



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO A
CONTINGENCIAS**

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA 2009-2012

**“COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DEL
DENGUE Y FACTORES ASOCIADOS EN NIÑOS DE UN AÑO
DERECHOHABIENTES IMSS EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1
“VICENTE GUERRERO” ACAPULCO GUERRERO.”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. RAÚL MARTINEZ RENTERÍA

ASESORES:

DR. JOEL NAVARRETE ESPINOSA

COORDINADOR DE PROGRAMAS MÉDICOS

DR. JOSÉ ÁLVARO AGUILAR SETIEN

UNIDAD DE INVESTIGACION MÉDICA EN INMUNOLOGÍA

MÉXICO, DF FEBRERO DE 2012



Vo.Bo

Dr. Benjamín Acosta Cázares
Profesor Titular de la Especialidad en Epidemiología
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias

Vo.Bo

Dra. Hayanin Cortes García
Profesora Adjunta de la Especialidad en Epidemiología
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias

Vo. Bo

Dr. Joel Navarrete Espinosa
Coordinador de Programas Médicos
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias

Vo.Bo.

Dr. José Álvaro Aguilar Setien
Unidad de Investigación Médica en Inmunología

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por permitirme llegar hasta donde estoy.

A mis Padres y Hermanas

Por ser mis guías y brindarme su apoyo en cada momento, además de ser los pilares en mi vida

A mi Esposa:

Por su apoyo incondicional y ser la parte más importante en mi vida

A su Familia por apoyarnos siempre desde en el inicio de nuestra carrera.

A Fredy:

Por apoyarme a cada momento

Al personal químico y de Enfermería

¡Gracias!

Al Dr. Navarrete

Por brindarme su valioso tiempo.

A mis compañeros y amigos de la residencia:

Por compartir conmigo 3 años de experiencias

ÍNDICE

1.- Resumen	1
2.- Introducción	3
3.- Planteamiento del problema	18
4.- Justificación	20
5.- Objetivos	21
6.- Hipótesis	21
7.- Material y método	21
8.- Análisis estadístico	30
9.- Consideraciones Éticas	30
10.- Plan general	31
11.- Resultados	33
12.- Discusión	39
13.- Conclusiones	40
14- Bibliografía	41
15.- Anexos	44

1.- RESUMEN

Martínez-Rentería R, Navarrete-Espinosa J, Aguilar-Setien JÁ
Comportamiento de los anticuerpos contra el virus del dengue y factores asociados en niños de un año, derechohabientes IMSS en el Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero” Acapulco Guerrero.

Introducción: La predicción de los casos de infección por Fiebre Hemorrágica por dengue en los niños se deriva de anticuerpos IgG anti dengue derivados de la madre, el sistema inmune de los niños se inicia en el útero a través de una inmunidad pasiva mediante la transmisión de anticuerpos anti dengue derivado de la respuesta inmune de la madre.

Objetivo: Determinar el comportamiento de los anticuerpos contra el virus del dengue y factores asociados en niños de 1 año, hijos de madres derechohabientes del IMSS que fueron positivas a anticuerpos contra el Dengue, en el HGR N° 1 “Vicente Guerrero”, Acapulco, Guerrero

Material y método: Estudio de seguimiento que se realizó del 1 de Septiembre al 30 de Octubre del 2011 en menores de 1 año nacidos en el Hospital General Regional “Vicente Guerrero” del Instituto Mexicano del Seguro Social, a quienes previamente al momento de nacer se les tomó una muestra del cordón umbilical e incluidos en el proyecto de investigación “Prevalencia de anticuerpos contra dengue en madres y recién nacidos derechohabientes del IMSS en Acapulco Guerrero”, el reclutamiento de pacientes se llevó a cabo en el Servicio de Pediatría, se realizó una segunda toma de muestra para determinar los niveles cuantitativos de IgG, para compararlas con la medición inicial. Para el análisis estadístico se realizó análisis univariado para frecuencias simples y porcentajes. Bivariado con prueba rangos con signo de Wilcoxon y modelos de regresión logística.

Resultados: Se estudiaron 70 niños, de los cuales el 63% tenían 12 meses cumplidos, con un peso promedio de 9.15 kg y una talla de 77.14 cm, el 95% recibió lactancia materna con un promedio de 7 meses, en relación a las IgG se encontró que el 25 % aun presentaba anticuerpos en la segunda toma, con respecto a la medición inicial se encontró una media de 24.68 u/ml \pm 12.49 y para la segunda toma una media de 9.51 u/ml \pm 13.45, al aplicar la prueba de rangos con signo de Wilcoxon se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la medición inicial y la toma realiza al año de edad, así como en la comparación entre estado nutricional, lactancia materna, sexo y peso del menor, al realizar y obtener el riesgo se encontraron diferencias significativas ($p < 0.014$) con 4 veces más riesgo de perder los anticuerpos para aquellos que presentaban estado nutricional no adecuado, 3 veces más riesgo ($p < 0.03$) en aquellos que presentaron alguna enfermedad durante el año de vida, no se encontraron diferencias significativas en el sexo, lactancia ni duración de la misma.

Conclusión:

Se observó que la transmisión de anticuerpos de madre a hijo es alta y que a los 12 meses de edad el 75 % de los niños aún tienen anticuerpos a títulos subneutralizantes, que se convierten en factor de riesgo para la presencia de dengue hemorrágico ante una infección primaria de dengue.

El estado nutricional y la presencia de enfermedades se relacionan con la declinación de los anticuerpos durante el primer año de vida.

2.- INTRODUCCIÓN

El dengue es un reto para la salud pública, ya que cada vez se ha ido incrementando esta enfermedad al igual que las tasas de incidencia; en el mundo, más de 2 500 millones de personas viven en zonas en riesgo de dengue y más de 100 países han informado de la presencia de esta enfermedad en su territorio. La Región de las Américas ha sido una de las más afectadas por el dengue y por su forma más grave, el dengue hemorrágico. (1)

Durante las últimas décadas, en Las Américas se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue, especialmente en Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela y Paraguay.

La situación epidemiológica del dengue sigue siendo de alta complejidad en la región y en el mundo, lo que obliga a redoblar los esfuerzos para la implementación de una estrategia de gestión integrada y dar respuesta.

En el período del 2001 al 2006 en las Américas se notificaron 3 419,919 casos de dengue, incluidos 79 664 casos de dengue hemorrágico y 982 defunciones, con una tasa de letalidad del 1,2 % y la circulación de los 4 serotipos (Dengue 1, 2, 3, 4), lo que aumenta el riesgo de aparición de las formas más graves de la enfermedad. (2)

Los países con tasas de incidencia por 100 000 habitantes más elevadas hasta septiembre del 2007 en Centroamérica y el Caribe fueron: Guyana Francesa con 1 73176 casos, Guadalupe con 898,84 casos, Costa Rica con 58517 y Honduras con 36061 casos. En el Caribe se reportaron del 2001 al 2006, 137164 casos de fiebre del dengue, incluyendo 1 674 casos de dengue hemorrágico y 220 muertos.

(2)

En México hasta la semana epidemiológica 18 del 2010 se habían presentado un total de 5464 casos de fiebre del dengue, de los cuales 1218 fueron hemorrágicos, de los 32 estados de la república mexicana Guerrero fue el estado con mayor

incidencia de casos con 1521 confirmados. El IMSS de 1979 a 2002 reportó 326929 casos de fiebre del dengue, de los cuales 2624 casos fueron por dengue hemorrágico. ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾

EL VECTOR

El *Aedes aegypti* es un mosquito que se asocia muy estrechamente con los humanos. Los recipientes artificiales, tan abundantemente proporcionados por la moderna sociedad industrial, son en gran medida sus más importantes lugares de cría y son esenciales para la producción y conservación de las grandes poblaciones del vector. Se reproducen también en los huecos de los árboles y posiblemente en otras cavidades naturales con agua acumulada, la mayoría surge en los neumáticos, cubos, vasijas con agua, latas, floreros, pomos, canales de los techos tupidos; y cualquier objeto hecho por el hombre que pueda retener agua y que no esté rodeado de tierra por sus costados.

Las hembras del *Aedes Aegypti* hacen la postura principalmente por la tarde y en este momento los huevos no están listos para incubarse, para que se desarrollen completamente y pasen a la fase larval necesitan de 2 a 3 días con mucha humedad. La larva que emerge del cascarón roto es la primera de cuatro fases larvales, este desarrollo toma de 5 a 7 días, y termina en la cuarta etapa cuando la larva se desarrolla alcanzando la etapa de ninfa, la transformación de la larva a la forma adulta se completa durante los 2 ó 3 días de la etapa de ninfa, etapa de la cual emerge el vector adulto. ⁽³⁾⁽⁴⁾

EL COMPLEJO DEL DENGUE

El complejo dengue lo constituyen cuatro serotipos virales serológicamente diferenciables (Dengue 1, 2, 3 y 4) pertenecientes a la familia de los flavivirus, que comparten analogías estructurales y patogénicas, por lo que cualquiera puede producir las formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han estado asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos. ⁽³⁾

Los viriones maduros son esféricos, de aproximadamente 50nm de diámetro, que poseen un genoma de ARN de cadena simple, rodeado por una nucleocapside de simetría icosaédrica, constituida por la proteína de la capsida (C) y una envoltura, la envoltura es una bicapa lipídica de 10nm de grosor derivada posiblemente de membranas de retículo endoplasmático de las células hospederas, que tiene asociadas dos proteínas, la proteína de la envoltura (E) y la envoltura de membrana (M), que dan lugar a las proyecciones de 7 nm de longitud que sobresalen de la superficie del virion. (6)

El genoma viral consiste en una molécula de ARN única y polaridad positiva de aproximadamente 11 kilobases, en ambos extremos del genoma están presentes secuencias no codificadoras, necesarias para los procesos de replicación, transcripción y traducción dando como resultado la formación de tres proteínas estructurales C, M y E y siete proteínas no estructurales (NS) 1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5. (5)

La interacción de los flavivirus con sus células susceptibles ocurre mediante dos mecanismos.

1. Unión del virus al receptor celular: endocitosis mediada por el receptor
2. Unión del virus a la célula por formación de inmunocomplejos

Independientemente del tipo de interacción virus-célula, el evento siguiente es la internalización del virus, cuando se libera la nucleocapside le citoplasma ocurre el desnudamiento del ARN, la traducción de proteínas virales en el retículo endoplasmático, y las síntesis de nuevas cadenas de ARN que dan origen a las partículas de la progenie viral.

Aislamiento del receptor para el virus del Dengue

Los receptores celulares para los virus son un grupo de moléculas de naturaleza química diversa que determinan, en gran medida, la patogénesis de las enfermedades causadas por virus.

En este contexto y para el caso de los flavivirus, es muy poco lo que se sabe de las moléculas celulares que sirven de receptores; así por ejemplo, se ha implicado a las integrinas en la unión de los flavivirus transmitidos por chinches ya que en la proteína de envoltura tienen un motivo de reconocimiento para las integrinas (señal KDL), por otro lado, la proteína de envoltura de los flavivirus transmitidos por mosquitos carece de esta señal y al parecer los glucosaminoglicanos altamente sulfatados podrían ser los receptores primarios para el virus dengue y el virus de la encefalitis japonesa.⁽⁶⁾

No obstante lo anterior, resultados previos obtenidos, involucran a otras moléculas como receptores (co-receptores) para el virus dengue. En el caso específico de este virus, la existencia de un segundo receptor permitiría explicar el linfotropismo de este virus, la dependencia del desarrollo de la infección con la edad del hospedero y, probablemente, resolverían algunas incógnitas sobre el mecanismo de la así llamada «potenciación inmune»

El receptor celular para el virus del dengue en el hombre está en los monocitos; estas células son los blancos principales de la infección viral en el humano, la proteína de envoltura del virus (E) es el responsable de la unión a la célula blanco.

⁽⁶⁾ (7)

PATOGENIA

La infección por dengue es una enfermedad sistémica y dinámica, la cual tiene un espectro clínico muy amplio que incluye desde manifestaciones clínicas leves hasta muy severas. Después del periodo de incubación la enfermedad comienza de forma súbita y seguida por tres fases (febril, crítica y de recuperación), para una enfermedad que es compleja en sus manifestaciones el manejo es relativamente simple, barato y muy efectivo para salvar vidas tan pronto y correctas sean las intervenciones, la clave es el reconocimiento temprano y el entendimiento de los problemas clínicos durante las diferentes fases de la enfermedad, las actividades como triage y decisiones de manejo en los niveles primarios y secundarios de salud son críticas en la determinación de los resultados clínicos del dengue, un

buen manejo no solo reduce el número de hospitalizaciones innecesarias sino salvara vidas de pacientes. (5)

Existen diversas teorías patogénicas para explicar las formas graves del dengue.

Formación de anticuerpos antiviricos desprovistos de un papel protector: inducida por la invasión previa de un serotipo heterólogo del virus del dengue, pero a pesar de esto, se unen a la superficie del virión y tras su interacción, el receptor Fc (glicoproteína que se encuentra en la superficie de algunas células que contribuyen a la función protectora del sistema inmunológico como los macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células naturales asesinas e inducen a la fagocitosis o citotoxicidad de los patógenos), dirigen a los virus del dengue hacia las células blanco, originando una infección potenciada.

Daño celular: por acción directa del virus, induce apoptosis, necrosis y que puede afectar células como el hepatocito, células endoteliales y las neuronas. En el endotelio en especial, el daño si es que puede observarse, no es proporcional con la salida de líquido a un tercer espacio.

Acción de anticuerpos contra proteínas no estructurales del virus del dengue: da como resultado una reacción cruzada contra proteínas de la coagulación como el fibrinógeno y proteínas de las células endoteliales. Hay también activación del complemento con liberación de anafilotoxinas y aumento de la permeabilidad vascular.

Lisis celular: por la activación de linfocitos T citotóxicos.

Acción de citocinas: las citocinas como el factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleucina I, liberadas por monocitos y linfocitos T provocan alteración en la permeabilidad vascular que desemboca en extravasación de líquido, generando hipovolemia, estado de shock y edema pulmonar no cardiogénico. De hecho se ha demostrado que los altos niveles de estos mediadores son directamente proporcionales a la severidad del cuadro clínico (26)

Proliferación policlonal de las células B: es inducida por la infección del virus del dengue y conduce a una producción de IgM. Se ha detectado que existe una reacción cruzada entre los antígenos virales y moléculas plaquetarias, estos anticuerpos producen lisis e inhibición en la agregación de las mismas. La inducción de la lisis plaquetaria explica, al menos en parte, la trombocitopenia de la fase aguda que es principalmente causada por la activación del complemento.

En resumen, es probable que exista una reacción anormal de la inmunidad, lo que produce una respuesta alterada de los anticuerpos ante los elevados niveles de viremia y antígenos circulantes y con ello la exacerbación de la producción de citocinas, activación de linfocitos T y alteración en la eliminación de cuerpos apoptóticos. (26)

La trombocitopenia se produce por destrucción de plaquetas en sangre periférica por un mecanismo inmuno-mediado. Los sangrados durante el dengue no están en relación directa con la intensidad de la trombocitopenia pues se producen por un conjunto de factores, en el dengue son múltiples incluidos los vasculares y algunas alteraciones de la coagulación por acción cruzada de algunos Anticuerpos antivirales contra el plasminógeno y otras proteínas, así como un desbalance entre los mecanismos de la coagulación y los de la fibrinólisis (3)

En los niños, la patogénesis de la fiebre hemorrágica por dengue no está claramente establecida, se ha observado en los menores de 12 meses de edad infectados por dengue el riesgo de padecer hemorragias es mayor si se presentan anticuerpos subneutralizantes lo cual aumenta el riesgo de una infección viral más agresiva, ya sea por una infección previa o a través de anticuerpos transferidos de manera placentaria formando un complejo inmune lo que permite al virus del dengue mayor agresividad. (8)

INMUNOLOGIA

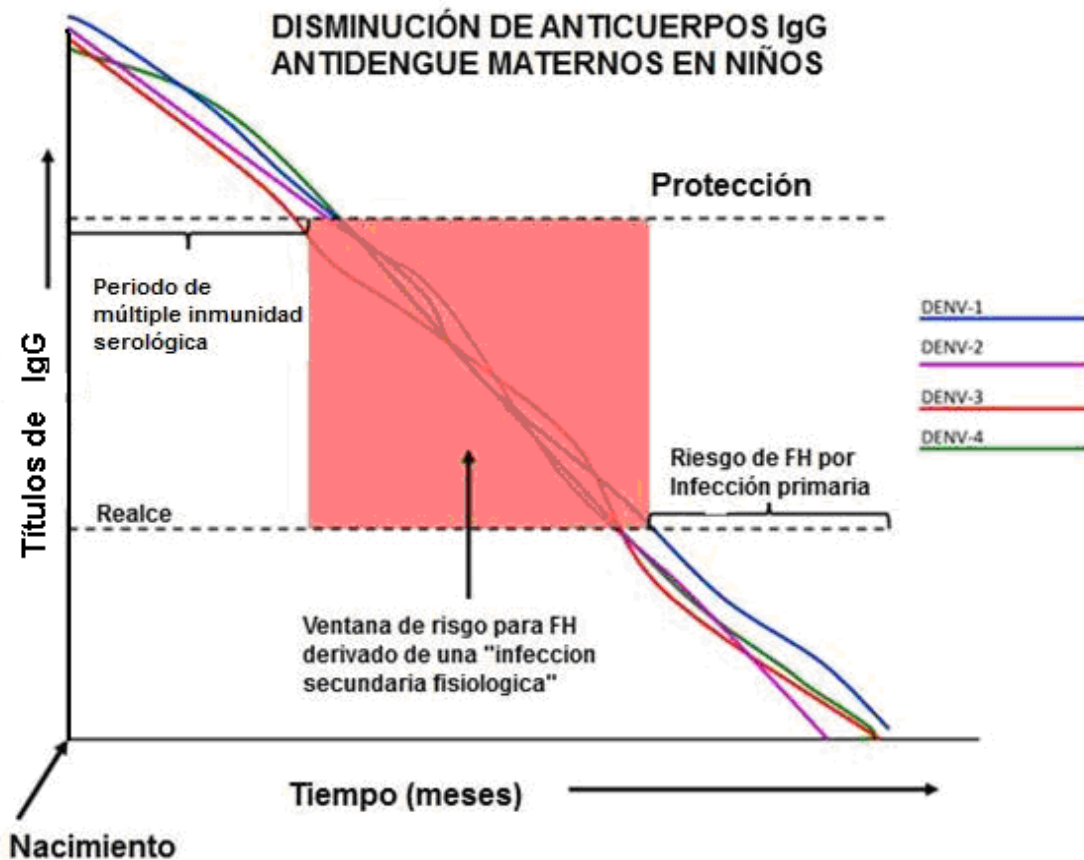
Una de las únicas características del dengue es lo heterogéneo que puede ser el cuadro clínico, una infección causada por un serotipo de denguevirus un individuo desarrollará inmunidad prolongada contra ese serotipo, sin embargo la inmunidad cruzada contra los otros serotipos dura solo pocos meses, una pieza fundamental en la patogénesis del dengue es que la inmunidad heterotípica es un factor de riesgo para fiebre hemorrágica (FH), aunque se ha visto que la mayoría de los casos de fiebre del dengue se encuentra en pacientes quienes se sobre infectan, se sabe que los casos de fiebre hemorrágica “primaria” ocurren en los niños menores de 1 año.⁽⁹⁾

Una teoría ampliamente aceptada para la ocurrencia de los casos de FH son los anticuerpos amplificadores dependientes (ADE) por su significado en inglés Antibody-dependent Enhancement, este modelo propone que anticuerpos IgG heterotípicos preexistentes adquiridos durante una infección previa, puede, bajo ciertas condiciones facilitar el ingreso de los virus dentro de los macrófagos y posiblemente otras células de la respuesta inmune que se unen a los receptores Fc del complejo virus anticuerpo ⁽⁹⁾⁽²⁵⁾

Resulta de la nueva infección de un individuo con un serotipo particular, dicho individuo, posee una inmunidad adquirida a un serotipo diferente de denguevirus con el que se ha enfrentado anteriormente. Los anticuerpos heterotípicos o anticuerpos cruzados que tienen una actividad neutralizante deficiente son formados en la primera infección. En una segunda infección, el denguevirus y los anticuerpos heterotípicos forman un complejo que se une al receptor Fc que se encuentra sobre células blanco resultando en una amplificación de la infección por el virus. Por tanto los anticuerpos heterotípicos no neutralizantes amplifican la infección del denguevirus en las células que presentan receptores Fc.

El *sine qua non* de la hipótesis es que la predicción de los casos de infección por FH en los niños se deriva de anticuerpos IgG antidengue derivados de la madre, el sistema inmune de los niños se inicia en el útero a través de una inmunidad pasiva

mediante la transmisión de anticuerpos anti dengue derivado de la respuesta inmune de la madre, dando como resultado una “infección secundaria fisiológica” durante una infección primaria por un denguevirus, modelo que se explica con el siguiente esquema.



El rol de los anticuerpos IgG en varias infecciones virales depende en las diferentes subclases. (12)

Se ha visto que los (ADE) del virus del dengue sugieren ser pieza central en la patogénesis de la FH en los niños, en los nacidos con antecedentes de anticuerpos por parte de la madre se ha visto que los IgG derivados de ella presentan un periodo de ventana en el cual el niño posee niveles de anticuerpos subneutralizantes, dichos niveles los cuales son capaces de generar en la fracción FC en el virus del dengue un sinergismo produciendo datos de inflamación y

crecimiento de moléculas vasodilatadores que promueven la permeabilidad vascular. (12)

Muchos infantes con la infección por dengue presentan poca sintomatología o nula de la infección la cual puede confundir con otras infecciones presentes en ese grupo de edad, la infección contra un serotipo de virus provee inmunidad contra ese serotipo pero provee inmunidad corta contra otros serotipos. (13)

Las inmunoglobulinas IgG derivadas de la madre juegan un rol central en la inmunidad y patogénesis del dengue en la infancia, la presencia de anticuerpos neutralizantes derivados de la madre se presume es una de las causas de la prevalencia baja de síntomas en el dengue en los niños <3-4 meses de edad, posteriormente la presencia de estos anticuerpos produce una sinergia entre la fracción Fc del receptor. (14)

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico de laboratorio:

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

Una muestra sanguínea en la fase aguda debe tomarse, tan pronto sea posible luego del inicio de la enfermedad febril. Una muestra sanguínea en la fase de convalecencia, idealmente debe ser tomada de 2-3 semanas después. (15)

Diagnóstico serológico

Cinco pruebas serológicas han sido usadas en el diagnóstico de infección por dengue: inhibición-hemoaglutinación (IH), fijación de complemento (FC), neutralización (NT), prueba de inmunocaptura enzimática de la inmunoglobulina M (MAC-ELISA) e inmunoglobulina indirecta G (ELISA).

De acuerdo con la prueba usada, el diagnóstico serológico inequívoco lo da el aumento significativo de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos específicos entre las muestras séricas de la fase aguda y la fase de convalecencia.

La prueba de IH, es la más frecuentemente usada, es sensible, fácil de realizar, requiere un equipo mínimo, pero los anticuerpos IH pueden persistir por tiempos prolongados, de hasta 48 años o más, por lo que esta prueba es ideal para estudios seroepidemiológicos.

Los títulos de anticuerpos IH, empiezan aparecer a niveles detectables para el día 5-6 de la enfermedad, los títulos de anticuerpos en la fase de convalecencia son generalmente superiores a 640 en infecciones primarias. El contraste, en la respuesta anamnésica inmediata en infecciones secundarias o terciarias por dengue, los títulos de anticuerpos durante los primeros pocos días de la enfermedad se elevan a 5.120-10.240 o más. Por lo que títulos mayores o iguales de 1.280 en la fase aguda o convaleciente temprana son considerados evidencia presuntiva de infección reciente por dengue.

La prueba CF, no es usada rutinariamente en el diagnóstico serológico de dengue. Es más difícil de realizar, requiere personal altamente capacitado, se basa en el principio de que el complemento es consumido durante las reacciones antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos CF aparecen posteriores a los anticuerpos HI, son específicos de infección primaria, y persisten por períodos cortos.

En NT es la más específica y sensible prueba serológica para los virus dengue. La mayoría de los protocolos usados en los laboratorios incluyen las placas séricas de dilución y reducción. En general los títulos de anticuerpos neutralizantes aumentan al mismo tiempo o más lentamente que los anticuerpos HI y ELISA, pero más rápido que los anticuerpos CF.

MAC-ELISA, es una prueba rápida y sencilla que requiere equipo poco sofisticado. El desarrollo de anticuerpos IgM anti dengue, puede presentarse para el día quinto

de la enfermedad. Cerca del 93% de los pacientes desarrollan anticuerpos IgM detectables entre los 6-10 días del inicio de la enfermedad, en el 99% de los pacientes entre los días 10-20 tienen anticuerpos IgM detectables. ⁽²⁴⁾

Los títulos de anticuerpos IgM en infección primaria, son significativamente mayores que en infecciones secundarias, aunque no es infrecuente obtener títulos de IgM de 320 en casos secundarios. En muchas infecciones primarias, la IgM detectable puede persistir por más de 90 días, aunque lo normal es que ya no se detecten niveles a los 60 días de la infección.

MAC-ELISA, es una invaluable herramienta para la vigilancia del dengue. En áreas donde el dengue no es endémico, se usa en la vigilancia clínica de las enfermedades virales, con la certeza de que cualquier positivo indica infección reciente en los últimos 2-3 meses.

Una apropiada serovigilancia, por MAC-ELISA durante una epidemia determina rápidamente su diseminación. Es de especial ayuda en pacientes hospitalizados, quienes son generalmente admitidos en fase tardía de la enfermedad, se debe enfatizar que esta prueba no se debe usar en la forma de toma de decisiones en relación con el manejo del paciente.

Indirecta IgG-ELISA, es comparable con la prueba IH, y es usada para diferenciar una infección primaria o secundaria por dengue. Esta prueba es simple y fácil de realizar, no es específica y tiene reacciones cruzadas con otros flavivirus.

La utilidad del papel filtro en el diagnóstico serológico del dengue, tanto para la detección de inmunoglobulinas totales con la técnica de IH, ELISA y de anticuerpos IgM, ha sido demostrada, y aunque no sustituye a la toma de muestras séricas para aislar, identificar y caracterizar el serotipo y genoma del virus circulante, ha demostrado gran utilidad sobre todo porque tiene una alta sensibilidad y especificidad y las muestras permiten ser conservadas a 4°C hasta por 5 meses. ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Aislamiento viral

Cuatro sistemas de aislamiento viral han sido usados para el virus dengue, inoculación intracerebral en ratones de 1-3 días de edad, cultivos de células de mamíferos (LLC-MK2), inoculación intratorácica de mosquitos adultos y el uso de cultivos de células de mosquitos.

El método seleccionado de aislamiento viral depende de las facilidades disponibles en el laboratorio, las técnicas de inoculación en el mosquito son las más sensibles y es el método de elección para casos fatales o pacientes con enfermedad hemorrágica severa. La línea celular del mosquito es el método de elección para la vigilancia virológica rutinaria

Identificación viral

El método de elección para la notificación del virus del dengue es IFA; anticuerpos monoclonales seroespecíficos, producidos en cultivos tisulares o líquido ascítico de ratones e IgG conjugada fluoresceína-isothiocyanate, esta prueba es fácilmente realizada en cultivos celulares infectados, cerebro de mosquito o tejido macerado, cerebro macerado de ratones o bien en tejidos fijados en formalina.

Este es el método más simple y más rápido, permite además detectar virus múltiples en pacientes con infecciones concurrentes. El aislamiento viral sirve para caracterizar la cepa viral y esta información es crítica para la vigilancia del virus y los estudios patogénicos.

El aislamiento del virus del dengue procedente de suero humano, depende de varios factores: de la forma en que el suero fue manipulado y almacenado y del nivel de viremia que varía considerablemente dependiendo de los días de evolución de la enfermedad

La viremia usualmente tiene un pico corto antes del inicio de la enfermedad y puede ser detectable en promedio entre los días 4-5. Conforme aumentan los títulos de IgM, el virus tiende a desaparecer.

Nueva tecnología diagnóstica.

En años recientes varios métodos de diagnóstico han sido desarrollados y han probado ser de utilidad en el diagnóstico del dengue.

Tr-Pcr (Reacción de cadena de polimerasa-transcriptasa reversa): es un método rápido, sensible, simple y reproducible con los adecuados controles, es usado para detectar el RNA viral en muestras clínicas de humanos, tejido de autopsia y mosquitos.

Tiene una sensibilidad similar al aislamiento viral con la ventaja de que problemas en el manipuleo, almacenaje y la presencia de anticuerpos no influyen en su resultado. Sin embargo, debe enfatizarse que la PCR no sustituye el aislamiento viral

Sonda De Hibridación: detecta ácidos nucleicos virales, no es un método usado rutinariamente pero su ventaja es que puede ser usado en tejidos de autopsia y muestras clínicas humanas, es menos sensible que la TR-PCR, pero más que la PCR.

Inmunohistoquímica: uno de los mayores problemas en el diagnóstico de laboratorio del dengue es el de confirmar los casos fatales. En muchos enfermos sólo una simple muestra sanguínea es obtenida y las pruebas serológicas, en estos casos, son de valor limitado, por otro lado, muchos pacientes mueren al momento o poco después de los estados de efervescencia, cuando el aislamiento viral es difícil. Con los nuevos métodos de inmunohistoquímica, es ahora posible detectar el antígeno viral en una gran variedad de tejidos, estos nuevos métodos involucran la conjugación enzimática con fosfatasas y peroxidasas en conjunto con anticuerpos mono y policlonales. ⁽¹⁸⁾

Proteína NS1: Desde hace algunos años se le ha dado gran importancia a la proteína NS1, la cual es secretada al medio extracelular en la etapa virémica de la infección, basada en su posible utilidad como marcador de infección temprana; la

detección de la proteína NS1 en suero resulta una ruta más rápida para el diagnóstico temprano de dengue.⁽²⁷⁾

ANTECEDENTES

La FH y el Síndrome de choque hemorrágico por dengue (SCHD) en infantes menores de 1 año es poco común, en Tailandia, Vietnam, Myanmar e Indonesia este grupo representa el 5% de los niños hospitalizados con este diagnóstico, aproximadamente un cuarto de estos casos son SCHD.

Se han escrito pocos estudios sobre anticuerpos maternos contra el dengue en niños vivos menores de 1 año se han reportado, en un estudio realizado en los años de 1998 a 1999 en Bangkok, Watanaveeradej y colaboradores reportaron en un estudio con 211 menores de 1 año encontrando que mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación de anticuerpos maternos contra el virus del dengue a los 4 meses desaparecen 19%, a los 6 meses el 72%, y a la edad de 9 meses en 99% de los casos, además de encontrar que en mujeres de más de 35 años la prevalencia de anticuerpos antidengue era del 100%, en el grupo de 30-35 años 97.2 %, y en mujeres de 25-29 años 98.1 %, concluyendo que en un área endémica para la transmisión del dengue la mayoría de las mujeres embarazadas tienen niveles de anticuerpos antidengue y todas aquellas positivas transfirieron de manera transplacentaria los anticuerpos. ⁽⁸⁾

Kliks y colaboradores fueron capaces de demostrar una correlación entre títulos de anticuerpos neutralizantes a DENV-2 y la edad del menor en la aparición de FH o SCHD. ⁽¹⁹⁾

Chau y colaboradores notaron una fuerte asociación temporal entre una actividad potenciadora del plasma y la edad de los infantes en una cohorte de niños vietnamitas. ⁽²⁰⁾

Browns y colaboradores realizaron un estudio para investigar los patrones del comportamiento de los anticuerpos contra dengue en donde incluyeron a 1647

sujetos realizando medición de anticuerpos IgG e IgM mediante el estudio de ELISA, de los resultados obtenidos encontraron una mayor prevalencia de anticuerpos en niños entre 1 y 10 años, encontrando que del total de la población el 38% que tenían presencia de anticuerpos fueron menores de 1 año de edad. ⁽²¹⁾

En una cohorte realizada por Simmons y colaboradores en Vietnam en donde reclutaron a 55 niños al momento de nacer, se les realizó una toma de muestra de sangre de cordón y posteriormente a los 6, 9, y 12 meses para medición de anticuerpos contra dengue por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ELISA y pruebas de cuantificación, los resultados que obtuvieron fue que los anticuerpos derivados de la madre disminuían con los meses de edad, encontrando en los menores a los 6 meses anticuerpos IgG en 98%, 84% a los 9 meses y la presencia de anticuerpos maternos en 53% a los 12 meses, ⁽¹²⁾

De noviembre de 2000 a marzo de 2001 en 219 binomios niño y madre de un hospital de Tailandia se realizó un estudio prospectivo cuyo objetivo fue el de observar la cinética del comportamiento de los anticuerpos neutralizantes maternos transmitidos de manera transplacentaria a los menores durante un periodo de 24 meses, se excluyeron a las madres con antecedentes de problemas autoinmunes, tratamientos inmunosupresores o antecedentes de transfusiones; solo se incluyeron 144 menores de los cuales solo 96 terminaron el seguimiento a los 2 años, las muestras realizadas fueron a los 3,6,9,12,18 y 24 meses del seguimiento, encontrando en la primera toma IgG en 93.6% del suero materno y 95% en muestras de cordón, posteriormente se encontró que estos presentaban una disminución considerable conforme pasaban los meses disminuyendo en 27%,80% y 95% los niveles de IgG en los niños a los 6,9 y 12 meses de edad respectivamente. ⁽²²⁾

Otro estudio realizado en Vietnam de 2006 a 2007 por Chau y colaboradores a 1244 mujeres embarazadas cuyo objetivo era determinar la incidencia de la exposición y establecer el comportamiento de los anticuerpos IgG derivados de la

madre durante el primer año de vida mediante la prueba de ELISA, realizando seguimiento cada 3 meses desde el nacimiento hasta el año de edad y posteriormente cada 6 meses hasta los 2 años cumplidos. El seguimiento final se realizó solo a 284 menores, la relación hombre mujer fue de 1.06:1, la media de la edad gestacional fue de 39 semanas y el peso medio de nacimiento fue de 3.1 Kg., los anticuerpos derivados de la madre y los títulos de la proteína C reactiva de los títulos de IgG persistió hasta el año de edad en 20% de los infantes. (14)

Como parte del proyecto en 2010 se realizó en el Hospital General Regional N° 1 “Vicente Guerrero” en la ciudad Acapulco, Guerrero un estudio de prevalencia de anticuerpos maternos contra dengue y su transmisión a los recién nacidos, estudio realizado a 180 madres e hijos respectivamente, realizando medición de IgG e IgM mediante un método cualitativo, encontrando una prevalencia del 83%, demostrando que el estado es un área hiperendémica de dengue y que existe un sub diagnóstico de la enfermedad.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe un incremento de casos de dengue y fiebre hemorrágica por dengue en embarazadas y recién nacidos en el país y en Guerrero

Se ha visto que la transmisión vertical de anticuerpos IgG contra dengue es alta

Investigaciones recientes demostraron que la Fiebre Hemorrágica por Dengue en los niños, sobre todo los menores de 12 meses, surge como consecuencia de una respuesta inmunológica exagerada ante la infección por cualquier denguevirus, que depende de la transferencia de anticuerpos maternos contra la Fiebre del dengue antes del parto

En 2010 se realizó en el Hospital General Regional N° 1 “Vicente Guerrero” en la ciudad Acapulco, Guerrero un estudio de prevalencia de anticuerpos maternos contra dengue y su transmisión a los recién nacidos, estudio realizado a 180 madres e hijos respectivamente realizando medición de IgG e IgM mediante un

método cualitativo, encontrando una prevalencia del 83%, demostrando que el estado es un área hiperendémica de dengue y que existe un subdiagnóstico de la enfermedad.

No se conoce cuantitativamente los niveles de anticuerpos IgG contra dengue que están presentes durante los primeros meses de vida.

El efecto de la inmunidad materna sobre el dengue hemorrágico en los infantes ha sido estudiado en el sureste de Asia, poco en el continente y en México no se contaba con antecedentes de haber estudiado el comportamiento de los anticuerpos en los niños de 1 año de edad ni el comportamiento posterior a una primera toma al nacimiento, así como los factores que contribuyen a la declinación de los niveles de anticuerpos.

Se desconoce qué factores inherentes al niño influyen en nuestro medio para la modificación de los anticuerpos antidengue.

Estudios epidemiológicos habían mostrado que la mayor incidencia de FH primaria en los niños, se encuentra aproximadamente entre los 6 y los 8 meses de edad.

Estudios anteriores solo mostraban el comportamiento de los niveles de los anticuerpos a los 6, 12, o incluso a los 24 meses de edad, pero no mostraban los factores que pudieron estar influyendo en la modificación de los anticuerpos, es decir no se sabía de qué manera el estado nutricional podía o no influir en la disminución de estos además del estado de desarrollo del menor; ya que los estudios se realizaron en varios países en donde las condiciones de vida son diferentes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Con base a lo anterior y debido a que no se conocía el comportamiento de los anticuerpos en los niños de 1 año, las preguntas de investigación fueron:

¿Cuál es el comportamiento de los anticuerpos contra el virus del Dengue en niños de 1 año de edad derechohabientes del IMSS del Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero” Delegación Guerrero?

¿La modificación de los niveles de los anticuerpos contra el virus del Dengue se asocia al estado nutricional del menor, lactancia y enfermedades previas?

4.- JUSTIFICACIÓN

Conocer el comportamiento de los anticuerpos nos orientará a tomar medidas inmediatas para prevenir casos de fiebre hemorrágica por dengue en niños.

La determinación de la edad de la declinación de los anticuerpos permitirá predecir la edad de riesgo para la presencia de FHD en niños.

La incidencia de la infección permitirá un mejor entendimiento de la Epidemiología del dengue en los niños y ayudará a guiar las decisiones hacia dónde dirigir el diagnóstico y tratamiento

En México las mayores tasas de incidencia se encuentran en los menores de 4 años y especialmente en lo menores de 1 año.

5.- OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el comportamiento de los anticuerpos contra el virus del Dengue y factores asociados en niños de un año de edad, hijos de madres derechohabientes del IMSS que fueron positivas a anticuerpos contra el Dengue, en el HGR N° 1 “Vicente Guerrero”, Acapulco, Guerrero

Específicos: Establecer si el comportamiento de los anticuerpos contra el virus del Dengue se asocia:

- Al estado nutricional del menor
- Enfermedades Previas
- Lactancia Materna y duración

6.- HIPÓTESIS:

Los títulos de anticuerpos anti dengue heredados de la madre disminuyen en 90% al año de edad.

El estado nutricional, enfermedades previas, y la lactancia materna se asocian a la modificación cuantitativa de anticuerpos anti dengue IgG heredados de la madre a los niños.

7.- MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: Estudio cohorte, prospectivo, analítico

Periodo de estudio: 1 Septiembre de 2010 al 30 de Octubre del 2011.

Población de estudio: Niños de 1 año de edad nacidos en el Hospital General Regional “Vicente Guerrero” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a quienes al momento de nacer se les tomó una muestra del cordón umbilical y se

incluyeron en el proyecto de investigación “Prevalencia de anticuerpos contra dengue en madres y recién nacidos derechohabientes del IMSS en Acapulco, Guerrero”, realizado en el 2010.

Unidad de Muestreo y Análisis: Un niño de 1 año de edad nacido en el Hospital General Regional “Vicente Guerrero” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a quien se le tomó una primera muestra al momento de nacer en 2010.

Método de Muestreo: No Probabilístico

Tipo de muestreo: Conveniencia

Tamaño de muestra: 70 niños que resultaron positivos cualitativamente a la presencia de anticuerpos IgG en la primera muestra tomada del cordón umbilical al momento de nacer.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION:

Niños de 1 año con antecedente de toma previa al momento de nacer para medición de anticuerpos IgG contra dengue.

Consentimiento informado autorizado por los padres o tutores.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Que hubieran recibido recientemente transfusión sanguínea o alguno de sus derivados.

Enfermedades auto inmunes o tratamiento con inmunosupresores

CRITERIO DE ELIMINACION

Cuando la madre o el tutor del menor decidieron ya no participar en el estudio.

TECNICA Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION

Técnica: entrevista

Instrumento de recolección. Cuestionario el cual fue aplicado por el investigador

ESTRUCTURA Y DISEÑO DEL CUESTIONARIO.

El Cuestionario para evaluar el comportamiento de los anticuerpos contra el virus del dengue en menores de 1 año recién nacidos y factores asociados se conformó por las siguientes subescalas: Variables biológicas, demográficas, antecedentes postnatales, de infección previa del menor y de la madre y sobre el estado nutricional que contempló el antecedente de lactancia materna, peso y talla

MARCO CONCEPTUAL PARA LAS VARIABLES:

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable Dependiente:

Anticuerpos contra el virus del dengue: Presencia de anticuerpos IgG contra el virus del dengue que indican que el individuo ya estuvo en contacto con el agente en el pasado (IgG), medido entre los 6 y 12 meses de vida

Operacionalización: Determinación de anticuerpos por la técnica de ELISA para IgG contra el virus del Dengue en madres y recién nacidos.

Escala de medición: Nominal, Cuantitativa

Indicador:(IgG positivo-IgG Negativo), Cantidad en *U/ml*

Variables Independientes:

1.- BIOLÓGICAS

Edad:

Definición: Tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad.

Operacionalización: Se interrogó a través de pregunta abierta ¿Qué edad tiene el menor?

Escala de medición: De razón.

Indicador: Meses cumplidos.

Sexo:

Definición: Distribución biológica que clasifica a los individuos en hombres y mujeres.

Operacionalización: Se exploró a través de las características del fenotipo del recién nacido.

Escala de medición: Nominal.

Indicador: 1). Hombre, 2). Mujer.

2.- DEMOGRÁFICAS

Colonia de procedencia;

Definición: Colonia donde radicaba el niño.

Operacionalización: Se preguntó nombre de la colonia donde viva el menor

Escala de medición: Nominal

Indicador: Colonia de residencia

3.- ANTECEDENTES POSTNATALES

Definición: Se definió como alteraciones o patologías que presentó el paciente posterior al nacimiento, hasta el momento de la toma de muestra.

Operacionalización: Se preguntó si el niño había tenido alguna enfermedad, se había sometido a alguna cirugía o presenta algún padecimiento infeccioso.

Escala de medición: Nominal

Indicador: 1). Si 2). No

4.- ESTADO NUTRICIONAL

Estado Nutricional:

Definición: El estado nutricional de un individuo es la resultante final del balance entre ingesta y requerimiento de nutrientes. En los niños y especialmente durante el primer año de vida, debido a la gran velocidad de crecimiento, cualquier factor que altere este equilibrio repercute rápidamente en el crecimiento

Operacionalización: Para evaluar el estado nutricional se tomaron en cuenta las siguientes características (Historia médica y dietética, examen físico y antropometría)

Se consideraron datos acerca del crecimiento previo del niño, peso y la talla de nacimiento; esto permitió formar una idea del patrón de crecimiento, el cual no es uniforme y depende de múltiples factores.

En los niños menores, se incluyeron datos sobre duración de la lactancia, edad de introducción de alimentación láctea artificial, total de fórmula recibida en el día, introducción de alimentos no lácteos.

El índice de peso para la talla (IPT) es un buen indicador de estado nutricional actual y no requiere un conocimiento preciso de la edad.

Este índice puede ser calculado de la siguiente manera:

$$\text{IPT (\%)} = \frac{\text{peso actual} \times 100}{\text{peso aceptable}^*}$$

*Se consideró como peso aceptable el peso esperado (p 50) para la talla observada.

Un IPT entre 90 y 110% se considerara normal; los criterios para catalogar severidad de la desnutrición no son uniformes, pero en general se acepta que un índice menor de 90% indica desnutrición y uno menor de 75% sugiere desnutrición grave.

Lactancia materna:

Definición: Se definió como alimentación del lactante con leche materna de la madre o de otra mujer, al menos durante 3 meses, sin ningún complemento sólido o líquido, lo que incluye el agua.

Operacionalización: Se preguntó a la madre si alimentó al menor con lactancia materna, por al menos 3 meses.

Escala de Medición: Nominal

Indicador: 1). Si 2). No

Alimentación:

Definición: Se definió como a la dieta cumple con las necesidades específicas de las diferentes etapas de la vida, promueve en los niños y las niñas el crecimiento y el desarrollo adecuados y permite conservar o alcanzar el peso esperado para la talla y previene el desarrollo de enfermedades

Operacionalización: Para la elaboración del indicador se tomaron en cuenta criterios obtenidos por el servicio de nutrición sobre la dieta y número de porciones de los diferentes nutrientes que se le brindan al menor de 1 año.

Se realizó un indicador de acuerdo a los siguientes números de porciones por día:

Leche o sus derivados: 3-4 porciones por día
Productos de Origen animal: 1-2 porciones por día
Verduras: 2-3 porciones por día
Leguminosas: 1 porción por día
Cereales y tubérculos: 4-6 porciones por día
Frutas: 3 porciones por día
Grasas y aceites: 2-3 porciones por día
Azúcares: 4 porciones por día

ESTADO NUTRICIONAL

Escala: Nominal

Indicador: 1). **Adecuado** cuando el IPT se encuentre por arriba del 90%, se le haya proporcionado lactancia materna por al menos durante 3 meses, reciba al día al menos porciones de leche o derivados, de 1-2 porciones de productos de origen animal, 3 porciones verduras, 1 porción de leguminosas, 2-3 porciones de fruta, 4 porciones de azúcar y 2 a 3 porciones de grasas.

2). **No adecuado** cuando el IPT se encuentre por abajo del 90%, se le haya proporcionado lactancia materna durante menos de 3 meses, reciba al día 2 o menos porciones de leche o derivados, no reciba ninguna porción de productos de origen animal, 2 o menos porciones de verduras, no haya recibido ninguna porción

de leguminosas, 2 porciones o menos de fruta, 2 porciones o menos de azúcar y 2 o menos porciones de grasas.

5.- FACTORES DE PROTECCION

Definición: Se definió como aquellas medidas que son consideradas efectivas como barreras de contención o protección que evitan el crecimiento, proliferación y desarrollo del mosquito que sirve como vector para el virus del dengue dentro del hogar y patio.

Operacionalización: Se interrogó de manera directa al entrevistado acerca si en su casa utilizan insecticida, protecciones en puertas, protección de mosquiteros, antecedente de fumigación, abatización y descacharrización

Con valor otorgado a cada reactivo es de 1 punto, las personas con 4 o más puntos se consideraron con riesgo y sin factores protectores para la proliferación del mosquito.

Escala de medición: Nominal

Indicador: 1) Protegido de 4-6 factores de protección 2) No protegido con < 4 factores de protección

6.- ANTECEDENTE DE INFECCION PREVIA DEL MENOR DE 1 AÑO

Definición: Cualquier niño menor de un año en el que se refiriera haber padecido la sintomatología específica contra Fiebre del dengue

Operacionalización: Se interrogó si el menor había padecido fiebre del dengue de acuerdo a la definición operacional de caso y/o si ésta fue confirmada por serología.

Escala de medición: Nominal

Indicador: 1) Positivo 2) Negativo

ANTECEDENTE DE FIEBRE DEL DENGUE DURANTE EL EMBARAZO:

Definición: Presencia de fiebre del dengue o fiebre hemorrágica por dengue en la madre durante el embarazo que haya sido confirmado por medio de serología

Operacionalización: Se preguntó si la madre durante el embarazo presentó fiebre del dengue y/ o si se le diagnosticó por serología

Escala de medición: Nominal

Indicador: 1) Si 2) No

DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

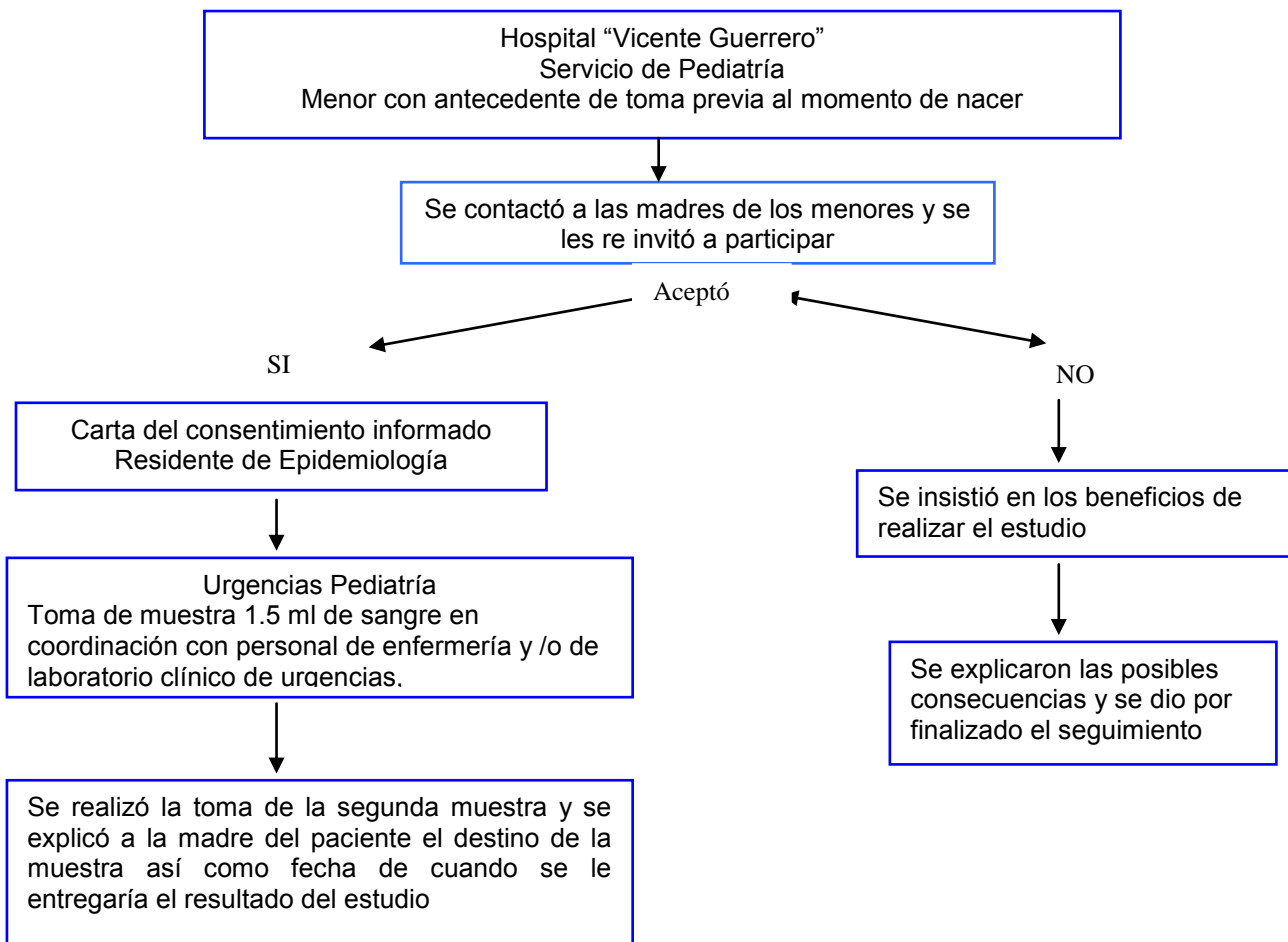
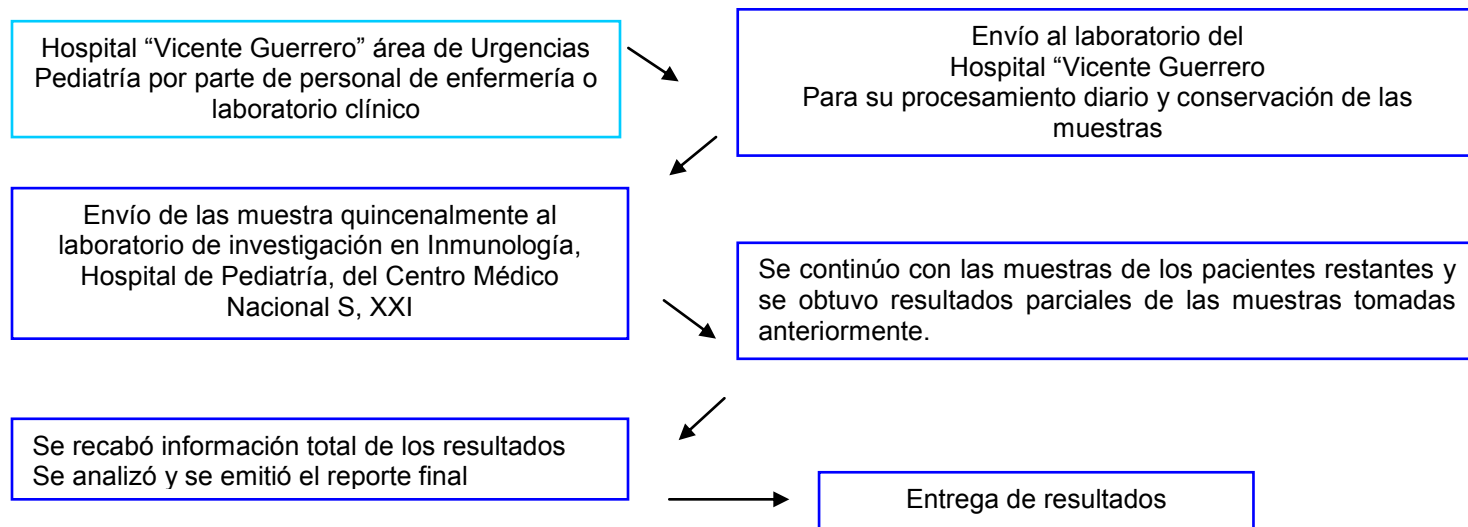


DIAGRAMA DE FLUJO DE ENVÍO DE MUESTRAS PARA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DENGUE



8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Univariado: Se estimaron frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión

Bivariado: Para evaluar las diferencias entre la medición inicial y la tomada al año de edad, se realizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Posteriormente se realizó un análisis para medir el riesgo entre la presencia de anticuerpos con las variables de interés.

Multivariado: Mediante un modelo de regresión logística a las variables que resultaron significativas en el análisis Bivariado

9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS:

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, título segundo, capítulo 1, artículo 17, categoría II, se consideró a esta investigación como de riesgo mínimo. ⁽²³⁾

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito y autorizado por la madre o el tutor del menor.

Se realizó una explicación amplia del estudio que se estaba realizando así como los fines académicos de la información obtenida y del destino y lugar de procesamiento de las mismas, además de hacer énfasis en que toda la información que se obtenga era para uso único y confidencial.

10.- PLAN GENERAL.

1.-Comité Local de Investigación y Ética

Presentación del proyecto, corrección y autorización

2.- Autorización y coordinación con directivos de los hospitales participantes

Se solicitó la autorización por parte de los directivos de la delegación y Hospital General No. 1 Regional "Vicente Guerrero",

Se realizó un oficio solicitando facilidades y aprobación para la realización del estudio

Entrega y recepción de consentimientos informados por escrito de todas las madres que participaron

3.- Levantamiento de la encuesta y toma de muestra

Se realizó un cuestionario aplicado por el médico residente de Epidemiología

La Muestra se tomó por parte del personal de Laboratorio Clínico o Enfermera Pediátrica

4.- Validación y captura de la información

Limpieza y análisis de la base de datos.

Integración y presentación de resultados.

5.- Presentación de los resultados a cada una de las autoridades correspondientes en los diferentes niveles, (Hospital, Delegación, Coordinación de Salud, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica)

6.- Publicación de resultados

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos Humanos.

- Médico residente de Epidemiología
- Personal de laboratorio y/o enfermería para el apoyo de la toma de la muestra
- Personal médico que coordinó las actividades a realizar
- Personal de laboratorio para el proceso y separación de las muestras

Recursos Materiales.

- Los necesarios para la toma, procesamiento, transporte y traslado de las muestras hasta llegar a su destino final
- Materiales de papelería (lápices, plumas, borradores)
- Encuestas
- Laptop

Los recursos materiales para la inmunología del estudio y la obtención de IgG de los menores se brindaron por parte del personal del laboratorio de Inmunología de la UMAE pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

11.- RESULTADOS

Se realizó un análisis univariado mostrando frecuencias simples, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión de las variables consideradas en el estudio.

Se estudiaron un total de 70 pacientes, de acuerdo a su distribución por sexo se encontró que 39 fueron del sexo masculino y 31 del sexo femenino, al momento de la entrevista los menores se encontraron entre 11 y 13 meses de edad siendo los de 12 meses, el grupo más frecuente del estudio con el 63% de todos los niños estudiados. (Tabla 1)

Del total de los 70 pacientes 34 de ellos (48.5%) fueron obtenidos vía parto vaginal, 36 (51.5%) fueron obtenidos mediante cesárea, todos nacidos en el mismo hospital, el promedio de la edad gestacional fue de 38.89 SDG con un mínimo de 34 SDG y un máximo de 42 SDG, con una desviación estándar (S) de ± 1.58 semanas, el 81.43% de los menores superó las 38 Semanas de Gestación. (Tabla 2)

En relación al peso de los niños al nacimiento, se encontró una media de 3202.43 grs ($S \pm 515.43$ grs), con un mínimo de 2050 grs. y un máximo de 4400 grs

Al medir la talla al nacimiento, se observó una media de 49.61 cm ($S \pm 2.31$ cm), el mínimo fue de 42 cm y el máximo de 54 cm siendo los niños de entre 49 y 52 cm los más frecuentes con el 58.6 % de todos los casos

Para determinar la normalidad en la distribución para el peso actual se aplicó la prueba de Shapiro Wilks que demostró normalidad en el peso del menor (Grafica1)

Esto permitió categorizar el peso en 3 grupos.

Encontrando un peso mínimo de 7.10 kg y un máximo de 12.5 kg ($S \pm 1.12$ kg).

Gpo. # 1: Peso por debajo de la media hasta -1 desviación estándar.

Gpo # 2: Aquellos que están a ± 1 desviación estándar de la media.

Gpo # 3: Los que están por arriba de la media $+1$ desviación estándar.

Con respecto a la talla de los menores, las medidas que se encontraron al momento del estudio fueron: media de 77.4 cm ($S \pm 10.24$ cm), valor mínimo de 70 cm en 4 pacientes y un valor máximo de 90 cm en un paciente; 41 de los menores se encontraron con una estatura entre 73 y 80 cm.

Para la variable del Índice de peso para la talla se encontró al 24 % de los individuos con un IPT $< 90\%$ y el resto con IPT > 90 , la media fue de 92.64% y la desviación estándar de $\pm 8.34\%$.

Con respecto a la duración de la lactancia el 95.71% de los menores estudiados recibió seno materno al menos durante 3 meses, la media de lactancia fue de 7.8 ± 3.1 meses, con un mínimo de 3 y un máximo de 12 meses; siendo la moda 6 meses

Como se mencionó, para evaluar el estado nutricional, adicional al peso para la talla y a la lactancia materna se tomaron en cuenta los hábitos alimenticios, en donde se encontró que el 27% de los niños tuvo estado nutricional no adecuado. (Grafica 2)

De acuerdo al antecedentes de haber tenido problemas perinatales o durante el parto o inmediatamente después de este, se encontró en 14.29% la presencia de algún problema perinatal, entre los que se incluyeron disnea transitoria e hipoglucemia, entre otros; el resto de las madres respondió que sus hijos no presentaron ningún problema al momento de nacer.

Asimismo, con respecto al antecedente de haber presentado problemas postnatales (1 o más días posteriores al nacimiento), se encontró solamente un niño que refirió haber estado hospitalizado por presentar macrosomía

Con el antecedente de haber padecido dengue en su vida el 100% de las madres refirió que su hijo no había presentado sintomatología o diagnosticado alguna vez dengue.

Realizando la medición cuantitativa de los niveles de anticuerpos IgG al nacimiento de los niños mostraron una media de 24.68 u/ml ($S \pm 12.39$ u/ml) y para el año de edad se presentó una media en los niveles de anticuerpos IgG de 9.51 u/ml, ($S \pm 13.45$ u/ml). El rango fue de 1.3 u/ml y hasta 41.6 u/ml. (Gráfica 4)

Considerando un punto de corte para la IgG de 11.00 u/ml en los menores se encontró que el 76% de los niños presentaban niveles de anticuerpos por abajo del punto de corte, solo 15 niños continuaban con anticuerpos IgG antidengue al momento de la segunda toma.

El 27% de los pacientes que resultaron positivos tenían 11 meses y el 73% 12 meses. Así mismo el 40% fueron masculinos.

En cuanto a problemas perinatales solo 20% de los que fueron positivos refirieron haber presentado alguno durante el momento de nacimiento: disnea transitoria en 2 casos y 1 caso de hipoglucemia.

Para la presencia de enfermedades durante el primer año de vida 6 niños refirieron haber presentado alguna enfermedad a lo largo del año en las que predominaron las infecciones respiratorias y gastrointestinales.

Con respecto al seno materno, el 87% recibió lactancia al menos 3 meses de lactancia materna 2 no recibieron lactancia y de acuerdo al estado nutricional 9 de los 15 presentaban estado nutricional adecuado.

Para conocer la relación entre la variable dependiente y las independientes se realizó un análisis bivariado aplicando la prueba de Rangos con Signo de Wilcoxon.

Como paso inicial se midió la diferencia entre los niveles de anticuerpos IgG medidos al nacimiento y los anticuerpos IgG tomados al año de edad.

De esta forma se encontraron diferencias significativas entre ambas mediciones ($p < 0.05$)

Igualmente se realizó la prueba estadística de Rangos con Signo de Wilcoxon para evaluar si había diferencias de acuerdo a la edad categorizando por grupos de 11 y 12 meses

En ambos casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas para 11 meses ($z = 3.600$ y $p < 0.0003$) y para 12 meses ($z = 2.979$ y $p < 0.0029$), para los de 13 meses no se encontró diferencia significativa ya que solo se presentaron 2 casos en ese grupo de edad. Este hecho demuestra que la diferencia entre los valores iniciales y finales persiste independientemente de la edad.

Al establecer la distribución por sexo, al aplicar la misma prueba estadística se encontraron diferencias significativas comparando la medición inicial con la final en relación al sexo con valores de ($p < 0.05$) para ambos siendo mayor la diferencia entre el grupo de hombres con valores de $z = 4.598$ para hombres y $z = 2.979$ para mujeres ($p < 0.00$).

Para la variable del peso como se mencionó, se dividió en tres grupos, con respecto a la prueba realizada se Shapiro Wilks para normalidad, al aplicar la prueba de Rangos con Signo de Wilcoxon para comparar ambas mediciones con los diferentes grupos; se mostraron diferencias significativas entre las mediciones inicial y de año de vida en el segundo grupo y diferencia entre ambas mediciones en el tercer grupo con valores de ($p < 0.0000$ y $p < 0.0058$); para el primer grupo no se encontró diferencias significativas entre las mediciones inicial y la tomada al año de edad.

Para la medición de la lactancia se dividió el tiempo de lactancia en terciles el primer grupo de 1-6 meses el segundo de 7-9 y el tercero mayor de 9 meses encontrando diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones iniciales y del segundo del primero y ambas mediciones del tercer grupo con valores de ($p < 0.05$) para el segundo grupo se encontró un valor de ($p > 0.08$).

Referente a las diferencias entre las mediciones tomadas al nacer y al año de edad para el estado de nutrición (IPT, lactancia y alimentación) de los pacientes encontramos diferencias significativas para aquellos que presentaban nutrición adecuada con valor de ($p < 0.000$) para ambas mediciones, al igual se encontraron diferencias significativas con un valor de ($p < 0.02$) para las diferencias entre los que presentaban estado nutricional no adecuado.

En relación a la medición de los anticuerpos, problemas perinatales y postnatales utilizando la prueba exacta de Fisher, no se encontraron diferencias significativas con valor de ($p > 0.857$). Es decir que no hubo relación estadística entre la presencia de anticuerpos y el antecedente de haber tenido problemas postnatales y perinatales durante el año de vida para que se modificaran los anticuerpos. (Tabla 4)

Al realizar un análisis bivariado en donde se comparó aquellos niños que presentaban anticuerpos y las variables de interés. Con respecto al estado

nutricional se encontró que aquellos que presentaban un estado nutricional deficiente tenían 4 veces más riesgo de perder los anticuerpos en relación a aquellos que presentaban estado nutricional adecuado ($p < 0.014$) con intervalos imprecisos que van hasta 15 veces más riesgo.

Se observó también que aquellos que habían presentado enfermedades durante el año de vida tenían 3.5 veces más riesgo para perder los anticuerpos con respecto a los que no. ($p < 0.03$)

No se encontraron diferencias significativas con la lactancia ($p > 0.09$), ni con el tiempo de la misma ($p > 0.98$), sin embargo se observó más riesgo en aquellos que no habían lactado y en los niños que habían recibido lactancia por menos de 6 meses.

Además se encontró diferencias significativas con el IPT ($p < 0.005$) el cual como lo habíamos mencionado se encuentra muy relacionado al estado nutricional. (Tabla 5).

Como en el análisis Bivariado solo 2 variables resultaron con significancia estadística (estado nutricional y enfermedades previas), al realizar análisis multivariado mediante un medio de regresión logística la variable enfermedades perdió significancia estadística ($p > 0.05$), mientras que el estado de nutrición mostró significancia estadística. ($p < 0.05$), por lo que se abandonó el modelo multivariado quedándonos solamente con el análisis bivariado.

12.- DISCUSIÓN

Ha sido poco lo que se ha estudiado acerca de la transmisión vertical de anticuerpos maternos IgG hacia los niños y su comportamiento durante los primeros años de vida, a pesar de que México es considerado un país con alta prevalencia de dengue todos los estudios que encontramos en la literatura son de países asiáticos.

A pesar de ser grande el esfuerzo por determinar la presencia de anticuerpos anti dengue en lo menores, solo en Asia se ha mostrado que la relación entre madre e hijo es fuerte, por lo que en América también debería haber más estudios en donde se mostrara que la relación entre madre e hijos es similar a la de los países de Asia.

El presente estudio es uno de los primeros realizados en México para determinar la presencia de anticuerpos maternos en niños de 1 año, en un estado donde la prevalencia de dengue es muy alta.

Con este estudio mostramos la importancia de considerar el riesgo de enfermar de los menores de edad que tienen antecedentes de madre con infección previa, con relación a los estudios anteriores pudimos constatar que los resultados son similares a lo encontrado en la literatura.

Pocos son los estudios en donde el seguimiento se ha hecho desde el nacimiento hasta los 2 años de vida en los países de Vietnam y Tailandia en donde solo encontraron anticuerpos hasta los 12 meses de vida, al realizar seguimiento a los 24 meses demostraron ya no había presencia de anticuerpos, esto mediante la técnica de ELISA.

En comparación con el estudio realizado por nosotros en donde mediante la misma prueba de laboratorio, encontramos a los 12 meses de edad la presencia de anticuerpo maternos en 15 niños ^(22,14)

En el estudio realizado por Watanaveeradej y sus colaboradores en donde realizaron medición de anticuerpos maternos IgG pero también realizaron medición de anticuerpos IgM en menores de 1 año encontraron que a los 9 meses de edad el 99 % de los menores ya no presentaban anticuerpos, en comparación con nuestro estudio en donde encontramos la presencia del 24% en los menor años de edad. ⁽⁸⁾

En relación a todos los estudios encontrados en donde solo se medían las prevalencia de anticuerpos, nuestro estudio si midió otros factores que pudieran estar causando que los niveles de anticuerpos se modificaran, en ningún de los estudios encontrados se analizan factores de riesgo como lo son el estado nutricional, peso, talla y antecedentes patológicos del menor, que son factores que se encontró que si intervienen en la modificación de estos a través del tiempo y que juegan un rol importante en el menor.

13.- CONCLUSIONES

La transmisión de anticuerpos de madre a hijo es alta.

A los 12 meses de edad el 75 % tiene anticuerpos a títulos subneutralizantes que se convierten factor de riesgo para la presencia de dengue hemorrágico

El estado nutricional se relaciona con la declinación de los anticuerpos maternos

Se demostró por medio del análisis que mejor estado nutricional menor perdida de anticuerpos

La presencia de enfermedades también se asocia a la perdida de anticuerpos

Esta información es valiosa para instrumentar estrategias de educación para la salud en esta población edad que nos permita disminuir el riesgo en las madres y los niños así como control adecuado del vector.

14.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kuri G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas, Rev. Panam Salud Publica 2006; 19(3)
- 2.- Hoyos-Rivera A, Pérez-Rodríguez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue, Revista Cubana de Salud Pública 2010; 36(1)149-164
- 3.- Martínez-Torres E. Dengue, Estudios Avanzados 2008; 22 (64),
- 4.- García-Rivera EJ, Rigau-Pérez JG. Denguevirus Infectious Disease: Congenital and Perinatal Infections: A Concise Guide to Diagnosis Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 9(5)187-197.
- 5.- World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition 2009
- 6.- Kuhn Rj, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev SV, Corver J, Lenches E, et al. Structure of denguevirus: Implications for Flavivirus Organization, Maturation, and Fusion. Cell 2002; 108(5):717-25
- 7.- Pérez-Díaz AB, Sierra-Vázquez B, Delgado-Hernández. Ensayo de linfoproliferación antígeno específico al virus dengue con células T humanas. Rev Cubana Med Trop. 2000; 52(3) 197-202.
- 8.- Watana VV, Endy TP, Sakamoses R, Kerdpanichi A, Simasatien S, Polprasert N, et. al. Transplacentally Transferred Maternal infant antibodies to denguevirus. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2003; 62(2)123- 28.
- 9.- Hatch S. Maternally Derived Anti-Dengue Antibodies and Risk of DHF in Infants: A Case-Control Study. PLoS Med 2009 6(10):1-9

- 10.- Dirección General de Epidemiología. Panorama epidemiológico hemorrágica de fiebre y fiebre hemorrágica por dengue en entidades federativas, semana 18 2-18 mayo 2010
- 11.- Navarrete-Espinosa J, Gómez-Dantés H, Celis-Quintal JG, Vázquez-Martínez JL. Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in México. *Salud Pública Mex* 2005; 47(1) 193-200.
- 12.- Simmons CP, Bich-Chau TN, Thi-Thuy T, Minh-Tuan N, Minh-Hoang D, et al. Maternal Antibody and Viral Factors in the Pathogenesis of Denguevirus in Infants. *JID* 2007;196 (1) 416-24
- 13.- Halstead SB. Antibodies Determine Virulence in Dengue. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1171(1)48–56
- 14.- Bich-Chau TN, Trong-Hieu N, Anders K, Wolbers M, Bich-Lien L et al. Denguevirus Infections and Maternal Antibody Decay in a Prospective Birth Cohort Study of Vietnamese Infants. *JID* 2009;200 (12)1893–1900
- 15.- Gubler D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Rev Clin Microbiol.* 2004. 11 (3):480-496.
- 16.- Faingezicht I, Avila ML. Diagnóstico clínico y de laboratorio del paciente con dengue. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños Costa Rica* 2009 ;34 1-6
- 17.- Bielefeldt H.: Pathogenesis of denguevirus diseases: missing pieces in the jigsaw. *Trends Microbiol.* 2000 (5): 409-411
- 18.- Dittmar D, Clearly TJ, Castro A. Immunoglobulin G and M-specific enzyme-linked immunosorbent assay for detection of dengue antibodies. *J Clin Microbiol* 2004; (17) 27-42.
- 19.- Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1988;(38):411–419.

- 20.- Brown MG, Vickers IE, Salas RA and Smikle MF. Patterns of dengue virus IgM and IgG antibodies in suspected cases of dengue in Jamaica, 2003–2006. *Human Antibodies* 2009 (18) 29–34
- 21.- Chau TN, Quyen NT, Thuy TT, Tuan NM, Hoang DM, et al. (Dengue in Vietnamese infants—results of infection-enhancement assays correlate with age-related disease epidemiology, and cellular immune responses correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2008(198) 516–524.
- 22.- Pengsaa K, Luxemburger C, Sabchareon A, Limkittikul K, Yoksan S, et al. Dengue virus infections in the first 2 years of life and the kinetics of transplacentally transferred dengue neutralizing antibodies in Thai children. *JID* 2006;(194) 1570–1576
- 23.- Secretaría de Salud México. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1984
- 24.- García M, Cabezas C, Martos L et al. Determinación de anticuerpos IgM contra el virus dengue a partir de sangre absorbida en papel filtro: un método alternativo y sencillo, *Rev. Med Exp* 2000;(17) 1-4
- 25.- Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Upegui GE, Ospina M. Dengue en el embarazo: Efectos en el feto y en el recién nacido. *Biomédica*. 2003; (23)416-2
- 26.- Durán CA, Lanza TM, Plata JA. Fisiopatología y diagnóstico del dengue, *Rev Med Hondur* 2010;78(3)113-168.
- 27.- Valdez-Sandoval JJ, Ruiz-Amores Y, Vázquez-Ramudo S, Calzada Gutiérrez N, Guzmán-Tirado MG. Evaluación del sistema diagnóstico SD Dengue Duo para la detección de la proteína NS1 y los anticuerpos IgM e IgG anti-dengue. *Rev Cubana Med Trop* 2012; 64(1) 27-34

15.- ANEXOS

Resultados

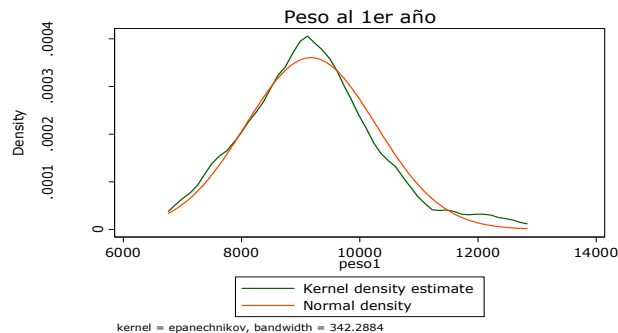
Tabla 1.- Terminación del parto y semanas de gestación

Terminación Embarazo			Semanas de Gestación			
	Fr	%		Fr	%	
Parto	34	48.57	34 SDG	1	1.43	
Cesárea	36	51.43	35 SDG	2	2.86	Media 38.89
Total	70	100	36 SDG	3	4.29	Mediana 39
			37 SDG	7	10.00	Desv. 1.58
			38 SDG	9	12.86	Mínimo 34
			39 SDG	18	25.71	Máximo 42
			40 SDG	24	34.29	
			41 SDG	5	7.14	
			42 SDG	1	1.43	
			Total	70	100	

Tabla 2. Edad al momento del Estudio y distribución por sexo.

Edad en Meses			Sexo		
	Fr	%		Fr	%
11 m	24	34.29	Masculino	39	55.71
12 m	44	62.86	Femenino	31	44.29
13 m	2	2.85	Total	70	100
Total	70	100.00			

Grafica 1.- Distribución de la normalidad al año de edad.



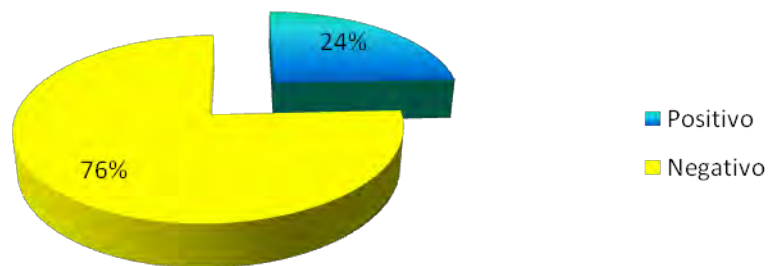
Grafica 2.- Estado Nutricional de los niños



Tabla y Grafica 3.- Presencia de anticuerpos IgG al año de edad.

Presencia de IG actual		
	Fr	%
Positivo	15	24
Negativo	55	76
Total	70	100

Presencia de Ig G actual



Grafica 4.- IgG al Nacimiento e IgG Actual.

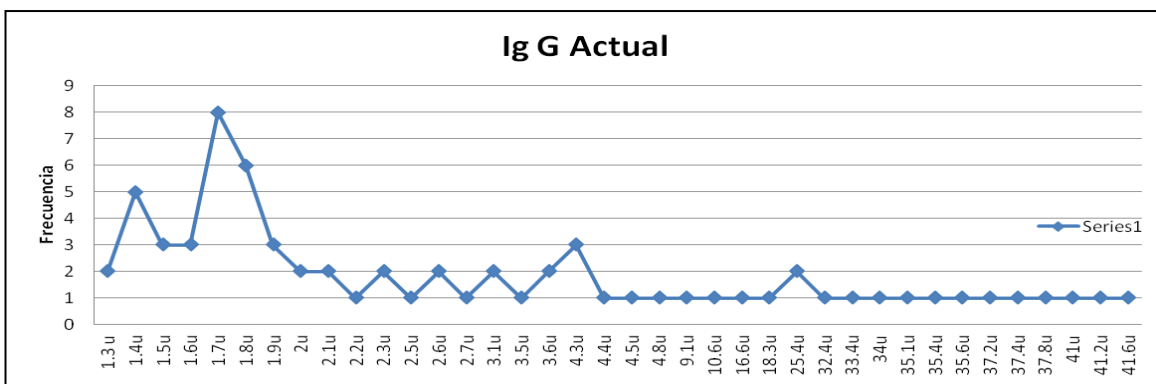
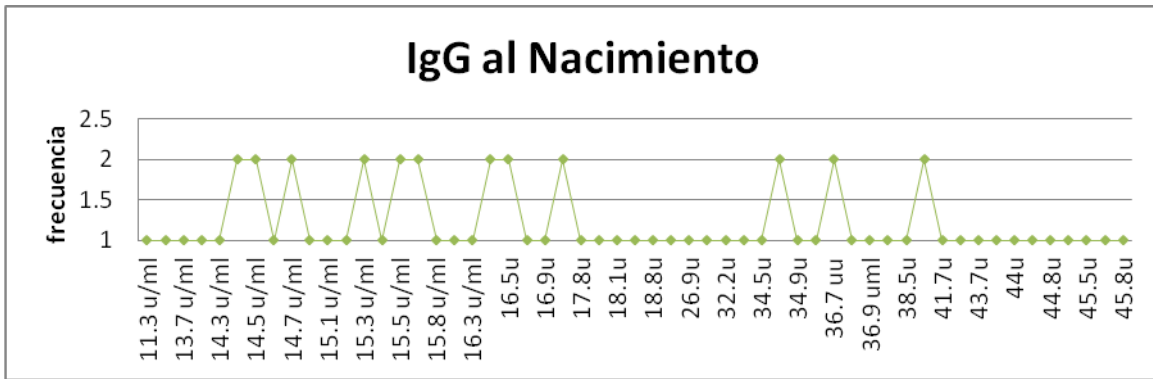


Tabla 4. Diferencias entre IgG inicial y segunda toma con las variables de interés.

PRUEBA DE RANGOS CON SIGNOS DE WILCOXON

	Z	P
Anticuerpos antidengue IgG		
IgG Nacimiento	5.3	0.00
IgG Actual		
Sexo		
Masculino	4.6	0.00
Femenino	2.9	0.002
Edad		
11meses	3.6	0.003
12 meses	3	0.002
13 meses	-	-
Peso		
7.100-8.066	0.8	0.409
8.067-10.279	4.9	0.00
10.28- 12.5	2.8	0.006
Lactancia Materna		
< 6 meses	3.7	0.000
7-9 meses	1.70	0.088
> 9 meses	3.3	0.001
Estado Nutricional		
Adecuado	5.6	0.001
No adecuado	1.8	0.02
Enfermedades Previas		
Presencia	2	0.04
Ausencia	5	0.00

Tabla 5. Análisis Bivariado entre la presencia de Anticuerpos y variables Independientes.

ANALISIS BIVARIADO			
	OR	P	IC 95%
ESTADO NUTRICIONAL			
Adecuado	1	0.014	1.33 - 15.36
No adecuado	4.5		
SEXO			
Masculino	1	0.16	0.70 - 7.21
Femenino	2.25		
TIEMPO DE LACTANCIA			
< 6 Meses	2.1	0.98	0.83 - 1.20
> 6 Meses	1		
ENFERMEDADES PREVIAS			
NO	1	0.03	1.09 - 14.03
SI	3.91		
IPT			
< 90%	1	0.005	.049 - 0.59
> 90%	0.17		

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES A REALIZAR PARA EL PROTOCOLO DE
INVESTIGACION

“Comportamiento de los anticuerpos contra el virus del dengue y factores asociados en niños de un año derechohabientes IMSS en el Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero” Acapulco Guerrero.”

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO				
MES	ACTIVIDADES A REALIZAR			
Enero-Julio 2011	Elaboración del protocolo y revisión por los asesores			
Agosto- Octubre 2011	Comité local de Investigación y aprobación del Proyecto			
Noviembre 2011	Inicio del Protocolo, recolección de datos de los menores con anticuerpos positivos para dengue			
Noviembre- Diciembre 2011	Toma de muestra de sangre, Levantamiento de las encuestas a la madre del menor			
Noviembre Diciembre 2011	Recolección y captura de la información y Limpieza de la base de datos			
Enero 2012	Análisis y procesamiento de la información			
Febrero 2012	Resultados Finales y presentación de tesis			



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGIA Y APOYO EN CONTINGENCIAS
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**



Carta de consentimiento informado

NÚM. FOLIO: _____

Lugar y fecha: Acapulco, Guerrero. A _____ de _____ de 2011

Por medio de la presente autorizo que mi HIJO (A).

Participe en el protocolo de estudio titulado: **“Comportamiento de los anticuerpos contra el virus del dengue y factores asociados en niños menores de un año derechohabientes IMSS en el Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero” Acapulco Guerrero.”**

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con el Número: **F-2011-1102-10**

El objetivo del estudio es **determinar el comportamiento de los anticuerpos contra el virus del Dengue y factores asociados en niños <1 año, hijos de madres que fueron positivas a anticuerpos contra el Dengue, en el HGR N° 1 “Vicente Guerrero”, Acapulco, Guerrero**

Se me ha explicado que la participación de mi hijo consistirá en la obtención de información a través de un cuestionario que contendrá preguntas de fácil entendimiento, así como la toma de muestra sanguínea de 2 ml obtenida de la vena de mi hijo (a) que será tomada por personal de laboratorio y/o enfermería, la cual puede ser dolorosa, molesta y causar irritabilidad a mi hijo (a)

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Dolor en el sitio de punción de la vena, enrojecimiento del área de punción de mi hijo, sangrado del sitio de punción, así como permitirá un diagnóstico más completo y preciso así como la intervención oportuna en los factores que se encuentren como problemas y evitar la aparición de complicaciones.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial

Nombre y firma de los Padres o tutores o representantes legales

Investigador Responsable
Dr. Raúl Martínez Rentería

Testigos:

Nombre y Firma

Nombre y Firma

Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio: 55 35 82-49-59



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS
COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS**

Comportamiento de los anticuerpos contra el virus del dengue y factores asociados en niños menores de un año derechohabientes IMSS en el Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero" Acapulco Guerrero."

Folio No.

Fecha

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

1.1 Nombre		
Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre (s)
1.2 Domicilio:		
Calle y Número	Colonia	Municipio
1.3. No. de afiliación: <input type="text"/>		Estado <input type="text"/> Teléfono <input type="text"/>
1.4 Unidad Médica de adscripción _____		Edad: _____

II. DATOS PERSONALES

2.1 ¿Cuál es su fecha de nacimiento? día mes año

2.3 ¿Edad de la madre? años

2.4 ¿Vía de obtención? Parto Cesárea

¿Peso al nacer ? _____

III. ENFERMEDADES EN EL EMBARAZO

3.1 ¿antecedente de fiebre por dengue durante el embarazo? Si No ¿Fecha? _____

BARRERAS DE PROTECCIÓN

¿Utiliza insecticida en su Hogar?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Frecuencia _____
Cuenta con mosquiteros en puertas y ventanas?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Han fumigado su hogar?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Frecuencia _____
¿Utiliza el abate?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Frecuencia _____
¿Pasan a nebulizar su colonia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Frecuencia _____
¿Tiran los cacharros?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Frecuencia _____

IV ANTECEDENTES PATOLOGICOS

- 4.1 ¿Tuvo problemas perinatales? Si No Tipo de problemas _____
- 4.2 ¿Tuvo problemas posnatales? Si No Tipo de problemas _____
- 4.3 ¿Ha padecido alguna enfermedad? Si No ¿Cuál? _____
- 4.4. ¿Ha estado hospitalizado? Si No ¿Causa? _____
- 4.5 Antecede de fiebre por Dengue o Fiebre hemorrágica por dengue ? Si No Fecha _____
- 4.6 ¿fue confirmado por serología? Si No ¿Serotipo? _____

V NUTRICIONALES

5.1 ¿Se alimenta al seno materno? Si No ¿Cuánto Tiempo? _____ meses

¿Quien otorgo el seno materno? Madre Biologica Nodrisa

5.3. ¿ alimentación del niño y veces por día ?

Leche	<input type="checkbox"/>	_____
Productos de Origen animal	<input type="checkbox"/>	_____
Verduras	<input type="checkbox"/>	_____
Leguminosas	<input type="checkbox"/>	_____
Cereales	<input type="checkbox"/>	_____
Grasas	<input type="checkbox"/>	_____
Azucares	<input type="checkbox"/>	_____

Veces por día

VI EXPLORACION FÍSICA

6.1 Peso _____ 6.2. Talla _____ 6.4 ¿Índice de peso para la talla? _____ %

ESTADO NUTRICIONAL Adecuado () No adecuado ()

VII MEDICION Y COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS

Primera Toma al nacimiento		Segunda Toma	
Fecha	Resultado	Fecha	Resultado
_____	IgG ()	_____	IgG ()
	()		()
	()		()
	IgM ()		IgM ()
	()		()

Elaboró: Dr. Raúl Martínez Rentería