el año 2018, en el periodo de la emana epidemiológica No. 1 a la 22, se tienen registrados un total de 748 casos confirmados y tres defunciones, calculándose una tasa de letalidad de 0.76 por cada 100 casos confirmados. Este año, 448 casos (59.89%) corresponden a Dengue con Signos de Alarma, 241 casos (32.21%) a Dengue No Grave y 59 (7.88%) a Dengue Grave. El 95% de los casos confirmados corresponden a Chiapas, Jalisco, Veracruz, Guerrero, Michoacán y Tamaulipas.

Al comparar el comportamiento de los casos con lo ocurrido a la misma fecha del 2017, se observa un decremento del 49.25% de los casos confirmados. (31) (Gráfica 1)

Grafica 1. Casos probables y confirmados de dengue en México, 2017-2018.

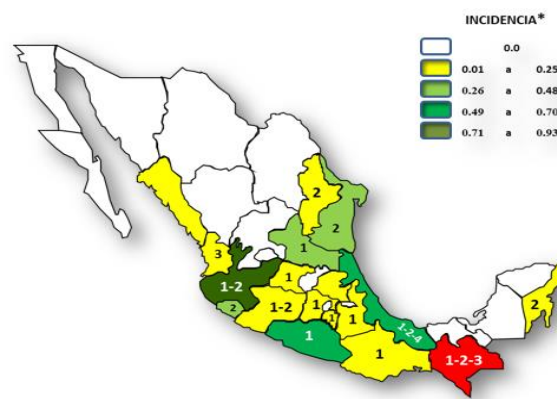


Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue con información al 4 de junio de 2018 y a la semana 22 del 2017.

Hasta la Semana Epidemiológica número 22 de 2018, se ha presentado circulación de los cuatro serotipos del virus. Dos entidades han presentado circulación de tres

serotipos virales, Veracruz presenta circulación de DENV-1, DENV-2 y DENV-4; y Chiapas de DENV-1, DENV-2 y DENV-3, siendo este estado el de mayor incidencia de casos a nivel nacional con una tasa de incidencia de 9.97 casos por 100 mil habitantes. (Mapa 3)

Mapa 3. Circulación de los serotipos virales aislados por entidad federativa en México, a la SE No. 22 del 2018.



Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue con información reportada por el InDRE hasta la semana 22.

Con relación a las formas graves de la enfermedad, la mayor incidencia se ha presentado en el grupo de edad de cinco a nueve años, seguido del grupo de uno a cuatro años. En el caso de Dengue Grave, el grupo de edad más afectado es el de 10 a 14 años. La distribución por sexo de las formas graves de la enfermedad ha sido prácticamente homogénea con 52% de los casos en el sexo femenino y 48% en el sexo masculino.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el virus del dengue representa un problema de salud pública a nivel mundial, ya que esta enfermedad está presente en todos los continentes, excepto Antártica; así mismo, es importante destacar que su incidencia y mortalidad se ha incrementado en los últimos años. Adicionalmente el dengue implica un gran impacto social y económico. (25)

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud, estima que se encuentran en riesgo de adquirir la infección dos quintas partes de la población mundial, es endémica en más de 100 países y se contempla una proyección anual de 50 a 100 millones de casos nuevos por año. (33)

A la fecha, el dengue afecta a la mayoría de los países de Asia y de América Latina, considerándose a las formas graves de la enfermedad, como una de las causas principales de hospitalización y defunción en estas regiones. (25)

En México, más del 60% del territorio nacional presenta condiciones que favorecen la transmisión de las enfermedades transmitidas por vector, siendo el dengue la que presenta la mayor importancia por su magnitud, trascendencia y vulnerabilidad. (34)

En la actualidad, el virus circula en 29 entidades federativas, tanto en poblaciones urbanas como rurales. En algunos estados existe evidencia de circulación simultánea de dos serotipos o más. (35)

El comportamiento epidemiológico del dengue en México ha mostrado un perfil irregular, con incrementos y disminuciones de las tasas anuales de morbilidad; del año 2000 al 2009 se observó una tendencia ascendente y posteriormente un decremento

al año 2011 seguido de un nuevo incremento al 2013 y nuevo decremento hasta el año 2016. (23)

Durante las 52 semanas del año 2017, se presentaron un total de 89,893 casos probables de dengue, de los que 14,138 fueron confirmados y las formas graves de la enfermedad representaron aproximadamente el 20% de los casos. (31)

Aunque en los últimos años se han definido e identificado varios factores que pueden favorecer directa o indirectamente el desarrollo de las formas más graves de dengue, no se han establecido con claridad las principales causas que incrementan de forma notoria la respuesta inmunitaria en algunos pacientes. (9)

Las alternancias en los casos de la enfermedad se relacionan con la circulación de los diferentes serotipos del virus, ya que cada uno de ellos tiene una circulación predominante por un periodo de cinco o seis años, aumentando los susceptibles y los casos graves, ante la reintroducción de otros serotipos. (23)

Se ha descrito la hipótesis de que los cada uno de los cuatro serotipos del dengue difieren en su capacidad de generar formas graves de la enfermedad y confieren manifestaciones clínicas distintas. (36) En el continente asiático, se ha asociado a los genotipos DENV-2 y DENV-3 con formas graves de la enfermedad. (17)

La secuencia de infección con los diferentes serotipos se ha propuesto como un factor relacionado con la gravedad de la enfermedad, en epidemias con una alta incidencia de formas graves de la enfermedad, se han relacionado con una infección primaria por DENV-1, seguida de una infección por DENV-2 o DENV-3, aunque en general el análisis de poblaciones no han logrado confirmar que aislamientos virales tomados de

pacientes con formas severas de la enfermedad, sean diferentes a los de las formas no graves del dengue. (37)

Otros factores que se han postulado como como un factor de riesgo para el desarrollo de las formas severas de la enfermedad incluyen la edad y el sexo (37). En estudios realizados en casos de brotes, en sitios de hiper-endemicidad, la edad pediátrica es la más afectada por las formas graves (38), aunque el mayor número de defunciones se encuentra en los mayores de 45 años. (39)

Algunos estudios sobre vigilancia epidemiológica en brotes asiáticos demuestran una diferencia de hombre: mujer con Índices de infección, siendo los del sexo masculino los mayormente afectados por las formas severas de la enfermedad en una relación aproximada de 2:1. Un estudio en población mexicana encontró mayores casos en mujeres en todas sus muestras. (40)

De acuerdo a un estudio publicado por el Dr. José Narro Robles en 1993, pone de manifiesto que debido a la carga de le enfermedad en México, “la inclusión del dengue en el marco de las prioridades nacionales responde a un aspecto cardinal en la práctica de la salud pública: anticiparse a la emergencia de un serio problema” (38), sin embargo pasados 25 años de este planteamiento, las interrogantes en relación al comportamiento poblacional de las infecciones por los serotipos del virus dengue y sus formas graves de la enfermedad, continua siendo una prioridad para la salud pública en el país, por lo cual es necesario llevar a cabo un análisis con base en la información epidemiológica recopilada por el SINAVE en relación a la caracterización clínica de los casos de acuerdo al serotipo involucrado, como definir la frecuencia o proporción de formas graves al interior cada grupo por serotipo .

VII. JUSTIFICACIÓN

La selección de problemas prioritarios de salud pública gira en torno al impacto que tienen sobre la morbilidad y la mortalidad general o específica, con la discapacidad individual que producen, la carga social que generan y la disponibilidad de intervenciones efectivas y de bajo costo para que se apliquen a la población. (38)

La reciente introducción de serotipos de dengue, la no circulación del DENV-3 en México desde el 1996, y la co-circulación viral en algunas entidades federativas (23), resalta la importancia de entender y caracterizar el rol que juega cada serotipo en relación a la presentación clínica y evolución de los casos.

Existen pocos estudios que han comparado el cuadro clínico según los serotipos involucrados en la infección por dengue. Algunos estudios realizados en América Latina no encontraron diferencias significativas en el cuadro clínico entre serotipos; sin embargo, otros estudios han señalado al DEN-2 como el serotipo causante de cuadros más severos y con mayor letalidad. (41)

La vigilancia epidemiológica de dengue en México cuenta con un sistema especial, que tiene información nominal, clínica y laboratorial; lo cual lo vuelve un sistema robusto para la detección de los casos, formas graves de la enfermedad, defunciones y serotipos circulantes de la enfermedad, en el cual se adoptó recientemente la Clasificación revisada de la OMS, en las definiciones operacionales para la vigilancia epidemiológica del dengue, lo cual modifica el panorama de las formas graves de la enfermedad a partir de ese periodo.

En el país, no se ha estudiado recientemente la relación entre la infección por los diferentes serotipos virales y la severidad de la enfermedad y las defunciones, por lo que este estudio aportará información para un mejor entendimiento de la presentación clínica de la enfermedad, y permitirá abordar el problema desde un punto de vista anticipatorio a la severidad esperada de los cuadros clínicos.

VIII. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la relación entre el serotipo infectante de DENV y las formas clínicas de dengue (no grave, con signos de alarma y dengue grave), así como defunciones por dengue, en México en el periodo de la semana epidemiológica No. 31 del 2016 a la semana epidemiológica No. 22 del 2018.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar epidemiológicamente, por edad, sexo, entidad y comorbilidades la infección por DENV en México en el periodo de estudio.
2. Describir la incidencia de la infección por DENV en relación al serotipo infectante en México en el periodo de estudio.
3. Caracterizar clínicamente las infecciones por DENV de acuerdo a la clasificación clínica de la OMS 2009, en México en el periodo de estudio.
4. Calcular el riesgo de presentar dengue grave o defunción por dengue en relación al serotipo infectante y comorbilidades, en México en el periodo de estudio.

IX. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existen una relación entre el serotipo infectante de dengue y su presentación clínica en México en el periodo de estudio?

¿Existen diferencias en la letalidad de acuerdo al serotipo infectante, en México en el periodo de estudio?

X. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

- Existen diferencias en la presentación clínica de la enfermedad, de acuerdo al serotipo involucrado en la infección por virus dengue, siendo la más perniciosa por DENV-3, en México, en el periodo de estudio.
- Existen diferencias en la letalidad por dengue, en relación al serotipo infectante, en México en el periodo de estudio.

XI. METODOLOGÍA

Definiciones Operacionales

A fin de lograr la detección y clasificación adecuada de los casos de dengue, se han elaborado definiciones operacionales de caso, basadas en la Clasificación revisada 2009 de la Organización Mundial de la Salud, a efecto de unificar los criterios para su vigilancia epidemiológica en todo el Sistema Nacional de Salud.

El Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vectores estableció las siguientes definiciones operacionales para la vigilancia epidemiológica del dengue a partir de la semana epidemiológica número 31 del año 2016, las cuales serán utilizadas como criterio para los casos confirmados de dengue en este estudio: (23)

Caso Probable de Dengue No Grave (DNG): Toda persona de cualquier edad que resida o que proceda, en los 14 días previos al inicio de signos y síntomas, de una región donde exista transmisión de la enfermedad y que presente fiebre y dos o más de los siguientes signos y síntomas:

- Náusea, vómitos, exantema,
- Mialgias, artralgia,
- Cefalea, dolor retro-ocular
- Petequias o prueba del torniquete positiva
- Leucopenia.

En menores de 5 años, el único signo a considerar es la fiebre. Todos los casos probables se deben registrar en el sistema de vigilancia epidemiológico.

Caso Confirmado de Dengue No Grave: Todo caso probable de DNG en el que se confirme infección reciente por Dengue virus mediante técnicas de laboratorio reconocidas por el InDRE.

Caso Probable de Dengue con Signos de Alarma (DCSA): Todo caso probable que además de cumplir con cuadro de DNG presente uno o más de los siguientes signos de alarma:

- Dolor abdominal intenso y continuo, o dolor a la palpación del abdomen,
- Vómito persistente o incoercible,
- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, pericárdico),
- Sangrado de mucosas,
- Letargo o irritabilidad,
- Hipotensión postural (Lipotimia),
- Hepatomegalia mayor de 2 cm,
- Aumento progresivo del hematocrito,
- Disminución progresiva de plaquetas,
- Disminución progresiva de la hemoglobina.

Ante la presencia de un signo de alarma identificado en el 1er nivel, el paciente deberá ser enviado de manera inmediata al 2do nivel para su atención y se deberá tomar muestra al 100%.

Caso Confirmado de Dengue con Signos de Alarma: Todo caso probable de DCSA en el que se confirme infección reciente por virus de Dengue mediante técnicas de laboratorio avaladas por el InDRE.

Caso Probable de Dengue Grave (DG): Todo caso probable de Dengue que presenta uno o más de los siguientes hallazgos:

- Choque debido a extravasación grave de plasma evidenciado por: taquicardia, extremidades frías y llenado capilar igual o mayor a tres segundos, pulso débil o indetectable, presión diferencial convergente < 20mm, hipotensión arterial en fase tardía, acumulación de líquidos que conlleve a insuficiencia respiratoria.
- Sangrado grave, según la evaluación del médico tratante (ejemplos: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central)
- Compromiso grave de órganos tales como: daño hepático importante (AST o ALT<1000), afección renal, sistema nervioso central (alteración de la conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

En todo caso con signos de alarma en los primeros cinco días de inicio del cuadro clínico y todo caso de dengue grave debe tomarse muestra para diagnóstico de laboratorio.

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

Caso descartado de Dengue: Todo caso probable en el que no se confirme infección reciente por virus de Dengue mediante técnicas de laboratorio reconocidas por el InDRE.

Diseño del estudio:

Tipo de diseño:

Transversal

Ejes del diseño:

Se trata de un estudio bietápico, analítico, observacional, con direccionalidad transversal, temporalidad retrospectiva y por tipo de recolección de datos retrolectivo.

Periodo de estudio:

Semana epidemiológica número 31 del año 2016 a la semana epidemiológica número 22 del año 2018.

Descripción General del estudio:

Se realizó un estudio en dos etapas:

- La primera etapa consiste en la caracterización clínico-epidemiológica de todos los casos de dengue en el periodo de estudio, incluyendo casos probables y confirmados y la caracterización clínica de la enfermedad por serotipo infectante de los casos confirmados.
- Durante la segunda etapa se analizó el riesgo de ocurrencia de casos graves de la enfermedad y defunciones de acuerdo al serotipo infectante.

Población en estudio

El universo se integró por los casos de enfermedad por virus dengue notificados al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue en México en el periodo de la semana epidemiológica número 31 del año 2016 a la semana epidemiológica número 22 del año 2018.

Tamaño de muestra

Para el análisis estadístico se utilizó el total de los registros de casos de dengue que se encuentren registrados en la base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, que cumplan con los criterios de selección.

Criterios de selección

a. Criterios de inclusión:

Todo registro de enfermedad por virus dengue en la base de datos que cuente con resultado de laboratorio derivado del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue en México en el periodo de estudio.

En la segunda etapa se incluyen únicamente los casos confirmados de la enfermedad por virus dengue que se encuentren en la base de datos Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue en México en el periodo de estudio.

b. Criterios de exclusión:

Para la segunda etapa del estudio se excluyeron los registros de casos y defunciones que no cuenten con la clasificación de la enfermedad o con el serotipo infectante. Se excluyen también los registros que presenten diagnóstico final de Fiebre Chikungunya,

enfermedad por Virus Zika, o coinfección de virus Dengue y Fiebre Chikungunya o enfermedad por virus Zika, así como diagnóstico otro.

c. Criterios de eliminación:

No aplica.

Fuentes de información

La fuente de información es de tipo secundaria, ya que se utilizó la base de datos nacional del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue.

Definición de las Variables:

- a. **Variables dependientes:** Clasificación clínica de la enfermedad (Dengue No Grave, Dengue Con Signos de Alarma y Dengue Grave), defunción por dengue.
- b. **Variables independientes:** Serotipo infectante (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), edad, sexo, comorbilidades, ocupación, entidad federativa.

Operacionalización de las variables

Ver anexo 1.

XII. PLAN DE ANÁLISIS

Para el análisis de los datos se utilizó Microsoft Excel 10, el software Epi Info 7.2 y el paquete estadístico SPSS v. 24.

a. Análisis Univariado:

Se utilizaron razones y porcentajes para las variables cualitativas (categóricas). Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar, rangos e Intervalos de confianza).

b. Análisis Bivariado:

Se realizó una prueba de chi cuadrada para evaluar la asociación entre las formas clínicas de la enfermedad y la presentación clínica, con los signos y síntomas que presenta cada definición operacional de caso de DG, DNG y DCSA, así como el serotipo infectante. Para estimar el riesgo de presentar las formas graves de la enfermedad o defunción en relación con los serotipos infectantes se calcularon Razones de Momios para la Prevalencia.

XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo fue evaluado por los Comités de Investigación y Ética de la Dirección General de Epidemiología, los cuales son independientes del equipo de investigación de este estudio, de conformidad con la Fracción II del artículo 41 Bis de la Ley General de Salud. (42)

Debido al diseño observacional del estudio, este proyecto se apega a lo que establece el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, (42) que en su artículo 17 considera esta investigación como “Investigación sin riesgo” a los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documentales, y que no realizan ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Dado que se trata de una investigación observacional, sin intervención sobre los sujetos de estudio y sin riesgo, se consideró la dispensa del Consentimiento Informado (Reglamento a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 23. (42)

Se realizó una carta de confidencialidad firmada por la residente de epidemiología dirigida a la Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles, con el compromiso de utilizar la información únicamente para este estudio.

La información que se maneje en esta investigación se apega en todo momento a los términos de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

No se utilizaron datos personales de los pacientes registrados en la base de datos, en su lugar se establecerá un folio para fines de control interno. Los datos se expresan como datos codificados, preservando la confidencialidad de cada uno de los casos.

La base de datos y los resultados de la investigación fueron resguardados en el equipo de cómputo personal del investigador principal, el cual cuenta con contraseña para evitar que personas externas tengan acceso a la información. Al terminar la investigación toda la información fue guardada en un disco duro con contraseña y cifrado y eliminada de los almacenamientos temporales.

XIV. APORTES DEL ESTUDIO

En América Latina se ha evidenciado que los brotes de enfermedad por virus Dengue se generan por la infección de un solo serotipo, por lo que al determinar las propiedades patogénicas de cada serotipo en población mexicana, permite anticiparse a la severidad de los casos en los brotes, al momento del diagnóstico y descripción del mismo, por lo que apoya el mejoramiento de las intervenciones poblacionales de forma oportuna y de forma proporcionada.

Este estudio aporta información complementaria, relacionada a una enfermedad ahora endémica en el país, que tiene una gran trascendencia y magnitud en México, para la toma de decisiones en salud a nivel nacional. El conocer la relación entre las formas graves y defunciones por dengue y los serotipos circulantes coadyuva a desarrollar estrategias para anticiparse a la aparición de formas graves y defunciones, así como la aplicación y optimización de la vigilancia epidemiológica.

XV. RESULTADOS.

La base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector, el cual incluye al Dengue, consta de 423 variables que recopilan a través de un estudio de caso la información suficiente y necesaria para caracterizar clínica y epidemiológicamente los casos.

El sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector incluye, la detección, notificación, estudio clínico epidemiológico, diagnóstico por laboratorio y seguimiento de casos y defunciones de las arbovirosis, entre ellas, dengue, Fiebre Chikungunya y Zika. Uno de los objetivos del sistema con relación al Dengue, es la vigilancia de la circulación de los serotipos virales.

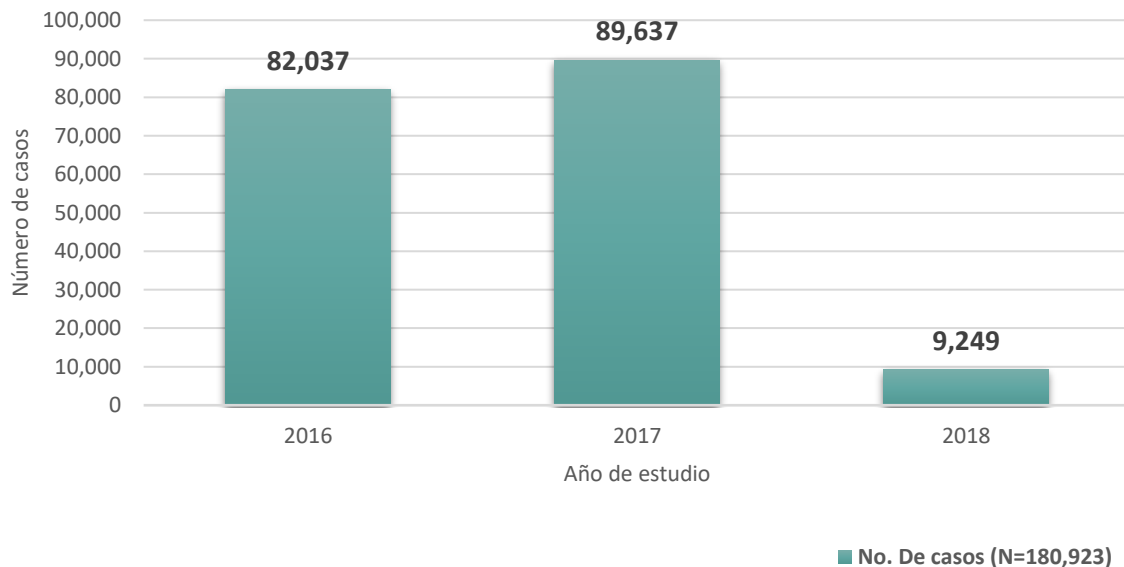
Durante el periodo de estudio, de la semana epidemiológica 31 de 2016 a la 22 de 2018, se registraron en el sistema un total de 181,202 casos probables de arbovirosis, de los cuales 180,923 corresponden a los casos probables de dengue, en cualquiera de sus formas clínicas.

Se clasificaron inicialmente a los individuos registrados en la base aplicando los criterios de inclusión y exclusión propuestos para este protocolo, y fueron seleccionados únicamente los registros realizados entre la semana epidemiológica 31 del año 2016 y la 22 del año 2018.

Descripción de la muestra

En el periodo de la semana epidemiológica número 31 del año 2016 a la 22 del 2018, se registraron 180,923 casos probables de dengue. En el periodo de estudio, el año 2017 presentó el mayor número de casos representando el 49.5% (89,637) del total, seguido por el año 2016, con el 45.3% (82,037) de los casos. Si bien el año 2018 únicamente representó el 5.1% (9,249), esto tiene relación con los periodos de estudio, en donde para este último año se toman en cuenta solo las primeras 22 semanas epidemiológicas de notificación. (Gráfica 2)

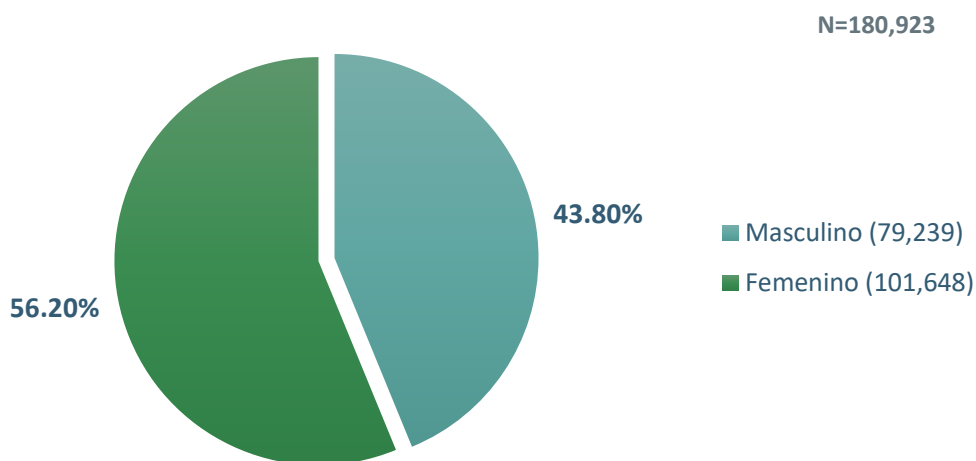
Gráfica 2. Frecuencias de casos probables de dengue por año en el periodo de estudio. (N=180,923)



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

La distribución por sexo en los casos probables es relativamente homogénea, ya que el sexo masculino representó el 43.8% (79,239) de los casos, mientras que el femenino el 56.2% (101,648). (Gráfica 3)

Gráfica 3. Distribución de los casos probables de dengue por sexo en el periodo de estudio. (N=180,923)

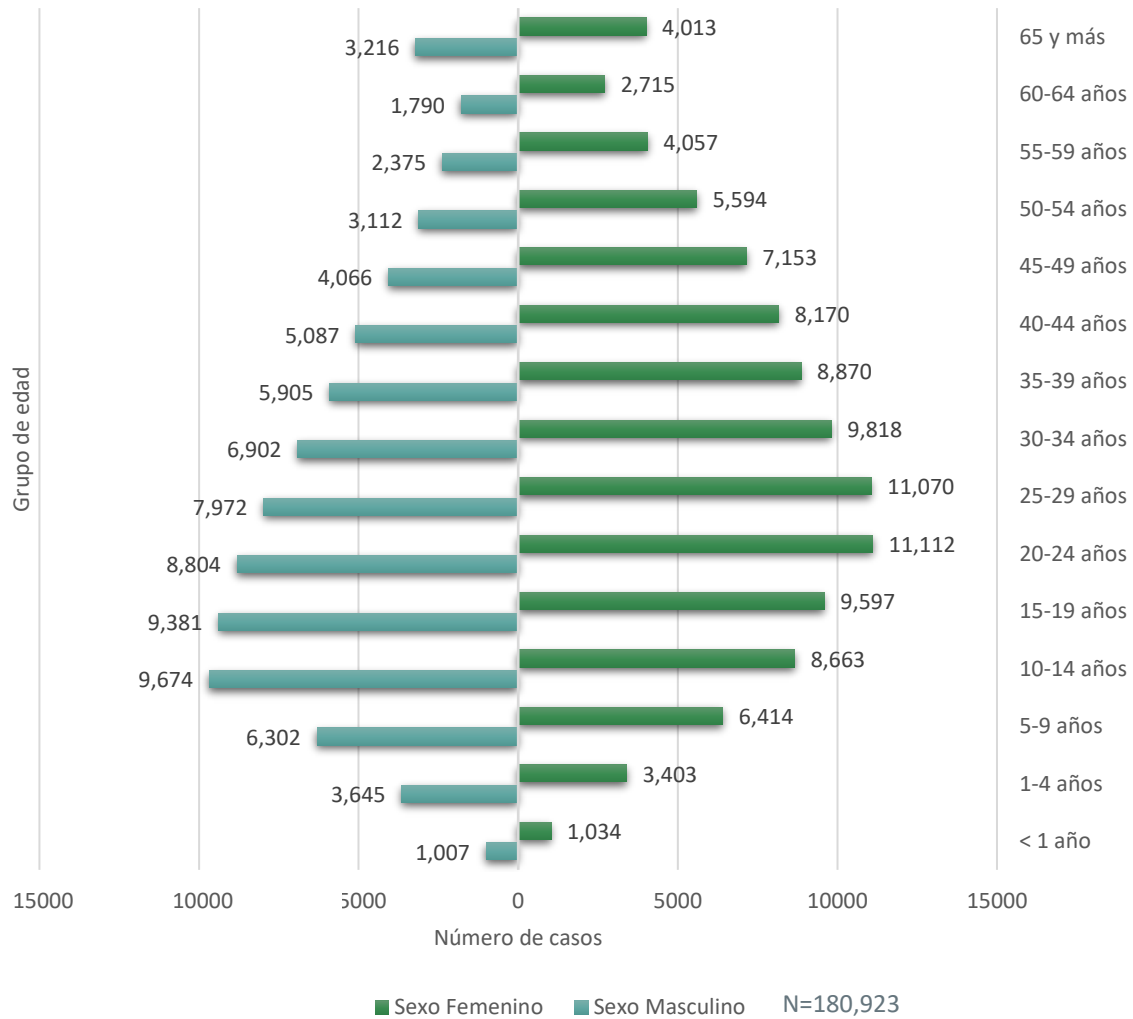


Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016- SE 22 de 2018.

En relación a la edad de los casos probables de dengue, en dos observaciones no se encontró registro de la edad, la media de edad de los registros fue de 29 años (DE \pm 17.80), con un rango de 0 a 107 años.

Los grupos de edad quinquenales, que presentaron el mayor número de casos probables fueron el de 20-24 años con 11% (19,916), seguido del de 20-29 y 15-19 con 10.5% (19,042) de los casos respectivamente. (Gráfica 4)

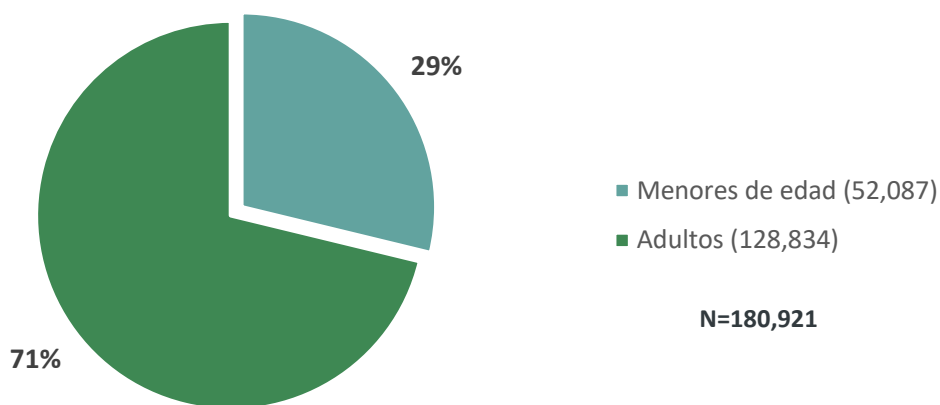
Gráfica 4. Distribución de los casos probables de dengue por grupos de edad quinquenales en el periodo de estudio. (N=180,923)



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

El 71.20% (128,834) de los casos se reportaron en mayores de 18 años, o adultos. En esta clasificación se excluyeron los dos registros faltantes de información de la edad. (Gráfica 5)

Gráfica 5. Distribución de los casos probables de dengue por grupos de edad en el periodo de estudio. (N=180,921)



Fuente:

DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

Del total de los casos probables, la distribución por clasificación clínica se comportó de la siguiente manera: Dengue No Grave presentó la mayor proporción con 166,938 (92.3%) casos, seguido de Dengue Con Signos de Alarma con 11,401 (6.3%) casos. (Tabla 4)

Tabla 4. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica en el periodo de estudio. (N=180,923)

Clasificación Clínica	Frecuencia	Porcentaje (%)
Dengue No Grave	166,938	92.3
Dengue Con Signos De Alarma	11,401	6.3
Dengue Grave	2,584	1.4
Total	180,923	

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

Por clasificación clínica, el dengue no grave representó la mayor proporción de casos para los tres años, siendo 94.32% (77,374) para el 2016, 91.51% (82,023) para el 2017 y 81.53% (7,541) para el 2018. Algo que es de observar, es que, durante el 2018, las formas graves de la enfermedad se presentaron en una proporción mayor que en los periodos previos, en el caso del Dengue con Signos de Alarma, se presentó un aumento porcentual del 6.77% con relación al año previo y el Dengue Grave del 70.21% con relación al año anterior. (Tabla 5)

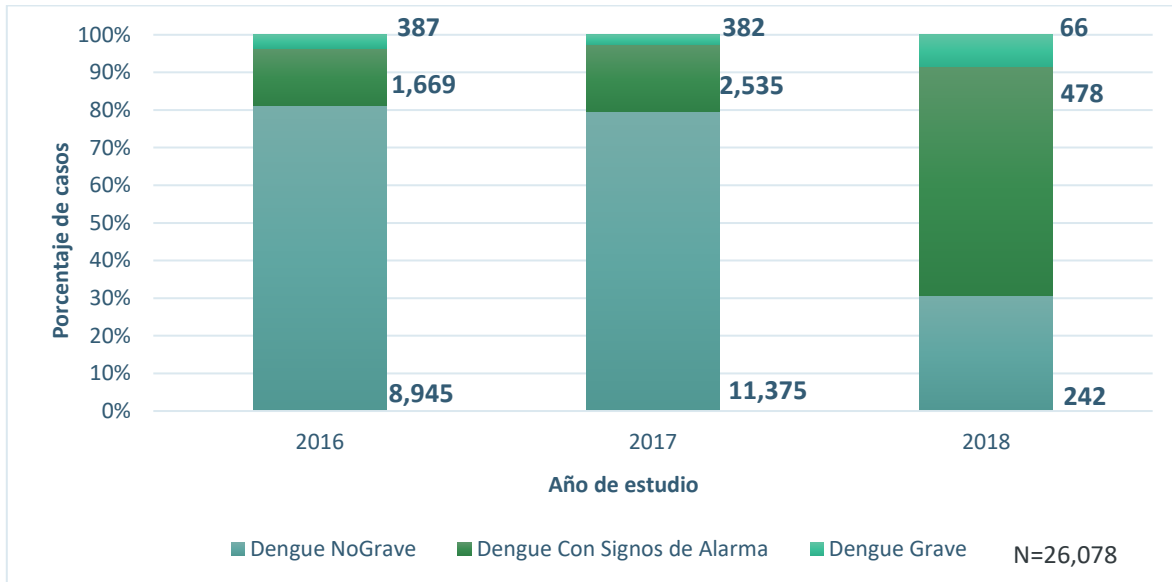
Tabla 5. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio. (N=180,923)

AÑO	2016		2017		2018	
	Recuento	(%)	Recuento	(%)	Recuento	(%)
<i>DNG</i>	77,374	94.32	82,023	91.51	7,541	81.53
<i>DCSA</i>	3,692	4.50	6,353	7.09	1,356	14.66
<i>DG</i>	971	1.18	1,261	1.41	352	3.81
<i>Total</i>	82,037		89,637		9,249	

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

Durante este periodo se confirmaron 26,078 casos de dengue en todas sus formas clínicas, de los cuales el 54.80% se presentaron en el año 2017, 42.18% en el 2016 y 3.01% en el 2018. La forma clínica más incidente fue el Dengue no Grave para los años 2016 y 2017 con el 81.23% y 79.59% respectivamente y para el 2018 la mayor frecuencia la registró el Dengue con Signos de Alarma con el 60.81%. (Gráfica 6)

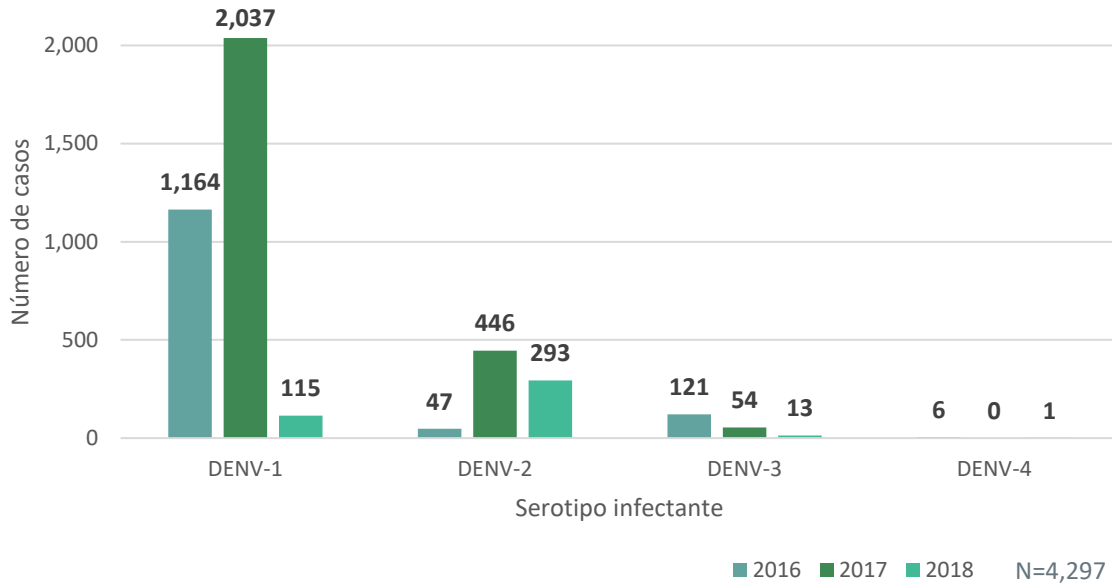
Gráfica 6. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio. (N=26,078)



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

De los casos confirmados durante el periodo de estudio, se realizó la serotipificación de 4,297 casos de dengue de todas las formas clínicas. De los cuales 1,338 (31.13%) se realizaron en el periodo del año 2016, 2,537 (59.04%) en el 2017 y 422 (9.82%) en el periodo del año 2018. La enfermedad por virus Dengue causada por el serotipo DENV-1 presentó la mayor incidencia en los años 2016 causando 1,164 (86.99%) casos y en el año 2017 con 2,037 (80.29%) casos, a diferencia del año 2018, en el cual el serotipo predominante fue el DENV-2, el cual se encontró en 293 (69.43%) casos. (Gráfica 7)

Gráfica 7. Frecuencias de casos confirmados de dengue por serotipo infectante, por año en el periodo de estudio. (N=4,297)



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

Por otro lado, las comorbilidades que se registran en el estudio epidemiológico de caso incluyen a los trastornos hemorrágicos concomitantes, diabetes, hipertensión, enfermedad ulcero péptica, enfermedad renal, cirrosis hepática e inmunosupresión.

Durante el periodo de estudio, se registraron un total de 8,070 (8.92%) casos probables que presentaban alguna de estas comorbilidades, siendo la diabetes con 3,351 (41.52%) casos y la hipertensión con 2,152 (26.67%) las de mayor frecuencia.

(Tabla 6)

Tabla 6. Distribución por sexo de las comorbilidades en casos probables de dengue en el periodo de estudio. (N=16,140)

COMORBILIDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	(%)
Trastornos Hemorrágicos	651	988	1,639	20.31
Diabetes	1,301	2,050	3,351	41.52
Hipertensión	790	1,362	2,152	26.67
Enfermedad Ulcero Péptica	55	89	144	1.78
Enfermedad Renal	174	161	335	4.15
Cirrosis Hepática	42	173	215	2.66
Inmunosupresión	105	126	231	2.86
Total	3,119	4,951	8,070	

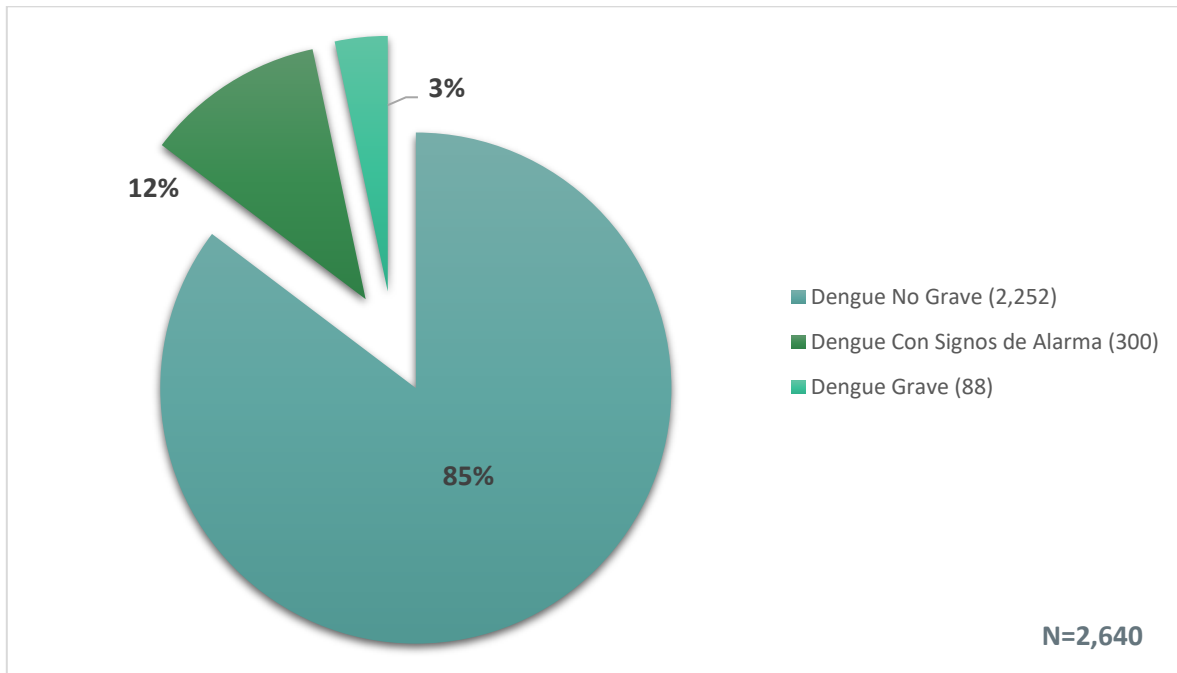
Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

Otra situación importante que se registra en el estudio epidemiológico de caso es el embarazo, que si bien, no es justamente una comorbilidad, pudiera alterar el estado de salud y la respuesta ante la enfermedad.

Durante este periodo, se registraron 2,640 embarazadas con probable enfermedad por virus dengue, siendo el dengue no grave el de mayor frecuencia con el 85% (2,252) de los casos. (Gráfica 8)

La media de la edad gestacional fue de 34 semanas (DE \pm 3.03), con un rango de 2 a 42 semanas de gestación. El mayor número de casos se presentaron en los últimos dos trimestres gestacionales, con el mayor porcentaje en el tercer trimestre con el 41.70% (1,101 casos).

Gráfica 8. Distribución por clasificación clínica de los casos probables de dengue en embarazadas el periodo de estudio. (N=2,640)



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

En relación con la ocupación de los casos registrados, en el 84.21% de los casos no se registró cual era la ocupación, se tiene únicamente registro en 28,523 casos, sin embargo, la frecuencia más elevada, se encuentra entre los estudiantes, empleados y otros, que en conjunto representan el 66.16% (18,872), razón que dificulta conocer las actividades económicas habituales. El personal, considerado de alto riesgo por sus actividades laborales al aire libre como los trabajadores en actividades ganaderas, agrícolas, forestales, de caza y pesca, representaron únicamente el 1.51% (433) de los casos registrados. (Tabla 7)

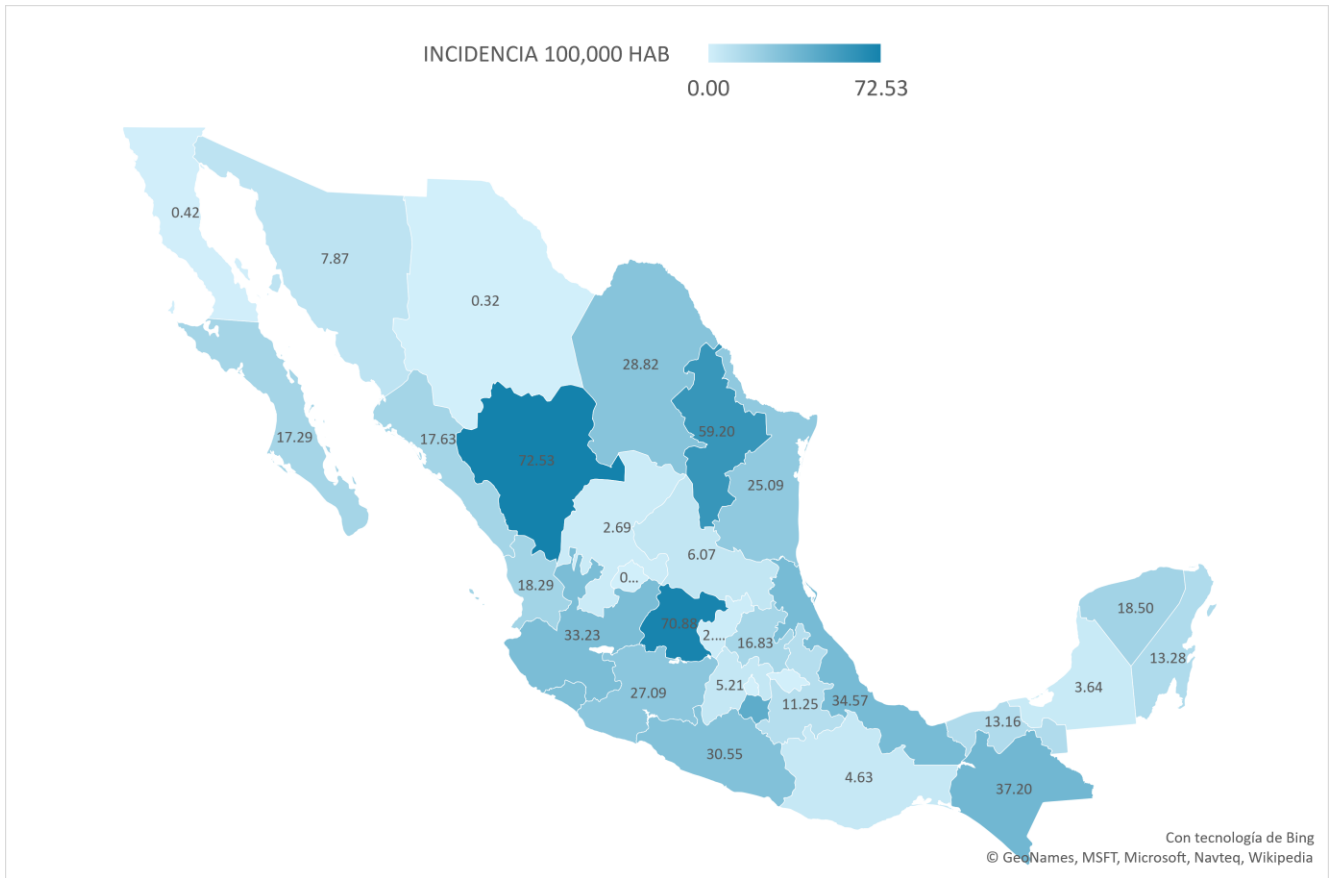
Tabla 7. Distribución de los casos probables de dengue por ocupación habitual en el periodo de estudio. (N=28,523)

Ocupación	Frecuencia	%
Estudiantes	6,505	22.80
Empleados	6,212	21.77
Otros	6,155	21.57
Hogar	4,803	16.83
Oficios (carpintero, plomero, electricista, mecánico, chofer, obrero, etc.)	1,404	4.92
Profesionistas y empleos administrativos, gerenciales y de ventas	1,345	4.71
Sin ocupación (desempleados, jubilados, etc.)	902	3.16
Trabajadores de la salud	764	2.67
Trabajadores en actividades ganaderas, agrícolas, forestales, caza y pesca.	433	1.51
Total	28,523	

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

En el periodo de estudio, por entidad federativa la incidencia de los casos confirmados por cada 100,000 habitantes se comportó de la siguiente manera: el estado de Durango presentó la incidencia más elevada con 72.53 casos por cada 100, 000 habitantes, seguido de Guanajuato con 70.88, y Nuevo León con 59.20. Las entidades con la menor incidencia fueron Aguascalientes con 0.30 por cada 100 mil habitantes y Chihuahua con 0.32, y Baja California con 0.42. Los estados de Tlaxcala y la Ciudad de México no registraron casos confirmados de Dengue en el periodo de estudio. (Mapa 4)

Mapa 4. Incidencia de los casos confirmados de dengue por entidad federativa en el periodo de estudio.

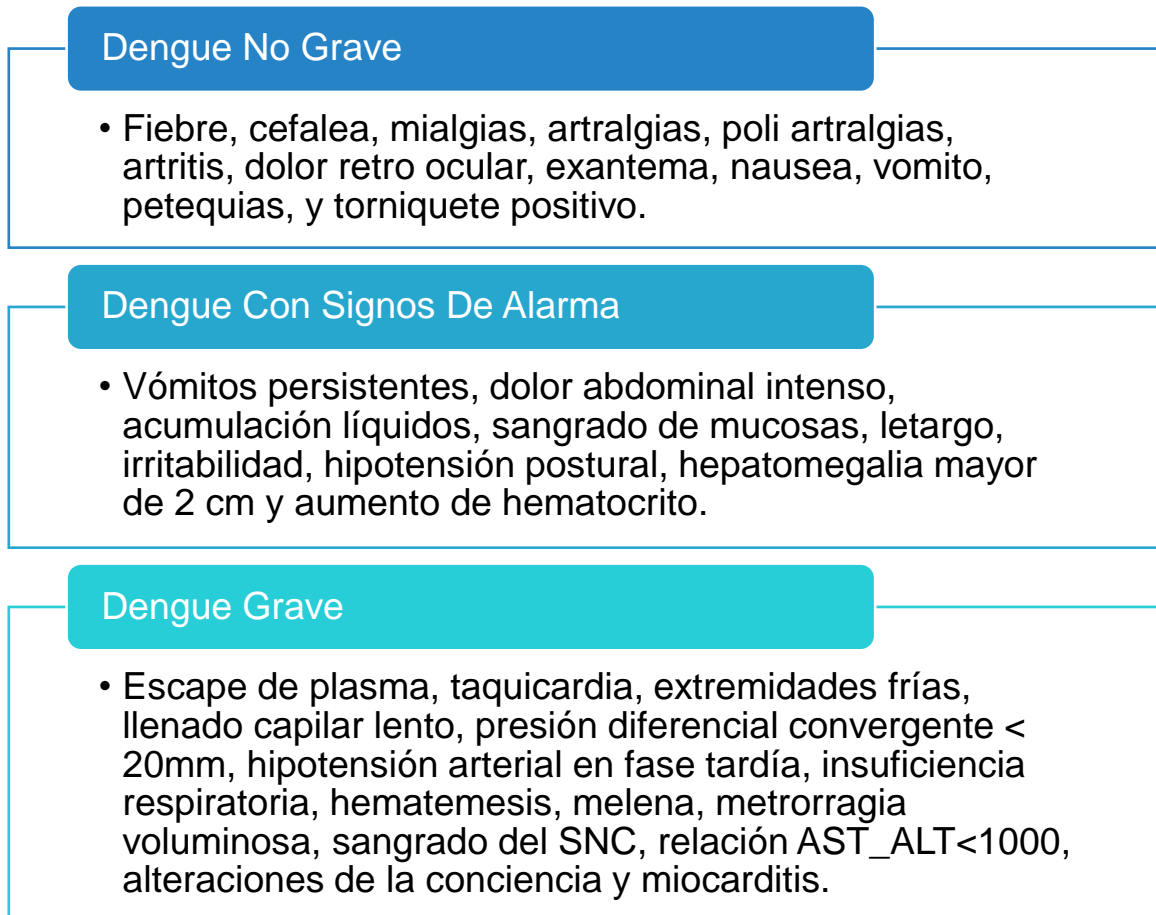


Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad por virus dengue que se encuentran en la base de datos son las que se reportan por medio del estudio epidemiológico de caso, mismo que se apega a las defunciones operacionales de las formas clínicas de la enfermedad y se describen a continuación. (Figura 3)

Figura 3. Sintomatología asociada a la clasificación clínica de los casos de dengue.



Entre los casos confirmados, las manifestaciones clínicas más frecuentes para el dengue fueron en orden de presentación, la fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y el dolor retro ocular. En los casos de Dengue No Grave, se presentó en el 79.04% de los casos la fiebre, cefalea en el 76.73%, mialgias en 74.54%, artralgias en el 67.35% y dolor retro ocular en el 58.26%, siendo estos los síntomas más frecuentemente registrados para esta forma clínica del padecimiento. (Tabla 8)

Tabla 8. Frecuencia de la sintomatología de la definición operacional de Dengue No Grave por clasificación clínica en el periodo de estudio.. (N=26,347)

	DNG	(%)	DCSA	(%)	DG	(%)	TOTAL
Fiebre	20,763	79.04	4,674	17.79	831	3.16	26,268
Cefalea	20,155	76.73	4,319	16.44	763	2.90	25,237
Mialgias	19,580	74.54	4,248	16.17	768	2.92	24,596
Artralgias	17,691	67.35	3,783	14.40	685	2.61	22,159
Poliartalgias	2,110	8.03	365	1.39	116	0.44	2,591
Artritis	19,61	7.47	346	1.32	93	0.35	24,00
Dolor retro ocular	15,303	58.26	3,065	11.67	526	2.00	18,894
Exantema	8,643	32.90	2,060	7.84	365	1.39	11,068
Nausea	10,781	41.04	3,001	11.42	474	1.80	14,256
Vómito	5,020	19.11	2,197	8.36	353	1.34	7,570
Petequias	1,478	5.63	1,223	4.66	273	1.04	2,974
Torniquete +	685	2.61	634	2.41	164	0.62	1,483

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-

SE 22 de 2018.

En el caso de la sintomatología asociada al Dengue Con Signos de Alarma, la manifestación clínica más frecuentemente registrada fue el aumento del hematocrito el cual se presentó en el 80.80% de los casos de Dengue con Signos de Alarma, seguido del sangrado de mucosas, el cual fue registrado en el 71.30% de los casos y el vómito persistente con el 68.10%. (Tabla 9)

Tabla 9. Frecuencia de presentación de la sintomatología de la definición operacional de Dengue Con Signos de Alarma por clasificación clínica en el periodo de estudio. (N=26,347)

	DNG	(%)	DCSA	(%)	DG	(%)	TOTAL
Vómito persistente	262	19.30	924	68.10	170	12.50	1,356
Dolor abdominal intenso	703	26.50	1,642	61.90	307	11.60	2,652
Acumulación de líquidos	78	16.70	306	65.70	82	17.60	466
Sangrado de mucosas	135	13.80	697	71.30	146	14.90	978
Letargo	266	30.90	460	53.40	136	15.80	862
Aumento del hematocrito	56	6.90	654	80.80	99	12.20	809
Hepatomegalia	43	13.60	209	65.90	65	20.50	317
Hipotensión postural	70	23.30	151	50.30	79	26.30	300
Irritabilidad	390	31.30	691	55.40	167	13.40	1,248

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-

SE 22 de 2018.

Para los síntomas y signos relacionados con la forma clínica grave del dengue, la presencia de miocarditis ocupó el primer lugar en frecuencia de presentación con un

58.30% en los casos de Dengue Grave, sin embargo, las alteraciones de la conciencia, (63.00%), la insuficiencia respiratoria (59.10%), el llenado capilar lento (53.00%), la hipotensión tardía (47.20%), el aumento de las enzimas hepáticas (47.50%), la presencia de extremidades frías (41.50%), y el escape de plasma (38.60%), fueron más frecuentemente registrados en los casos de Dengue con Signos de Alarma, que en los casos de Dengue Grave. (Tabla 10)

Tabla 10. Frecuencia de presentación de la sintomatología de la definición operacional de Dengue Grave por clasificación clínica en el periodo de estudio. (N=26,347)

	DNG (%)	DCSA (%)	DG (%)	TOTAL
Escape de plasma	18 25.70	27 38.60	25 35.70	70
Taquicardia	90 22.40	143 35.70	168 41.90	401
Extremidades frías	85 24.10	146 41.50	121 34.40	352
Llenado capilar lento	30 20.10	79 53.00	40 26.80	149
Presión convergente	10 19.20	21 40.40	21 40.40	52
Insuficiencia respiratoria	33 17.70	110 59.10	43 23.10	186
Hipotensión tardía	11 15.30	34 47.20	27 37.50	72
AST/ALT	9 22.50	19 47.50	12 30.00	40
Miocarditis	5 20.80	5 20.80	14 58.30	24
Alteraciones de la conciencia	14 15.20	58 63.00	20 21.70	92

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-

SE 22 de 2018.

La manifestación hemorrágica de gravedad asociada a Dengue Grave, que se registró con mayor frecuencia en esta forma clínica de la enfermedad fue el sangrado del sistema nervioso central con una frecuencia del 64.70%. Al igual que en el caso previo, el resto de las manifestaciones hemorrágicas de gravedad, se registraron con una frecuencia mayor en los casos de Dengue Con Signos de Alarma que en los de Dengue Grave. (Tabla 11)

Esta prestación clínica sugiere que la clasificación de la enfermedad no se está realizando de manera adecuada, o que no se está actualizando la información de la evolución clínica de los pacientes.

Tabla 11. Frecuencia de presentación manifestaciones hemorrágicas graves por clasificación clínica en el periodo de estudio. (N=26,347)

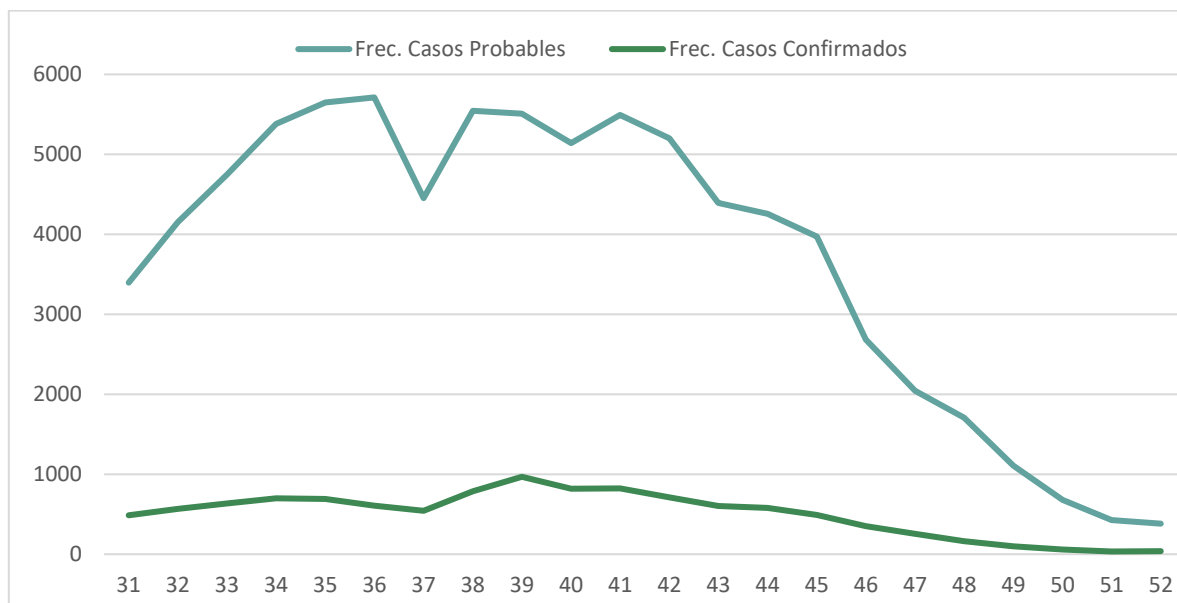
	DNG	(%)	DCSA	(%)	DG	(%)	Total
Hematemesis	57	32.20	89	50.30	31	17.50	177
Melena	71	34.00	98	46.90	40	19.10	209
Metrorragia	43	43.90	32	32.70	23	23.50	98
Sangrado SNC	2	11.80	4	23.50	11	64.70	17

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31 de 2016-SE 22 de 2018.

Periodo de la SE 31 a la 52 del 2016.

En el periodo de la semana epidemiológica numero 31 a la 52 del 2016 se registraron 82,037 casos probables de dengue, de los cuales se confirmaron un total de 11,000 (13.41%). Por semana epidemiológica de inicio de síntomas, el pico de los casos confirmados corresponde a la SE No. 36, mientras que para los probables a la SE No. 39. (Gráfica 9)

Gráfica 9. Casos probables y confirmados de dengue por semana epidemiológica, en el periodo de estudio del año 2016. (N=82,037)

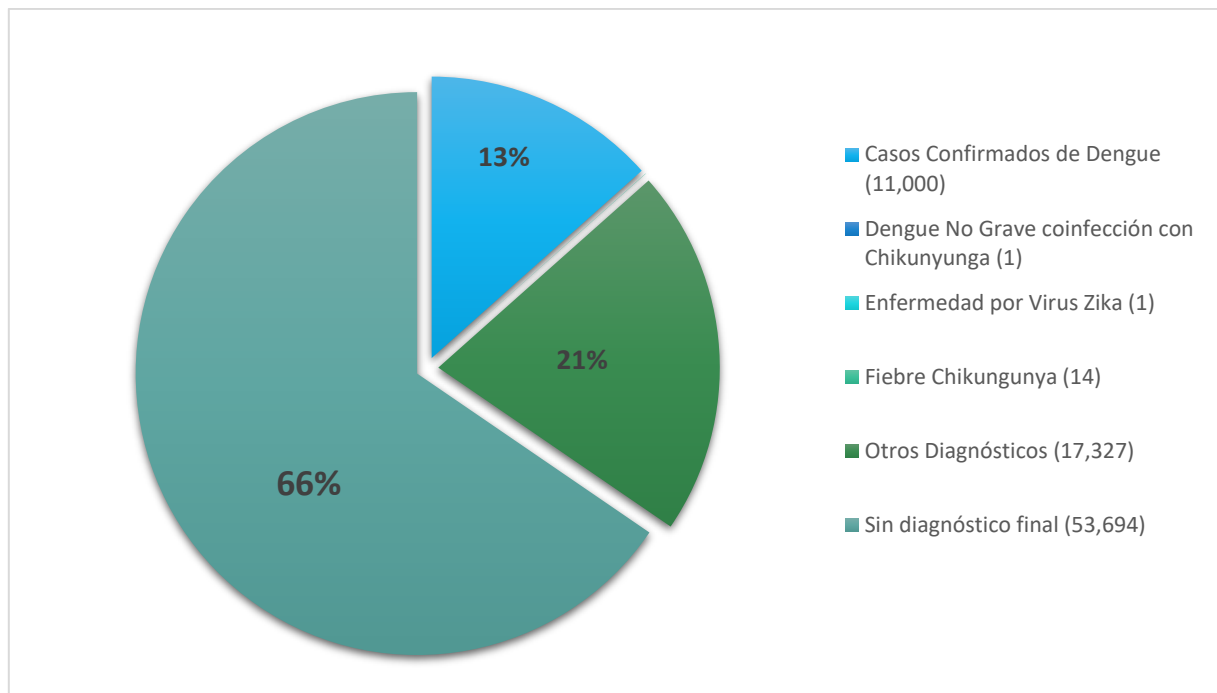


Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31-52 de 2016.

El resto de los casos fueron clasificados con otros diagnósticos, uno como Dengue No Grave coinfección con Chikungunya, uno como enfermedad por virus Zika, catorce de

Chikungunya, 17,327 se clasificaron como otros diagnósticos y 53,695 no fueron clasificados con diagnóstico final. (Gráfica 10)

Gráfica 10. Clasificación final de los casos probables de dengue en el periodo de estudio del año 2016. (N=180,923)



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31-52 de 2016.

De los 11,000 casos confirmados durante el periodo de 2016, 8,945 (81.32%) fueron clasificados como Dengue No Grave, 1, 669 (15.17%) como Dengue Con Signos de Alarma y 387 (3.52%) como Dengue Grave. (Tabla 12) En proporción de casos confirmados entre los casos probables, el 45.21% corresponde a los casos de Dengue con Signos de Alarma y el 39.86% a Dengue Grave.

Tabla 12. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio del año 2016. (N=82,037)

	Casos probables	(%)	Casos confirmados	(%)	Proporción de casos confirmados
DNG	77,374	94.32	8,945	81.32	11.56%
DCSA	3,692	4.50	1,669	15.17	45.21%
DG	971	1.18	387	3.52	39.86%
TOTAL	82,037		11,000		13.41%

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31-52 de 2016.

De los 11, 000 casos confirmados, fueron muestreados para serotipificación 1,338 (12.16%) casos, de los cuales, el mayor número de casos correspondieron a Dengue No Grave con 1,073 (80.19%) casos. (Tabla 13)

Tabla 13. Casos confirmados que fueron serotipificados por clasificación clínica, en el periodo de estudio del año 2016. (N=1,338)

Clasificación	Serotipificados	(%)
DNG	1,073	80.19
DCSA	224	16.74
DG	41	3.06
Total	1,338	

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31-52 de 2016.

El serotipo infectante con mayor incidencia durante este periodo fue el DENV-1, causando 1,164 casos (87.00%), así como el 90.24% (37) de casos de Dengue Grave. (Tabla 14)

Tabla 14. Casos confirmados que fueron serotipificados por Serotipo resultante, en el periodo de estudio del año 2016. (N=1,338)

Serotipo	Dengue No Grave	Dengue Con Signos de Alarma	Dengue Grave
DENV-1	938	189	37
DENV-2	31	15	1
DENV-3	98	20	3
DENV-4	6	0	0

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31-52 de 2016.

Por entidad federativa la mayor incidencia de casos confirmados la presentó el estado de Durango con 52.35 casos por cada 100,000 habitantes, seguido de Morelos con 33.56 por cada 100,000 hab. Los estados de Aguascalientes, Tlaxcala y la Ciudad de México no confirmaron casos de dengue en este periodo. (Mapa 5).

Mapa 5. Incidencia de los casos confirmados de dengue por entidad federativa en el periodo de estudio.

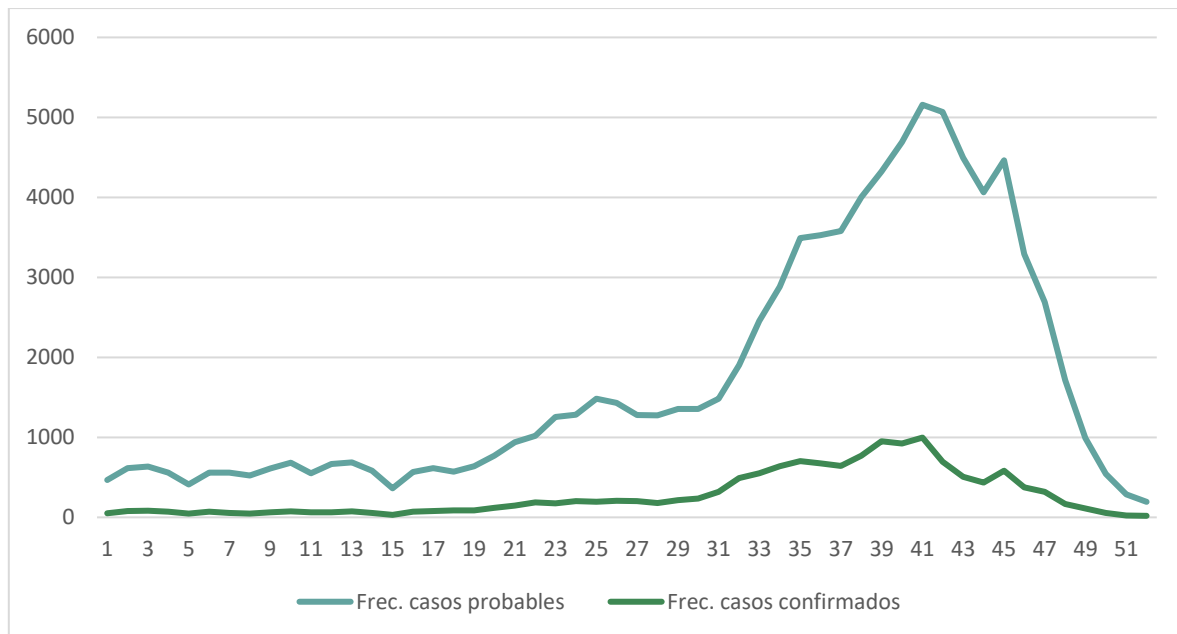


Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 31-52 de 2016.

SE No. 1 a la 52 del año 2017

En el año 2017 se registraron 89,637 casos probables de dengue, de los cuales se confirmaron un total de 14,292 (15.94%). Por semana epidemiológica de inicio de síntomas, el pico de incidencia tanto para los casos confirmados como los probables corresponde a la SE No. 41. (Gráfica 11)

Gráfica 11. Casos probables y confirmados de dengue por semana epidemiológica, en el periodo de estudio del año 2017. (N=89,637)



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México 2017.

El resto de los casos fueron clasificados de la siguiente manera, doce como Fiebre Chikungunya, ocho como Dengue No Grave coinfección con Chikungunya, tres como Dengue con Signos de Alarma coinfección con Chikungunya, 195 como enfermedad por virus Zika, cuatro como Dengue No Grave coinfección con Enfermedad por Virus

Zika, dos como Dengue con Signos de Alarma coinfección con Enfermedad por Virus Zika, 18,360 se clasificaron como otros diagnósticos y 53,761 no fueron clasificados con diagnóstico final.

De los casos confirmados durante el año 2017, 11,375 (79.59%) fueron clasificados como Dengue No Grave, 2,535 (17.74%) como Dengue Con Signos de Alarma y 382 (2.67%) como Dengue Grave. (Tabla 15) En proporción de casos confirmados entre los casos probables, el 39.90% corresponde a los casos de Dengue con Signos de Alarma y el 30.29% a Dengue Grave.

Tabla 15. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio del año 2017. (N=89,637)

	Casos probables	(%)	Casos confirmados	(%)	Proporción de casos confirmados (%)
DNG	82,023	91.50	11,375	79.59	13.86
DCSA	6,353	7.10	2,535	17.74	39.90
DG	1,261	1.40	382	2.67	30.29
TOTAL	89,637		14,292		15.94

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México 2017.

De los casos confirmados, fueron muestreados para serotipificación 2,537 (17.75%) casos, de los cuales, el mayor número de casos correspondieron a Dengue No Grave con 2,095 (82.57%) casos. (Tabla 16)

Tabla 16. Casos confirmados de dengue que fueron serotipificados, por clasificación clínica, en el periodo de estudio del año 2017. (N=2,537)

Clasificación	Serotipificados	(%)
DNG	2,095	82.57
DCSA	387	15.25
DG	55	2.16
Total	2,537	

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México 2017.

Al igual que en el periodo de estudio del año 2016, el serotipo infectante con mayor incidencia durante este periodo fue el DENV-1, causando 2,037 casos (80.29%), así como el 88.78% (1,860) de casos de Dengue No Grave. (Tabla 17)

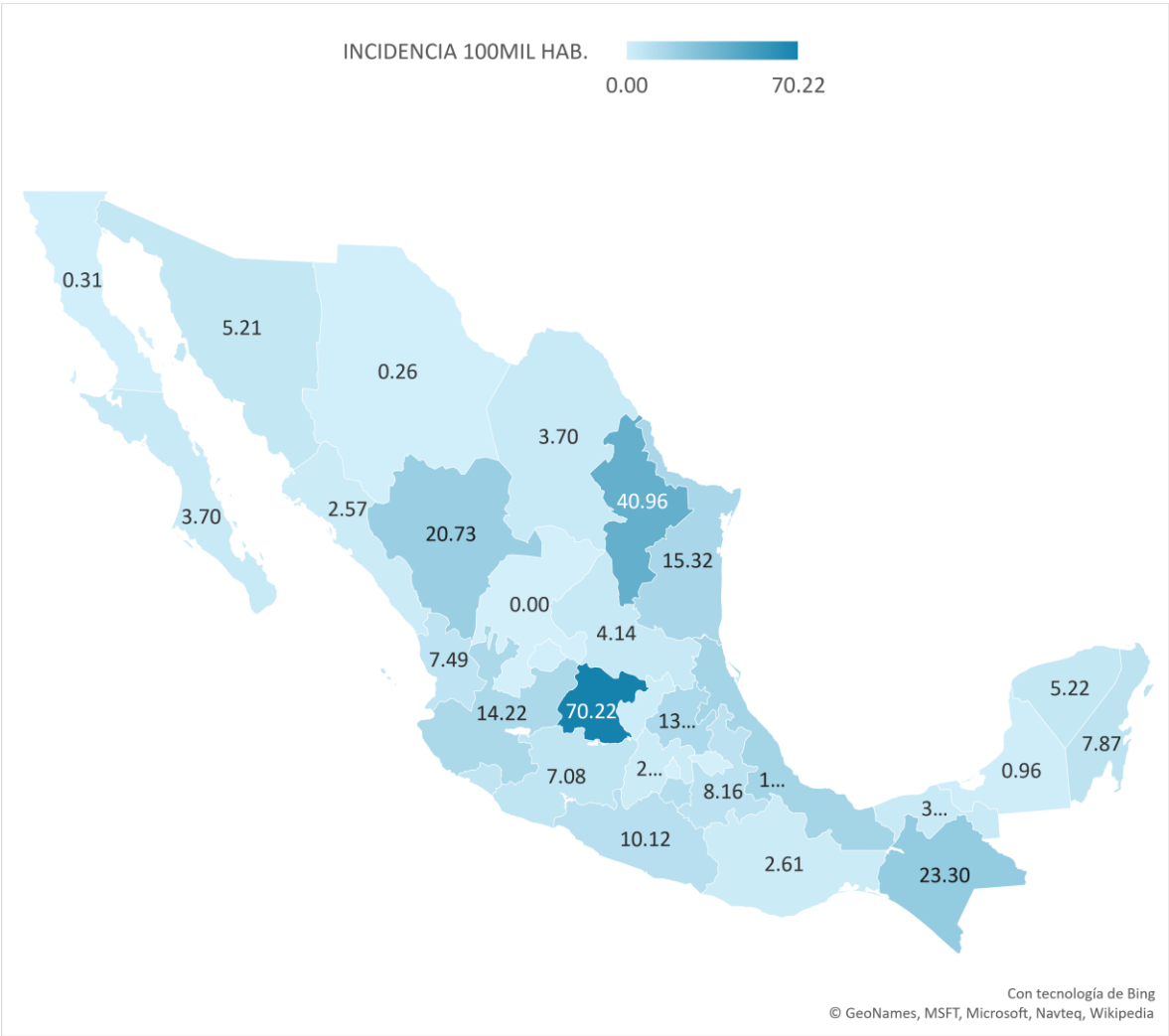
Tabla 17. Casos confirmados que fueron serotipificados por Serotipo resultante, en el periodo de estudio del año 2017. (N=2,537)

<i>Serotipo Infectante</i>	Dengue No Grave	Dengue Con Signos de Alarma	Dengue Grave
DENV-1	1,860	146	31
DENV-2	191	231	24
DENV-3	44	10	0
DENV-4	0	0	0

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México 2017.

Por entidad federativa la mayor incidencia de casos confirmados la presentó el estado de Guanajuato con 70.22 casos por cada 100,000 habitantes, seguido de Nuevo León con 40.96 por cada 100,000 hab. Los estados de Zacatecas, Tlaxcala y la Ciudad de México no confirmaron casos de dengue en este periodo. (Mapa 6).

Mapa 6. Incidencia de los casos confirmados de dengue por entidad federativa en el periodo de estudio.

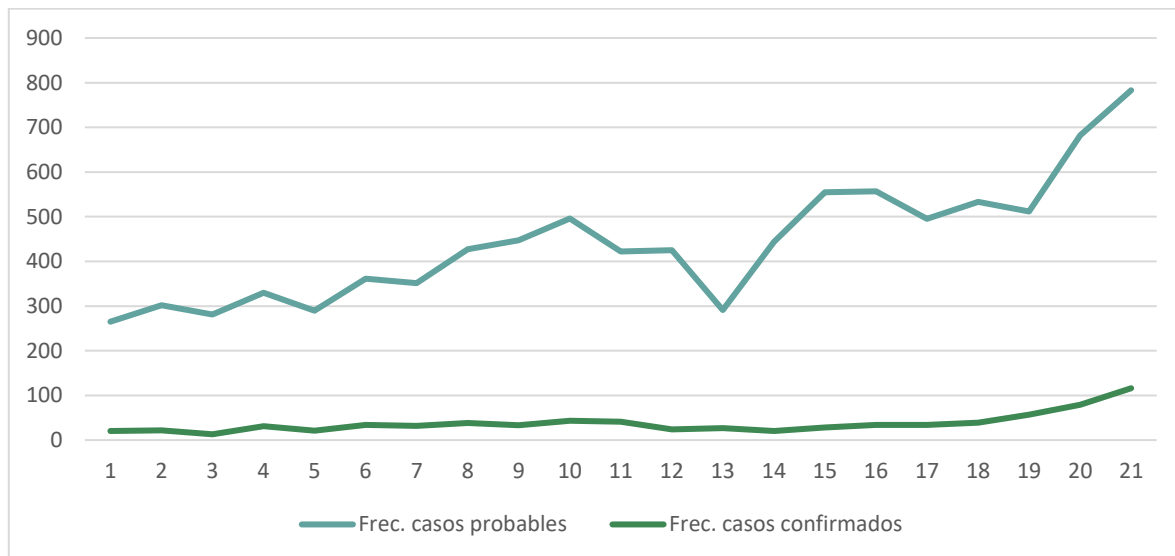


Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México 2017.

Periodo de la SE NO.1 a la 22 del año 2018

En el periodo de estudio del año 2018 se registraron 9,249 casos probables de dengue, de los cuales se confirmaron un total de 786 (8.49%). Por semana epidemiológica de inicio de síntomas, se aprecia una tendencia ascendente a partir de la SE No. 13, alcanzando el pico máximo la SE No.21, lo cual coincide con el inicio de la temporada de lluvias y calor. . (Gráfica 12)

Gráfica 12. Casos probables y confirmados de dengue por semana epidemiológica, en el periodo de estudio del año 2018. (N=9,249)



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 1 a la 22 de 2018.

El resto de los casos fueron clasificados de la siguiente manera, uno como Fiebre Chikungunya, uno como Dengue No Grave coinfección con Chikungunya, uno como Dengue con Signos de Alarma coinfección con Chikungunya, 24 como enfermedad por virus Zika, uno como Dengue No Grave coinfección con Enfermedad por Virus Zika,

3,935 se clasificaron como otros diagnósticos y 4,500 no fueron clasificados con diagnóstico final.

De los casos confirmados durante el periodo de estudio del año 2018, 242 (30.79%) fueron clasificados como Dengue No Grave, 478 (60.81%) como Dengue Con Signos de Alarma y 66 (8.40%) como Dengue Grave. (Tabla 18) En proporción de casos confirmados entre los casos probables, el 35.25% corresponde a los casos de Dengue con Signos de Alarma.

Tabla 18. Frecuencias de casos probables de dengue por clasificación clínica, por año en el periodo de estudio del año 2018. (N=9,249)

	Casos probables	(%)	Casos confirmados	(%)	Proporción de casos confirmados (%)
DNG	7,541	81.53	242	30.79	3.21
DCSA	1,356	14.66	478	60.81	35.25
DG	352	3.81	66	8.40	18.75
TOTAL	9,249		786		8.50

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 1 a la 22 de 2018.

De los casos confirmados, presentaron muestra para serotipificación 422 (53.68%) casos, de los cuales, el mayor número de casos correspondieron a Dengue Con Signos de Alarma con 240 (56.87%) casos. (Tabla 19)

Tabla 19. Casos confirmados que fueron serotipificados por clasificación clínica, en el periodo de estudio del año 2018. (N=422)

Clasificación	Serotipificados	(%)
DNG	146	34.59
DCSA	240	56.87
DG	36	8.53
Total	422	

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 1 a la 22 de 2018.

Durante las primeras SE del 2018, se observa que la circulación del serotipo DENV-2 va en incremento en relación con los dos periodos anteriores, siendo esta la más infectante causante de 293 (69.43%) casos, y aumentando también la proporción de casos de Dengue con Signos de Alarma. (Tabla 20)

Tabla 20. Casos confirmados que fueron serotipificados por Serotipo resultante, en el periodo de estudio del año 2018. (N=422)

Serotipo	Dengue No Grave	Dengue Con Signos de Alarma	Dengue Grave
DENV-1	105	8	2
DENV-2	35	225	33
DENV-3	5	7	1
DENV-4	1	0	0

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 1 a la 22 de 2018.

Durante este periodo, la incidencia más elevada la presenta el estado de Chiapas con 100.61 casos por 100,000 habitantes. El resto de las entidades presentan incidencias menores a 1 caso por cada 100,000 hab. (Mapa 7).

Mapa 7. Incidencia de los casos confirmados de dengue por entidad federativa en el periodo de estudio.



Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México SE 1 a la 22 de 2018.

Descripción de las defunciones

Es de suma importancia hacer mención que todas las defunciones asociada a dengue, en cualquiera de sus formas clínicas deben ser dictaminadas por un grupo de expertos. Durante el periodo de estudio se confirmaron y dictaminaron 70 defunciones por Dengue, siendo la tasa de letalidad para el periodo de 0.26.

Durante el año 2017 se presentaron el 65.71% (46) de las defunciones, esto pudiera ser relacionado con que el periodo de estudio de este año es el más amplio. (Tabla 21)

Tabla 21. Defunciones por dengue dictaminadas en el periodo de estudio. (N=70)

	Defunciones	(%)
2016	21	30.0
2017	46	65.71
2018	3	4.29
Total	70	

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México 2016-2018

La tasa de letalidad para el periodo de estudio del año 2016 fue de 0.19, para el año 2017 fue de 0.32 y para las primeras 22 semanas epidemiológicas del 2018, la tasa de letalidad resultó de 0.38.

En relación con la clasificación clínica del dengue de las defunciones dictaminadas, el mayor porcentaje ocurrió en los casos de Dengue Grave, con 65.71%, por su parte, los casos de Dengue No Grave presentaron la menor proporción con 14.29%. (Tabla 22)

Tabla 22. Defunciones por dengue dictaminadas por año por clasificación clínica, en el periodo de estudio. (N=70)

Clasificación Clínica	2016	2017	2018	Total	(%)
Dengue No Grave	4	6		10	14.29
Dengue Con Signos De Alarma	6	8		14	20.00
Dengue Grave	11	32	3	46	65.71
Total	21	46	3	70	

Fuente: DGE/SINAVE/ Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, México 2016-2018

Por clasificación clínica la tasa de letalidad más elevada la presentó el Dengue Grave, siendo de 5.50 para todo el periodo de estudio.

De las 70 defunciones que fueron dictaminadas, únicamente en 15 se obtuvo resultado de serotipo por PCR. De las cuales 10 resultaron positivas para el serotipo DENV-1, tres para del serotipo DENV-2 y dos para el serotipo DENV-3, el resto de las defunciones (55) no fueron serotipificadas.

Análisis de Riesgos

Después de describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes registrados en la base de datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Vectores en el periodo de estudio, se realizó un análisis para determinar el riesgo que existe de presentar las formas clínicas de la enfermedad en relación con las variables independientes como el sexo y la edad, y la presencia de comorbilidades subyacentes.

Posteriormente, se realizó un análisis para determinar la existencia de asociación entre la infección por los distintos serotipos y las manifestaciones clínicas para cada una de las formas de la enfermedad, Dengue No Grave, Dengue Con Signos de Alarma, y Dengue Grave, bajo la clasificación revisada de la OMS 2009, y las definiciones operacionales de los casos de dengue, del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Vectores.

Para la realización de este análisis se tomaron en cuenta únicamente los registros de casos confirmados de dengue.

Para calcular el riesgo de presentar las formas clínicas de la enfermedad por virus dengue, se construyeron tablas de contingencia para determinar el riesgo de cada uno de los grupos, es decir, sexo, grupo de edad, mujeres embarazadas y presencia de comorbilidades.

Para el Dengue No Grave, se determinó que estos grupos no representan un riesgo específico para presentar a enfermedad. (Tabla 23)

Tabla 23. Asociación entre el sexo, edad, y comorbilidades con la presencia de Dengue No Grave.

	GRUPO	N	RM	IC 95%	X2	Valor p
Sexo	Masculino	10,959	0.760	0.716-1.807	81.230	<0.001
	Femenino	15,387				
Edad	Niños	7,539	0.553	0.520-0.589	351.975	<0.001
	Adultos	18,807				
	< 5 años	1,295	0.336	0.283-0.933	161.20	<0.001
	<65 años	1,148				
Embarazo		811	1.073	0.900-1.278	0.615	0.455
Comorbilidades	T. hemorrágicos	246	0.323	0.251-0.416	84.629	<0.001
	Diabetes	578	0.314	0.266-0.371	205.961	<0.001
	Hipertensión	375	0.260	0.212-0.319	191.959	<0.001
	Úlcera Péptica	27	0.182	0.084-0.392	23.939	<0.001
	Enf. Renal	58	0.128	0.074-0.222	75.180	<0.001
	Inmuno-supresión	50	0.563	0.310-1.020	3.689	0.079
	Cirrosis Hepática	46	0.376	0.209-0.677	11.519	0.002

Al realizar el mismo análisis para el Dengue con Signos de Alarma, se evidenció que el pertenecer al sexo masculino aumenta el riesgo de presentar esta forma clínica de la enfermedad, con un OR calculado de 1.277 ([IC95%:1.199-1.361], p: <0.001). (Tabla 24)

El pertenecer al grupo de los menores de 17 años, aumenta el riesgo de presentar Dengue con Signos de Alarma 1.96 veces ([IC95%:1.836-2.094], p: <0.001), siendo afectados los menores de 5 años hasta 3.721 veces más que los mayores de 65 años, con un OR calculado de 3.721 8[IC95%:3.095-4.475], p: <0.001). (Tabla 24)

Al medir el riesgo de presentar Dengue con Signos de Alarma considerando cada una de las comorbilidades de forma independiente, se identificó el mayor riesgo en los pacientes que presentaban una enfermedad renal de base con un riesgo de 3.514 ([IC95%:2.088-5.915], p:<0.001), seguido por los que presentaban ulcera péptica con un OR de 3.182 ([IC95%:1.476-6.861], p:0.004), hipertensión con un OR de 2.807 ([IC95%:2.271-3.469], p: <0.001); diabetes con un riesgo de 2.187 ([IC95%:1.830-2.614], p: <0.001), trastornos hemorrágicos de base con un riesgo de 2.124 ([IC95%:1.619-2.786], p: <0.001) y cirrosis hepática con un OR calculado de 2.025 ([IC95%:1.080-3.797], p:0.025). (Tabla 24)

El presentar inmunosupresión no representó ser un factor de riesgo para presentar esta forma clínica de la enfermedad. (Tabla 24)

Tabla 24. Asociación entre el sexo, edad, y comorbilidades con la presencia de Dengue Con Signos de Alarma.

	GRUPO	N	RM	IC 95%	X2	Valor p
Sexo	Masculino	10,959	1.277	1.199-1.361	57.190	<0.001
	Femenino	15,387				
Edad	Menor de edad	7,539	1.961	1.836-2.094	412.496	<0.001
	Adultos	18,807				
	< 5 años	1,295	3.721	3.095-4.475	205.871	<0.001
	<65 años	1,148				
Embarazo		811	0.921	0.763-1.110	.749	0.401
Comorbilidades	T. hemorrágicos	246	2.124	1.619-2.786	30.993	<0.001
	Diabetes	578	2.187	1.830-2.614	2.614	<0.001
	Hipertensión	375	2.807	2.271-3.469	99.344	<0.001
	Úlcera Péptica	27	3.182	1.476-6.861	9.734	.004
	Enf. Renal	58	3.514	2.088-5.915	25.467	<0.001
	Inmuno-supresión	50	1.304	0.667-2.548	0.607	0.436
	Cirrosis Hepática	46	2.025	1.080-3.797	5.038	0.025

Para el caso del Dengue Grave, el sexo masculino sigue presentando 1.365 veces más riesgo que el femenino para presentar la enfermedad ([IC95%:1.189-1.567], p: <0.001). Para esta forma clínica de la enfermedad por virus dengue, todas las comorbilidades asociadas presentaron un aumento en el riesgo de presentar Dengue Grave, siendo la de mayor relevancia la enfermedad renal, al igual que en el Dengue

con Signos de Alama, con un OR calculado de 9.888 ([IC95%:5.394-18.104], p: <0.001). (Tabla 25)

Tabla 25. Asociación entre el sexo, edad, y comorbilidades con la presencia de Dengue Grave.

	GRUPO	N	RM	IC 95%	X2	Valor p
Sexo	Masculino	10,959	1.365	1.189-1.567	19.647	<0.001
	Femenino	15,387				
Edad	Menor de edad	7,539	0.943	0.808-1.100	0.565	0.483
	Adultos	18,807				
	< 5 años	1,295	0.684	0.493-0.951	5.171	0.024
	<65 años	1,148				
Embarazo		811	1.014	0.682-1.507	0.004	0.931
Comorbilidades	T. hemorrágicos	246	4.893	3.369-7.108	85.094	<0.001
	Diabetes	578	5.078	3.952-6.524	198.859	<0.001
	Hipertensión	375	4.585	3.350-6.276	108.905	<0.001
	Úlcera Péptica	27	6.988	2.640-18.499	20.780	0.001
	Enf. Renal	58	9.888	5.394-18.104	83.406	<0.001
	Inmuno Supresión	46	2.660	1.478-4.787	11.519	0.002
	Cirrosis Hepática	46	3.747	1.477-9.506	8.922	0.003

Se realizó también un análisis bivariado para determinar el riesgo que existe de presentar las formas clínicas de la enfermedad en relación con el serotipo infectante. El DENV-1 presentó un OR calculado de 9.657 ([IC95%:8.193-11.382], p: <0.001) para el desarrollo de Dengue no Grave, y el DENV-2 aumento el riesgo de presentar formas graves de la enfermedad, con un OR de 12.391 ([IC95%:10.358-14.823], p: <0.001) para el Dengue con Signos de Alarma y 3.523 ([IC95%:2.467-5.030], p: <0.001) para Dengue Grave. Dicho en otras palabras, la infección por Serotipo DENV-2 aumenta 3.523 veces el riesgo de desarrollar Dengue Grave, en comparación con los otros serotipos. (Tabla 26)

Tabla 26. Asociación entre el serotipo infectante y la forma clínica de la enfermedad.

SEROTIPO	DNG			DCSA			DG		
	RM	IC95%	Valor p	RM	IC95%	p	RM	IC95%	Valor p
DENV-1	9.657	8.193-11.382	<0.001	0.107	0.090-0.126	<0.001	0.335	.236-0.477	<0.001
DENV-2	0.073	0.061-0.087	<0.001	12.391	10.358-14.823	<0.001	3.523	2.467-5.030	<0.001
DENV-3	1.086	0.760-1.553	0.649	0.972	0.670-1.409	0.881	0.678	0.248-1.853	0.445
DENV-4	1.293	1.272-1.314	0.152	1.244	1.225-1.262	0.191	1.032	1.026-1.037	0.638

En lo que respecta a las formas graves de la enfermedad, entendiéndose estas como el haber presentado Dengue Con Signos de Alarma, o Dengue Grave durante el curso clínico de la enfermedad, el Serotipo DENV-2, fue el mayormente asociado a estas variantes clínicas.

La infección por DENV-2 presentó una asociación estadísticamente significativa con la presencia las formas graves de la enfermedad con un OR de 13.675 ([IC95%:11.433-16.357], p: <0.001), lo cual se traduce como que la infección por este serotipo aumenta 13.675 veces el riesgo de evolucionar a Dengue Con Signos de Alarma o Dengue Grave. (Tabla 27)

Tabla 27. Asociación entre el serotipo infectante y las formas clínicas graves de la enfermedad.

SEROTIPO	DCSA y DG		
	RM	IC95%	Valor p
DENV-1	0.104	0.088-0.122	<0.001
DENV-2	13.675	11.433-16.357	<0.001
DENV-3	0.920	0.644-1.315	0.649
DENV-4	1.293	1.272-1.314	0.152

Las manifestaciones hemorrágicas de gravedad, como la melena, hematemesis, metrorragia y el sangrado del SNC, también se encuentran incluidas en la definición operacional del Dengue Grave; todas estas resultaron estadísticamente significativas, con riesgos elevados de presentarse cuando se desarrolla esta forma clínica de la enfermedad.

La manifestación clínica hemorrágica de gravedad, en la que se calculó el mayor riesgo de presentación resultó la hematemesis con un riesgo calculado de 34.468 ([IC95%:25.445-46.691], p: <0.001), seguida de la melena con un riesgo de 30.429 ([IC95%:22.966-40.318], p: <0.001). (Tabla 31)

Aquí es necesario puntualizar que la hematemesis, melena y metrorragia se encontraron asociados estadísticamente con los casos de Dengue Con Signos de Alarma, aunque con menor riesgo que en el Dengue Grave. (Tabla 31)

Tabla 28. Asociación entre las manifestaciones hemorrágicas de gravedad y las formas clínicas de la enfermedad.

	DNG			DCSA			DG		
	RM	IC95%	Valor p	RM	IC95%	Valor p	RM	IC95%	Valor p
Hematemesis	0.055	.037-.081	<0.001	2.211	1.610-3.035	<0.001	34.468	25.445-46.691	<0.001
Melena	0.061	.043-.086	<0.001	2.399	1.799-3.200	<0.001	30.429	22.966-40.318	<0.001
Metrorragia	0.080	.050-.128	<0.001	3.637	2.438-5.428	<0.001	15.374	10.020-23.586	<0.001
Sangrado SNC	0.485	.179-1.312	0.145	0.617	0.141-2.698	0.517	9.463	3.079-29.082	<0.001

Así mismo, se realizó un análisis para determinar si existía asociación entre las manifestaciones hemorrágicas de todas las formas clínicas y el serotipo infectante. Se incluyeron la presencia de petequias y la prueba de torniquete positiva, de la definición operacional del Dengue No Grave, el sangrado de mucosas del Dengue con Signos de Alarma, y las manifestaciones hemorrágicas graves de la definición de Dengue Grave.

El serotipo DENV-2, fue el único que presentó asociaciones de riesgo estadísticamente significativas. (Tabla 32)

Entre las manifestaciones hemorrágicas del Dengue No Grave, se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la infección por el serotipo DENV-2 y la presencia de petequias con un riesgo calculado de 3.648 ([IC95%:2.992-4.449], p: <0.001), y la prueba el torniquete positivo, obtuvo un riesgo de presentación de 2.704 ([IC95%:2.062-3.547], p: <0.001). (Tabla 32)

Para el sangrado de mucosas, la única manifestación hemorrágica utilizada, de la definición operacional del Dengue Con Signos de Alarma, se encontró un riesgo significativo, con un OR calculado de 3.372 ([IC95%:2.490-4.565], p: <0.001). (Tabla 32)

Entre las manifestaciones hemorrágicas graves, la melena presentó un riesgo de 2.817 ([IC95%:1.362-5.827], p:0.004) de presentarse cuando la infección es causada por el serotipo 2. El resto de los serotipos no presentaron asociaciones significativas con la presencia de manifestaciones hemorrágicas. (Tabla 32)

Tabla 29. Asociación entre las manifestaciones hemorrágicas y los serotipos infectantes.

	DENV-1			DENV-2			DENV-3			DENV-4		
	RM	IC95 %	Valor p	RM	IC95 %	Valor p	RM	IC95 %	Valor p	RM	IC95%	Valor p
Petequias	0.315	0.260 - 0.382	<0.001	3.648	2.992 - 4.449	<0.001	0.971	.616-1.530	0.899	1.137	1.124-1.149	0.328
Torniquete +	0.435	0.334 - 0.567	<0.001	2.704	2.062 - 3.547	<0.001	0.699	.340-1.436	0.327	1.063	1.055-1.071	0.507
Sangrado de mucosas	0.350	0.260 - 0.472	<0.001	3.372	2.490 - 4.565	<0.001	0.707	309-1.616	0.408	1.046	1.039-1.053	0.570
Hematemesis	0.543	0.259 - 1.137	0.100	1.813	.832-3.954	0.129	1.490	.353-6.292	0.585	1.007	1.005-1.010	0.820
Melena	0.317	0.156 - 0.643	0.001	2.817	1.362 - 5.827	0.004	2.328	.701-7.726	0.155	1.007	1.005-1.010	0.820
Metrorragia	0.897	0.242 - 3.320	0.871	0.886	0.194 - 4.050	0.876	1.960	.252-15.258	0.513	1.003	1.001-1.004	0.888
Sangrado SNC	0.299	0.019 - 4.785	0.365	4.433	.277-70.953	0.249	1	1-1.001	0.760	1.00	1.000-1.001	0.954

En el análisis de las defunciones por serotipo, no se encontraron asociaciones significativas entre el riesgo de morir por dengue y la infección por alguno de los cuatro serotipos del virus. (Tabla 36)

Tabla 30. Asociación entre defunciones y los serotipos infectantes.

SEROTIPO	RM	IC95%	Valor P
DENV-1	8.000	.697-91.797	.069
DENV-2	.063	.005-1.108	.015
DENV-3	1.385	1.040-1.844	.389
DENV-4	N/A	N/A	N/A

XVI. DISCUSION

Durante el análisis de este estudio se encontró que la media de la edad de los casos fue de 29 años, siendo el grupo de edad más afectado el de jóvenes en edad productiva, de 15 a 29 años. Esto coincide con la literatura mexicana, ya que Torres-Galicia et al. (43) expone que en México en la década del 2000-2009, la tasa de incidencia en más elevada de la enfermedad se encontraba en la población juvenil de entre 15 a 24 años.

Esta misma tendencia se ha evidenciado en algunos países de centro y Sudamérica, aunque a nivel mundial (44), se presenta una incidencia de la enfermedad más elevada en la población infantil, afectando de forma predominante a los niños de 10 a 14 años, con un rango de los 5 a los 19 años.

A pesar de que el mayor número de casos se encuentra en la población adulta joven y adolescentes, al realizar el análisis bivariado se evidencia que el riesgo de presentar signos de alarma aumenta de forma importante en los menores de edad, con un riesgo de 1.96 veces más riesgo en relación con los adultos para presentar Dengue Con Signos de Alarma. Este riesgo se incrementa 3.721 veces más para presentar Dengue Con Signos de Alarma en los niños menores de cinco años, comparados con la población adulta mayor.

No se encontraron consideraciones de importancia entre la proporción de hombres y mujeres entre los casos de dengue, presentándose más bien una distribución homogénea. Sin embargo, el pertenecer al sexo masculino, representó un riesgo de 1.277 veces más de presentar Dengue Con Signos de Alarma y 1.365 de presentar

Dengue Grave, en relación con el sexo femenino. Esto concuerda con un estudio realizado en Pakistán, donde Khan et al. (45) encontró que existía una relación entre ser del sexo masculino, y la probabilidad de presentar formas graves de la enfermedad.

Sin embargo en un metaanálisis de los factores asociados a choque por dengue (46), se comenta que el análisis de 37 estudios determinó que existe una mayor probabilidad de presentar la esta forma de la enfermedad por el género femenino, así mismo, en este estudio se concluye, que pudiera deberse a un sesgo, ya que las mujeres tienden a solicitar la atención medica de manera más consistente que los hombres.

Se estudiaron siete comorbilidades asociadas a la enfermedad por virus Dengue, encontrando que las de mayor frecuencia en los casos, fueron la Diabetes Mellitus tipo II y la hipertensión, lo cual concuerda con le epidemia de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad que fue declarada en el país (47) en noviembre de 2016.

El 41.5% de los casos de dengue presentó diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad de base, y ENSANUT MC 2016 (48) reportó una prevalencia de la enfermedad diagnosticada en adultos del 9.4%, y entre los casos el 26.67% presentó hipertensión, cuando la misma encuesta reportó una prevalencia en el país de 25.5%.

En el análisis de riesgos, se encontró que estas dos patologías se encuentran altamente relacionadas con el resigo de desarrollar las formas severas de la enfermedad. En el caso de la diabetes como enfermedad de base, el riesgo para

presentar Dengue con Signos de Alarma aumentó 2.187 veces y el de dengue grave 5.072 veces.

Esto concuerda con un estudio realizado por Htun et al. (49) en el cual se estudió la relación de la enfermedad como factor de riesgo para la evolución del dengue a formas severas de la enfermedad, en donde se encontró un riesgo de 1.75; ([95%CI:1.08–2.84], $p=0.022$) entre diabetes y dengue grave.

En el caso de la Hipertensión Arterial Sistémica el riesgo aumentó 3.182 veces para Dengue Con Signos de Alarma y 6.988 para Dengue Grave. Lo cual concuerda con otros estudios (50) (51) en los que se encontró que esta comorbilidad representa un factor de riesgo para la presentación de formas severas de la enfermedad por dengue, con un riesgo aún mayor en los pacientes que no tenían tratamiento establecido. (52)

Así mismo, un estudio realizado en China, entre los años 2006- al 2008, determinó que los pacientes que presentaban la combinación de Diabetes Mellitus e hipertensión arterial presentaban un riesgo 2.1 (IC95%:1.07–4.12) veces mayor de presentar formas severas de la enfermedad en relación con quienes solo presentaban una comorbilidad. (53)

Por otra parte se encuentra bien establecido en la literatura que la enfermedad crónica por Diabetes Mellitus tipo II e hipertensión son condicionantes para el desarrollo de enfermedad renal crónica, (54) y aunque la frecuencia de esta enfermedad de base no fue muy elevada en los casos de dengue (4.15%), el riesgo de desarrollar enfermedad grave es el más alto de entre las comorbilidades, con 9.888 veces más

riesgo de presentar Dengue Grave, y 3.514 veces más riesgo de desarrollar Dengue Con Signos de Alarma.

Aunque durante este estudio no se evidenció la relación entre la enfermedad renal crónica y las defunciones, Kuo y cols, (55) en un estudio realizado con pacientes con Dengue en el sur de Taiwán evidenciaron que la mayoría de los pacientes de la población adulta con enfermedad por virus dengue que habían fallecido, presentaron concomitantemente insuficiencia renal crónica, lo cual pudiera estar relacionado con la presencia de formas severas de la enfermedad.

El desarrollo de las formas graves de dengue cuando los pacientes presentaron enfermedad renal pudiera estar relacionado con la fisiopatología del dengue, en donde el aumento de la permeabilidad vascular condiciona una importante disminución de sangre al glomérulo, y desequilibrio metabólico por el aumento de la circulación de citosinas, así como edema intersticial e infiltración de las células mononucleares, (56) y posterior daño agudo al sistema renal.

Otro grupo de enfermedades de base, que se presentó con una elevada frecuencia fueron los trastornos hemorrágicos, siendo parte del 20.31% de los casos. Existen reportes en la literatura de casos de dengue en todas sus formas clínicas, con comorbilidades hemorrágicas de base, en los cuales se estipula que el virus pudiera exacerbar algunos procesos inmunológicos de base produzcan mayores manifestaciones hemorrágicas. (57) Así mismo, los pacientes con enfermedades autoinmunes son más susceptibles a presentar las complicaciones de la enfermedad, esto debido a los inmunocomplejos circulantes por la activación del complemento y la

liberación de citocinas. (58) Durante este estudio, las enfermedades hemorrágicas de base representan un riesgo 4.93 veces mayor de presentar dengue grave.

Una de las enfermedades concomitantes que llaman la atención en el análisis es la presencia de úlcera péptica, ya que esta fue agregada durante la nueva clasificación revisada de la OMS 2009 como factor de riesgo coexistente para desarrollo de formas graves de la enfermedad.

Durante este estudio se encontró con una frecuencia el 1.78% de los casos, aumentando el riesgo 3.182 veces de presentar Dengue con Signos de Alarma y 6.988 para Dengue Grave. En otros estudios (59) se ha observado que el antecedente de gastritis y úlcera péptica se encuentra frecuentemente en pacientes con hemorragias masivas que comprometen el aparato digestivo en presencia de infección por dengue.

El embarazo, ha sido propuesto como un periodo vulnerable para el desarrollo de complicaciones por la infección por el dengue, sin embargo en este estudio no se encontró relación entre este y la forma clínica e la enfermedad, lo cual concuerda con lo reportado por diferentes estudios, (60) (61) (62) en los cuales se propone que el cuadro clínico es muy similar al de la población general.

El uso de la nueva clasificación del dengue, en las definiciones operacionales de la enfermedad por virus Dengue en México, que comenzó su aplicación en la SE No. 31 del año 2016, ha sido un parteaguas para el análisis de las manifestaciones clínicas de los estadios de la enfermedad y la virulencia de los cuatro serotipos del virus en México.

Este cambio en las definiciones operacionales de la clasificación de la enfermedad ha mostrado diferencias entre la presentación de los casos severos, ya que es más sensible y específica representando las formas graves de la enfermedad. (63)

Durante el periodo de estudio, la mayor parte de las infecciones fueron clasificadas como Dengue No Grave (78.84%), seguido por los casos de Dengue con Signos de Alarma (17.95%) y finalmente y Dengue Grave (3.16%).

Es de llamar la atención, que durante el año 2016 y 2017 se evidencia este predominio de los casos de Dengue No Grave, sin embargo, durante las primeras semanas del año 2018 se encuentra un aumento importante de los casos de Dengue Con Signos de Alarma, con un aumento porcentual del 6.77% en relación con el año 2017, y un aumento porcentual del 70.21% de los casos de Dengue Grave.

La vigilancia de la circulación de los serotipos de DENV se realiza de manera rutinaria en el país, y por medio de esta, se ha constatado la circulación de los cuatro serotipos del virus durante el periodo de estudio, con variaciones entre los años.

En el año 2016 se presentó la circulación simultánea de los cuatro serotipos, con predominio del serotipo DENV-1, el cual causó el 84% de los casos. Para el 2017, se encontró la circulación de únicamente tres serotipos, DENV-1, DENV-2 y DENV-3., siendo el de mayor predominio el serotipo DENV-1 causando el 78% de los casos. En el año 2018, de nuevo se evidencia la circulación de los cuatro serotipos, siendo ahora el de mayor predominio el DENV-2, causando el 70% de los casos y el DENV 1 pasa al segundo lugar con el 27%.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la infección por serotipo DENV-2 y presentar cualquiera de las dos formas clínicas graves de la enfermedad con un riesgo de 13.675 ([IC95%11.433-16.357], $p < 0.001$). De forma independiente, la infección por este serotipo aumentó el riesgo de presentar Dengue Con Signos de Alarma 12.391 veces, y de desarrollar Dengue Grave 3.523 veces más, que la infección por cualquier otro serotipo.

La infección por el serotipo DENV-1, se encontró mayormente asociada a la enfermedad no grave, con un riesgo de presentación de 9.657, lo cual concuerda con lo encontrado en estudios previos, (64) en los que la infección por este serotipo es la menormente asociada a las formas severas de la enfermedad.

A pesar de que existe múltiple evidencia de que la progresión clínica de la enfermedad a las formas severas está determinada por las infecciones subsecuentes por serotipos heterólogos del virus, se ha demostrado que algunos serotipos virales, por si mismos, se encuentran más relacionados a las formas graves de la enfermedad. (65) Un ejemplo de esto es el serotipo DENV-2, el cual se ha encontrado que el genotipo americano, genera una forma de la enfermedad menos severa que el genotipo asiático (66)

La alta virulencia y capacidad viral de provocar respuestas inmunológicas elevadas por sí mismo, pudiera ser una hipótesis que sustentaría, la tendencia en aumento de los casos de Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave, que se observa durante el año 2018, en el cual coexiste el aumento importante de los casos causados por el serotipo DENV-2.

Existen múltiples estudios en los cuales se relaciona al serotipo DENV-2 con una alta capacidad de generar formas graves de enfermedad, en un metaanálisis realizado por Tien-Hun et al, (67) en el cual se incluyeron 182 estudios de diversas regiones, incluidas las Américas, se encontró que la infección por el serotipo DENV-2 se encontraba asociada de forma significativa con las formas graves de la enfermedad, pero únicamente en Tailandia, y proponen la teoría de que esta diferencia es debido a que en ese país circula la el genotipo Asiático del serotipo en cuestión.

Sin embargo, en otros estudios, se menciona que el porcentaje casos graves de la enfermedad causados por el serotipo DENV-2, de las regiones no asiáticas, es 30% que los causados por el resto de los serotipos. (68)

En América Latina, existe también evidencia de esta relación, un ejemplo de ello es un estudio realizado en Brasil, por Creuza y cols, (64) encontraron una relación significativa entre la infección por el serotipo DENV-2 y los casos de choque por dengue.

Sin embargo, en un estudio realizado en México, por Cureño, utilizando el mismo sistema de información, pero con la clasificación previa de la enfermedad, OMS-1997, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la infección por el serotipo DENV-3 y las manifestaciones clínicas de alarma, así como con el desarrollo de fiebre hemorrágica por dengue. (69)

Al ser la definición operacional, y la clasificación revisada de la OMS 2009, relativamente nueva y de reciente aplicación en el país, la mayoría de los estudios previo entre la relación de los serotipos infectantes y a gravedad clínica de la

enfermedad se encuentran clasificados con la definición previa, lo cual supone dificultados para comparación entre estudios previos y este estudio, ya que como se mencionó en párrafos anteriores, la nueva clasificación es más sensible para la detección de las formas graves y no se corresponden entre sí.

Otras de las posibles explicaciones a este fenómeno, incluyen que, en el estudio epidemiológico de caso, que nutre la base de datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vectores, no se encuentra la variable de si se trata de una primoinfección, o una infección subsecuente por el virus Dengue, por lo que se desconoce si este aumento de los casos graves se relaciona con este fenómeno.

La reciente introducción del virus Zika al país en el 2014, genera también una incógnita epidemiológica en la presentación y evolución clínica de los casos de dengue, ya que además de que se puede encontrar la infección de forma concurrente, ha sido demostrado que la mayoría de los anticuerpos que reaccionan ante la envoltura del virus dengue, también reaccionan contra Zika, lo cual determina una reacción cruzada y aumento de la respuesta inmune dependiente de anticuerpos, (70) como la que sucede en las infecciones secundarias por serotipos distintos del virus dengue.

Esta relación y aumento de la reacción inmune mediada por anticuerpos en la infección por dengue, con una previa infección por virus Zika, demostró in vitro, que el serotipo DENV-2 presenta un riesgo mayor de desarrollar formas graves de la enfermedad, cuando se tuvo una infección previa por Zika. (71)

La información referente a infecciones previas, por otros arbovirus, tampoco se encuentra plasmada en el sistema de vigilancia epidemiológica de estas enfermedades en el país, por lo que el análisis de esta variable no ha sido posible durante el presente estudio.

Por entidad federativa, es evidente que, en Chiapas, y el sureste del país concentra la mayoría de los casos de dengue, y por ende sus formas graves. De igual manera la circulación simultánea de más de dos serotipos se encuentra en esta misma región del país, incluyendo a los estados de Veracruz, Oaxaca y Guerrero, Quintana Roo y Yucatán, entidades en las cuales, además, se ha evidenciado la circulación del serotipo DENV-4.

Al analizar las manifestaciones hemorrágicas de las tres definiciones operacionales, incluyendo prueba del torniquete positiva, presencia de petequias, sangrado de mucosas y melena, resultaron asociadas de forma estadísticamente significativa, con elevados riesgos de presentación ante la infección por serotipo DENV-2, siendo este el único asociado a las manifestaciones hemorrágicas en cualquiera de sus formas clínicas.

Durante este estudio, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la infección por algún serotipo y el riesgo de morir, a diferencia de lo observado en estudios previos. Esto pudiera deberse al tamaño de muestra y el número escaso de defunciones en este estudio, por lo que no deberá de tomarse como evidencia contundente.

XVII. LIMITACIONES

Las limitaciones del estudio incluyen que el sistema de vigilancia epidemiológica muestrea únicamente al 30% de los casos de Dengue con Signos de en situaciones de brote, por lo que no se tiene la totalidad de los casos de dengue con signos de alarma en las entidades federativas que presenta brotes.

Por otra parte, aunque la notificación inmediata es obligatoria, el sistema se nutre de las instituciones notificantes, en su mayoría de la Secretaría de Salud, por lo que algunas unidades médicas de otras instituciones o unidades médicas privadas no se encuentran en la base de datos.

Una importante limitación es que el estudio únicamente se realizará en un lapso de dos años, de la SE No. 31 de 2016 a la 22 de 2018, debido a que, es cuando entró en vigor la nueva clasificación para la enfermedad en México y no se cuenta con más años disponibles bajo estas definiciones.

Por último, al tratarse de un estudio transversal no puede establecerse con exactitud la secuencia temporal de las variables estudiadas ni establecer causalidad.

XVIII. PLAN DE REPORTE DE LOS HALLAZGOS

Los resultados obtenidos serán presentados ante las autoridades y tomadores de decisiones en salud pública del país, con la posibilidad de difundir la información en foros de salud pública, epidemiología y enfermedades transmisibles, de congresos nacionales e internacionales.

XIX. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este periodo de estudio, podemos concluir que la población vulnerable a tener la presentación de formas graves de la enfermedad por virus Dengue son los menores de edad, con énfasis en los niños menores de cinco años y las personas del sexo masculino, por lo que Las campañas de prevención y detección oportuna de datos de alarma, deberán ser reorientadas a esta población.

Se pudo evidenciar que la presencia de las enfermedades de base de mayor predominio en el país, hipertensión y diabetes mellitus tipo II, generan un importante riesgo para el desarrollo de enfermedad grave, tanto Dengue Con Signos de Alarma como Dengue Grave, por lo que esta población vulnerable deberá ser vigilada de manera estrecha.

Se encontró en la literatura que el riesgo del desarrollo de formas graves se encuentra asociado a la obesidad, patología que está altamente relacionada con las dos comorbilidades previamente mencionadas, por lo que valdría la pena agregar el registro del índice de masa corporal al estudio epidemiológico de caso, por la alta prevalencia de esta enfermedad en la población.

Durante este estudio se analizaron las comorbilidades de forma independiente, una recomendación más es realizar el análisis utilizando conjuntos de comorbilidades frecuentes, ya que es probable que el riesgo de desarrollo de formas graves de la enfermedad aumente cuando se presenten dos o más comorbilidades de manera conjunta.

En este estudio se encontró un aumento de los casos de Dengue Grave y Dengue Con Signos de Alarma a finales del año 2018, relacionado con un aumento de la circulación del serotipo DENV-2.

Este serotipo se encontró altamente relacionado con el riesgo de presentar formas graves de la enfermedad y manifestaciones hemorrágicas de gravedad, en esta población, para en el periodo de estudio, situación que fue concordante con la literatura internacional, pero no se había reportado previamente en el país.

Durante este periodo de estudio no se encontraron asociaciones significativas entre los serotipos infectantes del virus y las defunciones

El continuar con la vigilancia de la presentación clínica en relación con los serotipos infectantes, es de alta relevancia para la detección de cambios en los patrones clínico-epidemiológicos de la enfermedad.

Así mismo se recomienda agregar al estudio epidemiológico de caso, la presencia de infecciones previas en el paciente, de enfermedad por virus dengue, y otras arbovirosis como la infección por virus Zika, situaciones que han demostrado estar relacionadas con el aumento de las formas de graves de la enfermedad, y no es posible conocer con la información epidemiológica actualmente disponible

Se recomienda continuar con el análisis clínico epidemiológico bajo la nueva clasificación, con un promedio de tiempo de cinco años más para obtener resultados con mayor significancia y validez que puedan ser extrapolados a la población mexicana.

XXI. REFERENCIAS

1. Brathwaite Dick O, San Martín JL, del Diego J, Montoya R, Dayan G, Zambrano B. The History of Dengue Outbreaks in the Americas. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. [En línea]. 2012 [citado: 15 de mayo de 2018]; No. 87(Vol. 4): 584-593. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042846>
2. Halstead S. *Dengue: Overview and History*. Imperial College Press, London. [En línea]. 2008 [citado: 15 de mayo de 2018]; 1-28. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/252400094_Dengue_Overview_and_History
3. Gloria-Soria A, Brown J, Kramer V, Hardstone Yoshimizu M, Powell J. Origin of the Dengue Fever Mosquito, *Aedes aegypti*, in California. *PloS Neglected Tropical Diseases*. [En línea]. 2014 [citado: 15 de mayo de 2018]; 8(7):e3029. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003029>
4. CDC. *Epidemiology | Dengue | CDC* [En línea]. 2018 [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>.
5. *What Is Dengue Fever? | Learn Science at Scitable* [Internet]. Nature.com. [En línea]. 2018 [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/what-is-dengue-fever-22399100>.
6. *History and Origin of Dengue Virus* [Internet]. Denguevirusnet.com. 2018 [cited 23 May 2018]. Available from: <http://www.denguevirusnet.com/history-of-dengue.html>.

7. Laredo S, Guo X, Bocanegra V. Virus del dengue: estructura de serotipos y epidemiología molecular. *CienciaUAT*. [En línea]. 2012 [citado: 15 de abril de 2018]; 6(3):27. Disponible en: <http://www.revistaciencia.uat.edu.mx/index.php/CienciaUAT/article/view/54>
8. Gubler D, Velez M, Kuno G, Oliver A, Sather G. Mosquito Cell Cultures and Specific Monoclonal Antibodies in Surveillance for Dengue Viruses. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. [En línea]. 1984 [citado: 15 de abril de 2018];33(1):158-165. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/16831146_Mosquito_Cell_Cultures_and_Specific_Monoclonal_Antibodies_in_Surveillance_for_Dengue_Viruses
9. Velandia M, Castellanos J. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infection*. [En línea]. 2011 [citado: 15 de abril de 2018]; 15(1):33-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939211700741>
10. Yam-Puc J, Cedillo-Barrón L, Aguilar-Medina E, Ramos-Payán R, Escobar-Gutiérrez A, Flores-Romo L. The Cellular Bases of Antibody Responses during Dengue Virus Infection. *Frontiers in Immunology*. [En línea]. 2016 [citado: 15 de abril de 2018];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893500/>
11. Montes T. Actualización en Dengue. Parte1. Caracas: Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología; [En línea]. 2001 [citado: 15 de abril de 2018]; 39-45. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/260764938_Actualizacion_en_dengue_Parte_1

12. Sánchez J. Dengue: Información general | PAHO WHO [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2018 [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4493&Itemid=2479&lan.
13. Juliano S, Philip Lounibos L. Ecology of invasive mosquitoes: effects on resident species and on human health. *Ecology Letters*. 2005;8(5):558-574.
14. Tabachnick W. Evolutionary genetics and arthropod-borne disease: the yellow fever mosquito. *American Entomologist*; [En línea]. 1991[citado 23 de mayo de 2018]; 37: 14–26. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/233617049_Evolutionary_Genetics_and_Arthropod-borne_Disease_The_Yellow_Fever_Mosquito
15. Benedict M, Levine R, Hawley W, Lounibos L. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, [En línea]. 2007 [citado 23 de mayo de 2018]; 7(1):76-85. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2212601/>
16. Enfermedades transmitidas por vector [Internet]. CENAPRECE. 2018 [citado 23 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/vectores/dengue/vector.html>.
17. Organización Panamericana de la Salud OMS. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2010. [citado 23 Mayo 2018]. Disponible en: http://who.int/denguecontrol/resources/dengue_guidelines_2009/es/

18. Rivera Osorio M. Comparación de la secuencia del gen de la proteína de envoltura del virus Dengue en aislados de pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico de origen mexicano durante 2006 y 2007. [Maestría]. Instituto Politécnico Nacional; 2018. Disponible en: <https://tesis.ipn.mx/handle/123456789/8467>
19. OMS. Dengue: información general. [En línea].; 2018 [citado 23 Mayo 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4493&Itemid=2479&lang=fr.
20. Rival A, Rodríguez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. [En línea]; 2010 [citado 23 de mayo de 2018] 36(1).Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100015
21. Deen J, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond S, Rocha C, Dung N, Hung N, Hien T, Farrar J. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. Lancet. [En línea]; 2006 [citado 23 de mayo de 2018] 170-3. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16829301>
22. WHO | Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva : World Health Organization. [En línea]. Who.int. 2018 [citado 4 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>
23. Dirección General de Epidemiología Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vector. México:

2017 Secretaría de Salud. [En línea]. [Citado 4 de junio de 2018]. Disponible en: http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/36_Manual_ETV.pdf

24. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos Dr. Manuel Martínez Báez. Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio del Dengue y Otras Arbovirosis, InDRE. México: Secretaria De Salud.2017. [En línea]. [Citado 4 de junio de 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/269560/Actualizados_Lineamientos_Dengue_y_otros_Arb_V2.pdf

25. Organización Mundial de la Salud. Notas descriptivas: Dengue y dengue Grave. [En línea].; 2018 [citado 24 de mayo de 2018] Disponible en:<http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

26. Organización Mundial de la Salud. Dengue – Sri Lanka. [En línea].; 2017 [citado el 24 de mayo de 2018] Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/19-july-2017-dengue-sri-lanka/es/>.

27. Organización Mundial de la Salud. Dengue – Côte d'Ivoire. [En línea].; 2017 [citado el 24 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/04-august-2017-dengue-cote-d-ivoire/es/>.

28. Organización Mundial de la Salud. Preparación y respuesta ante emergencias, Dengue en Burkina Faso. [En línea].; 2017 [citado el 24 de mayo de 2018]. Disponible en:<http://www.who.int/csr/don/6-november-2017-dengue-burkina-faso/es/>.

29. Organización Panamericana de la Salud. Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas. [En línea]. [citado el 24 de mayo

de 2018]. Disponible en:https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&115eda=es.

30. Organización Panamericana de la Salud. Reported Cases of Dengue Fever in the Americas by Country or Territory 2017; [citado el 24 de mayo de 2018]. Disponible en:

https://paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=6290&Itemid=40734

31. Dirección General de Epidemiología. Panorama Epidemiológico de Dengue 2017, Semana Epidemiológica 52. [En línea].; 2018 [citado el 24 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-dengue-2017-semana-epidemiologica-52>.

32. Dirección General de Epidemiología. Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, Semana Epidemiológica No. 52. Ciudad de México: [En línea].; 2017 [citado el 24 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia-panorama-epidemiologico-de-dengue-90308>

33. Dengue. Guías para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control. TDR, OMS. Edición 2009. Distribuido por OPS en 2011.

34. CENAPRECE. Enfermedades Transmitidas por Vector. [En línea]. Disponible en:<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/vectores/dengue.html>.

35. Fajardo-Dolci, Germán, Meljem-Moctezuma, José, Vicente-González, Esther, Venegas-Páez, Francisco Vicente, Mazón-González, Betania, Aguirre-Gas, Héctor Gerardo, El dengue en México. Conocer para mejorar la calidad de la atención. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [En línea] 2012, [Citado 4 de junio de 2018] Disponible en:<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745498009>
36. Fried J, Gibbons R, Kalayanarooj S, Thomas S, Srikiatkachorn A, Yoon I et al. Serotype-Specific Differences in the Risk of Dengue Hemorrhagic Fever: An Analysis of Data Collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. PloS Neglected Tropical Diseases. [En línea] 2010; [Citado 4 de junio de 2018] 4(3):e617. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209155>
37. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. Acta Médica Costarricense. [En línea]. 2012; [citado 4 de junio de 2018]; 54(2):75-85. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000160022012000200003&lng=en.
38. Narro-Robles, J., Gómez-Dantés, H. El dengue en México: un problema prioritario de salud pública. Salud Pública de México, [En línea]. 1995; [citado 4 de junio de 2018] Disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/45601995>).
39. Organización Panamericana de la Salud. Plan detallado de acción para la próxima generación: Prevención y control del dengue. Programa de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Organización

Panamericana de la Salud. [En línea] [citado 4 de junio de 2018] Recuperado de: <http://www.bvsde.paho.org/bvsair/e/repindex/rep78/pagina/text/e/redengue/plan/plan.pdf>.

40. Kaplan J, Eliason D, Moore M, Sather G, Schonberger L, Cabrera-Coello L et al. Epidemiologic Investigations of Dengue Infection in Mexico, 1980. American Journal of Epidemiology. [En línea] 1983 [citado 4 de junio de 2018];117(3):335-343. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6829561>

41. Mostorino R, Rosas Á, Gutiérrez V, Anaya E, Cobos M, García M. Manifestaciones Clínicas y Distribución Geográfica de los Serotipos del Dengue en el Perú – Año 2001. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. [En línea] 2002 [citado 4 de junio de 2018];19(4):169. Disponible en: http://scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342002000400002

42. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 2017. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>

43. Torres-Galicia I, Cortés-Poza D, Becker I. Dengue en México: análisis de dos décadas. Gaceta médica de México,. [En línea] 2014 [citado 1 de agosto 2018];150(2):122-127. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4691914>

44. Stanaway J, Shepard D, Undurraga E, Halasa Y, Coffeng L, Brady O et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013.

The Lancet Infectious Diseases. [En línea] 2016 [citado 1 de agosto 2018];16(6):712-723. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874619>

45 . Khan E, Siddiqui J, Shakoor S, Mehraj V, Jamil B, Hasan R. Dengue outbreak in Karachi, Pakistan, 2006: experience at a tertiary care center. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. [En línea] 2007 [citado 1 de agosto 2018];101(11):1114-1119. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706259>

46. Huy N, Van Giang T, Thuy D, Kikuchi M, Hien T, Zamora J et al. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Neglected Tropical Diseases. [En línea] 2013 [citado 1 de agosto 2018];7(9):e2412. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002412>

47. Secretaría de Gobernación. Salud Emite la Secretaría de Salud emergencia epidemiológica por diabetes mellitus y obesidad [Internet]. gob.mx. [En línea] 2018 [citado 1 de agosto 2018]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/emite-la-secretaria-de-salud-emergencia-epidemiologica-por-diabetes-mellitus-y-obesidad>

48. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016) Informe final de resultados Ciudad de México; [En línea] 2016. [citado 1 de agosto 2018]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>

49. Htun N, Odermatt P, Eze I, Boillat-Blanco N, D'Acremont V, Probst-Hensch N. Is Diabetes a Risk Factor for a Severe Clinical Presentation of Dengue? - Review and Meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases. [En línea] 2015 [citado 1 de agosto

2018];9(4):e0003741.

Disponible

en:

<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003741>

50. Manifestaciones y formas clínicas de dengue en población afro descendiente y mestiza y su correlación con hipertensión arterial en el período de enero a octubre de 2015 en el Hospital Delfina Torres de Concha de la ciudad de Esmeraldas [Licenciatura]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador Facultad de Medicina; 2016.Disponible

en:

<http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/10467/Tesis%20Final%20Sierra-Zum%C3%A1rraga.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

51. Figueiredo M, Rodrigues L, Barreto M, Lima J, Costa M, Morato V et al. Allergies and Diabetes as Risk Factors for Dengue Hemorrhagic Fever: Results of a Case Control Study. PLoS Neglected Tropical Diseases. [En línea] 2010 [citado 1 de agosto 2018];

4(6):e699.Disponible

en:

<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000699>

52. Teixeira M, Paixão E, Costa M, Cunha R, Pamplona L, Dias J et al. Arterial Hypertension and Skin Allergy Are Risk Factors for Progression from Dengue to Dengue Hemorrhagic Fever: A Case Control Study. PLOS Neglected Tropical Diseases. . [En línea] 2015[citado 1 de agosto 2018];9(5):e0003812.Disponibe en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996882>

53. Pang J, Salim A, Lee V, Hibberd M, Chia K, Leo Y et al. Diabetes with Hypertension as Risk Factors for Adult Dengue Hemorrhagic Fever in a Predominantly Dengue Serotype 2 Epidemic: A Case Control Study. PLoS Neglected Tropical

Diseases. [En línea] 2012 [citado 1 de agosto 2018];6(5):e1641. Disponible en:
<https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563519>

54. Enfermedad Crónica del Riñón [En línea] Paho.org. 2018 [citado 2 de agosto 2018]. Available from:
https://paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=349&Itemid=40937&lang=es

55. Difficulty in diagnosis and treatment of dengue hemorrhagic fever in patients with chronic renal failure: Report of three cases of mortality. Am J Trop Med Hyg . [En línea] 2007 [citado 1 de agosto 2018]; 76(4):752-6.Disponible en:
<https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426183>

56. Caicedo Collazos Y, Campos Garcia M, Cardozo Quintero C. Njuria Renal Aguda (Ira) En Pacientes Con Fiebre Dengue (Fd) En El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva Colombia 01-01-2007 Al 31-08-2010 [Licenciatura]. Universidad Surcolombiana Facultad De Salud Programa De Medicina; 2012.

57. Amâncio F, Pereira M, Iani F, D'anuniação L, Almeida J, Soares J et al. Fatal Outcome of Infection by Dengue 4 in a Patient with Thrombocytopenic Purpura as a Comorbid Condition in Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. [En línea] 2014[citado 1 de agosto 2018];56(3):267-270.

58. Colman N, Ojeda A, Yinde Y, Aquino A, Duarte M. Impacto de la infección por dengue en pacientes con enfermedades autoinmunes. Revista Paraguaya de

Reumatología [En línea]. 2017[citado 1 de agosto 2018];3(1):20-24. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/69>

59. Frantchez V, Perez G, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. Revista Médica del Uruguay [En línea] 2016[citado 1 de agosto 2018];32(1):43-51. Disponible en: <http://scielo.edu.uy/pdf/rmu/v32n1/v32n1a06.pdf>

60. Purizaca M. El dengue y embarazo. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [En línea]. 2009 [citado 1 de agosto 2018];(55):199-210. Available from: <https://es.scribd.com/document/77269288/Dengue-y-Embarazo>

61. López R, Deulofeu I, Dominguez C. Repercusión del dengue sobre el embarazo. Medisan [En línea] 2002[citado 1 de agosto 2018];6(4):18-24. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_4_02/san03402.pdf

62. Carles G, Peiffer H, Talarmin A. Effects of Dengue Fever During Pregnancy in French Guiana. Clinical Infectious Diseases. [En línea] 1999 [citado 1 de agosto 2018];28(3):637-640.

63. Horstick O, Runge S. Reporting progress on the use of the who 2009 dengue case classification: a review. Southeast Asian J Trop Med Public Health [En línea]. 2015 [citado 1 de agosto 2018];46(1):49-54. Disponible en: <http://www.asianpids.org/file/Adult%20Dengue.pdf>

64. Vicente C, Herbinger K, Fröschl G, Malta Romano C, de Souza Areias Cabidelle A, Cerutti Junior C. Serotype influences on dengue severity: a cross-sectional study on 485 confirmed dengue cases in Vitória, Brazil. BMC Infectious

Diseases [En línea]. 2016 [citado 2 de agosto 2018]16(1). Disponible en:
<https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393011>

65 . Halstead S. Neutralization and Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Viruses. *Advances in Virus Research* [En línea]. 2003 [citado 1 de agosto 2018];421-467. Disponible en:
https://researchgate.net/publication/8946682_Neutralization_and_Antibody-Dependent_Enhancement_of_Dengue_Viruses

66. Leitmeyer K, Vaughn D, Watts D, Salas R, Villalobos I, Ramos C et al. Dengue Virus Structural Differences That Correlate with Pathogenesis. *Journal of Virology* [En línea]. 1999 [citado 1 de agosto 2018];73(6):4738-4747. Disponible en:
<http://jvi.asm.org/content/73/6/4738.abstract>

67. Huy N, Van Giang T, Thuy D, Kikuchi M, Hien T, Zamora J et al. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [En línea]. 2013 [citado 1 de agosto 2018];7(9):e2412. Disponible en:
<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002412>

68. Soo K, Khalid B, Ching S, Chee H. Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. *PLOS ONE* [En línea]. 2016 [citado 1 de agosto 2018];11(5):e0154760. Disponible en:
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154760>

69. Cureño Díaz M. Asociación entre el serotipo infectante y el cuadro clínico de los casos de Fiebre Hemorrágica por Dengue, México 1996-2006 [Especialista en epidemiología]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2007.
70. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. *Nature Immunology* [En línea]. 2016 [citado 1 de agosto 2018]; 17(9):1102-1108. Disponible en: <https://nature.com/articles/ni.3515>
71. Kawiecki A, Christofferson R. Zika Virus–Induced Antibody Response Enhances Dengue Virus Serotype 2 Replication In Vitro. *Journal of Infectious Diseases*. [En línea] 2016 [citado 1 de agosto 2018];214(9):1357-1360. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27521359>

XXII. ANEXOS

ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables dependientes			
Variable	Definición	Escala	Calificación
Formas graves de la enfermedad	Se refiere a los casos confirmados que hayan presentado el diagnóstico de Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave.	<ol style="list-style-type: none"> Si No 	Cualitativa nominal dicotómica
Clasificación clínica de la enfermedad	Se refiere a los casos confirmados que hayan presentado el diagnóstico de Dengue No Grave, Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave.	<ol style="list-style-type: none"> Dengue No Grave Dengue Con Signos de Alarma Dengue Grave 	Cualitativa nominal politómica
Defunción por dengue	Hace referencia a las defunciones que tengan como causa básica en el certificado de defunción Enfermedad por Virus Dengue.	<ol style="list-style-type: none"> Si No 	Cualitativa nominal dicotómica

Variables independientes			
Variable	Definición	Escala	Calificación
Serotipo DENV-1	Virus del dengue de serotipo 1, diagnosticado por el InDRE y registrado en el estudio de caso de Enfermedades Transmitidas por Vector.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
Serotipo DENV-2	Virus del dengue de serotipo 2, diagnosticado por el InDRE y registrado en el estudio de caso de Enfermedades Transmitidas por Vector.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
Serotipo DENV-3	Virus del dengue de serotipo 3, diagnosticado por el InDRE y registrado en el estudio de caso de Enfermedades Transmitidas por Vector.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
Serotipo DENV-4	Virus del dengue de serotipo 4, diagnosticado por el InDRE y registrado en el estudio de caso de Enfermedades Transmitidas por Vector.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica

Variables independientes			
Variable	Definición	Escala	Calificación
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hombre 2. Mujer 	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p> <p>dicotómica</p>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento, en años.	<ol style="list-style-type: none"> 1. < de 18 años 2. < de 18 años 	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p> <p>dicotómica</p>
Entidad de residencia	Entidad federativa en la que la persona ha vivido por lo menos los últimos seis meses.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aguascalientes 2. Baja California 3. Baja California Sur 4. Campeche 5. Ciudad de México 6. Chiapas 7. Chihuahua 8. Coahuila 9. Colima 10. Durango 11. Estado de México 12. Guanajuato 13. Guerrero 14. Hidalgo 15. Jalisco 16. Michoacán 17. Morelos 18. Nayarit 19. Nuevo León 	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>

		20. Oaxaca 21. Puebla 22. Querétaro 23. Quintana Roo 24. San Luis Potosí 25. Sinaloa 26. Sonora 27. Tabasco 28. Tamaulipas 29. Tlaxcala 30. Veracruz 31. Yucatán 32. Zacatecas	
Comorbilidades	Se refiere a la presencia de uno o más trastornos, además de la enfermedad o trastorno primario. Incluye Trastornos hemorrágicos, Diabetes, Hipertensión, Enfermedad Ulcero Péptica, Enfermedad Renal, Inmunosupresión, Cirrosis hepática, Embarazo.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica

Variables independientes

Variable	Definición	Escala	Calificación
Ocupación	Actividad económica principal a la que se dedica el caso.	1.Actividades religiosas 2.Choferes y operador de vehículos 3.Ciencias económico-administrativas, ciencias sociales, humanistas y artes 4.Comerciantes, empleados de ventas y agentes de ventas 5.Dentistas 6.Desempleados 7.Empleados 8.Enfermeras 9.Estudiantes 10.Gerentes o propietarios de empresas o negocios 11.Hogar 12.Jubilado/Pensionado 13.Laboratoristas 14.Médicos 15.Obreros 16.Oficios (carpintero, plomero, cartero, electricista, mecánico) 17.Otros 18.Otros profesionistas	Cualitativa nominal politómica

		<p>19.Otros trabajadores de la salud</p> <p>20.Profesores y especialistas en docencia</p> <p>21.Trabajador auxiliar en actividades administrativas</p> <p>22.Trabajadores en actividades agrícolas, forestales, caza y pesca</p> <p>23.Trabajadores en actividades ganaderas (avícola, porcina, equina, bovina y apícola)</p>	
Características clínicas de Dengue No Grave	<p>Signos y síntomas de la forma clínica como lo establece la definición operacional. Serán dicotomizados e incluyen:</p> <p>Náusea, vómitos, exantema, mialgias, artralgia, cefalea, dolor retro-ocular, petequias o prueba del torniquete positiva, leucopenia.</p>	<p>1. Si</p> <p>2. No</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>
Características Clínicas de Dengue Con Signos de Alarma	<p>Signos y síntomas de la forma clínica como lo establece la definición operacional. Serán dicotomizados e incluyen:</p> <p>dolor abdominal intenso y</p>	<p>1. Si</p> <p>2. No</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>

	<p>continuo, o dolor a la palpación del abdomen,</p> <ul style="list-style-type: none"> •Vómito persistente o incoercible, Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, pericárdico), •Sangrado de mucosas, •Letargo o irritabilidad, <p>Hipotensión postural (Lipotimia),</p> <ul style="list-style-type: none"> •Hepatomegalia mayor de 2 cm, <p>Aumento progresivo del hematocrito, Disminución progresiva de plaquetas, Disminución progresiva de la hemoglobina</p>		
<p>Características clínicas de Dengue Grave</p>	<p>Signos y síntomas de la forma clínica como lo establece la definición operacional. Serán dicotomizados e incluyen:</p> <p>Choque debido a extravasación grave de plasma evidenciado por: taquicardia, extremidades frías y llenado capilar igual o mayor a tres segundos, pulso débil o indetectable,</p>	<p>1. Si</p> <p>2. No</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>

	<p>presión diferencial convergente < 20mm, hipotensión arterial en fase tardía acumulación de líquidos que conlleve a insuficiencia respiratoria.</p> <ul style="list-style-type: none">•Sangrado grave, según la evaluación del médico tratante (ejemplos: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central)•Compromiso grave de órganos tales como: daño hepático importante (AST o ALT<1000), afección renal, sistema nervioso central (alteración de la conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.		
--	--	--	--

ANEXO 2. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Para: Biol. José Cruz Rodríguez Martínez
Director de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles
Fecha: 28 de mayo 2018
Asunto: **CARTA DE CONFIDENCIALIDAD**

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

El que suscribe, Nilza Aslim Rojas Arroyo manifiesto mi compromiso de no utilizar con fines de difusión, publicación, protección legal por cualquier medio, licenciamiento, venta, cesión de derechos parcial o total o de proporcionar ventajas comerciales o lucrativas a terceros, con respecto a los materiales, datos analíticos o información de toda índole, relacionada con los intercambios de información derivados de la relación de investigación desarrollada entre la UNAM y la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.

En el caso de posibles publicaciones con fines académicos, estas se podrán realizar previa autorización escrita de la institución.

Asimismo, asumo la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida.

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, a 28 de mayo de 2018.

Dra. Nilza Aslim Rojas Arroyo
Médico Residente de Epidemiología
Dirección General de Epidemiología

ANEXO 3. CARTA DE SOLICITUD DE INFORMACIÓN.

Para: Biol. José Cruz Rodríguez Martínez
Director de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles
Fecha: 28 de mayo 2018
Asunto: **Solicitud de aprobación para uso de información**

A través de este conducto solicito su autorización para hacer uso de la base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de **Dengue del año 2016 al 2018**, con la finalidad de poder realizar el proyecto de investigación titulado **“Correlación clínico-epidemiológica entre el serotipo infectante de virus Dengue, las formas graves y defunciones por dengue en México, 2016-2018”**; mismo que me permitirá obtener el grado de Especialista en Epidemiología, avalado por la Dirección General de Epidemiología y la Universidad Nacional Autónoma de México.

Asimismo, en caso de que se me apruebe el uso de la información solicitada, me comprometo a guardar la confidencialidad de los datos personales de los registros y a divulgar la información proporcionada únicamente bajo la autorización oficial de la Dirección General de Epidemiología.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Nilza Aslim Rojas Arroyo

Médico Residente de Epidemiología adscrito (a)
a la Dirección General Adjunta de Epidemiología

c. c. p.- Dr. Cuitláhuac Ruiz Matus.- Director General de Epidemiología.- Edificio 4º Piso
Piso Dra. María Eugenia Jiménez Corona.- Directora General Adjunta de Epidemiología. Edificio 4º
Piso Dr. Javier Montiel Perdomo.- Director de Investigación Operativa Epidemiológica. Edificio 3er