

**LA ECOGRAFÍA PORTÁTIL EN LA CLASIFICACIÓN DEL DENGUE EN UNA INSTITUCION
DE SALUD DE CALI 2019 – 2020**

IÑIGO PRIETO PRADERA

CODIGO:1703211

DIRECTORES TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

LYDA OSORIO – UNIVERSIDAD DEL VALLE

JONATHAN KIRSCH – UNIVERSIDAD DE MINNESOTA

UNIVERSIDAD DEL VALLE

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

Octubre 2020

RESUMEN

Introducción: El uso del ultrasonido en la atención médica del paciente con sospecha de dengue puede proporcionar una detección temprana y altamente sensible de fuga plasmática. Con este estudio se busca evaluar la utilidad de la ecografía portátil en la enfermedad del dengue en los primeros niveles de atención en Colombia.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo en 178 pacientes con sospecha de dengue en una institución de primer nivel en Cali, mayores de 2 años de edad y con fiebre de menos de 15 días, incluidos en forma consecutiva entre abril de 2019 y marzo de 2020. Una médica general entrenada realizó ecografía portátil al ingreso, siguiendo un protocolo estándar para detección de fuga plasmática en tórax y abdomen. Las imágenes ecográficas fueron interpretadas por una radióloga experta. Se realizó seguimiento telefónico para identificar el desenlace del paciente. Se describieron los hallazgos ecográficos, prevalencia de fuga plasmática y se exploró el valor pronóstico de los hallazgos ecográficos tempranos. Factores asociados con evidencia ecográfica de fuga plasmática se identificaron en análisis bivariados con OR, sus intervalos de confianza del 95%, prueba Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y prueba T de student o no paramétrica de Rank Sum para variables cuantitativas. Se determinó el grado de concordancia en el diagnóstico ecográfico de fuga plasmática entre la médica no radióloga y radióloga experta medido por el índice Kappa.

Resultados: La prevalencia de fuga plasmática fue del 83,7% (IC95% 77,4% - 88,4%) siendo los hallazgos ecográficos más frecuentes en orden: ascitis hepatorenal (64,4%), ascitis esplenorrenal (37,5%) y engrosamiento de la pared vesicular (35,1%). La evidencia ecográfica de fuga plasmática se asoció con una semana o más de fiebre (OR= 3,3 IC95% 1,03-10,9), IgG positivo (4,9 IC95% 1,6-16,2), IgM positivo (3,4 IC95% 1,3-8,6) y recuento de plaquetas (0,19 IC95% 0,07-0,49). El grado de concordancia entre la médica general entrenada y médica experta para detección de fuga plasmática por ecografía fue de 0,28 (IC95% 0,17;0,38) considerado como aceptable. El manejo de los pacientes con fuga plasmática fue realizado en forma ambulatoria o en el primer nivel de atención, sin complicaciones.

Conclusiones:

La ecografía es útil para detectar fuga plasmática en pacientes con sospecha clínica de dengue. Se desconoce el valor pronóstico de estos hallazgos ecográficos tempranos. La disponibilidad de la ecografía en el primer nivel de atención realizada por médicos generales entrenados y supervisados podría ser considerada en futuros estudios dirigidos a mejorar la atención clínica del dengue en Colombia.

TABLA DE CONTENIDO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
2. ESTADO DEL ARTE	8
2.1. Generalidades del dengue.....	8
2.2. Diagnóstico clínico del dengue	9
2.3. Uso del ultrasonido en dengue	12
2.4.1 Engrosamiento de la pared de la vesícula biliar	13
2.4.2 Derrame pleural	13
2.4.3 Ascitis.....	14
2.4.4 Presencia de líquido en el espacio perirrenal	14
2.4.5 Aumento volumétrico de órganos (hepatomegalia y esplenomegalia)	14
3. MARCO TEÓRICO	16
3.1 Amplificación viral mediada por anticuerpos (antibody-amplification or antibody dependent enhancement - ADE).....	16
3.2 Tropismo por las células endoteliales.....	18
3.3 Activación del complemento.....	18
3.4 Trombocitopenia secundaria a infección por virus del dengue	19
4. OBJETIVOS.....	20
4.1. Objetivo general	20
4.2. Objetivos específicos.....	20
5. METODOLOGÍA	20
5.1. Tipo de estudio.....	20
5.2. Población y Muestra	21
5.3. Variables	27
5.4 Recolección de información.....	31
5.5 Análisis estadístico.....	32
6 CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
7 RESULTADOS.....	36
7.1 Descripción de la Población de estudio	36
7.2. Hallazgos ecográficos de fuga plasmática.....	39
7.3 Concordancia en los hallazgos ecográficos entre radióloga y médica general	43
7.4. Potencial valor pronóstico de los hallazgos ecográficos	44
8. DISCUSIÓN	45
8.1 Principales hallazgos.....	45
8.2 Otros hallazgos	48
8.3 Fortalezas y limitaciones	49

8.4. Implicaciones clínicas y de salud pública	51
8.5. Estudios futuros	51
9. CONCLUSIONES	53
10. RECOMENDACIONES	53
11. BIBLIOGRAFÍA	54
ANEXOS.....	62
ANEXO A. ACTA DE APROBACIÓN N° 022 - 018	62
ANEXO B. ACTA RENOVACION DE APROBACION	64
ANEXO C. APROBACION UNIVERSIDAD DE MINNESOTA	66
ANEXO D. APROBACION ESE NORTE	68
ANEXO E. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS EN REDCAP	69

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos, principalmente de la especie *Aedes aegypti*, endémica en países tropicales y subtropicales.(1) Se estima que la incidencia anual del dengue ronda los 390 millones de casos en todo el mundo.(2,3) Desde la aparición de los primeros casos de dengue, la tasa de incidencia para enfermedad por dengue ha venido en aumento pese a que presenta comportamientos fluctuantes año a año.(4) Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a través de su plataforma de información en salud (PLISA), en la semana epidemiológica 41 de 2020, Colombia reporta una tasa de incidencia de 144,16 casos de dengue por 100.000 habitantes siendo discriminado: 71.308 número total de casos por dengue, 17.401 casos confirmados por laboratorio, 782 casos por dengue grave y 43 muertes por dengue.(5)

Aproximadamente la mitad de las infecciones por el virus del dengue son asintomáticas. La infección sintomática puede incluir una diversidad de manifestaciones siendo algunas de ellas la presencia de fiebre alta, mialgias, artralgias, dolor abdominal, aparición de un tercer espacio, hemorragias y la muerte.(6–8) En el año 2009 se propuso la actual definición, la cual clasifica la infección por dengue como dengue con y sin signos de alarma y dengue grave.(9) Las infecciones repetidas en áreas hiperendémicas de dengue, con cocirculación de más de uno de los cuatro serotipos de virus del dengue tal y como sucede en Colombia, están asociadas a una progresión de la enfermedad hacia casos de dengue grave lo que conlleva un alto riesgo de mortalidad.(10) La clasificación precisa de la enfermedad del dengue facilita la estratificación del riesgo del paciente, ya que los pacientes con enfermedad no complicada a menudo pueden controlarse desde un manejo ambulatorio, mientras que los pacientes con dengue con signos de alarma y grave requieren manejo hospitalario obligatorio, incluso cuidados intensivos para los casos más graves.(9,11,12)

La fuga plasmática en dengue se manifiesta clínicamente por la presencia de ascitis en diferentes grados de intensidad, acumulación de líquido en el espacio pleural, el sangrado puede ser manifiesto y en las presentaciones más graves llevar a choque. Algunas evidencias subclínicas de fuga plasmática incluyen ascitis, derrame pleural, engrosamiento de la pared de la vesícula, líneas B pulmonares y una vena cava fácilmente colapsable, signos que pueden ser difíciles de detectar al examen físico y solamente pueden ser evaluados por un método diagnóstico como el ultrasonido.(13)

Estudios recientes han demostrado que la utilización del ultrasonido en la atención médica del paciente con sospecha clínica de dengue puede proporcionar una detección temprana y altamente sensible de la fuga de plasma manifiesta como trasudados, edema de tejidos y líquido libre en un

tercer espacio.(14–16) Sin embargo, pocos estudios de campo que usan ultrasonido se han realizado en la atención inicial de pacientes con dengue, y no identificamos ningún estudio en América Latina, donde el dengue es altamente prevalente. El ultrasonido es una prueba rápida, segura, de bajo costo y no invasiva que puede repetirse varias veces en el mismo paciente. Es por tal motivo que consideramos a esta técnica imagenológica como un posible complemento diagnóstico para clasificar y establecer pronóstico incluso antes de las manifestaciones clínicas de gravedad en la infección por dengue.(17) Así pues, la ecografía podría ayudar a mejorar la calidad de la atención de los pacientes con infección por dengue al proporcionar una detección temprana de hallazgos secundarios al fenómeno de la fuga plasmática, los cuales resultan clínicamente imperceptibles en fases iniciales de la enfermedad permitiendo una clasificación adecuada del caso y por lo tanto un manejo dirigido y anticipado sobre aquellos pacientes con evolución a formas más graves de la enfermedad.(18)

Actualmente, en nuestro país, solo los radiólogos, cirujanos, intensivistas o especialistas que dentro de su formación académica o por la realización de un curso acreditado por parte del Ministerio de Educación Nacional reciban formación en ultrasonido pueden usar esta herramienta diagnóstica, limitando su aplicación por parte de los médicos generales a cargo de los servicios de urgencias y atención prioritaria, que son la puerta de entrada para el abordaje de los pacientes con dengue, reduciendo la posibilidad de un diagnóstico oportuno de complicaciones.(19) Por tal motivo, resulta necesario estudiar si una prueba diagnóstica que por ahora se considera de uso exclusivo de ciertas especialidades se podría convertir en una herramienta de fácil y rápido acceso dispuesta para el médico de urgencias y de atención prioritaria como un estudio complementario para la enfermedad del dengue sin las limitaciones que implica el esperar una valoración por una especialidad médica para una toma de decisiones oportuna.(20)

Por lo anteriormente expuesto se propuso realizar un estudio con el propósito de responder la siguiente pregunta: ¿Cuál es la utilidad de la ecografía portátil en la clasificación del riesgo en pacientes con dengue atendidos en una institución de salud de la ciudad de Cali en los años 2019-2020?, con lo cual buscamos proporcionar evidencia que pueda contribuir a generar nuevos conocimientos sobre la potencial utilización del ultrasonido como una herramienta diagnóstica complementaria en la enfermedad del dengue en Colombia.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. Generalidades del dengue

El dengue es una enfermedad producida por el virus del dengue, un arbovirus de tipo RNA perteneciente al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae* conformado por un complejo de cuatro serotipos denominados DENV1 a DENV4. Los cuatro serotipos circulan periódicamente en áreas endémicas e hiperendémicas resultando ser al día de hoy, la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad e impacto económico.(21)

El virus del dengue es transmitido por mosquitos hembra del género *Aedes* siendo las especies *Ae. aegypti* y *albopictus* las más frecuentes en países tropicales y subtropicales.(22,23) La circulación del virus del dengue entre humanos y mosquitos se presenta cuando el mosquito se alimenta con la sangre de un individuo infectado, luego de ingerir su sangre, las células de su epitelio intestinal son infectadas y se liberan al hemocele y las glándulas salivares, así, cuando el mosquito pica nuevamente a un humano sano libera virus en su saliva y se empieza un nuevo ciclo de infección. Luego de cuatro a cinco días, el humano infectado inicia con fiebre y mialgias, siendo en este momento posible la detección de la viremia por estudios de laboratorio, para luego empezar a desaparecer la fiebre e iniciar la recuperación.(24,25) Aunque esto sucede en la mayoría de las infecciones sintomáticas, una minoría de pacientes desarrollan cuadros clínicos más graves, como hemorragias y choque hipovolémico, o menos frecuentemente compromiso de otros órganos, que pueden causar la muerte. Cada serotipo crea inmunidad específica de por vida contra el mismo serotipo, así como una inmunidad cruzada temporal de corto plazo contra los otros tres serotipos, la cual puede durar meses. Esto dependerá de la variación genética en cada uno de los cuatro serotipos y la respuesta inmune innata de cada paciente.

Estudios de modelación sobre la distribución mundial del riesgo de infección por el virus del dengue reportan una incidencia de 390 millones de casos/año, de los cuales 96 millones presentan manifestaciones clínicas independientemente de la gravedad de la enfermedad, y alrededor de 3900 millones de personas están en riesgo de adquirir infección por el virus del dengue.(2,3) El dengue es endémico en toda América Latina a excepción de Chile y Uruguay.(26) En los demás países de la región circulan los cuatro serotipos del dengue en condiciones favorables para la transmisión, a esto se le suma la presencia de determinantes sociales tales como las migraciones, la urbanización no planificada, la pobreza en las urbes, y la falta de servicios básicos como el agua potable y la correcta eliminación de desechos que junto con el crecimiento poblacional llevan a que se presenten las condiciones para la proliferación de la enfermedad, de hecho en la mitad de la última década se han registrado picos como el del año

2015, en donde se notificaron 2,35 millones de casos en la región de las Américas y de estos más de 10.200 casos fueron diagnosticados como dengue grave y provocaron 1181 defunciones, siendo este superado por el año 2019 el cual cerró con un total de 3,14 millones de casos de los cuales 28.176 correspondieron a Dengue grave y desencadenaron la muerte de 1535 personas.(2,5)

En Colombia, el dengue representa un problema de salud pública debido al aumento en la frecuencia de brotes, la coexistencia de los diferentes serotipos, la infestación de más del 90% del territorio colombiano por *Ae. aegypti*, la introducción de *Ae. albopictus* y el comportamiento de ciclos epidémicos cada dos o tres años entre los que se destacan las epidemias de 1977, 2002, 2007 y 2010. Siendo esta última considerada la de más impacto registrado hasta el momento con más de 150.000 casos confirmados, 217 muertes y circulación simultánea de los cuatro serotipos.(27,28) Para lo corrido del año 2020 semana epidemiológica 23, Colombia registró 56.923 casos de Dengue, de los cuales el 47,5% fueron casos sin signos de alarma, el 51,5 % casos de Dengue con signos de alarma y un 1% correspondieron a casos de dengue grave.(29) El 20,2% del total de los casos de dengue a nivel nacional se presentaron en el Valle del Cauca, convirtiéndolo en el departamento con mayor número de casos notificados en el país (12103 casos). La secretaria de salud distrital de la ciudad de Cali para la semana epidemiológica 26 del año 2020 notificó al SIVIGILA 10015 casos, es decir el 83% del total de casos del departamento y el 16% del total nacional siendo por mucho el municipio con mayor número de reporte de casos en el país; el 47% de los casos correspondieron a dengue sin signos de alarma, 51,2% a dengue con signos de alarma; y el 1,1% a dengue grave.(30) Lo anterior nos lleva a prestar una especial atención sobre el impacto que tiene La enfermedad por dengue en la economía de un país. El Instituto Nacional de Salud (INS) publicó los costos económicos del dengue en Colombia para el 2011 siendo el costo promedio por paciente con dengue alrededor de 599 dólares, cada caso atendido ambulatorio por dengue representaba en promedio 87,9 dólares; en pacientes hospitalizados este valor osciló entre 670,8 y 6531,5 dólares, y un costo de 2.361 dólares en aquellos pacientes con dengue grave.(31) Otros estudios del mismo año, estiman un costo total del dengue cerca del 0,02% del producto interno bruto del país.(32)

2.2. Diagnóstico clínico del dengue

La OMS ha dispuesto directrices para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control de la enfermedad por dengue. Hasta el año 1997 la OMS clasificó la enfermedad basándose en la severidad de esta, dando lugar a tres categorías: fiebre indiferenciada, fiebre por dengue y fiebre

hemorrágica por dengue. Además, esta última se subclasificó en cuatro grados, según su gravedad, en donde los grados III y IV corresponden al síndrome de choque por dengue. Esta clasificación, aunque estricta, tenía dificultades para su aplicabilidad, ya que no consideraba otras complicaciones no hemorrágicas del dengue, lo que motivó reconsiderar el uso de hallazgos clínicos y de laboratorio que de forma clara permitieran diferenciar entre el dengue grave y el no grave.(33–36) Ante este panorama, la OMS decidió realizar un estudio internacional, llamado DENCO (Dengue Control), el cual introdujo la actual clasificación que empezó a regir desde 2009. El objetivo principal de este estudio consistió en encontrar una mejor forma de clasificar la enfermedad e identificar los signos de alarma útiles para optimizar el manejo de casos de dengue. Se obtuvo información de aproximadamente 2.000 casos de dengue confirmado, procedentes de siete países en dos continentes. El estudio concluyó que del 18% al 40% de los casos no podían ser categorizados mediante la clasificación previa. adicionalmente más del 15% de los casos con choque no podían ser clasificados como casos graves porque no cumplían con alguno de los criterios de fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de choque por dengue. Como resultado final del estudio, se propuso una clasificación de dos variables para la enfermedad: dengue (con o sin signos de alarma) y dengue grave. A partir de este estudio, la OMS estipula los criterios para el diagnóstico presuntivo de dengue sin signos de alarma: presencia de fiebre y dos de las siguientes manifestaciones: náuseas, vómitos, erupción, cefalea, dolor retroocular, artralgias, mialgias, leucopenia (menos de 4000 leucocitos/mL) o prueba del torniquete positiva. Resulta importante destacar que para esta nueva clasificación se tuvo en cuenta para el diagnóstico de dengue probable, el hecho de vivir en áreas endémicas de dengue o viajar a ellas, junto con el criterio inicial de fiebre. El dengue con signos de alarma toma en cuenta los criterios anteriormente enunciados y suma uno de los siguientes: Dolor abdominal intenso espontáneo o a la palpación, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos, sangrado de mucosas, letargia, agitación, hepatomegalia >2 cm y/o aumento del hematocrito concurrente con rápida disminución del número de plaquetas.(37) Por último, tenemos los pacientes con dengue grave quienes presentan al menos uno de los siguientes: fuga plasmática de plasma que lleve a choque, dificultad respiratoria, sangrado grave o compromiso de órganos como: miocarditis, hepatitis o encefalitis.(38,39) Con los criterios de gravedad del estudio DENCO, estudios multicéntricos prospectivos han podido demostrar una sensibilidad del 95% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de dengue.(37) (Figura 1).

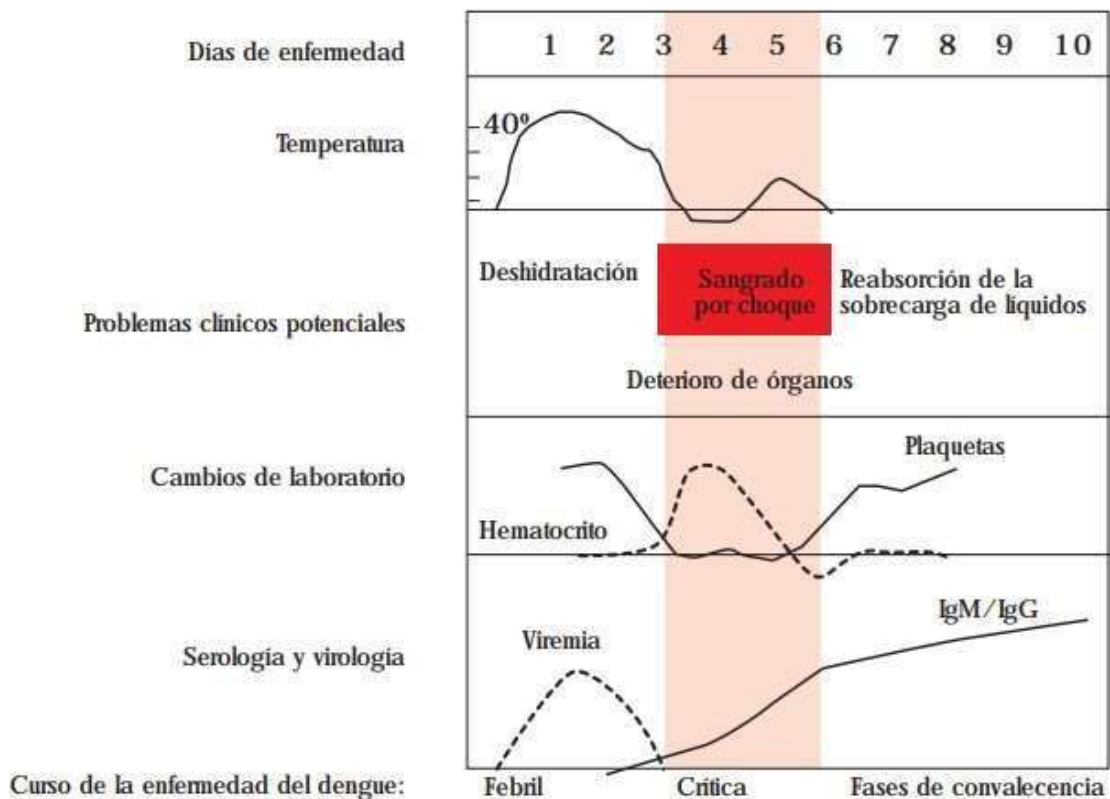
Figura 1. Diagrama de Clasificación del Dengue.



Fuente: Organización panamericana de la salud, Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. WHO. La Paz: World Health Organization; 2009. 1–152 p.(9)

Sin embargo, en los escenarios clínicos reales, al momento de poner en práctica esta clasificación podrían presentarse dificultades para la evaluación clínica de los signos de fuga plasmática debido a que el paciente puede consultar tempranamente con fuga plasmática aún subclínica. De acuerdo con la historia natural del dengue se considera que la fuga plasmática ocurre en la fase crítica o de defervescencia, pero la consulta ocurre desde la etapa febril, por lo cual sería necesario evaluar si es factible identificar signos tempranos de fuga plasmática para disminuir el riesgo de complicaciones. (Figura 2).

Figura 2. Curso de la enfermedad por dengue



Fuente: Organización panamericana de la salud, Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. WHO. La Paz: World Health Organization; 2009. 1–152 p.(9)

2.3. Uso del ultrasonido en dengue

En el diagnóstico del dengue, la ecografía de abdomen puede resultar ser una ayuda al examen clínico y de laboratorio para predecir la gravedad de la enfermedad (40) (44). Los hallazgos ecográficos encontrados en las formas tempranas de la enfermedad o bien en las presentaciones más leves incluyen: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, líquido pericolecístico y hepatoesplenomegalia. Las formas graves de la enfermedad se caracterizan por la colección de líquidos en espacios perirrenales y pararrenales, presencia de líquido subcapsular hepático, esplénico y de continuar la pérdida de líquido hacia un tercer espacio es posible presentar más comúnmente ascitis generalizada(41) (45). Así mismo la ecografía de tórax presenta utilidad al demostrar la presencia de derrame pleural en el contexto de un paciente con enfermedad por virus del Dengue.(42)

Dentro de los hallazgos descritos como signos ecográficos relacionados con dengue tenemos:

2.4.1 Engrosamiento de la pared de la vesícula biliar

El valor normal para el grosor de la pared de la vesícula biliar se encuentra bien establecido y ampliamente aceptado en la literatura, se considera normal un espesor de la pared de la vesícula biliar menor a 3,0 mm.(43) En pacientes con enfermedad por el virus del dengue, se observa que esta pared se encuentra engrosada, presentando como hallazgo característico en sus fases iniciales la presencia de un patrón estriado, ello se debe a la acumulación de fluido entre las capas de la pared de la vesícula biliar.(44) Se describe que existe una mayor probabilidad de detección de este patrón ecográfico durante el segundo o tercer día febril. En los casos de engrosamiento de la pared de la vesícula biliar por virus del dengue, estudios describen un diámetro de la pared vesicular entre 3,0 mm y 5,0 mm presentando una sensibilidad del 93,8%, siendo útil como un criterio para la hospitalización y el monitoreo de los pacientes.(45)

Otros estudios, han descrito como pacientes con trombocitopenia (considerada como menos de 100, 000 plaquetas/mm³) tuvieron una media de 6,12 mm en el grosor de la pared vesicular, en comparación con 3,04 mm en aquellos pacientes con valores normales de plaquetas, además de demostrar que el grosor de la pared de la vesícula biliar mayor a 5 mm, sumado a la ausencia de signo de Murphy en el contexto de un paciente con sospecha de dengue en una zona endémica, se constituía en un hallazgo relevante para la clasificación de la enfermedad.(46)

Una vez superado el tercer día, el patrón estriado se pierde y el edema de pared se hace significativo, manteniéndose así hasta el día quinto desde la aparición de la fiebre, lo que demuestra que estos hallazgos son evaluables a lo largo de la fase crítica de la enfermedad. Sin embargo, el edema de pared de la vesicular biliar se resuelve rápidamente, por lo tanto, la mayor probabilidad de detectar edema de la pared vesicular se da antes de 5 días desde la aparición de la fiebre. Quizás la principal limitación del hallazgo de edema de la pared vesicular, radica en su falta de especificidad, ya que se ve en otras afecciones, como en la enfermedad hepática descompensada, hipoalbuminemia, colecistitis aguda, hepatitis viral, entre otras.(47,48)

2.4.2 Derrame pleural

El inicio del derrame pleural ocurre inmediatamente después de la fase crítica de la enfermedad, es decir entre el tercer y séptimo día posterior a la aparición de la fiebre. En los niños, el inicio de presentaciones graves generalmente se observa alrededor del tercer día, pero no siempre asociado con la fase crítica de la enfermedad. Estudios describen como existe correlación entre

derrame pleural, ascitis, presencia de líquido en el espacio perirrenal, colección subcapsular hepática y derrame pericárdico con la severidad en casos de dengue en niños.(44) La detección clínica de derrames pleurales por virus del dengue tiene una sensibilidad y especificidad del 79% y del 91% respectivamente, siendo estos hallazgos importantes a la hora distinguir el dengue grave.(15)

2.4.3 Ascitis

Se detecta ascitis entre el 26% al 34% de los casos de dengue no grave y entre el 94% al 95% de los casos de dengue grave. El líquido subcapsular hepático es un signo de gravedad de la enfermedad; sin embargo, es un hallazgo transitorio (solo uno o dos días) que puede observarse alrededor del cuarto al quinto día después del inicio de la enfermedad. Algunos estudios describen la presencia de ascitis y/o derrame pleural en el 58,7% de los casos de dengue con signos de alarma.(13) Otros estudios documentan la presencia de ascitis en el 93% de los sujetos con dengue, describiendo un 16% de ascitis mínima, un 63% de ascitis leve y un 9,0% de ascitis franca. En este mismo estudio, se correlaciona la ascitis con el recuento plaquetario, observando en ascitis leve, un recuento plaquetario mayor a 40.000, en ascitis moderada entre 20.000-39.000 plaquetas y la ascitis franca se relaciona con recuentos de plaquetas entre 5.000-19.000. Adicionalmente, describen que los menores de 10 años presentan con mayor frecuencia ascitis moderada, los pacientes de 10 a 19 años ascitis franca y de los 20 a 59 años, la presentación más frecuente es ascitis leve.(49)

2.4.4 Presencia de líquido en el espacio perirrenal

Consiste en un paso previo a la ascitis basado en la misma fisiopatología de pérdida de líquido endovascular a un tercer espacio. Se ha de tener consideraciones especiales al momento de visualizar estos hallazgos, ya que podemos tener falsos positivos por patologías distintas a la enfermedad del dengue, tal como sucede con la insuficiencia cardíaca, la desnutrición y otras causas de trasudados e incluso de exudados. Sin embargo, durante el contexto de enfermedad por dengue y durante brote epidémico se puede observar hasta en un 77% de los pacientes graves, razón por la cual merece una consideración especial.(50)

2.4.5 Aumento volumétrico de órganos (hepatomegalia y esplenomegalia)

El aumento volumétrico de órganos es un hallazgo inespecífico. En varios estudios se han descrito hepatomegalia, esplenomegalia y con menor frecuencia aumento volumétrico del páncreas, estos hallazgos se observan con una frecuencia entre el 19 al 27% para hepatomegalia y entre el 10 al

24% para esplenomegalia, observando en las presentaciones graves la hepatomegalia como la organomegalia de mayor incidencia (.16) Sin embargo, hemos de recordar que estos signos ecográficos no se evalúan de forma individual, si no por el contrario, deben ser puestos a consideración en conjunto con otros hallazgos clínicos y paraclínicos dentro del abordaje de un paciente con enfermedad y/o sospecha por el virus del dengue.

Por lo anteriormente expuesto, tenemos que la ecografía tiene dos usos potenciales en el tratamiento del dengue. En primer lugar, se puede utilizar para conocer la presencia y el grado de pérdida de plasma en varios puntos corporales (ascitis, derrame pleural, edema perirrenal, engrosamiento de la pared vesicular y hepatoesplenomegalia). En segundo lugar, el ultrasonido podría usarse como un indicador pronóstico no invasivo, rápido y reproducible para establecer qué pacientes están en riesgo de entrar en la fase crítica, facilitando el manejo temprano, teniendo en cuenta su mayor probabilidad de desarrollar complicaciones graves, esto acompañado de un adecuado uso de los recursos hospitalarios de forma más oportuna sobre aquellos pacientes que realmente lo necesitan (Tabla 1).

Tabla 1. Variables ecográficas a medir en pacientes con dengue y su definición operacional

Variable	Definición	Descripción de hallazgos Positivos
Engrosamiento de la pared de vesícula	Edema de la pared de vesícula debida a una causa primaria o secundaria.	>3 mm de engrosamiento y aspecto en capas de cebolla. Por causas no primarias en paciente con sospecha de dengue.
Derrame pleural	Acumulación de fluido en la cavidad que rodea los pulmones.	Acumulación de señales anecóicas (indicador de líquido) entre el diafragma y los pulmones.
Ascitis	Acumulación anormal de líquido en el abdomen.	Señales anecóicas en las bolsas hepatorenal o esplenorenal.
Fluido pericolecístico	Colecciones de líquido alrededor de la vesícula.	Señales anecóicas circundantes a la vesícula.
Líneas B pulmonares	Hallazgo altamente sensible para edema pulmonar.	“Cola de Cometa”: artefactos de reverberación que se producen cuando la señal de ultrasonido se refleja de forma repetida entre interfases altamente reflectoras que están cerca del transductor produciendo líneas hiperecogénicas verticales que parten desde la pleura y alcanzan el final de la pantalla o hacia el transductor.
Colapsabilidad de vena cava inferior	Cambio del diámetro de la vena cava inferior (VCI) con el ciclo respiratorio, como determinado por el índice de colapsabilidad (IC) de VCI [*] ; un indicador de estado del volumen.	IC>75% = hipovolemia 40%≤ IC≤75% = euvolemia IC<40% = hipervolemia [†]

$\left(\frac{VCI_{\text{expiración}} - VCI_{\text{inspiración}}}{VCI_{\text{expiración}}} \right) \times 100\%$ [†]Matthew Brennan, J & Ronan, Adam & Goonewardena, Sascha & Blair, John & Hammes, Mary & Shah, Dipak & Vasaiwala, Samip & Kirkpatrick, James & T Spencer, Kirk. (2006). Handcarried Ultrasound Measurement of the Inferior Vena Cava for Assessment of Intravascular Volume Status in the Outpatient Hemodialysis Clinic. Clinical Journal of the American	
--	--

Aun cuando en diversos estudios se han descrito los hallazgos ecográficos anteriores, debemos tener en cuenta que la mayoría de estos, fueron realizados en la India, un lugar con un contexto social, geográfico y cultural distinto al nuestro, lo cual determina que dichos resultados al ser extrapolados a nuestra población puedan presentar discrepancias, las cuales hoy en día desconocemos.

3. MARCO TEÓRICO

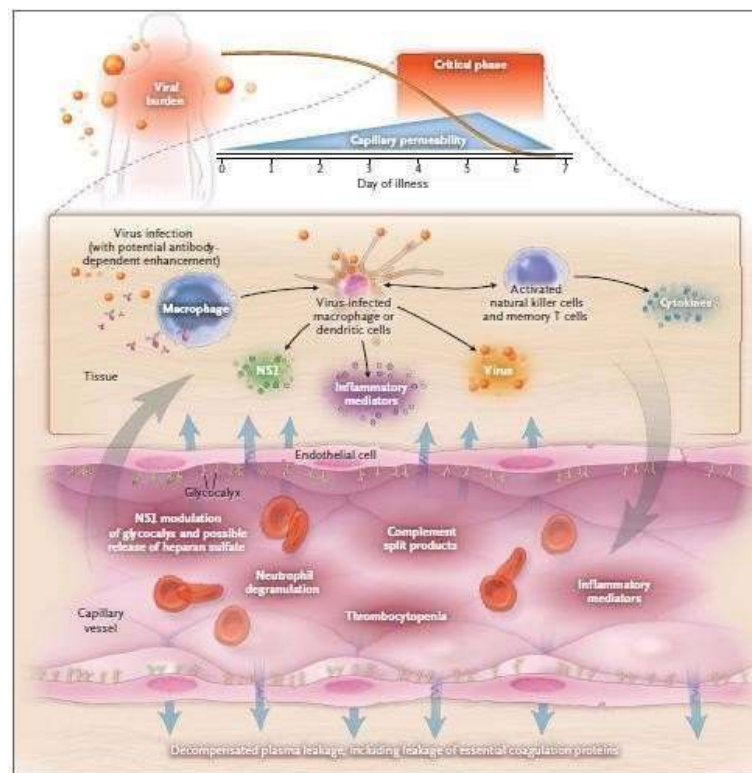
Para entender el porqué de los hallazgos ecográficos debemos detenernos en el fenómeno fisiopatológico que explica la aparición de estos. Los mecanismos por los cuales se presenta el fenómeno de fuga plasmática son explicados por diversos modelos no excluyentes entre sí. A continuación, dentro de las teorías fisiopatológicas más aceptadas tenemos:

3.1 Amplificación viral mediada por anticuerpos (antibody-amplification or antibody dependent enhancement - ADE)

El fenómeno de amplificación viral mediada por anticuerpos (antibody-amplification or antibody dependent enhancement –ADE por su nombre en inglés) se considera como consecuencia de una nueva infección (o infección secundaria) por un subtipo distinto de virus del Dengue de la infección previa (o infección primaria). Esta teoría se refiere a que una infección subsecuente en personas preinmunizadas con un serotipo heterólogo podría, por medio de los anticuerpos preexistentes, exacerbar, en lugar de mitigar la enfermedad.(51,52) Cuando una persona presenta la infección por primera vez, se producen anticuerpos neutralizantes contra esa infección, también se producen anticuerpos no neutralizantes que reaccionan contra serotipos heterólogos, y esto provoca que otra infección por un serotipo diferente aumente la entrada del virus mediante receptores Fc-γ en los monocitos y los macrófagos, por lo que se infectan una mayor cantidad de células y aumenta la replicación del virus en las células con liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular y la fuga plasmática.(52–54)

Otro mecanismo propuesto considera que la entrada del virus a la célula a infectar por medio de los receptores Fc- γ inhibe la respuesta inmune por medio de producción de IL-6 e IL-10 y disminución de IL-12, TNF- α e IFN- γ ; creando un ambiente propicio para la replicación viral.(52) Estos hallazgos fueron la base para la hipótesis de que el dengue complicado es más frecuente en una infección secundaria que en una primoinfección. En la infección activa se produce una respuesta aberrante de linfocitos T, lo que explica la lisis celular e inflamación secundaria de los tejidos debido a un nivel elevado de células T. Si se presenta una segunda infección por un serotipo heterólogo durante la fase aguda, se activan clones CD8+ que producen citoquinas pro y antiinflamatorias en niveles elevados tales como IFN- γ , TNF- α e IL-13 disminuyendo los niveles de IL-10 con activación prolongada de linfocitos T CD8+ además del aumento de TNF- α , IL-6 los cuales van a modificar la permeabilidad vascular. los linfocitos T pierden su capacidad citotóxica, lo que demora la eliminación del virus, también en una infección heteróloga es posible que solo se active una pequeña población de células T, lo que explicaría la heterogeneidad en la presentación de la enfermedad ante una segunda infección. (Figura 3).(18,19,52,54,55)

Figura 3. Fisiopatología de la fuga plasmática en dengue



Fuente: Simmons CP, Farrar JJ, Van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012;366(15):1423–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22494122/>.(56)

3.2 Tropismo por las células endoteliales

El tropismo del dengue por las células endoteliales es controversial, las células endoteliales no tienen receptores Fc- γ , por lo que no hay complejos inmunes y la presencia del virus en estas células solo se podría explicar por pinocitosis.(18,52) In vitro se ha demostrado la replicación de los cuatro serotipos del virus del dengue en estas células, la consecuencia de esta infección es un daño funcional más que morfológico. En la infección por el virus dengue se observó una pérdida de continuidad en la localización de la proteína de uniones estrechas llamada ocludina, lo que coincide con el aumento de la permeabilidad de diversas moléculas de tamaños variables. Asimismo, un modulador significativo de la permeabilidad endotelial es la interacción del citoesqueleto de actina y los componentes de las uniones estrechas. En la infección por dengue se observa una desorganización y una fragmentación de las fibras de actina, con aumento de la permeabilidad vascular, asociado a ello, está la presencia de apoptosis selectiva de las células endoteliales de la microvasculatura en tejidos pulmonares y abdominales, lo cual se observa especialmente en casos fatales lo que explicaría el derrame vascular observado en la pleura y en las cavidades peritoneales.(56,57) También es interesante destacar que la proteína no estructural 1 (NS1) del virus del dengue se une de manera preferencial a células endoteliales de pulmón e hígado.(52,57) La unión del NS1 con su anticuerpo específico podría contribuir al derrame selectivo en el pulmón; sin embargo la disparidad entre anticuerpos de vida media (varias semanas) y el período de la enfermedad (varios días) indica que es poco probable que los anticuerpos NS1 específicos estén directamente involucrados en un aumento de la permeabilidad capilar.(56,58,59) Se considera por tanto que la formación de complejos inmunes con partículas NS1 tienen un papel en la activación del complemento en la infección por el virus del dengue. Actualmente, se considera que estos mecanismos llevan a que el virus genere diversos tipos de daño, según la intensidad de la respuesta pasando desde los más graves con apoptosis de las células endoteliales hasta daños a nivel del glucocalix de la barrera endotelial descrito recientemente como mecanismo asociado a la fuga plasmática.(56)

3.3 Activación del complemento

En la infección por dengue se presenta una activación del sistema complemento, lo primero que ocurre en el momento de la caída de la fiebre es un aumento de C3a y C5a y en consecuencia la producción del complejo C5b-C9, lo que estimula la producción de citoquinas proinflamatorias que se relacionan con las formas graves del dengue.(18) Es probable que las respuestas de anticuerpos contra el virus del dengue sean producto en gran parte de la activación del complemento a través de formación de complejos inmunes que desencadenan la activación de la

vía clásica. Se han observado en el dengue grave aumento de los niveles de virus y proteína NS1 soluble (68) y complejos inmunes con virus o NS1 son vistos en infecciones secundarias y han sido asociados con presentaciones graves de la enfermedad.(60–63) El resultado de estos fenómenos inmunológicos conlleva a un aumento en la permeabilidad vascular con su consiguiente fuga plasmática.(18) El aumento de inmunocomplejos en el dengue grave puede ser el resultado del agotamiento de la capacidad de eliminación viral por la vía celular.

3.4 Trombocitopenia secundaria a infección por virus del dengue

La disminución del conteo de plaquetas es transitoria y coincidente con la fase crítica de la enfermedad, el inicio de la vasculopatía y la pérdida de plasma.(9) Existe evidencia que muestra como los megacariocitos en la médula ósea resultan ser uno de los blancos principales del virus del dengue, junto con la infección propiamente de las plaquetas.(64–67) Se propone que la trombocitopenia se llevaría a cabo por distintos mecanismos siendo tres los principales: 1) falla en la trombopoyesis a través de la inhibición de la proliferación y diferenciación de los progenitores hematopoyéticos,(68,69) 2) destrucción de las plaquetas a nivel periférico siendo la activación del complemento y los elevados niveles de C3a y C5a, los mediadores de lisis plaquetaria mediado por anticuerpos,(70–73) y 3) aumento del consumo plaquetario por activación plaquetaria directa como la trombina y el factor activador de plaquetas (PAF) que aumentan su expresión durante la infección por el virus del dengue.(74,75) Como se mencionó antes, otro factor de activación importante relacionado resulta ser la presencia de complejos inmunes, que estimulan la activación plaquetaria a través de FcγRIIa y sensibilizan las plaquetas para una mayor activación por la trombina.(66,76–80) Existen estudios con modelos in vitro que indican como el virus del dengue puede inducir en las plaquetas la síntesis y liberación de IL-1β lo cual lleva a un aumento de la permeabilidad vascular que junto con la liberación de factor tisular conduce a la vasculopatía que enmarca los casos de dengue grave .(80) De continuar esta hiperrespuesta inmunológica se produce una apoptosis celular de tal intensidad que conlleva a lisis celular de múltiples tejidos y disfunción orgánica manifiesta principalmente por daño hepático, alteraciones en el sistema nervioso central, a nivel cardíaco y con menos frecuencia compromiso de otros órganos.(2,3)

Los mecanismos fisiopatológicos anteriormente expuestos tratan de explicar la enfermedad del dengue como una sola enfermedad con presentaciones clínicas diversas en donde a menudo su evolución clínica es incierta y los desenlaces de la enfermedad desde su aparición pueden resultar impredecibles. Sin embargo, es la aparición temprana de ciertos signos como la salida de líquido plasmático a un tercer espacio los que representan una posibilidad de anticiparnos a un desenlace al permitir seguir de cerca la historia natural de la enfermedad antes de que esta se haga manifiesta

clínicamente en sus formas graves. Aquí es donde la ecografía como método no invasivo, rápido, reproducible y no deletéreo sobre el paciente puede resultar útil como determinante en la clasificación y manejo oportuno de los pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Evaluar la utilidad de la ecografía portátil en la clasificación del riesgo de complicaciones en pacientes con diagnóstico de dengue atendidos en una institución de salud de primer nivel de atención de la ciudad de Cali entre los años 2019 y 2020.

4.2. Objetivos específicos

1. Describir los hallazgos ecográficos en sujetos con sospecha de dengue que consultan durante la fase febril y crítica de la enfermedad en la institución de salud en estudio.
2. Establecer la prevalencia de fuga plasmática en sujetos con sospecha de dengue que consultan durante la fase febril y crítica de la enfermedad en la institución de salud en estudio.
3. Determinar el grado de concordancia entre el médico no radiólogo con entrenamiento previo y médico radiólogo experto sobre el diagnóstico ecográfico relacionado con pérdidas plasmáticas en sujetos con sospecha de dengue que consultan durante la fase febril y crítica de la enfermedad en la institución de salud en estudio.
4. Explorar el valor pronóstico de hallazgos ecográficos relacionados con pérdidas plasmáticas en sujetos con sospecha de dengue que consultan durante la fase febril y crítica de la enfermedad en la institución de salud en estudio.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

El diseño corresponde a un estudio de cohortes prospectivo realizado en una IPS de primer nivel adscrita a la Red Norte de la ciudad de Cali, el cual permite correlacionar los hallazgos ecográficos

durante la fase febril y crítica de aquellos pacientes con sospecha clínica de dengue y la aparición de la enfermedad según su gravedad clínica 14 días posteriores a su primera atención médica. Se realizó incluyendo prospectivamente sujetos febriles con sospecha de dengue que asistieron al sitio de estudio, es decir, pacientes quienes al ser evaluados presentaron síndrome febril y que el médico tratante puso a consideración el diagnóstico de enfermedad por virus del dengue. Al momento de la consulta, se realizó una ecografía portátil en busca de hallazgos ecográficos incipientes de fuga plasmática que pudiesen estar relacionados con el curso natural de la enfermedad.

La realización de dicha ecografía estuvo a cargo de un médico general, quien previo a su participación en campo, recibió un entrenamiento en ecografía portátil por parte de un experto, dirigido a la evaluación de hallazgos sugestivos de fuga plasmática secundarios a la enfermedad por virus del dengue. Su objetivo consistió en realizar un abordaje ultrasonográfico de los posibles hallazgos actualmente reconocidos como relacionados con la enfermedad del dengue y que resultan imperceptibles clínicamente durante las fases iniciales de la enfermedad. Dicha evaluación ecográfica se ciñó a un protocolo estandarizado, diseñado para buscar hallazgos específicos descritos previamente en la literatura tales como: derrame pleural, ascitis, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, líquido pericolecístico y otros hallazgos adicionales que resultan novedosos para este abordaje diagnóstico como lo son: las líneas B pulmonares y la colapsabilidad de la vena cava inferior, las cuales se postulan como posibles indicadores de edema pulmonar y volumen intravascular disminuido, respectivamente.(14) La calidad técnica de los ultrasonidos fue auditada remotamente por un experto. Se realizó un seguimiento de 14 días a los participantes del estudio después de su inscripción, para evaluar su curso clínico y necesidad de hospitalización. Consideramos que el diseño de cohortes se encuentra indicado para el presente estudio debido a que nos permite de manera exploratoria evaluar con qué frecuencia, hallazgos ultrasonográficos positivos para pérdidas plasmáticas se correlacionan con evolución a formas más graves de la enfermedad.

5.2. Población y Muestra

La población de estudio estuvo constituida por hombres y mujeres con síndrome febril que buscaron atención médica en instituciones de salud de bajo nivel de complejidad y a quienes, al ser evaluados, el médico diagnosticó con sospecha o confirmación de dengue.

Se definieron como criterios de inclusión los siguientes:

- Ser mayor de 2 años de edad.

- Fiebre o antecedentes de fiebre de menos de 15 días.
- Haber autorizado su participación en el estudio por vía de consentimiento y asentimiento informados para el caso de los menores de edad.

Los criterios de inclusión se verificaron por medio del documento de identificación y anamnesis.

Se definieron como criterios de exclusión los siguientes:

- Mujeres gestantes.
- Contraindicación para realizar estudio de ultrasonido como: herida superficial de la piel en zonas de estudio.
- Fiebre explicada por una causa diferente a dengue (bien sea sospechada por clínica o confirmada por laboratorio).
- Patologías que expliquen la aparición de exudados plasmáticos por mecanismos fisiopatológicos ya conocidos, bien sea por disminución de la presión oncótica endovascular como sucede con la Insuficiencia hepática o aumento en las presiones hidrostáticas endovasculares como sucede en la falla cardíaca.
- Cáncer (Dado a la posibilidad de presentar alteraciones en la arquitectura y tamaños normales de los órganos, así como la presencia de líquido libre en tercer espacio de origen trasudado).
- Cualquier enfermedad que necesite atención inmediata en que la realización del examen pueda representar un retraso en la atención.

Los criterios de exclusión se verificaron por medio del interrogatorio en el consentimiento informado en donde el sujeto certificó que dicha información era fidedigna. En el caso de mujer gestante se certificó su estado por medio del interrogatorio y examen físico, adicionalmente se aclara que solo cuando la gestación es avanzada (segundo trimestre) los cambios fisiológicos se hacen significativos para considerarse un posible factor de confusión y por tal motivo un criterio de exclusión, caso en el cual la gestación se hace evidente. Para los casos de cáncer se contempló que el sujeto certificaría durante el interrogatorio la presencia o ausencia de este antecedente, nuevamente se aclara que son los estados avanzados de la enfermedad en los que la fisiopatología podría originar un posible factor de confusión, así como criterio de exclusión.

Tamaño de muestra prevalencia de fuga plasmática

Con el fin de estimar la prevalencia de fuga plasmática en la población de estudio, se determinó el tamaño de muestra requerido mediante la fórmula de cálculo para estimar una proporción

(ecuación 1), donde p corresponde a la prevalencia esperada, $Z_{\frac{\alpha}{2}}$ al coeficiente de confiabilidad para una probabilidad de $\frac{\alpha}{2}$, y d a la precisión o error deseado.

$$n = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 p (1 - p)}{d^2}$$

(Ecuación 1)

Para el cálculo de la muestra se consideró una prevalencia de fuga plásmatica de 15%, obtenida a partir de una prueba piloto, un nivel de significancia del 5% y un error del 6%, obteniendo un tamaño de muestra de 137 personas.

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.15) (1 - 0.15)}{(0.06)^2} = 136.06 \approx 137$$

Tamaño de muestra para estimar concordancia entre dos observadores

Con el fin de evaluar la variabilidad interobservador con base en el índice Kappa, se determinó el tamaño de muestra requerido mediante la fórmula de cálculo para estimar la concordancia entre dos observadores (ecuación 2), donde k_0 corresponde al índice Kappa esperado, k_1 al índice Kappa observado, Z_{α} al coeficiente de confiabilidad para una probabilidad de α , $Z_{1-\beta}$ al coeficiente asociada a la potencia $1 - \beta$, Q_0 y Q_1 a los coeficientes asociados al índice kappa esperado y observado, respectivamente, y a la prevalencia de fuga plasmática.(81)

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{Q_0} + Z_{1-\beta} \sqrt{Q_1}}{k_1 - k_0} \right]^2$$

(Ecuación 2)

Para el cálculo de la muestra se consideró un índice Kappa esperado de 0,6 y observado de 0,9, un nivel de significancia del 5%, una potencia del 80%, y para definir los valores de los coeficientes Q_0 y Q_1 se consideró una prevalencia de fuga plasmática de 20%, obteniendo un tamaño de muestra de 51 personas.(82,83)

$$n = \left[\frac{1.65 \sqrt{1.018} + 0.842 \sqrt{0.301}}{0.9 - 0.6} \right]^2 = 50.25 \approx 51$$

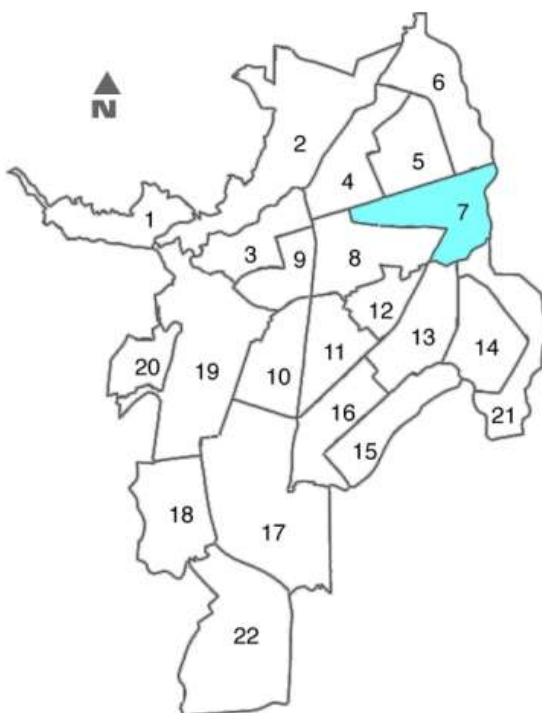
Origen, reclutamiento de la muestra y flujo de los participantes

A continuación, se describe las características sociodemográficas que enmarcan el origen de la población a estudio, el proceso de reclutamiento y el flujo de los participantes en el presente estudio según lo dictan las guías de comunicación “Estándares para el informe de estudios de precisión diagnóstica” (declaración STARD).(84)

Población Origen de la Muestra

El presente estudio centró su reclutamiento en un hospital del primer nivel de atención (Hospital Joaquín Paz Borrero) adscrito a la red de hospitales de la E.S.E Norte, cuya área de influencia está circunscrita a su ubicación en la comuna 7 de la ciudad de Santiago de Cali. La Comuna 7 está ubicada en la parte nororiental de la ciudad, limita al norte con las comunas 5 y 6, al oriente con los municipios de Palmira y Candelaria, al sur con las comunas 21 y 13, y al occidente con las comunas 8 y 4. (Mapa 1 Ubicación Comuna 7).

Mapa 1 Comuna 7 Santiago de Cali



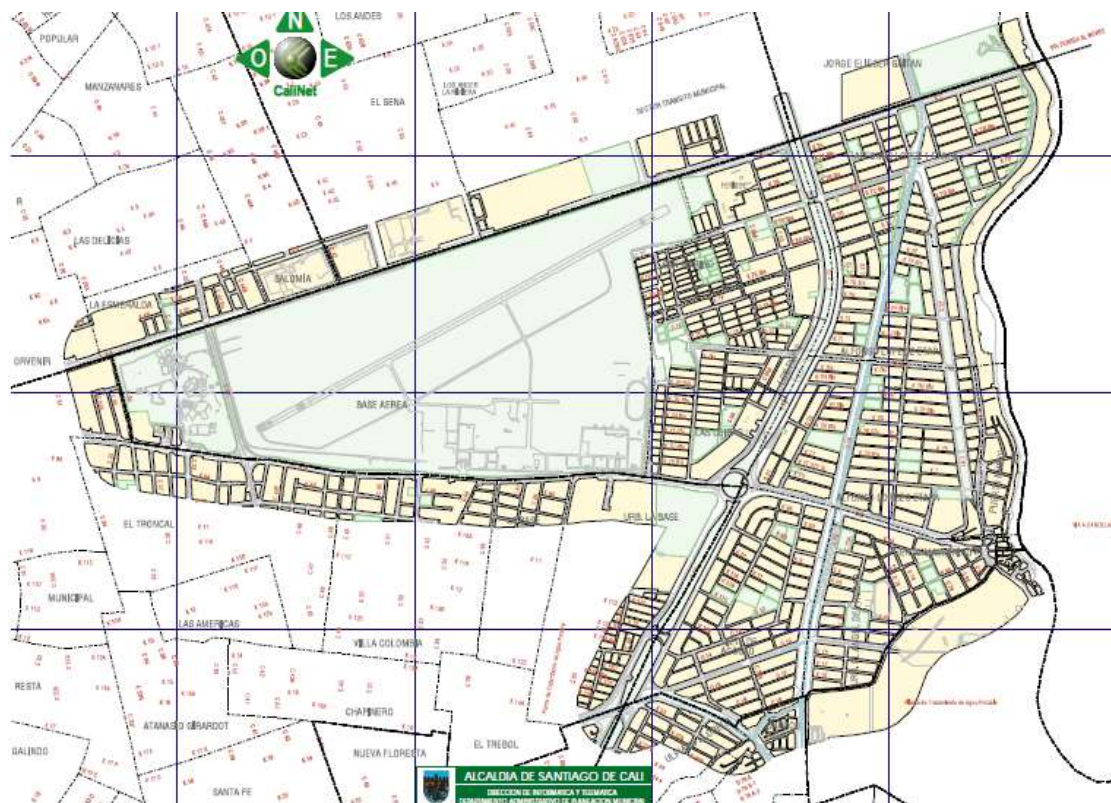
Fuente: Departamento Administrativo de Planeación Municipal

Fuente: Alcaldía de Santiago de Cali. Mapas de Divisiones Administrativas. 2019. Disponible en: https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/115923/mapas_div_administrativas_idesc/.(85)

La comuna 7 se encuentra compuesta por un total de 10 barrios y cuatro Urbanizaciones o sectores (Ver tabla 2 y Ver Mapa 2). Comparativamente esta comuna concentra el 4% de todos los barrios de la ciudad, el 2,7% del total de predios construidos en la ciudad (12.921 predios) y en cuanto a

la población, representa el 3.8% de la población total de Cali, con 78.097 habitantes de los cuales el 47,9% corresponden a hombres (37.421) y el 52,1% restante a Mujeres (40.676), comportamiento similar al resto de la ciudad.(86)

Mapa 2 Comuna 7 Santiago de Cali por manzanas



Fuente: Alcaldía Santiago de Cali. Comuna 7 [Internet]. [cited 2020 Aug 30]. Disponible en: <https://www.cali.gov.co/publico2/comunas/7.htm>.

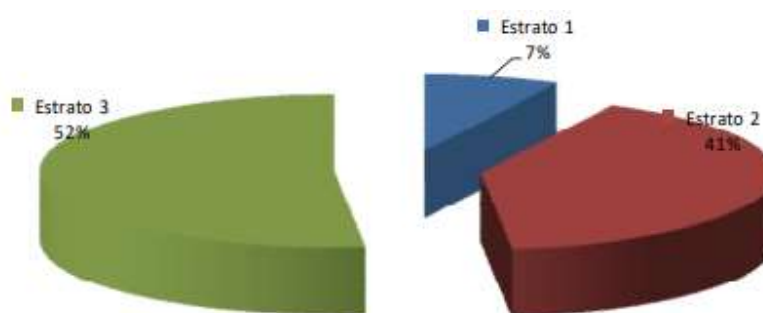
Tabla 2. Comuna 7 de Santiago de Cali

Código	Barrio, Urbanización o sector
0701	Alfonso López 1a Etapa
0702	Alfonso López 2a Etapa
0703	Alfonso López 3a Etapa
0704	Puerto nuevo
0705	Puerto Mallarino
0706	Urbanización El Angel del Hogar
0707	Siete de Agosto
0708	Los Pinos
0709	San Marino
0710	Las Ceibas
0711	Base Aérea
0797	Parque de La Caña
0798	Fepicol

Fuente: Alcaldía de Santiago de Cali. Planes de desarrollo para comunas 2008 - 2011. Comuna 7 [Internet]. Disponible en: <https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/144595/planes-desarrollo-comunas-2008-2011/genPagdoc2238=2>.(87)

La población de esta zona presenta un grado de homogeneidad de sus condiciones socioeconómicas centrándose en los primeros 3 estratos socioeconómicos y en donde hay ausencia de barrios estrato 5 y 6 dentro sus límites. (Gráfico 1)

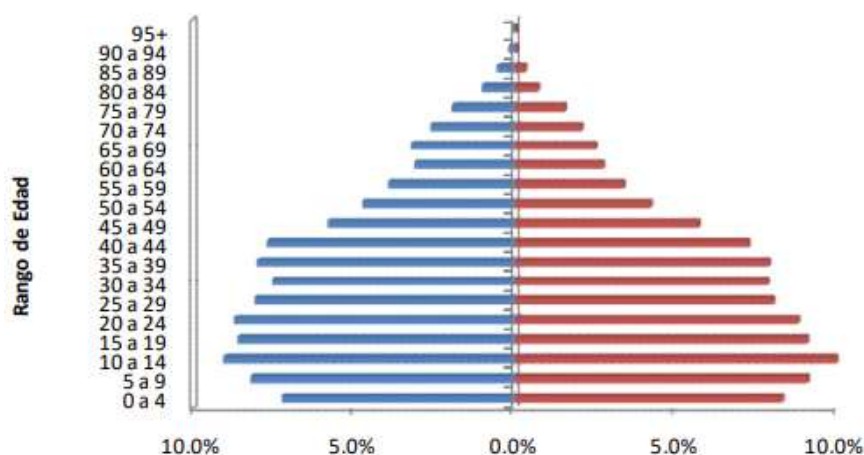
Gráfico 1 Distribución comuna 7 por estratos socioeconómicos



Fuente: Alcaldía de Santiago de Cali. Planes de desarrollo para comunas 2008 - 2011. Comuna 7 [Internet]. Disponible en: [https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/144595/planes-desarrollo-comunas-2008-2011/genPagdoc2238=2.\(87\)](https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/144595/planes-desarrollo-comunas-2008-2011/genPagdoc2238=2.(87))

En cuanto a la distribución etaria de la población correspondiente a la Comuna 7, tenemos una distribución de tipo piramidal no invertida de base ancha, concentrando la mayor proporción de personas en los rangos de edad entre los 5 a los 30 años de edad.(87) (Gráfico 2).

Gráfico 2 Pirámide Poblacional Comuna 7 Santiago de Cali.



Fuente: Alcaldía de Santiago de Cali. Planes de desarrollo para comunas 2008 - 2011. Comuna 7 [Internet]. Disponible en: [https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/144595/planes-desarrollo-comunas-2008-2011/genPagdoc2238=2.\(87\)](https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/144595/planes-desarrollo-comunas-2008-2011/genPagdoc2238=2.(87))

Reclutamiento de la muestra

El reclutamiento de la muestra al estudio se dio por medio de la inclusión prospectiva de sujetos con sospecha de dengue que consultaron a un hospital de primer nivel (Hospital Joaquín Paz Borrero). Al ser evaluados por el médico tratante, aquellos sujetos que por presentar síndrome febril compatible con sospecha clínica de dengue según los criterios de la (OMS-2009) eran notificados al médico del estudio en campo quien explicaba el protocolo de estudio, aclaraba las dudas e invitaba a participar en el presente proyecto a cada sujeto con el fin de realizar así la ecografía portátil en busca de hallazgos ecográficos incipientes que mostrasen signos de fuga plasmática que pudieran estar relacionados con el curso natural de la enfermedad. Los sujetos incluidos en el estudio eran solo aquellos que expresaban su interés de participar de forma voluntaria y cumplían con los criterios de inclusión y no así con los criterios de exclusión constituyendo así una serie consecutiva.

Adicionalmente el médico subinvestigador en campo era el encargado de realizar un seguimiento de cada sujeto basado en la revisión de la historia clínica, una vez la atención médica actual se cerraba, en busca de variables cuantitativas y cualitativas de laboratorio, además de realizar un contacto telefónico efectivo con cada sujeto al día 14 posterior a su inscripción en el estudio con el fin de evaluar necesidad de hospitalización y curso clínico de la enfermedad.

Toda la información recogida por el médico subinvestigador en campo era almacenada en una plataforma virtual en tiempo real por medio de un dispositivo electrónico (Tablet) con acceso a internet remoto y al cual el investigador principal tenía acceso directo a través de una nube de información. El estudio en campo se llevó a cabo entre el 12 de abril de 2019 hasta el 20 de marzo de 2020.

5.3. Variables

Las variables que se consideraron para el presente estudio son sociodemográficas, clínicas y las correspondientes a los hallazgos ecográficos. (Tabla 3)

Tabla 3 Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores Posibles	Método de recolección
Fecha de ecografía	Día , mes y año en que se realiza la ecografía.	Cuantitativa continua.	Día/mes/2019 a día/mes/2020	Encuesta
Edad	Edad del paciente en años cumplidos.	Cuantitativa Continua.	2 a n	Encuesta
Sexo	Sexo del Paciente.	Categórica Nominal.	Masculino Femenino	Encuesta
Tiempo de inicio de la enfermedad	Número de días desde la aparición de la fiebre	Cuantitativa Continua	1 a 15	Encuesta
Diámetro de la pared de la vesícula biliar	Medida en milímetros	Cuantitativa Continua	1 a 10	Medición ecográfica
Derrame pleural	Definido como presencia o ausencia de líquido libre en el espacio pleural	Categórica Nominal	Presente Ausente	Medición ecográfica
Presencia de líneas B pulmonares	Definido como presencia o ausencia del signo de "líneas B" pulmonares.	Categórica Nominal	Presente Ausente	Medición ecográfica
Ascitis Esplenorrenal	Definido como Presencia o ausencia de líquido libre en los espacios a mención	Categórica Nominal	Presente Ausente	Medición ecográfica
Ascitis Hepatorrenal				
Hepatorrenal				
Ascitis Pélvica				
Derrame Pericárdico				
Colapsabilidad de la Vena Cava Inferior (VCI)	Definido como presencia o ausencia de colapso de la (VCI) a la presión con el transductor	Categórica Ordinal	Hipervolemia Euvolemia Hipovolemia	Medición ecográfica

Clasificación Clínica del dengue	Definido como el diagnóstico o sospecha diagnóstica que le da el médico tratante al paciente participante según la definición de caso de la OMS de 2009.	Categórica Nominal	0- Dengue sin signos de alarma 1- Dengue con signos de alarma 2- Dengue grave	Historia Clínica
Clasificación Clínica del dengue por investigador	Definido como el diagnóstico o sospecha diagnóstica que le da el médico o estudiante de medicina investigador al paciente participante. Según la definición de caso de la OMS de 2009.	Categórica Nominal	0- Dengue sin signos de alarma 1- Dengue con signos de alarma 2- Dengue grave	Historia Clínica
Fuga plasmática observada por el experto	Se define como la presencia de una o más Variables relacionadas con el fenómeno de fuga plasmática observada por el médico radiólogo	Categórica dicotómica	1- Presente 0- Ausente	Medición Ecográfica
Fuga plasmática observada por el médico general.	Se define como la presencia de una o más Variables relacionadas con el fenómeno de fuga plasmática observada por el médico general.	Categórica dicotómica	1- Presente 0- Ausente	Medición Ecográfica
Fuga plasmática observada por el estudiante de medicina.	Se define como la presencia de una o más Variables relacionadas con el fenómeno de fuga plasmática observada por el estudiante de medicina.	Categórica dicotómica	1- Presente 0- Ausente	Medición Ecográfica

Pronóstico a los 14 días de evaluación	Se define como la presencia o ausencia de hospitalización 14 días posterior a la realización de la ecografía Portátil	Categórica dicotómica	1-Presente 0-Ausente	Llamada telefónica.
Plaquetas	Reporte de laboratorio de total de plaquetas más cercano a la Ecografía	Cuantitativa Discreta	1000 a 800000	Historia Clínica
Hematocrito	Reporte de Laboratorio hematocrito más cercano a la Ecografía	Cuantitativa continua	20 a 60%	Historia Clínica
Tensión arterial sistólica	Tensión arterial sistólica en mmHg tomada en la consulta donde se realiza la ecografía	Cuantitativa continua	30 a 300	Examen Físico
Tensión arterial diastólica	Tensión arterial sistólica en mmHg tomada en la consulta donde se realiza la ecografía	Cuantitativa continua	20 a 180	Examen Físico
Pruebas Serológicas o de anticuerpos	Reporte de laboratorio anticuerpos específicos contra dengue IgM enfermedad aguda. IgG Anticuerpos de memoria Tomados en la consulta donde se realiza la ecografía	Categórica dicotómica	1-Presente 0-Ausente	Historia Clínica

La literatura plantea como uno de los hallazgos ecográficos relacionado con la infección por virus del dengue la presencia de hepatomegalia, esto secundario al comportamiento hepatotrope del virus.(88) Consideramos para el presente estudio excluir esta variable, dado que la hepatomegalia puede llevar a una clasificación equivocada como dengue grave al ser una forma indirecta de fuga plasmática inespecífica. Adicionalmente, esta variable confiere un mayor tiempo en la realización del examen ecográfico y puede ser sujeto a errores de medición con mayor facilidad. Con el fin de

explorar cambios en los hallazgos ecográficos durante el curso de la enfermedad se indicó a los participantes consultar nuevamente en caso de que así lo desearan. Lo anterior con el fin de anotar los hallazgos ecográficos en la nueva fecha de consulta.

5.4 Recolección de información

Previo a la recolección de la información se llevó a cabo el entrenamiento en la realización de ecografía portátil para dengue del médico no experto, para lo cual nos basamos en el consenso SPOCUS “the Society of Point of Care Ultrasound”, En sus guías de práctica clínica para la realización de ecografía, en el marco de las políticas establecidas por la AMA (American Medical Association) se contempla que médicos no radiólogos pueden ser certificados cumpliendo un entrenamiento que puede ser supervisado de forma remota por un médico especialista en imágenes diagnósticas y quien realiza seguimiento durante su preparación.(89,90) Para ello un médico experto con entrenamiento en imágenes diagnósticas del departamento de urgenciología de la Universidad de Minnesota y una (médica radióloga) de la Universidad del Valle y quien para nuestro estudio esta última fue la encargada de realizar la lectura de las imágenes ecográficas de los pacientes, llevaron a cabo el entrenamiento en ecografía portátil, con énfasis en la búsqueda de hallazgos de fuga plasmática relacionada con la enfermedad del dengue. En primer lugar, y como parte del entrenamiento del médico no experto, se brindó una explicación sobre los principios ecográficos generales que permitieran una correcta interpretación de las imágenes, posterior a ello el reconocimiento en el manejo del equipo, un ecógrafo portátil Philips Lumify con transductores series (L12-4, C5-2 y S4-1) con el fin de familiarizarse con los ajustes técnicos según el área a explorar. Adicionalmente el médico general recibió entrenamiento en la toma de imágenes ecográficas con énfasis en la búsqueda de hallazgos relacionados con fuga plasmática: (diámetro de la pared de la vesícula biliar, derrame pleural, presencia de líneas B pulmonares, ascitis esplenorrenal, ascitis hepatorrenal, ascitis pélvica y colapsabilidad de la vena cava inferior) los cuales resultan ser las variables de interés para el presente estudio. Por último, se entrenó en la correcta sincronización y envío de imágenes para su posterior lectura por parte de la experta.

El examen ecográfico en cada paciente se realizó siguiendo un protocolo estandarizado. Las imágenes fueron capturadas por un ecógrafo portátil (el mismo equipo utilizado para el entrenamiento) y almacenadas en una tableta, la cual permitió el envío de los estudios respetando el ciego por parte del experto quien conceptuaba sobre las imágenes, permitiendo así evaluar grado de concordancia interobservador sin la presencia de sesgos. Los datos fueron ingresados en formularios de registro de casos (Case Record Form – CRF por su nombre en inglés)

prediseñados y encriptados, usando REDCap y siendo almacenados en una nube. El diagnóstico del paciente y la evaluación clínica fueron cegados para todos los médicos investigadores distintos al médico tratante.

La anterior estandarización permitió garantizar tener el mejor control de calidad posible aplicado tanto para el manejo de los datos, como para la forma en que se realizaron las ecografías en campo. El radiólogo experto retroalimentó de forma constante al investigador principal sobre la calidad de las imágenes captadas por el médico general, informando sobre la viabilidad de estas para su interpretación. Con ello se buscó dar cumplimiento al número de muestra necesario para el presente estudio.

5.5 Análisis estadístico

Con el fin de dar respuesta a los objetivos planteados en el presente trabajo se describen a continuación las técnicas estadísticas que se llevaron a cabo para analizar la información recolectada.

Objetivo 1 (descripción de los hallazgos):

El análisis descriptivo de los hallazgos ecográficos se llevó a cabo con medidas de frecuencia y sus intervalos de confianza correspondientes al 95% para variables cualitativas. Las variables cuantitativas fueron analizadas por medio de las medidas de tendencia central como la media con sus correspondientes desviaciones estándar o medianas con su correspondiente rango intercuartílico según su distribución. A su vez se estratificó por otras variables tales como la edad, género, tiempo de inicio de la enfermedad (tiempo de aparición de la fiebre), clasificación del dengue clínico, así como variables de laboratorio significativas para la enfermedad y disponibles en un primer nivel de atención (Plaquetas, hematocrito, leucocitos, IgM e IgG para dengue). Debido a que los hallazgos ecográficos son variables cualitativas, se calculó una matriz de correlación tetracórica en búsqueda de encontrar relaciones existentes entre hallazgos ecográficos positivos para fuga plasmática.

Objetivo 2 (Establecer prevalencia):

Se determinó la frecuencia de sujetos que presentaron hallazgos compatibles con fuga plasmática, para esto se creó la variable fuga plasmática la cual resulta ser un variable resumen en donde se tomaron como presente o “positiva para hallazgos” cuando fueron objetivados uno o más hallazgos indicativos de fuga plasmática y como ausente o “negativo para hallazgos” cuando ninguna de las

variables indicó fuga plasmática. Así pues, se midió el total de fugas plasmáticas presentes en el estudio ecográfico del total de ultrasonidos realizados, los cuales fueron evaluados por un experto. La frecuencia fue analizada de manera global y estratificada por las siguientes variables: edad, género y tiempo de inicio de la enfermedad. Se evaluó la incidencia de fuga plasmática positiva con el correspondiente intervalo de confianza al 95%. Adicionalmente se buscó asociaciones entre la presencia de fuga plasmática y variables como la clasificación inicial de dengue según criterios OMS 2009 por parte del médico al momento de la consulta y variables de laboratorio como la presencia de inmunidad humoral, valores de hematocrito, plaquetas y leucocitos, en búsqueda de diferencias estadísticamente significativas. Las asociaciones se evaluaron en análisis bivariado utilizando tablas de contingencia para variables categóricas con su correspondiente OR e intervalo de confianza del 95% y prueba Chi cuadrado o exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba T de student o Rank-Sum según su distribución. Se consideró un valor de $P < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Objetivo 3 (Evaluar el grado de concordancia interobservador):

El grado de concordancia interobservador hace referencia al grado de acuerdo en la medición entre dos o más observadores sobre un mismo fenómeno a evaluar. Este coeficiente es conocido como el coeficiente kappa (κ) y corresponde a una proporción entre las concordancias obtenidas entre los observadores, sobre el total de observaciones realizadas, teniendo como premisa la exclusión de aquellas concordancias atribuibles al azar.(82) Para ello se utilizó la fórmula estadística define el coeficiente kappa como:

$$\kappa = \frac{[(\sum \text{concordancias observadas}) - (\sum \text{concordancias atribuibles al azar})]}{[(\text{Total de observaciones}) - (\sum \text{Concordancias atribuibles al azar})]}$$

Se propuso en el presente estudio determinar el grado de concordancia inter observador entre: la médica no experta y la radióloga experta a la hora de realizar la interpretación de los hallazgos ecográficos obtenidos.

Los valores obtenidos se compararon con una escala cualitativa que categoriza los resultados en 5 niveles de fuerza según el valor del coeficiente Kappa obtenido siendo estos: [(“pobre” (0,20), “leve” (0,21-0,40), “moderada” (0,41-0,60), “considerable” (0,61-0,80) y “casi perfecta” (0,81-1)].(83).

Objetivo 4. (Exploración de valor pronóstico de ecografía)

Con base en la baja incidencia de dengue grave (0,5%) según estadísticas recientes de la secretaria de salud de salud distrital de Cali, no contamos con un tamaño de muestra suficiente que dé poder estadístico para detectar asociación entre la presencia de hallazgos ecográficos positivos para fuga plasmática y la incidencia de complicaciones.(30) Sin embargo, proponemos explorar la frecuencia entre los hallazgos positivos encontrados para fuga plasmática y gravedad del dengue evaluada 14 días posterior a su valoración inicial, siendo esta realizada por contacto telefónico y revisión de historias clínicas al momento de la consulta o en caso de hospitalización. Se determinó la directriz de que, si durante la llamada telefónica se identificaba que el paciente persistía con los mismos síntomas, estos empeoraban o se documentaban signos de alarma, se le indicaría consultar de inmediato a un servicio de urgencias y de no ser posible por parte del participante, el investigador se comunicaría con la línea de emergencias en busca de prestarle ayuda. Con base en lo anterior se planteó describir la proporción de hallazgos ecográficos positivos para fuga plasmática sobre el total de enfermos por dengue que según su estado de gravedad en relación con su desenlace clínico si: fue manejado ambulatoriamente, requirió hospitalización o si fue necesario remitir a un centro de mayor complejidad por agravamiento de la enfermedad. Adicionalmente se evaluó la sobrevida en el seguimiento del día 14. Con ello se buscó dar un abordaje inicial de lo observado en esta muestra de sujetos, incentivando a la generación de nuevas preguntas de investigación que conduzcan a otros estudios a partir de estas observaciones.

6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al realizarse el presente estudio sobre seres humanos, se debe tener en cuenta al momento de la elaboración de una investigación científica, asumir las acciones que garanticen el principio de no maleficencia de sus participantes y una búsqueda activa del beneficio del ser humano, el cual debe ser expresado tanto a nivel individual como colectivo. Por lo tanto, la finalidad de este estudio y todo lo que es derivado de sus resultados es regido por las normas éticas nacionales y las guías internacionales que incluyen los principios de respeto, beneficencia y justicia. Adicionalmente se determinaron los procedimientos que buscan garantizar los derechos de adecuada participación por parte del individuo en el estudio, tales como confidencialidad de los datos.

Los hallazgos producto del estudio sobre la ecografía portátil en la clasificación del dengue buscan dar elementos de juicio pronóstico a la hora de considerar un seguimiento más estrecho sobre aquellos pacientes que puedan evolucionar a estadios más graves de la enfermedad, estas acciones buscan priorizar los esfuerzos médicos e institucionales con el consiguiente adecuado

direccionamiento al momento de sospechar el diagnóstico de dengue. Lo anterior permitiría plantear a futuro programas que involucren esta aproximación diagnóstica dentro del abordaje de primera vez en estos pacientes. Sin embargo, no se podían informar los resultados de los hallazgos ecográficos al médico tratante ya que las personas que realizaron estas evaluaciones no están autorizadas legalmente. Precisamente el estudio buscó evaluar si el entrenamiento recibido sería adecuado para su realización a futuro en un contexto que si lo permita en casos de sospecha de dengue. Teniendo en cuenta lo mejor para el participante, todo hallazgo fortuito considerado como relevante frente a la salud del paciente, fue informado al médico tratante con el fin de dirigir una posible atención médica de considerarse necesaria. La utilización de la ecografía portátil representa un procedimiento diagnóstico no invasivo cuyas contraindicaciones son limitadas y se encuentran contempladas en los criterios de exclusión del presente estudio. Se cumplió con documentar la intención de todo paciente de participar por medio del consentimiento informado o asentimiento según fue el caso, previo a cumplimiento de los criterios de inclusión y luego de haber descartado la presencia de criterios de exclusión. El proceso de consentimiento y asentimiento fue realizado dentro de las áreas de atención médica (Consultorio o servicio de urgencias) de la IPS participante una vez el participante recibió su atención médica inicial. Las personas a cargo de la obtención de dicho consentimiento fueron una médica subinvestigadora y una bióloga auxiliar de investigación debidamente entrenadas, siguiendo los procesos estandarizados para tal fin. Cada paciente elegible fue libre de decidir tanto su intención de participar como su continuidad en el estudio. Desde el inicio del estudio para los casos de los menores de edad que se encontraron con uno solo de los padres tuvieron la oportunidad de ser invitados a participar, permitiendo el envío del consentimiento informado al otro padre quien precisó del tiempo suficiente para realizar las preguntas por vía telefónica al grupo de investigación y firmar el consentimiento en casa para la inclusión del menor al día siguiente. A causa de que esta dinámica no permitía el ingreso de la mayoría de los menores de edad, dado que para el momento de la consulta la mayoría de los menores acudía en compañía de un solo padre o tutor, se realizó la solicitud de enmienda al protocolo al comité de ética de la Universidad del Valle permitiendo el ingreso del sujeto menor de edad al proyecto con la autorización de uno de sus padres o tutores custodios. Dicha enmienda fue aprobada por el comité el 22 de enero de 2020.

Los datos fueron ingresados en formularios de registro de casos prediseñados usando REDCap y siendo almacenados en una nube. La confidencialidad de los participantes se garantizó mediante el uso de registros encriptados des-identificados. Los nombres y datos de identificación y contacto de los participantes necesarios para realizar el seguimiento telefónico y revisión de historia clínica al día 14 de seguimiento fueron consignados en papel y archivados en un lugar

seguro bajo llave. Esta información fue de disponibilidad exclusiva para el personal que hace parte del estudio.

Los beneficios planteados contemplan la posibilidad de la realización de un estudio imagenológico que permite encontrar hallazgos subclínicos del paciente. Se aclara que no se realizaron reconocimientos económicos o de algún otro tipo por la participación en la investigación, ni de los pacientes ni del personal de salud de la IPS.

Se considera que el estudio presentó riesgo mínimo según lo establecido en la normativa de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Los investigadores aquí participantes declaran no haber tenido ningún conflicto de interés, teniendo como único propósito la generación de nuevo conocimiento con datos propios de nuestra región y adicionalmente esperamos servir como fuente de nuevas preguntas de investigación referentes del tema, promoviendo la investigación científica nacional.

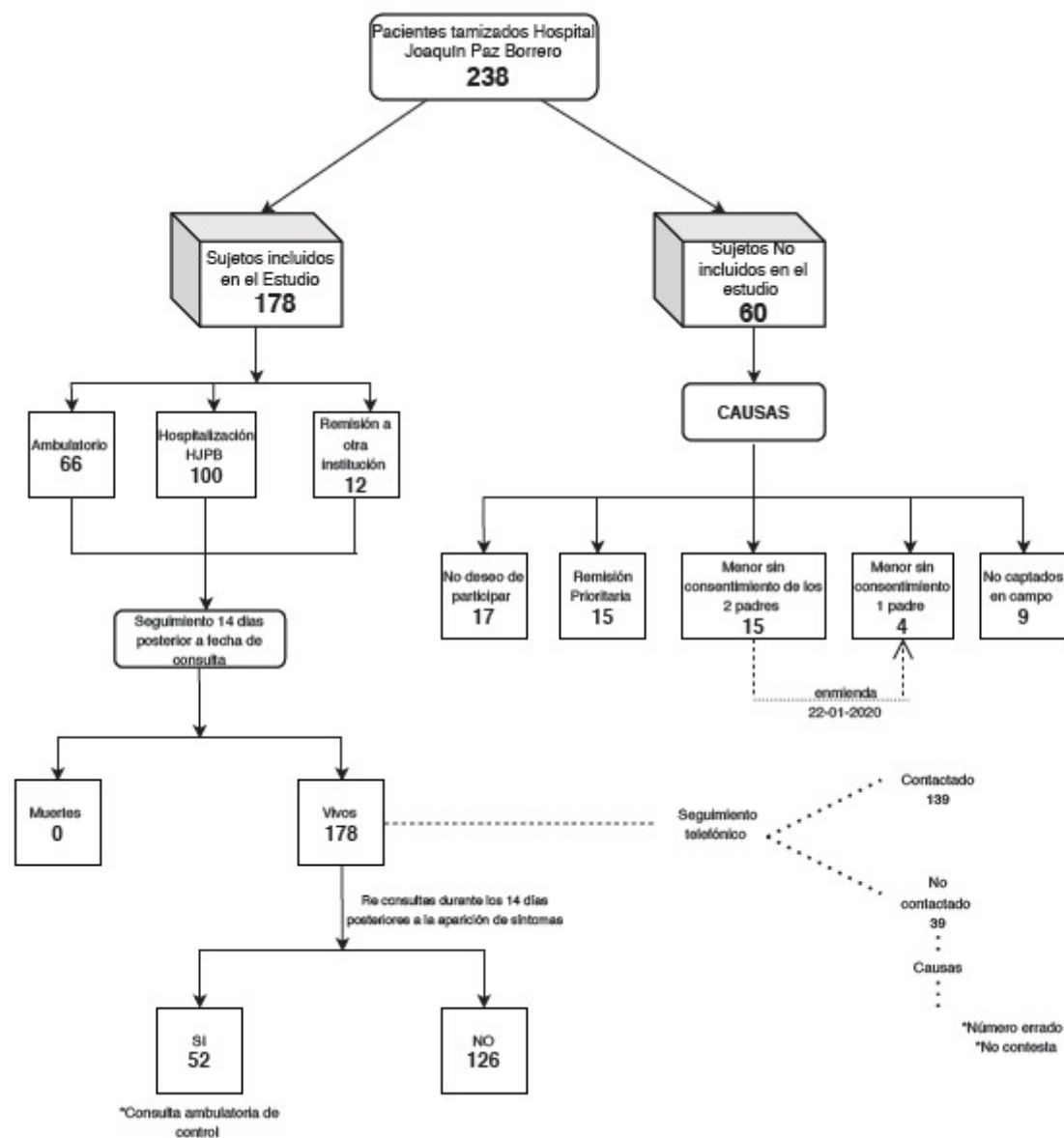
7 RESULTADOS

7.1 Descripción de la Población de estudio

Durante el periodo de estudio se tamizaron 238 personas de las cuales, 178 fueron elegibles y aceptaron ingresar al estudio (Gráfico 3).

Se incluyeron 178 personas, de quienes, el 44% (n=79); correspondieron a hombres y el 56% (n=99) a mujeres. La mediana de edad fue de 16,5 años con un rango de 2 a 85 años. El 55% (98/178) de los pacientes fueron clasificados como dengue con signos de alarma por el médico general al momento de la consulta en la IPS y el 51% (90/178) de las personas presentaban entre 4 a 6 días de inicio de aparición de la fiebre, constituyendo los pacientes en fase crítica la mayor proporción de los sujetos al ingresar al estudio (Tabla 4). En cuanto a las pruebas de laboratorio, la mediana del hematocrito mínimo fue de 38,6%; con el valor más bajo registrado de 18,2 %, mientras que la mediana de hematocrito máximo fue de 42,7 % con el mayor valor registrado de 54,7 %. Los leucocitos totales presentaron una mediana de $3,9 \times 10^3/\mu\text{L}$; con un rango de $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $49 \times 10^3/\mu\text{L}$. El 50% de las personas presentaron valores de plaquetas máximas por encima de $176.000/\text{mm}^3$, presentando un mínimo de $20.000/\text{mm}^3$ y un máximo de $561.000/\text{mm}^3$. En cuanto a las plaquetas mínimas, el 50% de las personas presentaron valores inferiores a $73.000/\text{mm}^3$ siendo el valor más bajo registrado de $12.000/\text{mm}^3$ y el más alto de $283.000/\text{mm}^3$ (Tabla 4). Realizando una clasificación categórica, el 74% de los sujetos a estudio presentaron

Gráfico 3. Flujograma de selección de participantes



trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$), leucopenia (valores $< 4,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) en el 99% (Tabla 4). En cuanto a las pruebas serológicas realizadas, el 50% (48/96) de los sujetos tenían infección por dengue con exposición previa al virus (IgM e IgG positivo), 12,5% (12/96) resultaron con primoinfección (IgM positivo e IgG negativo), 20% (19/96) presentaron ambas pruebas negativas y el 17,5% fueron IgM negativo e IgG positivo. En el mes de febrero del año 2020 se incluyó el mayor número de participantes, ingresando en este mes el (42%) del total de los sujetos a estudio. (Tabla 4)

Tabla 4. Características clínicas y paraclínicas de población a estudio.

Variable	N=178	%
Sexo		
Masculino	79	44
Femenino	99	56
Edad		
Mediana	16,5	
RIC	18	
Grupo de edad en años		
<18	103	58
19 a 29	37	21
30 a 59	28	16
60 y más	10	6
Clasificación de dengue		
Dengue con signos de alarma	98	55
Dengue probable sin signos de alarma	80	45
Días de fiebre (Tiempo de inicio de la enfermedad)		
Promedio	5,7	
Desviación estándar	2,1	
Estadio de la enfermedad		
Fase Febril (0 a 3 días)	24	13
Fase Critica (4 a 6 días)	90	51
Fase de Convalecencia (7 a 10 días)	64	36
IgG		
Negativo	31	17
Positivo	65	37
Sin prueba	82	46
IgM		
Negativo	55	31
Positivo	100	56
Sin prueba	23	13
IgM e IgG		
Negativos	38	21
IgG pos e IgM neg.	17	10
IgM pos e IgG neg	52	29
Ambos positivos	48	27
Sin prueba de anticuerpos	23	13
Hematocrito máximo %		
Mediana	42,7	
RIC	5	
Hematocrito mínimo %		
Mediana	38,6	
RIC	4,9	
Leucocitos totales x 10³/μL		
Mediana	3,9	
RIC	2,76	
Plaquetas máximas /mm³		
Mediana	176000	
RIC	104000	
Plaquetas mínimas /mm³		
Mediana	73000	
RIC	46000	
Plaquetas máximas agrupada		
Trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm ³)	24	13
Plaquetas Rango Normal (100.000 a 450.000 plaquetas/mm ³)	151	85
Trombocitosis (>450.000 plaquetas/mm ³)	2	1
Sin dato	1	1

Variable	N=178	%
Plaquetas mínimas agrupada		
Trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm ³)	131	74
Plaquetas Rango Normal (100.000 a 450.000 plaquetas/mm ³)	38	21
Trombocitosis (>450.000 plaquetas/mm ³)	0	0
Sin dato	9	5
Mes de inclusión al estudio		
abr-19	1	1
may-19	7	4
jun-19	10	6
jul-19	3	2
ago-19	1	1
sep-19	2	1
oct-19	1	1
nov-19	3	2
dic-19	17	10
ene-20	37	21
feb-20	75	42
mar-20	21	12

7.2. Hallazgos ecográficos de fuga plasmática

Se obtuvo información de todos los sitios de evaluación ecográfica en los 178 participantes excepto para la variable colapsabilidad de la vena. Dicha variable se contempló en la fase de diseño del estudio como una variable innovadora a correlacionar como signo de hipoperfusión vascular; sin embargo, los algoritmos diagnósticos propuestos y la complejidad en la toma de esta medida no permitió estandarizar la correcta visualización de esta variable con la suficiente calidad para poder ser evaluada por la médica radióloga, por lo cual no fue incluida tanto en el desarrollo del protocolo ecográfico en campo sobre los pacientes como en los análisis propuestos ulteriores en el presente estudio. Los hallazgos ecográficos encontrados por la radióloga más prevalentes corresponden a las regiones exploratorias de ubicación intraabdominal como la ascitis hepatorenal (64,4% IC95% 57-71), la ascitis esplenorrenal (37,5% IC95% 30,5-44,9) y engrosamiento de la pared vesicular (35,1% IC95% 28,1- 43) mientras que el menos prevalente fue la presencia de líneas B (2,3% IC95% 0,8 – 5,9). (Tabla 5)

Se observó correlación entre el hallazgo de derrame pleural del lado izquierdo y líneas B (63,55%) y también entre derrame pleural derecho y derrame pleural izquierdo (75,08%). (Tabla 6) Por su parte tales hallazgos, si los hay, se observaron en ausencia de otros sugestivos de fuga plasmática.

Tabla 4. Frecuencia de hallazgos ecográficos

Hallazgos	Interpretación por Radióloga				
	N	Si	No	Prevalencia %	IC 95%
Líneas B Sugieren fuga plasmática	178	4	174	2,3	0,8 5,9
Derrame pleural lado izquierdo	177	11	166	6,2	3,5 10,9
Derrame pleural lado derecho	177	15	162	8,5	5,1 13,6
Derrame Bilateral	176	6	170	3,4	1,0 7,4
Derrame pericárdico	178	7	171	3,9	1,8 8,0
Ascitis esplenorrenal	176	66	110	37,5	30,5 44,9
Ascitis hepatorrenal	177	114	63	64,4	57,0 71,0
Ascitis pélvica	178	34	144	19,1	13,9 25,6
Pared de la vesícula Engrosada	162	57	105	35,1	28,1 43,0

Tabla 6. Correlación tetracórica de los hallazgos ecográficos positivos para fuga plasmática.

	Vesícula Engrosada	Líneas B Sugieren fuga plasmática	Derrame pleural lado derecho.	Derrame pleural lado izquierdo	Derrame pericárdico	Ascitis esplenorrenal	Ascitis hepatorrenal	Ascitis pélvica
Vesícula Engrosada	1,00							
Líneas B Sugieren fuga plasmática	-0,11	1,00						
Derrame pleural lado derecho.	0,4127*	0,30	1,00					
Derrame pleural lado izquierdo	0,15	0,6355*	0,7508*	1,00				
Derrame pericárdico	0,28	-1,00	0,39	0,20	1,00			
Ascitis esplenorrenal	0,05	0,10	-0,18	-0,06	0,20	1,00		
Ascitis hepatorrenal	0,24	-0,21	0,46	0,21	-0,32	0,23	1,00	
Ascitis pélvica	0,4031*	-1,00	0,5239*	0,23	0,4511*	0,12	0,16	1,00

Estos hallazgos fueron encontrados en 149 participantes, por lo tanto, la prevalencia de fuga plasmática fue del 83,7% (IC95% 77,4%; 88,4%). Por grupos etarios, se evidencia que las personas entre 30 a 59 años presentan una oportunidad 0,81 veces menor de presentar fuga plasmática con respecto a los menores de 18 años, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($P=0,001$). No se evidenció asociación con la clasificación inicial de dengue según criterios OMS 2009 por parte del médico al momento de la consulta ($P= 0,42$). En cuanto a los días de fiebre al momento de la consulta, se observó que para las personas que consultaron en la fase de convalecencia (entre el día 7 a 10 de inicio de fiebre) presentaron 2,35 veces más oportunidad de encontrar hallazgos ecográficos positivos para fuga plasmática con respecto a las personas que consultaron en la fase febril de la enfermedad (0 a 3 días), siendo esta asociación estadísticamente significativa ($P=0,04$). Por cada día transcurrido posterior a la aparición de fiebre al momento de

consultar, la oportunidad de presentar un hallazgo ecográfico positivo para fuga plasmática aumenta en 0,22 veces (IC95% 1; 1,49)) veces ($P = 0,04$). Las personas que tienen IgG positiva tienen 3,9 veces más oportunidad de presentar fuga plasmática en comparación a los que presentan IgG negativa (OR=4,9; IC 95% 1,64-16,25, Valor $P = 0,009$). Las personas que tienen IgM positiva tienen 2,45 veces más oportunidad de presentar fuga plasmática en comparación a los que presentan IgM negativa. Al comparar las medianas de Hematocrito mínimo entre las personas que presentaron fuga plasmática y las que no presentaron, se evidenció que existen diferencias estadísticamente significativas (Valor $P = 0,01$). (Tabla 7)

Tabla 7. Frecuencia de Fuga plasmática según variables clínicas y de laboratorio

	Ausencia fuga plasmática N=29 (16%)	Presencia de fuga plasmática N=149 (84%)	OR	IC 95%	Valor P
Edad (años)					
Mediana	22	16	0,98	0.96 – 1	0,12
RIC	37	7			
Grupo de edad					
<18	13 (45)	90 (60)	1	0,4 – 6,1 0,07 – 0,49 0,15 – 1,11	0,463 0,001 0,81
19 a 29	3 (10)	34 (23)	1,63		
30 a 59	12 (41)	16 (11)	0,19		
60 y más	1 (3)	9 (6)	1,30		
Diagnóstico					
Dengue con signos de alarma	14 (48)	84 (56)	1	0,32 – 1,60	0,422
Dengue sin signos de alarma	15 (52)	65 (44)	0,72		
Días de fiebre					
Promedio	5	5,9	1,22	1 – 1,49	0,04
DE	2,1	2,1			
Días de evolución de la enfermedad					
0 a 3	7 (24)	17 (11)	1	0,72 – 5,82 1,03 – 10,9	0,17 0,04
4 a 6	15 (52)	75 (50)	2,05		
7 a 10	7 (24)	57 (38)	3,35		
IgG					
Negativo	9 (31)	22 (15)	1	1,64 – 16.25	0,009
Positivo	5 (17,3)	60 (40)	4,9		

Sin dato	15 (51)	67 (45)	-	-	
IgM					
Negativo	14 (48,3)	41 (27,5)	1		
Positivo	9 (31)	91 (61)	3,45	1,38 – 8,61	0,008
Sin dato	6 (20,7)	17 (11,5)	-	-	
Hematocrito máximo					
Mediana	43,7	42,5			
RIC	9	4	0,97	0,88 – 1,06	0,53
Hematocrito mínimo (%)					
Mediana	42,1	38,4			
RIC	8	4,65	0,88	0,79 – 0,98	0,02
Leucocitos totales x 10 ³ /μL					
Mediana	3,9	3,9			
RIC	2,95	2,7	0,97	0,89 – 1,05	0,539
Plaquetas máximas (%)					
Mediana	162500	176000			
RIC	103000	103000	1	0,99 – 1	0,24
Plaquetas mínimas /mm ³					
Mediana	105000	71000			
RIC	112000	41000	1	0,99 – 1	0
Categoría de Plaquetas					
(<100.000 plaquetas/mm ³)	11 (38)	120 (80,5)	1		
(100.000 a 450.000 plaquetas/mm ³)	12 (41)	26 (17,5)	0,19	0,07 – 0,49	0,001
(>450.000 plaquetas/mm ³)	0 (0)	0 (0)	-	-	
Mes de inclusión					
feb-20	4 (14)	71 (48)	1	-	-
abr-19	1 (3)	0 (0)	-	-	
may-19	6 (21)	1 (0,07)	0,009	0,001 – 0,97	0
jun-19	6 (21)	4 (2,7)	0,04	0,007 – 0,19	0
jul-19	2 (7)	1 (0,07)	0,028	0,002 – 0,38	0,007
ago-19	1 (3,5)	0 (0)	-	-	
sep-19	1 (3,5)	1 (0,07)	0,056	0,0029 – 1,07	0,056
oct-19	1 (3,5)	0 (0)	-	-	
nov-19	1 (3,5)	2 (1,4)	0,11	0,008 – 1,52	0,1
dic-19	2 (7)	15 (10)	0,422	0,04 – 2,52	0,345
ene-20	4 (14)	33 (22)	0,46	0,10 – 1,97	0,3

mar-20	0 (0)	21 (14)	1	-	
IGG – IGM					
Negativo	11 (38)	27 (18,2)	1		
IgG	3 (10,3)	14 (9,4)	1,9	0,45 – 7,94	
IgM	7 (24,1)	45 (30)	2,6	0,9 – 7,56	0,02
Ambos	2 (7)	46 (31)	9,3	1,93 – 45,4	
Sin dato	6 (21)	17 (11,4)	-	-	

*Prueba Paramétrica T Student.

** Prueba No paramétrica Ranksum

7.3 Concordancia en los hallazgos ecográficos entre radióloga y médica general

Durante el desarrollo del estudio la médica general logró detectar 84 pacientes con hallazgos ecográficos positivos para fuga plasmática, lo cual representa el 56% (84/149) del total de 149 (84%) pacientes con fuga plasmática detectada por parte de la radióloga.

Al analizar el acuerdo de los hallazgos ecográficos observados entre la médica general con entrenamiento y la radióloga experta, se evidencia un acuerdo en los resultados, del 62,9%; de los cuales el 15,7% coincidieron en no tener evidencia de fuga plasmática, y 47,2% de acuerdo para la evidencia de hallazgos ecográficos positivos sugestivos de fuga plasmática. (Tabla 8) Estos datos corresponden a un Kappa del 0,28 (IC95% 0.17;0.38) que es catalogado como aceptable.

Tabla 8. Concordancia entre médica general y médica radióloga para hallazgos ecográficos de fuga plasmática

Evidencia plasmática radióloga	Evidencia plasmática médica general		total
	No	Si	
No	28	1	29
Si	65	84	149
Total	93	85	178

En cuanto a los hallazgos discordantes entre los dos profesionales tenemos que la médica general describió en un paciente fuga plasmática positiva para la variable ascitis esplenorrenal; sin embargo, la médica radióloga no encontró ningún hallazgo de fuga y por el contrario como observación adicional la radióloga describe hallazgos sugestivos de aparente dilatación ventricular izquierda en hombre de 35 años. Por otro lado, la médica general no identificó hallazgos de fuga plasmática en 65 pacientes que la médica radióloga si identificó. De estos pacientes el 60% (n=39) eran mujeres, en cuanto la edad el 69% de estas discordancias correspondían a sujetos con 18 o menos años y dentro de las variables ecográficas, la ascitis hepatorrenal representó el hallazgo de

fuga plasmática menos detectado por parte de la médica general, no detectando en el 77% (50/65) de los sujetos con este hallazgo positivo, seguido del 44% (29/65) para la variable ascitis esplenorrenal.

7.4. Potencial valor pronóstico de los hallazgos ecográficos

Se realizó seguimiento a 178 sujetos que participaron en el presente estudio desde el momento de su ingreso hasta el día 14 posterior a la fecha de consulta, no se presentaron pérdidas del seguimiento. De los 149 pacientes que presentaron fuga plasmática, el 65% (97/149) requirieron un manejo de hospitalización en primer nivel de atención, el 5% (8/149) fue remitido a un nivel superior de complejidad y el 30% (44/149) restante recibió manejo ambulatorio.

Al analizar el seguimiento a los 14 días posterior al primer contacto en que el sujeto consulta el servicio de salud se evidenció que el 35% (47/149) de los sujetos con fuga plasmática documentada por ecografía requirió reconsultar a control médico por consulta externa, las razones de reconsulta para el 100% de los sujetos fue cita médica de control a los 3 días promedio posterior al día de consulta médica o egreso hospitalario por haber requerido manejo intrahospitalario. (Tabla 9).

Tabla 9. Seguimiento día 14 pos-consulta - Desenlace

Fuga plasmática	Manejo del paciente			Desenlace	
	Ambulatorio	Hospitalario 1er Nivel	Remisión a Nivel Complementario	Reconsulta	Resolvieron
No	22	3	4	5	24
Si	44	97	8	47	102
Total	66	100	12	52	126

8. DISCUSIÓN

8.1 Principales hallazgos

En este estudio se presentaron hallazgos ecográficos en relación con fuga plasmática con al menos uno de los signos radiológicos en la mayoría de los participantes (83,7%). Estudios similares en búsqueda de hallazgos ecográficos presentan prevalencias que oscilan entre el 65% a 90% dependiendo de la fase de la enfermedad y la zona anatómica explorada (41,48,49). El hallazgo ecográfico más frecuentemente encontrado fue la ascitis hepatorenal seguido por la ascitis esplenorenal que son en conjunto los hallazgos más frecuentemente descritos en la literatura, en lo referente a líquido libre intraabdominal (13) (49). Es de aclarar que la ascitis perirrenal se considera un hallazgo de presentación más tardía, siendo relevante en el seguimiento seriado diario de aquellos casos más avanzados de la enfermedad propensos a desarrollar dengue grave.(50) Razón por la cual dada la naturaleza del protocolo del presente estudio al realizarse la exploración ecográfica una única vez no se tomó en cuenta como variable adicional. En cuanto al edema con engrosamiento de pared de la vesícula biliar, existen revisiones sistemáticas que evidencia la alta especificidad de este hallazgo en relación con dengue grave con medidas superiores a 3 mm; sin embargo, en nuestro estudio el 35,1% participantes tuvieron este hallazgo sin que se correlacionará con la gravedad del curso clínico de la enfermedad (91), lo cual sugiere la necesidad de identificar otros hallazgos clínicos o ecográficos que puedan estar relacionados con el desenlace del paciente.

El derrame pleural resultó ser un hallazgo ecográfico poco frecuente ocupando dentro de las variables a estudio el quinto y sexto lugar dependiendo del lado comprometido, encontrando unas prevalencias de 8,5% (IC 95% 5,1-13,6) para derrame pleural derecho y 6,2% (IC95% 3,5-10,9) para derrame pleural izquierdo. Por su parte la literatura habla de prevalencias con rangos muy amplios que oscilan entre 17,7% y 64%. Las diferencias en prevalencias pueden ser explicadas por la heterogeneidad entre las poblaciones a estudio, sus particularidades como edad, estado nutricional, diferencias genotípicas de la población y comportamiento propio del virus en cada población.(15,16,92)

Con el conocimiento actual sobre ecografía y dengue, las recomendaciones van encaminadas a la necesidad de disponer en centros de salud de poca infraestructura, equipos de bajo costo y multipropósito como ecógrafos portátiles, con el fin de dar una evaluación inicial y seguimiento ultrasonográfico a pacientes con sospecha clínica de dengue como complemento al arsenal paraclínico de laboratorio ya estandarizado, existiendo evidencia de correlación clínica, paraclínica y ecográfica e incluso proponiendo escalas, como la escala transabdomino-torácica de Gray en

donde se propone la predicción de severidad, basada en laboratorios básicos de sangre, hallazgos clínicos y ecográficos; sin embargo, el uso de la ecografía en los primeros niveles de atención donde no hay disponibilidad de especialistas formados se hace necesario evaluar el grado de concordancia entre el médico general y el radiólogo.(41,47,93,94) En el presente estudio, se obtuvo un Kappa de 0,28 (IC95% 0.17;0.38) que es catalogado como aceptable pero que influyó en una menor detección de fuga plasmática por parte del médico general, se ha demostrado en otros estudios de correlación interobservador entre médico general y radiólogo una concordancia Kappa muy superior al encontrado en nuestra investigación (Kappa de 0.93 (IC95% 0.87-0.98)) para estudios de exploración abdominopélvica. Al valorar los factores que pudieron influir en este desenlace se considera que pese a seguir un entrenamiento bajo metodología POCUS (Point of Care Ultrasound) como gran diferenciador el entrenamiento formal en un centro especializado para dicho entrenamiento CECLUS (Centre for Clinical Ultrasound), resulta necesario, toda vez que la retroalimentación y la evaluación en la adquisición de competencias por parte de los médicos entrenados es estrictamente evaluada previo a su desempeño en campo (95). En la medida en que se generen programas de entrenamiento más estructurados, en los que se compruebe previamente la obtención de competencias básicas para aumentar la habilidad diagnóstica además de reentrenamiento periódico del médico de urgencias, primer contacto con los pacientes con sospecha de dengue podrá realizarse en futuros estudios una mejor comparación interobservador, donde se evite el sesgo que produce la capacitación posiblemente insuficiente. Es importante continuar profundizando en esta pregunta de investigación ya que la opción de contar con médicos capacitados en esta detección en los servicios en directa relación con los pacientes es relevante en instituciones con recursos limitados, que tienen carencia de insumos, pero también de talento humano especializado, tal como lo sería un radiólogo.

Al comparar el uso de la ecografía con los hallazgos de las otras herramientas diagnósticas y de laboratorio ya estandarizadas para dengue se evidencia que en los pacientes IgG positivos, la oportunidad de presentar fuga plasmática fue 3,9 veces mayor que en los pacientes IgG negativos, y por tanto puede ser de ayuda en las áreas con alta prevalencia de dengue, así como sugiere que la memoria inmunológica de pacientes previamente expuestos a esta enfermedad se traduzca en mayor posibilidad de presentar fuga plasmática en infecciones futuras (9). Adicionalmente el hecho de encontrar que los pacientes IgM positivos tenían 2,4 veces más hallazgos ecográficos positivos para fuga plasmática refuerza la propuesta de que el uso de la ecografía seriada puede tener una mayor utilidad en el control evolutivo de la enfermedad bajo el concepto de protocolo de seguimiento al paciente con sospecha de dengue soportado por algunos estudios de la literatura (18,46,98) y los resultados obtenidos en el presente estudio en donde la mayor prevalencia de

hallazgos ecográficos positivos se concentraron durante la fase crítica de la enfermedad. Con respecto a las otras variables de laboratorio el presente estudio evidenció que por cada 1% de aumento en el hematocrito mínimo, disminuye el riesgo de presentar hallazgos ecográficos positivos en 0,12 veces, nuevamente los marcadores evolutivos de laboratorio ya estandarizados para dengue muestran una relación con cambios en la probabilidad de observar hallazgos ecográficos positivos en la evolución de estos pacientes. El resto de los laboratorios no se correlacionó con los hallazgos de fuga plasmática. En la literatura se describen correlaciones del 43% entre trombocitopenia (<100.000 plaquetas /mm³) y presentar edema de la pared de la vesícula (99), así como el presentar patrón de panal de abejas estima una sensibilidad del 71,4%, especificidad del 94,37%, un valor predictivo positivo del 86,95% y un valor predictivo negativo del 86,28% para trombocitos graves, leucopenia y sangrado que requiere hospitalización y compromete la vida (95) en aquellos pacientes con la aparición de fuga plasmática.

En cuanto al desenlace clínico, no se evidenció asociación con la clasificación inicial de dengue según criterios OMS 2009 por parte del médico general al momento de la consulta; sin embargo, en el presente estudio se observó una mayor reconsulta en los pacientes que tenían documentada la fuga plasmática, lo cual puede sugerir para futuros estudios la necesidad de evaluar con un mayor tamaño de muestra la posibilidad del uso de la ecografía seriada como predictor de desenlaces tales como la reconsulta, hospitalización o manejo ambulatorio. No se evidenció correlación entre la gravedad de los pacientes entendida como clasificación clínica inicial de dengue con signos de alarma, ingresos a UCI, hospitalización o desenlace fatal durante el seguimiento y los hallazgos de fuga plasmática encontrados en ecografía. Lo anterior nos permite deducir que la búsqueda de hallazgos ecográficos de fuga plasmática no permite determinar un valor pronóstico al menos por medio de un único abordaje ecográfico al momento de la consulta inicial con el fin de efectuar toma de decisiones de forma temprana y así poder orientar medidas precoces que permitan anticipar un tratamiento que mitigue la evolución del paciente a estados de mayor gravedad o desenlaces fatales. Diversos estudios hablan sobre las bondades de la ecografía seriada como una alternativa de mayor sensibilidad sobre los marcadores existentes como el hematocrito y en cuanto a la identificación del riesgo de desarrollar dengue grave. Valores predictivos positivos del 35% y valores predictivos del 90%, asociado a una prevalencia inicial del 55% de hallazgos ecográficos positivos al inicio del contacto con pacientes bajo diagnóstico de dengue documentaron un aumento diario en las prevalencias de signos positivos de fuga plasmática ecográfica hasta alcanzar prevalencias del 91% en pacientes con evolución establecida de dengue grave (101).

8.2 Otros hallazgos

Comparando los hallazgos descritos en el presente estudio con los informes del observatorio para dengue de la secretaría municipal de Santiago de Cali durante el periodo de estudio, se observa un comportamiento y distribución similar entre las dos poblaciones (92). El presente estudio mostró que el 44% (n=79) de los sujetos que participaron; correspondieron a hombres y el 56% (n=99) a mujeres, comparado con un número de casos de sexo masculino (50.9 y 50.2% para año 2019 y 2020 respectivamente) en el reporte del Observatorio. La mediana de edad para nuestro estudio fue de 16,5 años; mientras que el ente de control reportó una mediana de 17,0 y 15,0 años para la semana epidemiológica 20 del año 2019 y 2020 respectivamente. En cuanto a la clasificación de dengue realizada por los médicos generales de la IPS Joaquín Paz Borrero al momento de la consulta se observó que el 55% (98/178) de los pacientes fueron clasificadas como dengue con signos de alarma, en comparación con lo reportado por SIVIGILA en el resto de la ciudad de Cali para el mismo periodo el cual informa un (49,3%) con signos de alarma para 2019, en la semana epidemiológica 26 de 2020 se había confirmado un acumulado de (16.653) casos, el 53,9% de estos casos, clasificado como dengue con signos de alarma.(96,97) En cuanto a desenlace clínico, lo observado en el hospital de primer nivel, Joaquín Paz Borrero fue que el manejo ambulatorio correspondió al 37% (66/178), hospitalización en primer nivel de atención fue del 56% (100/178) y remisión a nivel superior de complejidad 7% (12/178), las proporciones reportadas por la Secretaría de Salud Municipal fueron similares a lo encontrado en este estudio en lo que respecta a los pacientes ambulatorios o atendidos en nivel primario de atención, donde el 28% de los pacientes (440/1587) recibió manejo ambulatorio, 50,5% (802/1587) manejo en hospitalización u observación en nivel primario. Se encontró una diferencia de un 21,5% (340/1587) que requirió manejo en un nivel mayor de atención, frente al 7% de los pacientes de este estudio.(96,97) Lo anterior puede obedecer a estrategias de egreso tales como las consultas de control en una población ya familiarizada con el centro médico, lo cual se traduce en mayor posibilidad de acceso, oportunidad y seguimiento por el mismo médico, y como consecuencia mejor manejo de síntomas y prevención de complicaciones.

El edema vesicular según la literatura es el que se presenta de forma más frecuente y más precoz en las fases tempranas de la enfermedad, presentando como hallazgo característico en sus fases iniciales la presencia de un patrón estriado, ello se debe a la acumulación de fluido entre las capas de la pared de la vesícula biliar.(44) su utilidad es limitada, al considerar su rápida desaparición (generalmente en 48 horas), se presenta más frecuentemente durante el segundo o tercer día febril.(45) una vez superado el tercer día, el patrón estriado se pierde y el edema de pared se hace

significativo, manteniéndose así hasta el día quinto desde la aparición de la fiebre, siendo hasta este momento detectable por ecografía.(47,48)

Adicionalmente el edema de pared vesicular tiene alta dificultad técnica en su detección por ecografía, siendo un hallazgo con importante discordancia interobservador, en este estudio fue el tercer hallazgo en frecuencia después de las ascitis hepato y esplenorrenal, lo cual está acorde con la literatura.(98,99) La médica radióloga observó hallazgos de patrón estriado intrapared de la vesícula biliar en el 73,7% (42/57) lo cual se relaciona con los descrito en estudios similares, que reportan el edema de pared vesicular como uno de los hallazgos ecográficos más sensibles (80-90%) y menos específicos a observar en fases iniciales del dengue.(44,100,101) En el presente estudio se observó correlación entre el hallazgo de derrame pleural del lado izquierdo y líneas B (63,55%) y también entre derrame pleural derecho y derrame pleural izquierdo (75,08%) hasta el momento en los estudios publicados en relación con este tema, no se encontró este tipo de análisis, encontrándose solo la descripción de la correlación entre derrame pleural, ascitis, presencia de líquido en el espacio perirrenal, colección subcapsular hepática y derrame pericárdico con la severidad en casos de dengue en niños.(44), sin que se defina el tipo de análisis aplicado. No se encontraron estudios con comparaciones similares en adultos.

8.3 Fortalezas y limitaciones

En el presente estudio se estandarizó un protocolo para la detección de fuga plasmática en 9 puntos en tórax y abdomen para pacientes con sospecha clínica de dengue y se realizó entrenamiento a personal de investigación. Este protocolo es potencialmente reproducible en estudios dirigidos a evaluar el uso del ultrasonido portátil como herramienta costo efectiva y no invasiva para el seguimiento de una enfermedad altamente prevalente como el dengue. Adicionalmente este estudio fue realizado en un nivel primario de atención médica, lo cual lo diferencia de otros estudios similares que se han realizado en pacientes gravemente enfermos lo que aumenta la probabilidad de encontrar fuga plasmática por ecografía al tratarse de pacientes que ya cuentan con otras manifestaciones de gravedad (102), este estudio sugiere el aumento de la posibilidad de reconsulta al presentar hallazgos positivos de fuga plasmática, aunque no de gravedad de los pacientes. El diseño del estudio fue de forma prospectiva y en un centro no referente para dengue lo cual permitió que la población explorada ingrese con cuadros clínicos incipientes permitiendo evaluar el comportamiento de la ecografía en la población donde es más difícil la sospecha de esta enfermedad.

Como fortaleza al tratarse de un estudio prospectivo el riesgo de sesgo del estudio es bajo debido a que la clasificación clínica de dengue OMS 2009 realizada por el médico general, los paraclínicos tales como hemograma y estudios serológicos de infección eran ciegos para los investigadores al momento de la realización de la ecografía, ya que estos, eran realizados posterior a la toma del estudio ecográfico. La ecografía se realizó de forma inmediata al ingreso del estudio que es justo al momento de consulta del paciente lo cual evita la posibilidad de cambios clínicos entre el reclutamiento y la toma de la ecografía.

En cuanto a las dificultades, a nivel técnico, la exploración de las áreas anatómicas puede generar dificultades en médicos no expertos en ecografía, ya que la anatomía individual de las personas puede hacer que el rastreo estandarizado no sea suficiente para detectar hallazgos positivos, factores como la obesidad o variantes anatómicas o la posición del paciente dependiendo de su estado clínico, dificultaría la exploración por parte de un médico con un entrenamiento básico. En estudios futuros podría mitigarse esta dificultad con un entrenamiento más largo que el de 5 semanas practicado en este estudio, así como un tiempo adicional para lograr una curva de aprendizaje en los médicos en entrenamiento. En condiciones ideales la exploración ecográfica de los participantes e interpretación inmediata de los hallazgos debería haber sido realizada directamente por la radióloga, sin embargo, este estudio buscaba responder si la ecografía era útil en escenarios cotidianos como un servicio de urgencias que no cuenta con un radiólogo disponible las 24 horas. Esto pudo conllevar a una disminución en la sensibilidad para hallazgos ecográficos incipientes en fases tempranas de la enfermedad, de igual forma la especificidad pudo verse afectada, esta si, en cualquiera de las fases de la enfermedad, siendo posiblemente explicado por la presencia de artefactos que se catalogan como hallazgos ecográficos positivos conduciendo a una sobreestimación en la frecuencia de fuga capilar sin que verdaderamente estén presentes.

Una limitación adicional resulta ser la falta de realización de pruebas confirmatorias para dengue en estos sujetos, lo cual puede llevar a falsos positivos en pacientes con patologías distintas al dengue que pueden interferir como factores de confusión no diagnosticados que presentan fisiopatologías comunes a los fenómenos de extravasación plasmática bien sea por procesos de origen exudativos o transudativos pudiendo impactar así en la validez externa de los resultados.

Este estudio tiene como característica metodológica, que las imágenes evaluadas por radiólogo experto fueron recolectadas por el médico entrenado, quien realiza en campo la captura de las imágenes, lo que no permite confirmar si hubiese más hallazgos no evidenciados por el médico general, que alteraran la detección temprana de signos de fuga plasmática. En el presente estudio

se incluyeron 2 variables novedosas: líneas B y colapsabilidad de la vena cava inferior, técnicamente fueron difíciles de realizar para el médico entrenado, tanto, que no pudo realizarse la valoración de la colapsabilidad de la vena cava inferior ya que las imágenes no eran aptas en calidad para la revisión por parte de la radióloga, adicionalmente, se sabe que las líneas B corresponden a imágenes hiperecogénicas que nacen de la pleura y progresan perpendicularmente a ella produciendo un aumento en la densidad pulmonar generando un paso parcial del haz de ultrasonografía, su prevalencia tiene una alta variabilidad entre el 40 al 80% según la patología, fase de la enfermedad a estudio y experticia del radiólogo o entrenamiento del técnico ecografista quien realiza el abordaje (40), se correlacionan con la presencia de procesos de inflamación, fibrosis y edema siendo este último causal, considerado en el presente trabajo como una potencial variable innovadora para el estudio ecográfico de la patología por dengue el hallazgo de líneas B, sin embargo no fue tan prevalente en lo encontrado en las imágenes recibidas por el radiólogo. Se considera que quizás una de las posibles limitaciones para encontrar una baja frecuencia de este hallazgo radica en la necesidad de una curva de aprendizaje aún mayor para el médico general quien recibe entrenamiento, dado que son signos ecográficos transitorios con múltiples factores de confusión o falsos positivos de tipo técnico conocidos como artefactos ultrasonográficos.

8.4. Implicaciones clínicas y de salud pública

Los hallazgos de fuga plasmática en más del 80% de los participantes con sospecha de dengue apoya la hipótesis de que la ecografía tenga la capacidad para detectar hallazgos subclínicos y abre la posibilidad de predecir desenlaces, todo lo anterior dentro del marco de la optimización de recursos de los sistemas de salud para aquellos pacientes que consultan por esta enfermedad, reduciendo el impacto en nuestro país en términos de mortalidad, morbilidad y costos económicos.

Está demostrado que la ecografía tiene la capacidad de detectar fuga plasmática en pacientes con sospecha de dengue y su implementación de rutina para esta patología podría cambiar la forma en que se aborda y realiza seguimiento diario en búsqueda de cambios significativos oportunos para así establecer pronóstico y toma de decisiones precoces en pacientes con esta enfermedad de gran impacto en nuestra población. Se abre la puerta para futuros estudios en esta línea tanto en dengue como en el potencial uso de la ecografía portátil por parte de médicos generales.

8.5. Estudios futuros

La realización de la ecografía en la valoración inicial del paciente febril en zonas endémicas para

dengue podría tener potencial utilidad como herramienta diagnóstica. Se requiere determinar la contribución de la ecografía como una herramienta que aumente la sospecha de dengue sobre otros diagnósticos diferenciales en enfermedades febriles que puedan cursar con una clínica similar, pero donde la fuga plasmática no hace parte del curso clínico de la enfermedad. Este tipo de estudio se podría realizar en centros de atención donde exista la disponibilidad actualmente de ultrasonido y especialistas autorizados para su realización como centros de referencia y de mayor nivel de atención que el del presente estudio. Con un diseño similar al nuestro pero con pruebas estándar de oro de diagnóstico de dengue se podría realizar en el primer y segundo nivel de atención.

Por su seguridad y facilidad, la ecografía portátil se puede realizar múltiples veces en el mismo paciente, este hecho permite evaluar si el seguimiento diario ecográfico en la fase crítica y primeros días de convalecencia podría trazar el momento exacto en donde es más altamente probable encontrar hallazgos de fuga plasmática en nuestra población colombiana en comparación con lo descrito en otras poblaciones, así como detectar el momento en que hay la reabsorción. De esta forma se podría evaluar si el seguimiento ecográfico se traduce en un mejor manejo y de esta manera impacta el desenlace y pronóstico de los pacientes con dengue.

Las inquietudes que deja este estudio principalmente se enfocan en resolver las dudas sobre qué pasaría si el que ejecuta el estudio ultrasonográfico es un radiólogo experto, y así mismo, cómo sería la comparación interobservador entre dos radiólogos y un médico no experto pero con entrenamiento previo en el mismo día de evolución de la enfermedad en cada paciente. Se plantearía entonces la necesidad de realizar un estudio prospectivo ciego entre los médicos expertos y el médico no experto con entrenamiento. En este caso en pacientes que presenten prueba confirmatoria para dengue como estándar de oro se realizaría un cálculo del coeficiente kappa para múltiples observadores, tomando un mayor número de muestra que permita encontrar diferencias significativas en variables no encontradas así como la medición de variables no registradas en el presente estudio como la colapsabilidad de la vena cava inferior la cual puede proponerse como un valor pronóstico novedoso en el paciente con dengue. Adicionalmente, se consideraría fundamental plantear un seguimiento ecográfico tipo “bed side” con el fin de poder evaluar el componente pronóstico en tiempo real según la evolución de los pacientes. Lo anterior podría hacer que en el futuro se incluya la ecografía dentro de escalas de riesgo para vigilancia clínica y su relación con la evolución favorable o desfavorable de los pacientes.

9. CONCLUSIONES

- El presente estudio permitió describir la presentación de cambios ecográficos propuestos en la literatura relacionados con fuga plasmática en pacientes con sospecha diagnóstica de dengue en diferentes fases de la historia natural de la enfermedad.
- La fuga plasmática tuvo una prevalencia alta en el grupo de estudio (83,7%; IC 95% 77,4%-88,4%), siendo los hallazgos ecográficos más prevalentes la ascitis hepatorenal (64,4% [IC95% 57-71]), la ascitis esplenorrenal (37,5% [IC95% 57-71]) y el engrosamiento de la pared vesicular (35,1% (IC95% 28,1-43,0)
- La concordancia interobservador entre el médico general con entrenamiento dirigido y el médico radiólogo experto se catalogó como aceptable, Kappa de 0,28 (IC95% 0,17;0,38).
- Un solo abordaje ecográfico en el momento de la consulta del paciente resulta insuficiente como valor pronóstico, se propone como herramienta útil para el seguimiento de la evolución del paciente.

10. RECOMENDACIONES

Este estudio sienta las bases para nuevas preguntas de investigación para las cuales debe tenerse en cuenta el tiempo de entrenamiento a proporcionar al personal encargado de la realización de los estudios ecográficos en campo, así mismo se plantea el interrogante sobre la detección precoz de hallazgos de fuga plasmática por parte de radiólogos expertos lo que podría confirmar la hipótesis de que el hallazgo precoz de estos signos, efectivamente se relaciona con la evolución clínica de los pacientes.

Durante el presente estudio se encontraron hallazgos ecográficos, en todas las fases de la enfermedad del paciente con dengue, por lo cual se sugiere que en futuros estudios en lugar de realizar un único abordaje ecográfico se permita el seguimiento imagenológico seriado en búsqueda de documentar hallazgos positivos para fuga plasmática cambiantes en el tiempo, lo anterior permitiría dar mayor evidencia sobre la utilidad pronóstica de estas técnicas en pacientes con sospecha clínica de dengue y diagnóstico por criterios OMS en el paciente que se encuentre en el servicio de urgencias u hospitalización, sirviendo de ayuda para la toma de decisiones tales como el manejo ambulatorio o la observación estricta intrahospitalaria.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Torres EM. Dengue. *Estud Avancados*. 2008;22(64):33–52.
2. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(8).
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr;496(7446):504–7.
4. Castrillón JC, Castaño JC, Urcuqui S. Dengue en Colombia: Diez años de evolución. *Rev chil infectol*. 2015;32(2):142–9.
5. PAHO/WHO. Dengue cases.
6. Chaparro-Narváez P, León-Quevedo W, Castañeda-Orjuela CA. Comportamiento de la mortalidad por dengue en Colombia entre 1985 y 2012. *Biomédica*. 2016;36(1):125.
7. World Health Organization (WHO). Dengue and severe Dengue. *World Heal Organ*. 2016;
8. Kalayanaroj S. Dengue classification: current WHO vs. the newly suggested classification for better clinical application? *J Med Assoc Thai*. 2011;94(3):S74–84.
9. Organización panamericana de la salud, Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. WHO. La Paz: World Health Organization; 2009. 1–152 p.
10. Potts JA, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Supradish PO, Li W, Nisalak A, et al. Classification of dengue illness based on readily available laboratory data. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Oct;83(4):781–8.
11. Simmons CP, Farrar JJ, Van Vinh Chau N, Wills B. Current concepts: Dengue. *N Engl J Med*. 2012 Apr;366(15):1423–32.
12. Rajapakse S. Dengue shock. *J Emerg Trauma Shock*. 2011 Jan;4(1):120–7.
13. Suwanto S, Nainggolan L, Sinto R, Effendi B, Ibrahim E, Suryamin M, et al. Dengue score: A proposed diagnostic predictor for pleural effusion and/or ascites in adults with dengue infection. *BMC Infect Dis*. 2016 Jul;16(1):322.
14. Agarwal N, Jain P. Sonography in dengue fever: An adjunct to clinico-laboratory profile. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2016 Oct;7(4):299–303.
15. Sachar S, Goyal S, Sachar S. Role of Ultrasonography (“Honeycomb Sign”) in Early Detection of Dengue Hemorrhagic Fever. *Arch Clin Exp Surg*. 2013;2(1):42.
16. Santhosh V, Patil P, Srinath M, Kumar A, Jain A, Archana M. Sonography in the diagnosis and assessment of dengue fever. *J Clin Imaging Sci*. 2014 Mar;4(1):14.
17. Suwanto S, Hidayat MJ, Widjaya B. Dengue score as a diagnostic predictor for pleural

effusion and/or ascites: External validation and clinical application. *BMC Infect Dis.* 2018 Feb;18(1):90.

18. Durga K, Natarajan S, Nanjundan M, Balamurugan PP. Role of Ultrasonography in Diagnosing and Predicting the Severity of Dengue Fever. *IOSR J Dent Med Sci.* 2016 Dec;15(12):43–50.
19. Ministerio de Educación Nacional de Colombia. Ley 0657. Bogotá; Jun, 2001 p. 1–24.
20. Chandak S, Kumar A. Can radiology play a role in early diagnosis of dengue fever? *N Am J Med Sci.* 2016 Feb;8(2):100–5.
21. Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud. GESTIÓN PARA LA VIGILANCIA ENTOMOLÓGICA Y CONTROL DE LA TRANSMISIÓN DE DENGUE.
22. Kyle JL, Harris E. Global Spread and Persistence of Dengue. *Annu Rev Microbiol.* 2008 Oct;62(1):71–92.
23. Tolle MA. Mosquito-borne Diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Heal Care.* 2009 Apr;39(4):97–140.
24. McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect.* 2000 Jul;2(9):1041–50.
25. Lei H-Y, Yeh T-M, Liu H-S, Lin Y-S, Chen S-H, Liu C-C. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci.* 2001 Sep;8(5):377–88.
26. Tapia-Conyer R, Betancourt-Cravioto M, Méndez-Galván J. Dengue: An escalating public health problem in Latin America. *Paediatr Int Child Heal.* 2012 May;32(Suppl 1):14–7.
27. Zambrano B, Martin JLS. Epidemiology of dengue in latin America. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2014 Sep;3(3):181–2.
28. Quintero Espinosa J. Dengue en Colombia: epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. *Rev Salud Bosque.* 2015 Sep;5(1):84.
29. Instituto Nacional de Salud. Qué debe saber del Dengue. Instituto Nacional de Salud. 2020.
30. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. 2020 Jun.
31. Bello S, Díaz E, Malagón-rojas J, Romero M, Salazar V. Medición del impacto económico del dengue en Colombia : una aproximación a los costos médicos directos en el periodo 2000-2010. *Biomédica.* 2011;31(Sup.3):110–3.
32. Castañeda-Orjuela C, Díaz H, Alvis-Guzman N, Olarte A, Rodriguez H, Camargo G, et al. Burden of Disease and Economic Impact of Dengue and Severe Dengue in Colombia, 2011. *Value Heal Reg Issues.* 2012 Dec;1(2):123–8.
33. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva : World Health Organization. WHO. Geneva: World

- Health Organization; 1997. 1–84 p.
34. Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: New paradigms for a changing epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol.* 2005 Mar;2(1):1.
 35. Rigau-Pérez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis.* 2006 May;6(5):297–302.
 36. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. Classifying dengue: A review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Heal.* 2006 Aug;11(8):1238–55.
 37. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Heal.* 2011 Aug;16(8):936–48.
 38. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ed. 2nd ed. Organización Panamericana de la Salud, Organización mundial de la salud, editors. Washington: OPS; 2016.
 39. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanaroj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: A serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Apr;26(4):283–90.
 40. RUMACK CM, CHARBONEAU JW, Wilson SR. Tratado de Ultra-sonografía Diagnóstica. 2nd ed. Elsevier Brasil; 2015. 1–5138 p.
 41. Vabo KA do, Torres Neto G, Santos AASMD dos, Vabo TP do, Santos ML de O, Marchiori E. Achados ultra-sonográficos abdominais em pacientes com dengue. *Radiol Bras .* 2004 Jun;37(3):159–62.
 42. Thulkar S, Sharma S, Srivastava DN, Sharma SK, Berry M, Pandey RM. Sonographic findings in grade III dengue hemorrhagic fever in adults. *J Clin Ultrasound.* 2000 Jan;28(1):34–7.
 43. Patriquin HB, DiPietro M, Barber FE, Teele RL. Sonography of thickened gallbladder wall: Causes in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Jul;141(1):57–60.
 44. Teefey SA, Baron RL, Bigler SA. Sonography of the gallbladder: Significance of striated (layered) thickening of the gallbladder wall. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 May;156(5):945–7.
 45. Srikiatkachorn A, Ajariyakhajorn C, Endy TP, Kalayanaroj S, Libraty DH, Green S, et al. Virus-Induced Decline in Soluble Vascular Endothelial Growth Receptor 2 Is Associated with Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever. *J Virol.* 2007 Feb;81(4):1592–600.
 46. Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, Silva S, Silva J, Rocha C, et al. Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Sep;26(9):850–2.

47. Venkata Sai PM, Dev B, Krishnan R. Role of ultrasound in dengue fever. *Br J Radiol*. 2005 May;78(929):416–8.
48. Pramuljo HS, Harun SR. Ultrasound findings in dengue haemorrhagic fever. *Pediatr Radiol*. 1991 Feb;21(2):100–2.
49. NG B, Dasan T, Patil S, B. D. Role of sonography in the assessment of dengue fever with serological correlation. *Int J Res Med Sci*. 2015 Jan;3(11):3131–6.
50. Wang L, Chang W, Lu S, Chen T. Sequential changes of serum transaminase and abdominal sonography in patients with suspected dengue fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. 1990 Sep;6(9):483–9.
51. Guzmán MG, García G, Kourí G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(3):204–15.
52. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. *Acta méd costarric*. 2012 Apr;54(2):75–85.
53. Thomas L, Verlaeten O, Cabié A, Kaidomar S, Moravie V, Martial J, et al. Influence of the dengue serotype, previous dengue infection, and plasma viral load on clinical presentation and outcome during a dengue-2 and dengue-4 co-epidemic - PubMed. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Jun;78(6):990–8.
54. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: An integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Oct;22(4):564–81.
55. Guzmán MG, García G, Kourí G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue: un problema de salud mundial. *Rev Cuba Med Trop*. 2008 Jan;60(1):5–16.
56. Simmons CP, Farrar JJ, Van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012 Apr;366(15):1423–32.
57. Limonta D, Capó V, Torres G, Pérez AB, Guzmán MG. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. *J Clin Virol*. 2007 Sep 1;40(1):50–4.
58. Lin CF, Lei HY, Shiau AL, Liu CC, Liu HS, Yeh TM, et al. Antibodies from dengue patient sera cross-react with endothelial cells and induce damage. *J Med Virol*. 2003 Jan 1;69(1):82–90.
59. Lin CF, Wan SW, Chen MC, Lin SC, Cheng CC, Chiu SC, et al. Liver injury caused by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 in a murine model. *Lab Invest*. 2008 Oct;88(10):1079–89.
60. Avirutnan P, Punyadee N, Noisakran S, Komoltri C, Thiemmecca S, Auethavornanan K, et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections: A potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis*. 2006 Apr 15;193(8):1078–88.
61. Duran ányelo, Valero N, Mosquera J, Pons H, Torres M, Alcocer S, et al. Dengue

nonstructural protein-1 status is not associated to circulating levels of interleukin-17, C-reactive protein and complement in children with acute dengue. *J Clin Virol.* 2013 Mar 1;56(3):283–90.

62. Wang WK, Chen HL, Yang CF, Hsieh SC, Juan CC, Chang SM, et al. Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis.* 2006 Oct 15;43(8):1023–30.
63. Phan D, Ha N, Thuc L, Diet N, Phu L, Ninh L, et al. Some changes in immunity and blood in relation to clinical states of dengue hemorrhagic fever patients in Vietnam. *Haematol.* 1991;24(1):13–21.
64. Clark KB, Noisakran S, Onlamoon N, Hsiao HM, Roback J, Villinger F, et al. Multiploid CD61+ Cells Are the Pre-Dominant Cell Lineage Infected during Acute Dengue Virus Infection in Bone Marrow. *PLoS One.* 2012 Dec 27;7(12):e52902.
65. Noisakran S, Onlamoon N, Pattanapanyasat K, Hsiao H-M, Songprakhon P, Angkasekwinai N, et al. Role of CD61+ cells in thrombocytopenia of dengue patients. *Int J Hematol.* 2012 Nov 18;96(5):600–10.
66. Noisakran S, Chokephaibulkit K, Songprakhon P, Onlamoon N, Hsiao HM, Villinger F, et al. A re-evaluation of the mechanisms leading to dengue hemorrhagic fever. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1171(Suppl 1):E24–35.
67. Noisakran S, Gibbons R, Songprakhon P, Jairungsri A, Ajariyakhajorn C, Nisalak A, et al. Detection of dengue virus in platelets isolated from dengue patients - PubMed. *Southeast Asian J Trop Med Public Heal.* 2009 Mar;40(2):253–62.
68. Basu A, Jain P, Gangodkar S V., Shetty S, Ghosh K. Dengue 2 virus inhibits in vitro megakaryocytic colony formation and induces apoptosis in thrombopoietin-inducible megakaryocytic differentiation from cord blood CD34+ cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 Jun;53(1):46–51.
69. Sridharan A, Chen Q, Tang KF, Ooi EE, Hibberd ML, Chen J. Inhibition of Megakaryocyte Development in the Bone Marrow Underlies Dengue Virus-Induced Thrombocytopenia in Humanized Mice. *J Virol.* 2013 Nov 1;87(21):11648–58.
70. Lin C, Lei H, Liu C, Liu H, Yeh T, Wang S, et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol.* 2001 Feb;63(2):143–9.
71. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei HY, Lin YS. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. *Viral Immunol.* 2006;19(2):127–32.
72. Honda S, Saito M, Dimaano E, Morales P, Alonzo M, Suarez L, et al. Increased phagocytosis of platelets from patients with secondary dengue virus infection by human macrophages. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 May;80(5):841–5.

73. Sun DS, King CC, Huang HS, Shih YL, Lee CC, Tsai WJ, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *J Thromb Haemost* . 2007 Nov;5(11):2291–9.
74. Suharti C, van Gorp E, Setiati T, Dolmans W, Djokomoeljanto R, Hack C, et al. The role of cytokines in activation of coagulation and fibrinolysis in dengue shock syndrome. *Thromb Haemost*. 2002 Jan;87(1):42–6.
75. Yang K, Lee C, Shaio M. A higher production of platelet activating factor in ex vivo heterologously secondary dengue-2 virus infections. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 1995;42(4):403–7.
76. Berlacher MD, Vieth JA, Heflin BC, Gay SR, Antczak AJ, Tasma BE, et al. FcγRIIa ligation induces platelet hypersensitivity to thrombotic stimuli. *Am J Pathol*. 2013 Jan;182(1):244–54.
77. Antczak AJ, Singh N, Gay SR, Worth RG. IgG-complex stimulated platelets: A source of sCD40L and RANTES in initiation of inflammatory cascade. *Cell Immunol*. 2010;263(1):129–33.
78. Hottz ED, Oliveira MF, Nunes PCG, Nogueira RMR, Valls-de-Souza R, Da Poian AT, et al. Dengue induces platelet activation, mitochondrial dysfunction and cell death through mechanisms that involve DC-SIGN and caspases. *J Thromb Haemost*. 2013 May;11(5):951–62.
79. Ghosh K, Gangodkar S, Jain P, Shetty S, Ramjee S, Poddar P, et al. Imaging the interaction between dengue 2 virus and human blood platelets using atomic force and electron microscopy. *J Electron Microsc*. 2008 Jun;57(3):113–8.
80. Hottz ED, Lopes JF, Freitas C, Valls-De-Souza R, Oliveira MF, Bozza MT, et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood*. 2013 Nov;122(20):3405–14.
81. Cantor AB. Sample-size calculations for Cohen's kappa. *Psychol Methods*. 1996;1(2):150–3.
82. Temel G, Erdoğan S. Determining the sample size in agreement studies. *Marmara Med J*. 2017;30:101–12.
83. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic - PubMed. *Fam Med*. 2005 May;37(5):360–3.
84. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Bruns DE, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Radiology*. 2015 Dec 1;277(3):826–32.
85. Cali DA de PM. Mapas de Divisiones Administrativas [Internet]. Alcaldía de Santiago de

Cali. 2019 [cited 2020 Aug 30]. Available from:

https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/115923/mapas_div_administrativas_idesc/

86. Santiago de Cali. Una mirada descriptiva a las comunas de Cali. Santiago de Cali; 2007 Dec.
87. Alcaldía de Santiago de Cali. Planes de desarrollo para comunas 2008 - 2011. Comuna 7 [Internet]. Alcaldía de Santiago de Cali. 2020 [cited 2020 Aug 30]. Available from: <https://www.cali.gov.co/planeacion/publicaciones/144595/planes-desarrollo-comunas-2008-2011/genPagdoc2238=2>
88. Chaturvedi A, Mittal S, Maheshwari VD, Bansal DP, Saxena GN, Jain L. A Clinico-Biochemico-Radiological Study of Hepatic Dysfunction in Dengue Fever at a Tertiary Care Centre in Rajasthan. J Clin Exp Hepatol. 2014 Mar 1;4(Suppl 2):S67–8.
89. Ultrasound T society of point care of. Creating a POCUS presence where there isn't one already.
90. Hicks J. Point of Care Ultrasound (POCUS) in Urgent Care. Journal of Urgent Care Medicine.
91. Low GKK, Looi SY, Yong MH, Sharma D. Predictive and diagnostic test accuracy of ultrasonography in differentiating severe dengue from nonsevere dengue. J Vector Borne Dis. 2018 Jun 1;55(2):79–88.
92. Bharath Kumar Reddy KR, Lakshmana RR, Veerappa BG, Shivananda. Ultrasonography as a tool in predicting the severity of dengue fever in children - A useful aid in a developing country. Pediatr Radiol. 2013 Aug;43(8):971–7.
93. Anjum Mehdi S, Hayat Mahais A, Bhukhari H, Aslam S. Gray scale Trans-Abdomino-Thoracic Ultrasonography in Evaluation of Dengue Hemorrhagic Fever. APMC. 2012 Dec;6(1):32–6.
94. Manam G, Godavarthi RM, Baru R, Surya Duddu G, Surya G. Evaluation of Ultrasonographic Findings in Dengue Fever Cases during an Outbreak at a Tertiary Care Hospital of South India. Int J Contemp Med Res Int J Contemp Med Surg Radiol. 2018 Apr;3(2):b106–10.
95. Lindgaard K, Riisgaard L. 'Validation of ultrasound examinations performed by general practitioners.' Scand J Prim Heal Care. 2017 Jul 3;35(3):256–61.
96. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico.
97. Alcaldía de Santiago de Cali. Información Estadística en Salud. 2020.
98. Nainggolan L, Wiguna C, Hasan I, Dewiasty E. Gallbladder Wall Thickening for Early Detection of Plasma Leakage in Dengue Infected Adult Patients. Acta Med Indones. 2018

Jul;50(3):193–9.

99. Nelwan EJ. Early Detection of Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever. *Acta Med Indones.* 2018 Jul;50(3):183–4.
100. Parmar J, Vora M, Mohan C, Shah S, Mahajan H, Patel T. “Honeycomb” pattern of gallbladder wall thickening-A forward step in early diagnosis of “Severe Dengue Fever.” *Indian J Radiol Imaging.* 2019 Jan;29(1):14–8.
101. de Araújo Tavares M, Pivoto João GA, Bastos MS, Lima Gimaque JB, Gomes Almeida AC, Ngo TT, et al. Clinical relevance of gallbladder wall thickening for dengue severity: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2019 Aug;14(8):e0218939.
102. Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IMW, et al. The Predictive Diagnostic Value of Serial Daily Bedside Ultrasonography for Severe Dengue in Indonesian Adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(6).

ANEXOS

ANEXO A. ACTA DE APROBACIÓN N° 022 - 018

Proyecto: **“LA ECOGRAFÍA PORTÁTIL EN LA CLASIFICACIÓN DEL DENGUE EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD DE CALI 2018 - 2019”**

Sometido por: **LYDA OSORIO / JONATHAN KIRSCH / IÑIGO PRIETO PRADERA**

Código Interno: **245 -018** Fecha en que fue sometido: **17** **12** **2018**

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (**CIREH**), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité **certifica que:**

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:

☒	Protocolo de investigación	☒	Instrumento de recolección de datos
☒	Formato de consentimiento informado	☒	Soportes solicitados por el Cireh
☒	Cartas de las instituciones participantes	☐	Resultados de evaluación por otros comités (si aplica)

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité.

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de**

☐ **Riesgo:**
SIN RIESGO ☒ RIESGO MÍNIMO ☐ RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO

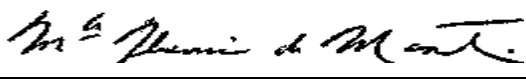
4. Las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

5. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.

6. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:

- Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
- Lesiones a sujetos humanos.
- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.

- e. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
7. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de un **(1) año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
8. El **investigador principal deberá** informar al Comité:
 - a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente.
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - e. cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán solicitar la renovación del aval adjuntando los documentos solicitados por el Cireh.

Firma:		Fecha:	18	01	2019
Nombre:	MARIA FLORENCIA VELASCO DE MARTINEZ				
Capacidad representativa:	PRESIDENTE				
		Teléfono	518567 7		

ANEXO B. ACTA RENOVACION DE APROBACION

	FACULTAD DE SALUD Vicedecanato De Investigaciones Y Posgrados Comité de Ética Humana	ACTA DE RENOVACIÓN Y DE APROBACIÓN N°(002-020)
---	--	---

Proyecto:

“LA ECOGRAFÍA PORTÁTIL EN LA CLASIFICACIÓN DEL DENGUE EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD DE CALI 2018- 2020”

Sometido Por:

LYDA OSORIO / JONATHAN KIRSCH / IÑIGO PRIETO PRADERA

Código Interno: (245-018)

Fecha de Expedición:

DÍA	MES	AÑO
05	02	2020

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (**CIREH**), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2013; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000. Este Comité **certifica que** recibió los siguientes documentos del presente proyecto:

X	Informe de avance
X	Protocolo de investigación
X	Carta de justificación de la renovación
X	Aval Anterior

1. Revisó y cumple con lo establecido por el comité para este trámite.
2. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo**:

	Sin riesgo
X	Riesgo mínimo

	Riesgo mayor del mínimo
--	-------------------------

3. Que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
4. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio, es adecuada.
5. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
6. La presente renovación del aval se **aprueba** por un periodo de un **(1) año**, a partir de esta fecha.
7. El **investigador principal deberá** informar al Comité:
 - a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité, excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos participantes.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los participantes u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente.
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - e. Cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
8. El investigador principal deberá presentar un informe al final una vez terminada la ejecución de su proyecto.



Firma:

Nombre: **BEATRIZ EUGENIA FERNÁNDEZ**

Capacidad
representativa

PRESIDENTE

Teléfono: 5185677

ANEXO C. APROBACION UNIVERSIDAD DE MINNESOTA
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Twin Cities Campus

*Human Research Protection Program
Office of the Vice President for Research*

*D528 Mayo Memorial Building
420 Delaware Street S.E.
MMC 820
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-5654
Fax: 612-626-6061
Email: irb@umn.edu
<http://www.research.umn.edu/subjects/>*

APPROVAL OF NEW STUDY

January 2, 2019
Jonathan Kirsch
301-792-0151
kirsch@umn.edu

Dear Jonathan Kirsch:

On 1/2/2019, the IRB reviewed the following submission:

Type of Review:	Initial Study
Title of Study:	Improving primary care diagnosis and classification of dengue fever with point-of-care ultrasound
Investigator:	Jonathan Kirsch
IRB ID:	STUDY00004437
Sponsored Funding:	Sponsor Name: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), Grant Title: Point-of-care Ultrasound for Early Detection of Dengue F
Grant ID/Con Number:	CON000000075970;
Internal UMN Funding:	Internal grant program (e.g. OVPR, Cancer Center, Provost, AHC, GPS Alliance, IonE, IAS, or other) : Center for Global Health and Social Responsibility (CGHSR)
Fund Management Outside University:	None
IND, IDE, or HDE:	None
Documents Reviewed with this Submission:	Listed under "Documents" tab in ETHOS.

The IRB determined that the criteria for approval have been met and that this study involves no greater than minimal risk

The IRB also made the following determinations for this study:

- This research has been approved to include children (individuals under 18 years of age) under 21 CFR 50.51/45 CFR 46.404 because the IRB finds that no greater than minimal risk to children is presented and that adequate provisions are made for soliciting the assent of the children and the permission of their parents or guardians. Those provisions include obtaining consent from one parent/guardian.

- If assent is, indeed, not required in Colombia, the committee recommends that you *not* obtain assent as it may unnecessarily complicate the process for the participants.

The IRB approved the study from 1/2/2019 to 1/1/2020 inclusive. You will be sent a reminder from ETHOS to submit a Continuing Review submission for this study. You must submit your Continuing Review no later than 30 days prior to the last day of approval in order for your study to be reviewed and approved for another Continuing Review period. If Continuing Review approval is not granted before 1/1/2020, approval of this protocol expires immediately after that date.

You must also submit a Modification in ETHOS for review and approval prior to making any changes to this study.

If consent forms or recruitment materials were approved, those are located under the Final column in the Documents tab in the ETHOS study workspace.

The HIPAA Authorization was also approved for use; however, this document will not receive an approval watermark from ETHOS.

In conducting this study, you are required to follow the requirements listed in the Investigator Manual (HRP-103), which can be found by navigating to the [HRPP Toolkit Library](#) on the IRB website.

For grant certification purposes, you will need the approval and last day of approval dates listed above and the Assurance of Compliance number which is FWA00000312 (Fairview Health Systems Research FWA00000325, Gillette Children's Specialty Healthcare FWA00004003).

Sincerely,

Angela Gerend
IRB Analyst

We value feedback from the research community and would like to hear about your experience. The link below will take you to a brief survey that will take a minute or two to complete. The questions are basic, but your responses will help us better understand what we are doing well and areas that may require improvement. Thank you in advance for completing the survey.

Even if you have provided feedback in the past, we want and welcome your evaluation.

<http://z.umn.edu/irbsurvey>

ANEXO D. APROBACION ESE NORTE



RED DE SALUD DEL NORTE E.S.E.
SUBGERENCIA CIENTIFICA DE PRESTACIÓN DE
SERVICIOS ASISTENCIALES

Santiago de Cali, 27 de Octubre de 2018
ASI.009.2018

Profesora
LYDA OSORIO
Investigador principal
Facultad de Salud
Universidad del Valle
Ciudad

Asunto: Aval para la ejecución del proyecto: "La ecografía portátil en la clasificación del Dengue en una institución de salud de Cali 2018 - 2019"

Cordial saludo,

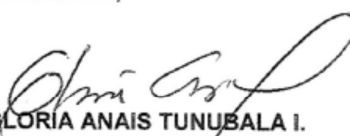
En reunión del 26 de octubre de 2018, el comité de ética en investigación del Hospital Joaquín Paz Borrero, se revisó el proyecto "**La ecografía portátil en la clasificación del dengue en una institución de salud de Cali 2018 - 2019**", la evaluación científica de la dirección médica y el concepto del Comité de profesores de la Escuela de salud pública de la Universidad del Valle sobre el mismo. El estudiante de maestría en Epidemiología, Dr. Iñigo Prieto Pradera, se presentó y respondió las preguntas de los miembros del comité.

Con base en lo anterior, el comité de ética en investigación del Hospital Joaquín Paz Borrero calificó el proyecto como "de bajo riesgo" (res. 8430 de 1993) y lo avalará durante un año a partir de la fecha.

Los investigadores Lyda Osorio e Iñigo Prieto se comprometen a entregar un informe de avance al finalizar este periodo de aval, y el resultado final ante la dirección científica antes de ser presentados en la Universidad del Valle. Cualquier cambio al protocolo aprobado deberá ser informado al Comité antes de ejecutarlo.

Atentamente,

VIGILADO Supersalud


GLORIA ANAIS TUNUBALA I.
Subgerente de Promoción y Prevención
Comité de ética
RED DE SALUD DEL NORTE E.S.E.

Sede Admón. Calle 46C No.3B-00 PBX 4884646
Hospital Joaquín Paz Borrero Carrera 7A Bis Calle 72 PBX 4184747
www.esenorte.gov.co ; Nit 805.027.287-4

"Comprometidos con el Servicio y la Calidad"



Certificado No.SC-CER266038

ANEXO E. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS EN REDCAP

Confidential	
Page 2 of 13	
Left base/Base Izquierda	(Maximum number of B-lines/Máximo de líneas B)
3-lines suggestive of leakage/Líneas B sugieren fuga capilar	☐ Yes/Sí ☐ No ☐ Indetermined/No determinado
Right pleural effusion/Derrame pleural lado derecho	☐ Yes/Sí ☐ No ☐ Indetermined/No determinado
Left pleural effusion/Derrame pleural lado izquierdo	☐ Yes/Sí ☐ No ☐ Indetermined/No determinado
Patient position: supine/Posición del paciente: supino	
Use Lumify preset "Abdomen"/Seleccione "Abdomen" en Lumify	
Splenorenal ascites/Ascitis esplenorenal	☐ Yes/Sí ☐ No ☐ Indetermined/No determinado
VC collapsability/Colapsabilidad de la VC	☐ Flat/Plano ☐ Normal ☐ Dilated/Dilatada ☐ Cannot visualize/No se puede visualizar (Flat/Plano >90%; Dilated/Dilatada < 11%)
Pericardial effusion/Derrame pericardíaco	☐ Yes/Sí ☐ No ☐ Indetermined/No determinado
Hepatorenal ascites/Ascitis hepatorenal	☐ Yes/Sí ☐ No ☐ Indetermined/No determinado
Pelvic ascites/Ascitis pélvica	☐ Yes/Sí ☐ No ☐ Indetermined/No determinado
Gallbladder appearance/Aparencia de la vesícula	☐ Normal/Normal ☐ Contracted/Contráctos ☐ Pericholecystic fluid/Líquido pericolestíco ☐ Striated/Estriado ☐ Honeycombed/Forma de panal ☐ Absent/Ausente ☐ Unable to visualize/No se puede visualizar
Wall Thickness/Grosor de la pared	(mm/cm)

02/26/2019 10:11

projectredcap.org **REDCap**

Ultrasound Exam_Training

Identification code/Código de identificación

(3 Letters of Study Site, Researcher ID Number,
and Patient ID Number Starting With 001, 002, etc.)

Reader initials/Iniciales del lector

- ☐ NO
☐ CM
☐ DZ
☐ Other/Otro

Other/Otro

US performer initials/Iniciales del ecografista

- ☐ NO
☐ CM
☐ DZ
☐ Other/Otro

Other/Otro

Evaluation Date/Fecha de evaluación

Reading date/Fecha de lectura

Ultrasound Exam/Examen de ecografía

Start time of ultrasound exam/Inicio de examen
ecografía

(Military time/Formato 24 horas)

Patient position: head-of-bed at 45 degrees or supine/Posición del paciente: con cabecera
elevada a 45 grados o supino

Use Lumify preset "Lung"/Seleccione "Lung" en Lumify

Right apex/Ápex derecho

(Maximum number of B-lines/Número máximo de
líneas B)

Right base/Base derecha

(Maximum number of B-lines/Número máximo de
líneas B)

Left apex/Ápex izquierda

(Maximum number of B-lines/Número máximo de
líneas B)

End time of ultrasound exam/Tiempo al final de la ecografía

(Military time/Formato 24 horas)

Dengue Screening And Recruitment

Clinical Study Site/Sitio del estudio

- ☐ Hospital Joaquín Paz Romero (H/P)
☐ Other/Otro

Specify Other site/Otros sitio

Evaluation Date/Fecha de evaluación

Sex/Sexo

- ☐ Male/Hombre
☐ Female/Mujer

Age/Edad

Inclusion Criteria/Criterios de inclusión

History of fever less than 10 days with suspected dengue fever /Historia de fiebre dentro de 10 días y fiebre de dengue sospechada del clínico/a?

- ☐ Yes/S
☐ No

2 years of age or greater /¿Tiene 2 años o más?

- ☐ Yes/S
☐ No

Exclusion Criteria/Criterios de exclusión

Currently pregnant?/¿Embarazada ahora?

- ☐ Yes/S
☐ No

Physical ultrasound contraindication such as overlying skin wound?/¿Contraindicación como herida en un lugar del examen?

- ☐ Yes/S
☐ No

Alternate clinical or laboratory confirmed cause of fever?/¿Otra causa confirmada por fiebre?

- ☐ Yes/S
☐ No

Yes/Sl. Explain/Explique

Clinical evidence of hypervolemia?/¿Evidencia clínica de hipervolemia?

- ☐ Yes/S
☐ No
 (E.g. heart, renal or liver failure/P. ej. falla cardíaca, renal o hepática)

Any illness needing immediate attention that our exam would delay?/¿Enfermedad urgente que retrasaríamos con nuestro examen?

- ☐ Yes/S
☐ No

Explain/Explique

If other issues, explain/Si hay otros asuntos, explique

Eligibility/Elegibilidad

Eligible?/¿Elegible?

☐ Yes/Sí
☐ No

Consent?/¿Consentimiento?

☐ Yes/Sí
☐ No

Assent?/¿Asentimiento?

☐ Yes/Sí
☐ No
☐ N/A
(Required for < 18/Requerido si < 18)

Included/Incluido

☐ Yes/Sí
☐ No
(If yes, continue in REDCapSI or not, continue
or EXCLUDED)

Comments/Comentarios

Clinical and Ultrasound Exam

IPS performer: Initials/Iniciales del ecografista

- ☐ NT
☐ CM
☐ GZ
☐ Other/OU y

Other/otro

Evaluation Date/Fecha de evaluación

Clinical History and Exam/Historia clínica y examen

Days since fever onset/Días desde el inicio de la fiebre

(Must be less than 10 days for inclusion/Debe ser menor que 10 días para inclusión)

Hours since last meal/Horas desde la última comida

Systolic blood pressure/Presión sistólica

mm Hg |

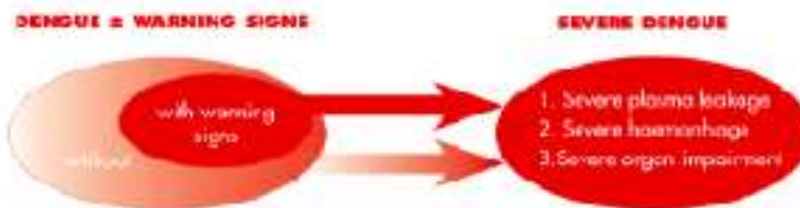
Diastolic blood pressure/Presión diastólica

mm Hg |

2009 WHO criteria investigator diagnosis/Diagnóstico del investigador por 2009 OMS: criterios

- ☐ Probable dengue (dengue without warning signs/Dengue probable (dengue sin signos de alarma))
☐ Dengue with warning signs/Dengue con signos de alarma
☐ Severe dengue/Dengue severe

Reference: Organization, World Health. "Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control, New Edition 2009." "Prevention and Control, vol. 439, no. 3, 2009, p. 11, doi:10.1181/NTD/DCN/2009.1.



CRITERIA FOR DENGUE ± WARNING SIGNS

Possible dengue

has a / several of dengue symptoms seen.

Four out of 5 of the following criteria:

- Fever, sweating
- Rash
- Aches and pains
- Transient leukopenia
- Leukopenia
- Any warning sign

Laboratory-confirmed dengue

(positive either serology or plasma analysis)

Warning signs*

- Abdominal pain or tenderness
- Persistent vomiting
- Clinical fluid accumulation
- Mucosal bleed
- Lethargy, restlessness
- Liver enlargement > 2 cm
- Secondary increase in HCT consistent with rapid decrease in platelet count
- Any warning signs (not related to dengue)

CRITERIA FOR SEVERE DENGUE

Severe plasma leakage

leading to:

- Shock, DSS
- Fluid accumulation with respiratory distress

Severe bleeding

as evaluated by clinical

Severe organ involvement

- liver: ALT or AST > 1000
- CNS: impaired consciousness
- Heart and other organs

Which warning signs are present?/¿Cuáles signos de alarma están presentes?

- ☐ Abdominal pain or tenderness/Dolor o sensibilidad abdominal
- ☐ Persistent vomiting/Vómito persistente
- ☐ Clinical fluid accumulation/Acumulación clínica de líquido
- ☐ Mucosal bleed/Sangrado mucoso
- ☐ Lethargy, restlessness/letargo, agitación
- ☐ Liver enlargement > 2 cm/Agrandamiento del hígado > 2 cm

Which criteria are present?/¿Qué criterios están presentes?

- ☐ Severe plasma leakage/Fuga de plasma severa
- ☐ Severe bleeding/Sangrado severo
- ☐ Severe organ involvement/Implicación severa del órgano

Leading to/¿Qué lleva a

- ☐ Shock (dengue shock syndrome)/Shock (síndrome de shock por dengue)
- ☐ Fluid accumulation with respiratory distress/Acumulación de líquido con dificultad respiratoria

Leading to/¿Qué lleva a

- ☐ CNS: impaired consciousness/SNC: deterioro de la conciencia
- ☐ Heart and other organs/Corazón y otros órganos

Ultrasound Exam/Examen de ecografíaStart time of ultrasound exam/Emplezo de examen
ecografía

[Military time/Formal: 24 hours]

End time of ultrasound exam/Tiempo al final de la
ecografía

[Military time/Formal: 24 hours]

Learning date/Fecha de lectura

**Patient position: head-of-bed at 45 degrees or supine/Posición de paciente: con cabecera
elevada a 45 grados o supino****Use Lumify preset "Lung"/Seleccione "Lung" en Lumify**

Right apex/Ápex derecho

[Maximum number of 5-lines/Máximo: máximo de
líneas 5]

Right base/Base derecha

[Maximum number of 5-lines/Máximo: máximo de
líneas 5]

Left apex/Ápex izquierdo

[Maximum number of 5-lines/Máximo: máximo de
líneas 5]

Left base/Base izquierda

[Maximum number of 5-lines/Máximo: máximo de
líneas 5]B-line suggestive of leakage/Línea B sugiere fuga
capilar
☐ Yes/Sí
☐ No
☐ Undetermined/No determinado

Right pleural effusion/Emplema pleural lado derecho

☐ Yes/Sí
☐ No
☐ Undetermined/No determinado

Left pleural effusion/Emplema pleural lado izquierdo

☐ Yes/Sí
☐ No
☐ Undetermined/No determinado

Patient position: supine/Posición del paciente: supino**Use Lumify preset "Abdomen"/Seleccione "Abdomen" en Lumify**

spinoabdominal ascites/Ascitis espiroabdominal

- ☐ Yes/Í
☐ No
☐ Undetermined/No determinado

YCI collapsibility/Colegabilidad de la YCI

- ☐ Flat/Plano
☐ Normal
☐ Dilated/Dilatada
☐ Cannot visualize/No se puede visualizar
 (Fat/Pleno >90%; Dilated/Dilatada < 10%)

pericardial effusion/Leñame pericardíaco

- ☐ Yes/Í
☐ No
☐ Undetermined/No determinado

hepatorenal ascites/Ascitis hepatorenal

- ☐ Yes/Í
☐ No
☐ Undetermined/No determinado

pelvic ascites/Ascitis pélvica

- ☐ Yes/Í
☐ No
☐ Undetermined/No determinado

Gallbladder appearance/Aparencia de la vesícula

- ☐ Normal/Normal
☐ Contracted/Contráctico
☐ Pericholecystic fluid/Líquido pericolecístico
☐ Stalled/Estancado
☐ Hungry/united/Perma de pared
☐ Absent/Ausente
☐ Unable to visualize/No se puede visualizar

Wall Thickness/Gr espesor de la pared

(in mm/cm/mm)

Ultrasonnd Exam Interpretation/Interpretación de ecografía

Evidence of plasma leakage?/Existencia de fuga plasmática?

- ☐ Yes/Í
☐ No

Comments/Comentarios

Clinical and Ultrasound Exam_Eval

Participant ID/Código de participante

(Leave blank or Study ID for consecutive subject-#)

Evaluador Indiscrecional de evaluación

☐ BL
☐ K
☐ S

Evaluación Date/Fecha de evaluación

Exam Time of Evaluation/Episodio de Evaluación

(Maximum number of lines: 20 lines)

Right apicography apicografía

(Maximum number of lines: 20 lines; número máximo de líneas 20)

Please evaluate the quality of the image

- ☐ No recognizable structures, no objective data can be gathered
- ☐ Minimally recognizable structures but insufficient for diagnosis
- ☐ Minimal criteria met for diagnosis, acceptable structure but with some technical or other flaws
- ☐ Minimal criteria met for diagnosis, all structures imaged well and diagnosis easily supported
- ☐ Minimal criteria met for diagnosis, all structures imaged with excellent image quality and diagnosis completely supported

Right axillary axechia

(Maximum number of lines: 20 lines; número máximo de líneas 20)

Please evaluate the quality of the image

- ☐ No recognizable structures, no objective data can be gathered
- ☐ Minimally recognizable structures but insufficient for diagnosis
- ☐ Minimal criteria met for diagnosis, acceptable structure but with some technical or other flaws
- ☐ Minimal criteria met for diagnosis, all structures imaged well and diagnosis easily supported
- ☐ Minimal criteria met for diagnosis, all structures imaged with excellent image quality and diagnosis completely supported

Left apicography apicografía

(Maximum number of lines: 20 lines; número máximo de líneas 20)