

Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible



Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina y Cirugía

Informe final de trabajo monográfico para optar al título de Doctor en Medicina y
cirugía

**Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por
dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis
de estudios publicados entre el 2015 y el 2020.**

Autor: Br. Gustavo Ismael Reyes Rivera

Tutor: Dr. José Francisco Bustamante Ramírez

Especialista en Medicina Interna

Managua, Nicaragua, octubre 2020

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme inteligencia y sabiduría, por el milagro de la vida que se repite todas las mañanas.

Gustavo Reyes y Sorayda Rivera me han motivado y apoyado, se han mostrado como luz en mis tiempos más oscuros. María Hernández quien me cuidó y tiene un plato en la mesa siempre listo para mí. Eloísa Mendoza disfrutamos buenos momentos y hoy descansa en un lugar mejor. Ángel Reyes que me recuerda en la vida tengo que agarrar el timón con las dos manos. Francisco Gutiérrez me motivó a estudiar esta carrera al ver sus actos de bondad y Alicia Reyes me enseñó que siempre hay personas que necesitan nuestra ayuda.

Cada uno de los docentes que participó en mi formación, Lic. Dolores Ramos con sus tareas me hizo enamorarme de la fisiología. Dra. Ericka Escobar que todos los días me preguntaba sobre diferentes temas motivando mi curiosidad. Dr. Byron Tercero aunque fue poco tiempo el que compartimos me enseñó se puede tener mucho conocimiento y ser humilde a la vez. Dr. José F. Bustamante por el tiempo que dedico en apoyarme para completar mi tesis de pregrado.

José Zeledón, María Cabrera y Pablo Zelaya que me han acompañado en Tiempo de risas y tristezas. Dr. Guillermo Dorn quien ayudó a la recuperación de mi pierna, siempre fue gentil y se mostraba positivo a cada cita médica.

Y de ultimo, pero no menos importante, a ti niño que siempre tuvo un sueño y hoy se vuelve realidad, sé que sigues ahí viéndome y soñando, esto también es por ti.

OPINION DEL TUTOR

Este tipo de esfuerzo investigativo no es muy común realizarlo en nuestras escuelas formadoras de médicos.

Es un reto realizar la búsqueda de información científicas, relacionada con la enfermedad del dengue en Nicaragua, pues no tenemos cultura de investigación y publicación científica en revistas internacionales (ejemplo: Network Medical, Lancet, Nature, New England Journal of Medicine).

Considero que este trabajo es digno del esfuerzo y del tesón para lograr obtener en nuestra raquítica literatura médica datos de relevancia y de fiabilidad que den respuesta al deseo de saber de forma científica datos en las diferentes monografías y tesis que existen en nuestras instituciones, es loable este esfuerzo por demostrarnos las deficiencias que poseemos en nuestras historias clínicas, así como investigaciones que adolecen del rigor científico.

Esto nos conlleva a hacer un esfuerzo para mejorar la información en nuestros sistemas de salud, hospitales y academias, de igual forma nos insta a los educandos orientar a nuestros recursos formando una cultura de investigación científica.

Dr. José Francisco Bustamante Ramírez

Especialista en Medicina Interna

CARTA DE APROBACION DEL TUTOR

Por medio de la presente hago constar que he revisado el informe final de la tesis monográfica titulada “Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, determinada a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”, elaborada por bachiller Gustavo Reyes Rivera, egresado de la carrera de medicina de UNIDES.

Considero que contiene los requisitos académicos y científicos y puede ser sometida a revisión ante el comité científico que designen las autoridades competentes de la Universidad, para su aprobación.

Dr. José Francisco Bustamante Ramírez

Especialista en Medicina Interna

Tutor

RESUMEN

Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020 con el propósito de determinar la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense. La revisión sistemática reveló que no se cuenta con publicaciones en revistas médicas científicas indexadas y solo se dispone de información de la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales a partir de tesis monográficas no publicada y solo el 21% de las tesis monográficas se hace referencia a dicho tipo de manifestaciones. Del total de trabajos analizados, ninguno de los estudios cumple con los criterios de calidad Excelente según el instrumento STROBE-Modified, un estudio es catalogado con calidad Buena, 2 con calidad Moderada, el resto de estudios son de calidad pobre. La mayoría de estudios son basados en población de pacientes hospitalizados y en su mayoría procedentes de la zona del pacífico. Los estudios se caracterizaron por reportar de forma variable las manifestaciones gastrointestinales, basándose sobre todo en la historia clínica y los hallazgos ecográficos. También de forma variable se identifican manifestaciones gastrointestinales a partir del análisis de las pruebas de laboratorio. Los hallazgos más frecuentes fueron náuseas, vómitos y dolor abdominal. La ascitis y la colecistitis fueron también hallazgos frecuentes. Los sangrados de tubo digestivos altos son reportados con poca frecuencia. El metaanálisis de la prevalencia global, de forma agregada a partir los estudios publicados en Nicaragua, durante el periodo de estudio estimó que la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes varía entre el 26% y el 57%. La heterogeneidad es alta y la fiabilidad es baja, de la estimación realizada sobre la prevalencia agregada de manifestaciones gastrointestinales de los estudios incluidos en el metaanálisis, sugiriendo grandes diferencias en los diseños, la varianza, y el tipo de población y probablemente la tendencia es a la subestimación de las manifestaciones.

Palabras claves: Dengue, Nicaragua, manifestaciones gastrointestinales, revisión sistemática. Metaanálisis.

LISTA DE ACRONIMOS

Ae	Aedes
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
SE	Semana Epidemiológica
ARN	Ácido ribonucleico
Kb	Kilobase
NS	Proteína no estructural
PP	Presión de Pulso
SAGI	Síntomas Gastrointestinales
AJO	Revistas Africanas Online
FD	Fiebre por Dengue
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
RT-PCR	Reacción en cadena de polimerasas con transcriptasa inversa
GI	Gastrointestinal
ADE	Mejora dependiente de anticuerpos
EC	Células endoteliales
IL	Interleucina
TNF-a	Factor de Necrosis tumoral alfa
IFN-y	Interferón gamma
AST	Aspartato Aminotransferasa
ALT	Alanina Aminotransferasa

TDR	Capacitación en enfermedades Tropicales
Ig	Inmunoglobulina
PRISMA	Elementos preferenciales para informar sobre revisiones sistemáticas y metaanálisis
SciELO	Biblioteca científica electrónica en línea
MINSA	Ministerio de Salud, Nicaragua
UPOLI	Universidad Politécnica de Nicaragua
UNAN	Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
CIES	Centro de investigación y estudios de la salud
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
SILAIS	Sistema local de atención integral en salud
STD	Sangrado de tubo digestivo
NSR	No se reportó
IC	Intervalo de confianza
df	Grados de libertad

INDICE

I. Introducción	1
II. Antecedentes.....	3
Estudios realizados en Asia.....	3
Estudios realizados en Latino América.....	5
Revisiones sistematicas.....	6
III. Planteamiento del problema.....	8
Caracterización.....	8
Delimitación	8
Formulación	8
Preguntas de sistematización	9
IV. Justificación.....	10
Relevancia social.....	10
Relevancia clínica.....	10
Relevancia teórica	11
V. Objetivos.....	12
Objetivo General.....	12
Objetivos Específicos	12
VI. Marco teórico	13
Generalidades	13
<i>Epidemiología del Dengue</i>	<i>14</i>
<i>Fisiopatología del Dengue.....</i>	<i>17</i>
<i>Clasificación del Dengue según su severidad.....</i>	<i>19</i>
<i>Pruebas diagnósticas para DENV.....</i>	<i>20</i>
Manifestaciones clínicas.....	22
<i>Fases clínicas de la enfermedad por Dengue</i>	<i>22</i>

Manifestaciones gastrointestinales	25
<i>Manifestaciones del sistema gastrointestinal del síndrome de dengue</i>	
<i>expandido</i>	25
<i>Pancreatitis aguda</i>	26
<i>Rotura esplénica espontánea</i>	27
<i>Necrosis esplénica</i>	27
<i>Apendicitis aguda</i>	27
<i>Seudoobstrucción colónica aguda</i>	28
Abordaje terapéutico (Normativa 147 MINSA Nicaragua)	29
VII. Material y método	34
Tipo de estudio	34
Enfoque del estudio	34
Área y periodo de estudio	34
Unidad de análisis, población de estudio y muestra	35
Estrategia de búsqueda	35
Criterio de elegibilidad de los artículos y reportes a ser incluidos en la revisión	37
<i>Criterios de inclusión</i>	37
<i>Criterios de exclusión</i>	37
Selección de los estudios incluidos en la revisión	38
Evaluación de la calidad de los estudios	39
Estrategia de extracción de datos.....	40
Estrategia de análisis de datos	41
VIII. RESULTADOS.....	42
IX. Conclusiones	52
X. Recomendaciones	53
Recomendaciones al personal de salud	53
Recomendaciones a las unidades de salud y al MINSA.....	53
Recomendaciones a la comunidad académica y científica.....	54
XI. Referencias bibliográficas	55

XII. Anexos.....	60
-------------------------	-----------

I. INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral emergente transmitida principalmente por el mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti*. Es una de las enfermedades infecciosas mundiales de más rápido crecimiento, con 100 a 400 millones de nuevas infecciones al año, y ahora está arraigada en un número creciente de megaciudades tropicales. Detrás de este rápido aumento está la simple adaptación de *Aedes aegypti* a un nuevo nicho entomológico creado por el hábitat humano.(1, 2)

En América Latina para el 2019 se notificaron 3,139,335 casos de dengue (incidencia de 321,58 casos por 100.000 habitantes), con 1.538 defunciones y de estos 28.169 fueron clasificados como dengue grave.(3) En Nicaragua, la infección por virus de la dengue continúa siendo un problema grave de salud pública. Durante el 2019, se reportaron 186,173 casos sospechosos de dengue, de los cuales fueron confirmados 10,587, presentándose 30 defunciones. Del total de casos reportados, 1,210 corresponden a dengue grave. (3)

La detección clínica y el tratamiento adecuado de los pacientes con dengue pueden reducir de forma significativa las tasas de mortalidad por dengue grave, especialmente en países en vía de desarrollo.(4) En este sentido las manifestaciones gastrointestinales son de las principales manifestaciones que orienta una presentación grave del dengue.

Sin embargo, a nivel internacional y en la región Latinoamérica se ha puesto poca atención a la cuantificación confiable sobre la prevalencia de dichas manifestaciones en los últimos años, especialmente en los lugares donde recientemente se han presentado brotes con proporciones alarmantes de casos graves.(5) Algunos estudios señalan que las manifestaciones gastrointestinales se presentan entre el 15 y el 30% de todos los casos de dengue.(6-8)

En Nicaragua, la información es limitada en cuanto a la caracterización clínica y hasta la fecha no se cuenta con una revisión sistemática que integre el espectro de

manifestaciones clínicas del dengue, y por lo tanto no se cuenta con una compilación de la evidencia sobre la carga que representan las manifestaciones gastrointestinales en los casos diagnosticado con dengue en Nicaragua.

Por lo tanto, el propósito del presente estudio es determinar la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020.

II. ANTECEDENTES

Estudios realizados en Asia

Yasri et al publicaron los resultados de una investigación en el 2014 en la cual los autores resumieron la prevalencia de signos y síntomas gastrointestinales en el dengue observada en 120 casos tailandeses atendidos en un centro hospitalario durante un brote en 2013. De 120 casos, 84 casos (70%) tienen signos y síntomas gastrointestinales. El dolor abdominal, los vómitos, la diarrea y el paso de la melena se pueden observar en 64 (53,3%), 26 (21,7%), 18 (15%), 8 (6,7%) casos, respectivamente (algunos pacientes tienen más de un signo y síntoma).(9)

Tiwary y colaboradores publicaron en el 2017 los resultados de una investigación cuyo propósito fue describir las diversas manifestaciones típicas y atípicas del dengue relacionadas con el tracto gastrointestinal y sus complicaciones. Los autores llevaron a cabo un estudio transversal en 35 pacientes en el servicio de gastroenterología durante la epidemia de dengue ocurrida en 2013-2014 en un Hospital de Calcuta India. Durante este período ingresaron en el hospital un total de 219 pacientes y se encontró que el 15,9% (35 de 219 pacientes) de los pacientes diagnosticados de dengue presentaron manifestaciones GI como colecistitis, hepatitis, apendicitis y pancreatitis.(10)

Huang y colaboradores en el 2018 publicaron los resultados de un estudio, en el que se analizaron retrospectivamente 1300 casos de adultos con infección por el virus del dengue diagnosticados y atendidos en el Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital (KSCGMH) de Taiwán entre el 2013. De estos, 175 casos (edad media, $56,5 \pm 13,7$ años) pacientes presentaron hemorragia digestiva. De los 175 pacientes con hemorragia gastrointestinal, se encontró dengue grave (clasificado como fiebre hemorrágica) en 119 (68%) pacientes; la duración media desde el inicio de la enfermedad por dengue hasta la hemorragia digestiva fue de 5 días. Se encontraron úlcera gástrica, gastritis eritematosa, úlcera duodenal, gastritis erosiva y gastritis

hemorrágica en 52,3%, 33,3%, 28,6%, 28,6% y 14,3% de 42 pacientes con hemorragia digestiva que se habían sometido a examen endoscópico, respectivamente. En general, nueve de los 175 pacientes con hemorragia gastrointestinal murieron, lo que arroja una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 5,1%.(11)

Ubaid y colaboradores en el 2018, publicaron los resultados de un estudio descriptivo cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de síntomas y signos gastrointestinales en pacientes ingresados en la unidad de aislamiento de dengue, Lady Reading Hospital, Peshawar en India en el mes de septiembre del 2017. En este estudio se revisó la historia clínica completa de 407 pacientes. Las náuseas y los vómitos fueron los síntomas gastrointestinales más frecuentes en el 69,7% de los casos, seguidos del dolor abdominal en el 41,3% y la diarrea en el 13,7%, con hepatomegalia o esplenomegalia en el 2,9% y hematemesis en el 1,3%. % de los casos.(12)

Prashanth y Manasa publicaron en el 2019 un estudio realizado en India que tuvo por objetivo encontrar el espectro de las manifestaciones gastrointestinales y la correlación de las manifestaciones gastrointestinales con la gravedad del dengue. Se realizó un estudio observacional transversal de 100 casos consecutivos de dengue confirmado serológicamente. La edad media de la población de estudio fue 32,48 + 12,40 años de ellos 77 eran varones y 23 eran mujeres. Se observaron manifestaciones gastrointestinales en el 96% de los pacientes. Las manifestaciones gastrointestinales observadas fueron náuseas en 71%, elevación de transaminasas en 59%, vómitos en 54%, dolor abdominal en 31%, ascitis en 24%, hepatomegalia en 14%, diarrea en 13%, colecistitis acalculosa en 13%, hepatitis fulminante aguda en el 6%, hemorragia digestiva alta en el 6%, esplenomegalia en el 5% y pancreatitis aguda en el 4% de los pacientes. De estos, las manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, ascitis, ictericia, elevación de transaminasas, hepatitis fulminante aguda y pancreatitis aguda se correlacionaron con la gravedad del dengue.(8)

Estudios realizados en Latino América

Ramos de la Medina y colaboradores publicaron en el 2011 los resultados de una revisión retrospectiva de 8.559 pacientes con diagnóstico de dengue atendidos en un centro hospitalario en Veracruz México, durante la epidemia del año 2006 para determinar la frecuencia de los síntomas abdominales y gastrointestinales (SAGI). Los autores reportaron que el 67% de los pacientes presentaron SAGI. La náusea fue el síntoma más frecuente (n = 4.453, 52%) seguida del dolor abdominal (n = 3.058, 36%), vómito (n = 2.477, 29%), diarrea (n = 1.471, 17%), hepatomegalia (n = 144, 2%), esplenomegalia (n = 43, 0,5%), sangrado digestivo (n = 34, 0,3%) y ascitis (n = 8, 0,1%). Se hospitalizaron a 1.640 pacientes (19%) de los cuales 1.210 (74%, p = 0,0001) presentaban algún SAGI. En este grupo los síntomas más frecuentes fueron náusea (n = 972, 59%), dolor abdominal (n = 692, 42%), vómito (n = 668, 41%) y diarrea (n = 393, 24%). En el grupo de los pacientes hospitalizados con dengue en el HRAEV el 70% presentó alteraciones en las pruebas de función hepática.

Duran y colaboradores en el 2013 publicaron los resultados de un estudio realizado en Venezuela, con el objetivo de determinar la frecuencia de signos y síntomas gastrointestinales en una cohorte de pacientes con dengue. Se revisaron un total de 1484 historias clínicas de pacientes con dengue confirmado y se clasificaron en: dengue sin signos de alarma (DNWS) (n = 700), dengue con signos de alarma (DWWS) (n = 700) y dengue severo (SD) (n = 84). De los registros estudiados, el 65,71% de los pacientes con DNWS, el 92,59% con DWWS y el 100% de los pacientes con SD tenían GISS. En los pacientes con DNWS, las náuseas / vómitos fueron los síntomas más comunes en 319/700 casos (45,57%), seguidos del dolor abdominal en 142/700 (20,29%) y la diarrea en 125/700 (17,86%). No hubo casos de melena, hepatomegalia o hematemesis. Mientras que en el DWWS hubo náuseas / vómitos en 529/700 (75,57%), dolor abdominal en 439/700 (62,71%) y diarrea en 198/700 (28,28%), (p <0,0001). La melena, la hematemesis y la hepatomegalia oscilaron entre el 0,57% y el 1,86% de los casos. En MS se

registraron náuseas / vómitos en el 100% de los casos, dolor abdominal en 82/84 (97,62%), diarrea en 65/84 (77,38%), melena en 32/84 (38,10%), hepatomegalia en 28 / 84 (33,33%) y hematemesis en 26/84 (30,95%).(13)

Pignataru y colaboradores en el 2017 presentaron los resultados de un estudio cuyo propósito fue determinar la frecuencia de signos y síntomas gastrointestinales en una cohorte de pacientes con dengue en Argentina. Realizamos una revisión retrospectiva de 1463 pacientes adultos con diagnóstico de dengue durante la epidemia de 2016 para determinar la frecuencia de síntomas abdominales y gastrointestinales. Todos los pacientes fueron atendidos en el Servicio Ambulatorio de un Hospital Público de Buenos Aires-Argentina. Los síntomas abdominales y gastrointestinales estuvieron presentes en el 64% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal (n = 1024,70%), seguido de náuseas (n = 877, 60%), vómitos (n = 468, 32%), diarrea (n= 159, 17%), hepatomegalia (n=18,2%), hemorragia gastrointestinal (n = 9, 1%), esplenomegalia (n = 5, 0,5%) y ascitis (n= 1, 0,1%). Se requirió hospitalización en 99 pacientes (n= 6,77%), todos ellos (100%) ($p < 0,00001$) presentaron algún síntoma abdominal y gastrointestinal. En este grupo los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal (n= 99, 100%), seguido de náuseas (n = 89, 90%), vómitos (n = 75, 76%), diarrea (n = 60, 61%) , hepatomegalia (n = 17, 18%), hemorragia gastrointestinal (n = 9, 10%), esplenomegalia (n = 5, 5%) y ascitis (n = 1,1%).(14)

Revisiones sistematicas

Kwan Low en el 2016 publico una revisión sistemática cuyo objetivo fue describir el patrón de vómitos, diarrea y dolor abdominal en pacientes con dengue a lo largo de los años en diferentes grupos de edad. Los criterios de exclusión fueron informes de casos y estudios que solo describieron entornos específicos, centrados solo en el dengue hemorrágico o el dengue grave y la coinfección. Se realizó un metaanálisis sobre la prevalencia general de vómitos, diarrea y dolor abdominal, que luego se estratificó por años y diferentes grupos de edad. De los 2,002 estudios, se incluyeron 32 estudios. Todos los estudios se realizaron entre 1995 y 2014. Los

estudios se realizaron en 18 países con un tamaño de muestra total de 69466. El síntoma predominante fue el dolor abdominal antes de 2004, pero se convirtió en vómitos a partir de entonces. La prevalencia de vómitos fue constante a lo largo de los años (20% -40%), pero la prevalencia de dolor abdominal se redujo del 30% -50% al 20% -30%. La prevalencia de diarrea aumentó de manera constante del 5% al 30%. El dolor abdominal fue el síntoma predominante en los niños (75%) [intervalo de confianza (IC) del 95%: 64.9% -85.2%], mientras que la diarrea fue predominante en los adultos (32.4%) (IC del 95%: 23.4% -41%). Para los estudios que incluyeron todas las edades, el síntoma predominante fue el vómito (45.2%) (IC del 95%: 33,87% -56,49%).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Caracterización

El dengue es una enfermedad común en áreas tropicales y subtropicales que se caracteriza por fiebre, cefalea, artralgia y mialgia. Según lo reportado en múltiples estudios, los pacientes frecuentemente desarrollan síntomas abdominales y gastrointestinales (SAGI), sin embargo, existe poca información respecto a la frecuencia real de estas manifestaciones.

Delimitación

En Nicaragua no se cuentan con estudios de prevalencia de manifestaciones clínicas en general ni de manifestaciones gastrointestinales en particular, asociadas al Dengue. A pesar que en Nicaragua en los últimos 10 años se han presentado brotes más extensos y con mayor frecuencia de casos graves, hasta la fecha no se cuenta con una revisión que sintetice y analice la información disponible en Nicaragua sobre esta problemática.

Formulación

Siendo el dengue una enfermedad endémica de América, incluyendo Nicaragua, asociándose cada año con mayor frecuencia de las presentaciones graves de la enfermedad y teniendo pocos datos de las manifestaciones gastrointestinales, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, determinada a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020?

Preguntas de sistematización

1. ¿Cuál es el número de estudios y formas de publicaciones, relacionados con la presentación clínica y que hacen referencia a las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con fiebre por dengue en Nicaragua, durante el periodo de estudio?
2. ¿Cuáles son los tipos de diseño más frecuentemente utilizados, grado de heterogeneidad y calidad de la evidencia disponible, para la determinación de la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con dengue?
3. ¿Cuáles fueron los principales hallazgos de los estudios que hacen referencia a la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes adultos nicaragüense?
4. ¿Cuál es la prevalencia global y según tipo de manifestación, de forma agregada, a partir las investigaciones publicadas en Nicaragua, durante el periodo de estudio?

IV. JUSTIFICACIÓN

Relevancia social

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos que se propaga más rápidamente en el mundo. Todos los serotipos del dengue (DENV1-DENV4) circulan en la mayoría de países. La fiebre del dengue es común en países tropicales, con frecuentes brotes en la temporada de lluvias. Más de 2.500 millones de personas, es decir, el 40% de la población mundial, están ahora en riesgo de contraer dengue.

Actualmente, la OMS estima que puede haber entre 50 y 100 millones de infecciones por dengue en todo el mundo cada año. El dengue puede manifestarse como una enfermedad leve autolimitada o puede provocar complicaciones graves.

En este estudio, hemos intentado principalmente revisar las diversas características típicas y atípicas del dengue relacionadas con las manifestaciones gastrointestinales reportadas en grupos de pacientes en Nicaragua.

Relevancia clínica

La mayoría de los pacientes con dengue grave presentan anomalías hepáticas. Hasta el 50% de los pacientes presentan otras manifestaciones GI como náuseas, vómitos o hemorragia GI. Estudios internacionales sugieren que en pacientes con síndrome febril agudo con pruebas de función hepática anormales y manifestaciones gastrointestinales, que viven en un área endémica, debe sospecharse de fiebre dengue. El dengue grave es una complicación potencialmente mortal porque cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. Los signos que advierten de esta complicación se presentan entre 3 y 7 días después de los primeros síntomas y muchos de ellos de hepáticos y gastrointestinales: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, hemorragias de las encías, y presencia de

sangre en el vómito. Las siguientes 24 a 48 horas de la etapa crítica pueden ser letales; por lo que hay que brindar atención médica para evitar otras complicaciones y disminuir el riesgo de muerte.

Relevancia teórica

En Nicaragua la información es limitada, se realizan pocas publicaciones en revistas científicas y la mayoría de estudios relacionados con el Dengue que están publicados hacen referencia a los análisis de laboratorio y componentes genéticos. Los estudios de presentación clínica son en su mayoría en forma de tesis no publicada. Por lo que En este sentido el presente estudio pretende revisar la frecuencia con que son reportados estas manifestaciones en población adulta nicaragüense.

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020.

Objetivos Específicos

1. Identificar el número de estudios y formas de publicaciones, relacionados con la presentación clínica y que hacen referencia a las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con fiebre por dengue en Nicaragua, durante el periodo de estudio.
2. Describir tipos de diseño más frecuentemente utilizados, grado de heterogeneidad y calidad de la evidencia disponible, para la determinación de la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con dengue.
3. Resumir los principales hallazgos de los estudios que hacen referencia a la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes adultos nicaragüense.
4. Realizar un metaanálisis de la prevalencia global y según tipo de manifestación, de forma agregada a partir de las investigaciones publicadas en Nicaragua, durante el periodo de estudio.

VI. MARCO TEÓRICO

Generalidades

El virus del dengue representa un enorme problema en términos de morbilidad humana y carga económica. Existen 4 serotipos de DENV (DENV 1-4). Los serotipos son genéticamente distintos el uno del otro y pueden ser divididos en diferentes genotipos, algunos serotipos son asociados al incremento de la severidad de la enfermedad.(15)

El número de casos informados anualmente a la OMS varió de 0,4 a 1,3 millones en la década de 1996 a 2005. Siendo una enfermedad infecciosa, el número de casos varía sustancialmente de un año a otro. La falta de notificación y los diagnósticos errados son los mayores obstáculos para estimar la carga total del dengue.

El dengue es transmitido entre la gente por dos especies de mosquitos llamados *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, en particular este último se ha expandido rápidamente por territorios nuevos como Estados Unidos, China y Europa. Los vectores primarios son las hembras de estas especies, *Aedes aegypti* es asociado a la mayoría de infecciones, en cambio debido al rango de *Aedes albopictus* se le asocia a una mayor expansión. Estos mosquitos viven fuera de casa y son activos durante el día. Se ha reportado transmisión perinatal, vía transfusiones sanguíneas, leche materna y trasplante de órganos. (16)

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

El mosquito *Aedes aegypti* vive en hábitats urbanos y se reproduce principalmente en recipientes artificiales. A diferencia de otros mosquitos, este se alimenta durante el día; los periodos en que se intensifican las picaduras son el principio de la mañana

y el atardecer, antes de que oscurezca. En cada periodo de alimentación, el mosquito hembra pica a muchas personas. *Aedes albopictus*, vector secundario del dengue en Asia, se ha propagado al Canadá, Norte América y a más de 25 países en la región de Europa debido al comercio internacional de neumáticos usados (que proporcionan criaderos al mosquito) y el movimiento de mercancías (por ejemplo, el bambú de la suerte). El *Aedes albopictus* tiene una gran capacidad de adaptación y gracias a ello puede sobrevivir en las temperaturas más frías de Europa.

Los factores individuales de riesgo determinan la gravedad de la enfermedad e incluyen infección secundaria, edad, raza y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus). Los niños pequeños, en particular, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y, por consiguiente, están en mayor riesgo de choque por dengue. (17)

Epidemiología del Dengue

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales. Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue y, aproximadamente, 2,5 mil millones de personas viven en países con dengue endémico. (17)



Figura 1. Países/áreas de riesgo para transmisión del Dengue.(18)

Debido al aumento de temperaturas atribuido al cambio climático el dengue se ha intensificado en áreas endémicas, ha incrementado la supervivencia del vector, reproducción y rango de picaduras; aumentando así las temporadas de transmisión e infectando más humanos de los cuales se espere se afecten severamente. El incremento de las temperaturas también puede exacerbar las zonas de bajo riesgo de transmisión o las actualmente zonas libres de dengue de Asia, Europa, Norteamérica y Australia. (19)

Sin un rápido diagnóstico clínico y terapia apropiada, el dengue grave puede causar una fatalidad de 20%. El impacto económico de dengue en América se estima a \$2.1 billones de dólares anuales. Entre 1950 y 1960 América fue una “zona libre de dengue” debido a la campaña de erradicación del *Ae. Aegypti* impulsada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Desafortunadamente después del fin de la campaña en 1960 no se mantuvieron los esfuerzos por controlar el vector.

El 2016 se caracterizó por un brote de dengue en el cual Brasil reportó 1.5 millones de casos, aproximadamente 3 veces más que en 2014. La región reportó 1032 muertes asociadas a dengue. En 2017, hubo una notable reducción de la incidencia del dengue en las Américas en comparación a los 2 177 188 casos

reportados durante 2016, un total de 584,263 casos fueron reportados, el más bajo desde 2006 cuando se reportaron 537,412 casos. (20)

Entre la semana epidemiológica (SE) 1 y la SE 52 de 2019 en la Región de las Américas se notificaron 3.139.335 casos de dengue (incidencia de 321,58 casos por 100.000 habitantes), incluidas 1.538 defunciones. Del total de casos notificados, 1.367.353 (43,6%) fueron confirmados por criterio de laboratorio y 28.169 (0,9%) fueron clasificados como dengue grave. La tasa de letalidad fue 0,049%. (3)

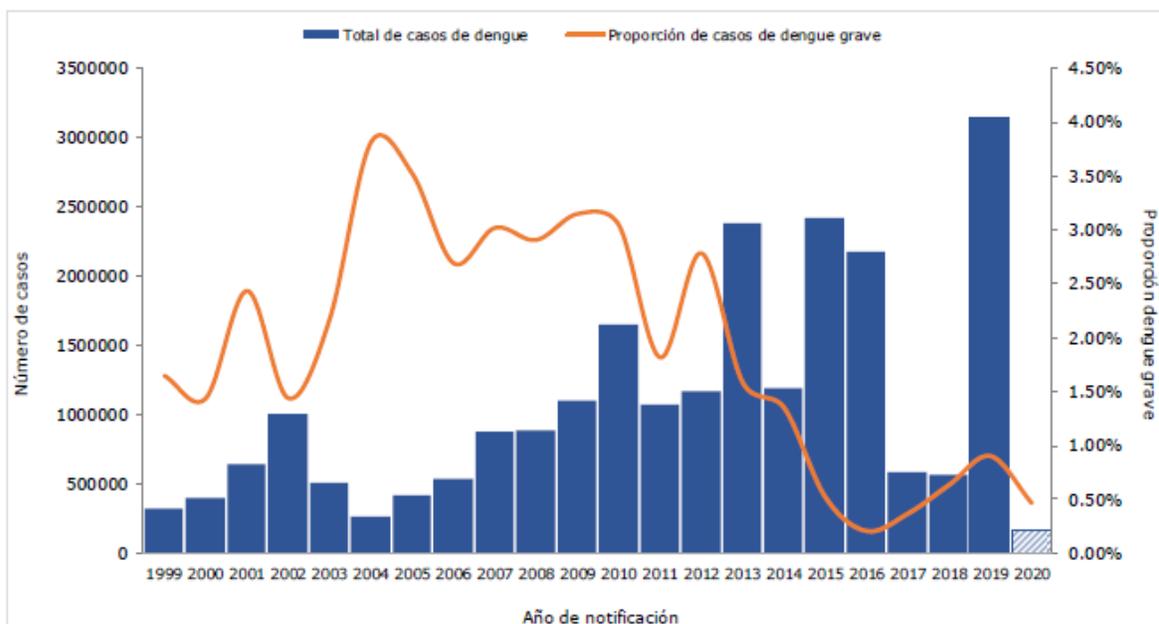


Figura 2. Distribución de casos reportados de dengue y proporción de dengue grave por año de notificación. Región de las Américas, 1999-2020 (hasta la SE 5 de 2020). (3)

En Nicaragua, entre la SE 1 y la SE 52 de 2019, se han reportado 186.173 casos sospechosos de dengue, fueron confirmados 10.587, incluidas 30 defunciones. Del total de casos reportados, 1.210 corresponden a dengue grave. En 2019, las tasas de incidencia más altas se registraron en los departamentos de Carazo (6.090,6 casos sospechosos por 100.000 habitantes), Granada (5.110,4 casos sospechosos por 100.000 habitantes) y León (4.651,3 casos sospechosos por 100.000 habitantes). En 2019 circuló el serotipo DENV 2. (3)

Con el aumento de la enfermedad, manifestaciones atípicas han incrementado, debido a que en ocasiones se presta poca atención a las mismas. Manifestaciones gastrointestinales atípicas de dengue reportadas son hepatitis, falla hepática fulminante, diarrea. Sangrado de tubo digestivo y ascitis pueden ocurrir como consecuencia de la fuga capilar en el dengue grave. Se han reportado casos de hepatomegalia y esplenomegalia en infección por dengue.(21)

Fisiopatología del Dengue

Cuatro antígenos relacionados pero distintos serotipos de este virus han sido reportados, descritos como DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4. El virus del dengue es una cadena positiva de ARN, con un genoma de 10.7 kb nucleótidos, los cuales se resguardan en 3 estructuras (cápside, membrana, y envoltura) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4, NS4B, y NS5). La infección con alguno de los 4 serotipos virales confiere protección inmunitaria contra la reinfección de ese mismo serotipo, en cambio la subsecuente infección con otro serotipo resulta en dengue grave debido a la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) lo cual lleva a la tormenta de citoquinas. (22)

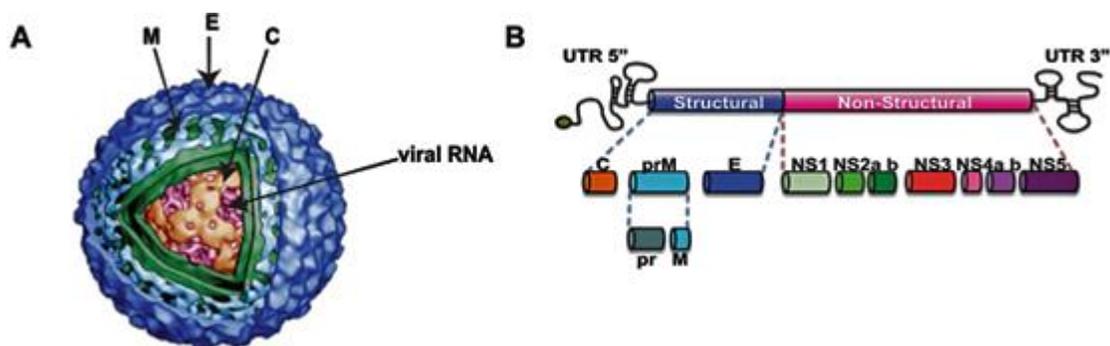


Figura 3. Modelo de la organización de los componentes del virus del dengue.(22)

La ausencia de un apropiado modelo de enfermedad en animales contribuye al poco conocimiento que tenemos sobre el tropismo del DENV. La información in vitro y estudios de autopsias sugiere que 3 órganos/sistemas juegan un papel importante en la fisiopatología del DENV: el sistema inmune, el hígado y las células endoteliales (EC) que revisten los vasos sanguíneos.

Durante la alimentación del mosquito en el humano, DENV es inyectado en el torrente sanguíneo, con énfasis en la epidermis y dermis, resultando en la infección de las células de Langerhans inmaduras (células dendríticas de la epidermis), y queratinocitos posteriormente las células infectadas migran del sitio de infección a los nódulos linfáticos, donde los monocitos y macrófagos son reclutados, convirtiéndose en objetivo de la infección. Consecuentemente, la infección es amplificada y el virus se disemina través del sistema linfático. Dando como resultado la viremia primaria, un gran número de células precursoras, monocitos, células mieloides y macrófagos del bazo e hígado son infectados. Los leucocitos también han demostrado que pueden ser infectados. Posterior a ello las células mononucleares mueren por apoptosis. Las células del estroma de la medula ósea también han demostrado ser susceptibles a la infección por DENV.

Las células endoteliales juegan un rol importante en la coagulación sanguínea sobre la inflamación sistémica severa. La integridad de EC es fisiológicamente regulada por muchos factores. Estudios que se centran en biopsias de la piel indican que la microvasculatura localizada en la papila dérmica es el sitio más afectado, sin embargo, el antígeno DENV no fue detectado en las EC, pero si en las otras células que rodeaban la microvasculatura.

Se ha demostrado que el aumento de la permeabilidad periférica microvascular ocurre en pacientes con Dengue con signos de alarma y Dengue Grave, lo cual explica que las EC de los sistemas pulmonar e intestinal reaccionen de manera específica a la infección por DENV, dando como resultado la fuga vascular característica del Dengue.

Se ha notado apoptosis selectiva del EC microvascular en tejidos de pulmón e intestinos en casos graves de Dengue, lo cual podría explicar la fuga plasmática

que ocurre en la pleura y el peritoneo. Es importante mencionar que la NS-1 del DENV, ha demostrado tener preferencia a las EC del pulmón y el hígado.(23)

Hepatocitos y las células de Kupffer son el objetivo principal de la infección por DENV, como se ha confirmado en biopsias de casos fatales. La proteína E tiene el rol de unión del virus a la célula, aún no conoce cuál es el receptor específico. El Heparan sulfato juega un rol central en la intrusión del DENV en las células hepáticas (HepG2). Casos de dengue asociado a hepatitis han sido descritos, los cuales se caracterizaban por moderada necrosis en la zona media del hepatocito, estenosis microvesicular y cuerpos de Councilman. El hígado se puede palpar u observar inflamado lo cual indica apoptosis y necrosis inducida por virus. La alta prevalencia de apoptosis sobre necrosis podría explicar la inflamación del hígado. Posterior a la apoptosis lo que queda de las células son los cuerpos de Councilman.

La infección por dengue induce la tormenta de citoquinas y concentración de citoquinas como IL-2, IL-6, TNF- α y IFN- γ los cuales alcanzan su nivel pico en los primeros 3 días, IL-4, IL-5 y IL-10 contribuyen más tarde al curso de la enfermedad. Actualmente el mecanismo exacto por el cual el virus daña el hígado es desconocido.

Pero, la patogénesis de la injuria hepática en el dengue se le atribuye principalmente a las células T las cuales median procesos entre los anticuerpos y las EC y concomitando con la tormenta de citoquinas inicia el “tsunami” de citoquinas. A día de hoy no hay evidencia significativa para fibrosis por dengue. (24)

Clasificación del Dengue según su severidad.

Se coordinó un estudio multicéntrico clínico prospectivo apoyado por OMS/TDR en las regiones con dengue endémico, con el fin de recopilar información sobre los criterios para la clasificación del dengue de acuerdo con su gravedad. Los hallazgos del estudio confirmaron que, utilizando una serie de parámetros clínicos, de laboratorio o ambos, se puede observar una diferencia bien definida entre el dengue grave y el no grave. Sin embargo, por razones prácticas fue conveniente dividir el

gran grupo de pacientes con dengue no grave en dos subgrupos: dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con dengue sin signos de alarma pueden desarrollar dengue grave.

La clasificación según la gravedad tiene un gran potencial para su uso práctico por los médicos tratantes, para decidir dónde y cuan intensivamente se debe observar y tratar al paciente, para una notificación de casos más acorde con el sistema de vigilancia epidemiológica nacional e internacional, y como una medida final en los ensayos de vacunas y medicamentos contra el dengue.

Criterios para Dengue

Sin signos de alarma: Náuseas, vómito, erupción cutánea, molestias y dolores, Prueba de torniquete positiva, leucopenia (Dengue confirmado por laboratorio).

Con signos de alarma: Dolor abdominal intenso o abdomen doloroso a la palpación, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos, sangrado de mucosas, letargia, agitación, Hepatomegalia ≥ 2 cm. Laboratorio: aumento del hematocrito concurrente con rápida disminución del número de plaquetas (requiere estricta observación e intervención médica).

Grave: Extravasación grave de plasma que conduce a: choque, acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria. Sangrado intenso según la evaluación del médico tratante. Compromiso orgánico grave: hígado con AST o ALT 1000, sistema nervioso central con alteración de la conciencia, corazón y otros órganos. (17)

Pruebas diagnósticas para DENV

El diagnóstico eficiente y preciso del dengue es de fundamental importancia para la atención clínica, es decir, la detección temprana de casos graves, la confirmación de casos y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas, actividades de vigilancia, control de brotes, patogénesis, investigación académica, desarrollo de vacunas y pruebas clínicas.

Los exámenes de laboratorio para confirmar la infección por el virus del dengue pueden abarcar la detección del virus, el ácido nucleico viral, antígenos o anticuerpos o una combinación de estas técnicas. Después de la aparición de la enfermedad, el virus se puede detectar durante cuatro a cinco días en el suero, el plasma, las células sanguíneas circulantes y otros tejidos. Durante las primeras etapas de la enfermedad, se puede usar el aislamiento del virus, la detección del ácido nucleico o el antígeno para diagnosticar la infección. Al final de la fase aguda de la infección, la serología constituye el método de elección para el diagnóstico.

La respuesta de los anticuerpos a la infección difiere de acuerdo con el estado inmunitario del huésped. Cuando la infección del dengue se presenta en personas que no han sido previamente infectadas con un flavivirus ni inmunizadas con una vacuna de flavivirus (por ejemplo, para fiebre amarilla), los pacientes desarrollan una respuesta primaria de anticuerpos caracterizada por un lento aumento de anticuerpos específicos. Los anticuerpos IgM son el primer isotipo de inmunoglobulina en aparecer. Estos anticuerpos se pueden detectar en 50% de los pacientes alrededor de los días 3 a 5 después de la aparición de la enfermedad, y aumentan a 80% para el día 5 o a 99% para el día 10. Los niveles de IgM alcanzan el pico, aproximadamente, dos semanas después de la aparición de los síntomas y luego declinan a niveles no detectables durante dos a tres meses. Generalmente, los anticuerpos IgG anti-dengue en el suero se pueden detectar en títulos bajos al final de la primera semana de la enfermedad, y aumentan lentamente desde entonces, y los anticuerpos IgG son todavía detectables en el suero después de varios meses, y probablemente incluso de por vida.

Durante una infección secundaria de dengue (una infección por dengue en un huésped infectado previamente por un virus de dengue, o algunas veces después de una vacunación o infección de flavivirus no relacionada con el dengue), los títulos de anticuerpos se elevan rápidamente y reaccionan ampliamente contra muchos flavivirus. La IgG es el isotipo de inmunoglobulina que predomina, es detectable a niveles altos, aun en la fase aguda, y persiste por períodos que duran de 10 meses a toda la vida. Los primeros niveles de IgM en la etapa de convalecencia son

significativamente más bajos en las infecciones secundarias que en las primarias y en algunos casos es posible que no se detecten, dependiendo de la prueba empleada. Para distinguir entre las infecciones primarias y las secundarias de dengue, las relaciones entre los anticuerpos IgM e IgG se usan ahora con mayor frecuencia que la prueba de inhibición de hemaglutinación.

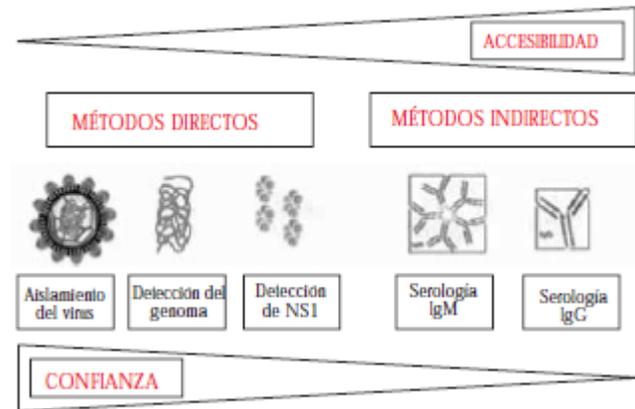


Figura 4. Comparación de las pruebas diagnósticas de acuerdo con su accesibilidad y confianza(18)

En general, las pruebas con gran sensibilidad y especificidad requieren experiencia y conocimientos técnicos y tecnologías más complejas, en tanto que las pruebas rápidas pueden sacrificar la sensibilidad y especificidad por la facilidad de su realización y la velocidad de su práctica. Las técnicas de aislamiento del virus y detección del ácido nucleico son más laboriosas y más costosas, pero también, son más específicas que la detección de anticuerpos mediante métodos serológicos.

Manifestaciones clínicas

Fases clínicas de la enfermedad por Dengue

Después de un periodo de incubación de 4-7 días (máximo 14 días), típicamente los síntomas inician abruptamente y seguido de 3 fases, febril, crítica y fase de recuperación.

Fase Febril: se caracteriza por fiebres altas y escalofríos. Típicamente persistente o incesante. Los niños pueden experimentar fiebres altas y vomito, pero usualmente son menos sintomáticos que los adolescentes y adultos, excepto que en ellos puede ocurrir convulsión febril. La fiebre cesa entre el tercer y séptimo día desde el primer síntoma de la enfermedad. Puede haber síntomas sistémicos como dolor de cabeza, malestar general, dolor retro orbital, artralgia, mialgia, náuseas, vómitos y disgeusia.

La presencia de síntomas respiratorios superiores ayuda a diferenciar la influenza del dengue. Al examen físico podemos encontrar rash, inyección conjuntival o faríngea, linfadenopatía generalizada y hepatomegalia. La Prueba del torniquete puede estar positiva pero no es un hallazgo específico. (25, 26)

Fase crítica: Síndrome de fuga capilar: puede ocurrir entre los días 4-6 de la enfermedad, en el periodo de defervescencia. Sin embargo, se ha demostrado que cerca del 10% de pacientes con dengue grave aún estaban febriles cuando presentaron Choque. Fuga plasmática puede inducir a la depleción de volumen intravascular e hiponatremia. Si la fuga es severa puede llevar a Choque por Dengue grave, diagnosticado por una PP \leq 20mmHg o hipotensión, con un pulso filiforme y pobre perfusión, los adultos tienen más riesgo de Choque que los niños. Distrés respiratorio debido a la sobrecarga de líquidos se ha observado en casos graves después de un fluido terapia agresiva. Signos de alarma para descompensación cardiovascular incluyen vomito persistente, dolor abdominal severo, sensibilidad al palpar el Hígado, hepatomegalia, sangrado de mucosas, letargo y cansancio. Tiene una gran asociación con infecciones secundarias. La fuga se resuelve usualmente entre 48 – 72 horas.

Sangrado: es común las petequias, sangrado de encías, epistaxis. Sangrado de mucosas es más común y severo en adultos y puede llevar a choque hemorrágico. En mujeres puede ocurrir menorragia severa, incluso hay reportes de hemorragia uterina durante el embarazo. Hemorragia intracraneal es muy rara pero fatal. Los desórdenes como enfermedad hepática crónica, úlcera péptica y gastritis

influyen el riesgo de sangrado. El daño hepático ocasionado por el dengue es más común en adultos y puede afectar potencialmente la hemostasia. Los adultos sanos tienen intrínsecamente un conteo de plaquetas más bajo que los niños, incrementando así el riesgo de sangrado. (27)

Implicación Hepáticas: hepatomegalia y disfunción hepática son muy comunes pero rara vez clínicamente importante. AST típicamente excede los valores del ALT. La enfermedad hepática crónica puede agravar la disfunción hepática. La falla hepática aguda es rara y de pobre pronóstico. (28)

Sistema nervioso central: convulsiones, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, síndrome de Guillain-Barré y mielitis transversa han sido reportadas. DENV puede invadir el SNC, pero el mecanismo patogénico es variable. (29)

Implicaciones Cardíaca: Bradicardia sinusal y arritmias asintomáticas son comunes. Implicaciones miocárdicas contribuyen a sobrecarga de líquidos en los pacientes con Dengue Grave. La verdadera Miocarditis es rara, con algunas evidencias de invasión viral. (30)

Implicaciones Oculares: Manifestaciones oculares incluyen hemorragias retinianas, edema retiniano, isquemia macular, y neuritis óptica. Los daños ópticos desaparecen gradualmente, en ocasiones las afecciones son permanentes. Esteroides pueden ser beneficiosos en algunos casos. (31)

Otros órganos: hematuria microscópica ha estado presente en un 20-30% de pacientes con dengue. La falla renal aparece en el dengue grave y está asociado con rhabdomiólisis.

Fase de recuperación: con buenos cuidados de soporte la recuperación es completa entre 1-2 semanas. Fatiga postviral y depresión han sido reportadas, pero pocos estudios han evaluado resultados prospectivos. El rash se puede resolver después de algunas semanas. Fiebre persistente ≥ 10 días pueden indicar infección bacteriana. (32)

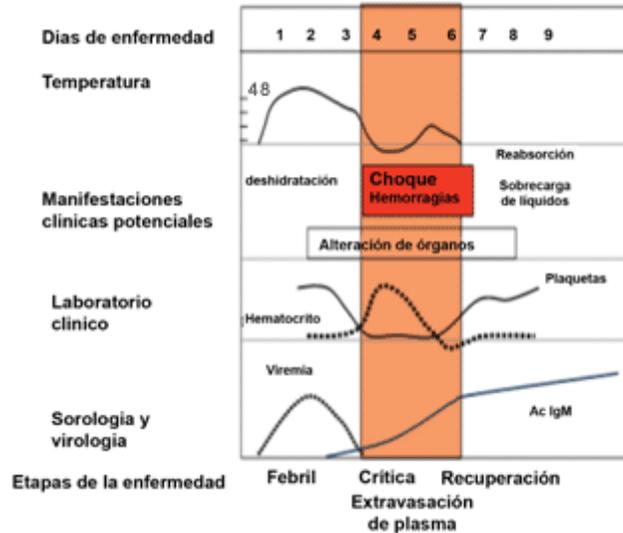


Figura 5. Curso de la enfermedad por Dengue(18)

Manifestaciones gastrointestinales

La aparición de signos y síntomas gastrointestinales (SSGI), ha sido considerada como señal de alarma en dengue. Pocos estudios han determinado el grado de asociación entre éstos y los diversos cursos clínicos de la enfermedad. De allí la importancia de establecer su posible relación, la cual podría dotar al clínico de una herramienta sencilla para presumir que un paciente febril en quien se sospecha padece dengue, evolucionará hacia una mayor gravedad y por lo tanto requiere una temprana intervención a fin de evitar mayores complicaciones

Manifestaciones del sistema gastrointestinal del síndrome de dengue expandido

Abdomen agudo El dolor abdominal es una característica del dengue severo. Aunque el dolor abdominal puede presentarse con otros SED, hay informes de presentación poco común con abdomen agudo solamente²⁶. Algunos de estos

pacientes incluso requirieron exploración quirúrgica para excluir otros diagnósticos diferenciales presuntivos. Se desconoce el mecanismo del abdomen agudo en la EDS, pero se presume que es una peritonitis inespecífica. Por lo general, las medidas conservadoras son todo lo que necesita el paciente.

Colecistitis aguda acalculosa

La colecistitis acalculosa aguda suele manifestarse con dolor en el cuadrante superior derecho. Suelen presentarse pruebas de función hepática alteradas. La pared de la vesícula biliar edematosa engrosada (> 3,5 mm) sin cálculos y el signo de Murphy ecográfico positivo (máxima sensibilidad de la vesícula biliar localizada ecográficamente) son diagnósticos de colecistitis acalculosa aguda. La patogenia exacta de la colecistitis acalculosa es poco conocida. Sin embargo, en el dengue hemorrágico, se cree que la invasión viral directa con pérdida de plasma y derrame seroso por aumento de la permeabilidad vascular provoca el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar. La colecistitis aguda acalculosa en la FHD es autolimitante; generalmente no se requiere ninguna intervención. La intervención quirúrgica se reserva para pacientes con peritonitis difusa.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda en la infección por dengue se presenta con características similares a las de otras causas. La patogenia exacta es poco conocida, pero se ha postulado que es el resultado de la invasión directa del propio virus, que causa inflamación y destrucción de las células acinares pancreáticas; o daño pancreático debido al síndrome de choque por dengue (grados III y IV de DH); o infección viral aguda que causa una respuesta autoinmune a las células de los islotes pancreáticos y desarrollo de edema de la ampolla de Vater con obstrucción al flujo de salida del líquido pancreático. Es evidente el aumento de las enzimas pancreáticas y el páncreas edematoso en la ecografía. Aunque la mortalidad es alta en otras etiologías, la pancreatitis aguda como EDS suele tener un curso benigno.

Rotura esplénica espontánea

La rotura esplénica espontánea se denomina rotura esplénica no traumática en un bazo normal comprobado histológicamente. Es una forma muy rara y potencialmente mortal de SED. Puede ocurrir tanto en la fase aguda como en la de recuperación del dengue hemorrágico. El bazo, frecuentemente congestivo, presenta hematomas subcapsulares en el 15% de los casos. El dolor y el shock en el cuadrante superior izquierdo es la manifestación habitual. El mecanismo exacto aún no se ha entendido por completo, pero se hipotetizó como 1) aumento de la tensión intraesplénica causada por hiperplasia celular e ingurgitación, 2) compresión de los músculos abdominales durante el estornudo, tos o defecación, y 3) oclusión vascular que causa trombosis e infarto, intersticial y sub -Hemorragia capsular, desprendimiento de la cápsula y finalmente rotura capsular. En el dengue, se cree que se debe a una combinación de factores de coagulación y trombocitopenia grave, pero nuevamente, el mecanismo no está completamente claro. Las imágenes (USG, MRI o CT) del abdomen pueden identificar fácilmente esta afección. La rotura esplénica necesita un alto índice de sospecha para el diagnóstico. Puede ocurrir tanto en el dengue sencillo como en el complicado / severo. Se requiere una intervención quirúrgica temprana (esplenectomía) y un tratamiento de apoyo adecuado para que el paciente tenga un resultado exitoso.

Necrosis esplénica

Este es otro SED extremadamente raro, informado solo una vez hasta la fecha, que se presentó con dolor en el cuadrante superior izquierdo. La causa permanece desconocida. Los hallazgos ecográficos y Doppler de esplenomegalia con periferia hipoecoica y sin flujo de color eran sugestivos de necrosis esplénica en el fondo de dengue hemorrágico. No se requirió tratamiento específico.

Apendicitis aguda

Aunque el dengue en sí mismo puede simular apendicitis aguda, que se cree que se debe a hiperplasia linfoide y adenitis mesentérica, el dengue hemorrágico puede

ocurrir simultáneamente con apendicitis aguda³⁸. El diagnóstico se basa principalmente en bases clínicas, es decir, características de dolor persistente en la fosa ilíaca derecha, evidencia de peritonismo como guardia y fiebre persistente.

La perforación del apéndice inflamado es potencialmente mortal y puede complicarse con la formación de una masa apendicular³⁸. Los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa, incluida una ecografía, incluso cuando se confirma el diagnóstico de infección por dengue. La demora en el diagnóstico de la infección por dengue puede causar síndrome de choque por dengue o incluso la muerte. Asimismo, retrasar o ignorar el diagnóstico de apendicitis aguda puede resultar en complicaciones graves⁴⁰. No existe una causa identificada para la apendicitis aguda que presenta SED.

Seudoobstrucción colónica aguda

Se han informado pocos casos de pseudoobstrucción colónica aguda (comúnmente conocida como síndrome de Ogilvie). El síndrome de Ogilvie es una condición clínica con síntomas, signos y apariencia radiográfica de obstrucción aguda del intestino grueso, sin evidencia de una causa mecánica.

Los factores infecciosos, metabólicos, farmacológicos o traumáticos pueden alterar la regulación autónoma de la función colónica, provocando atonía y pseudoobstrucción colónica. Las náuseas, los vómitos, la distensión abdominal y el dolor son síntomas frecuentes en el momento de la presentación. En el examen, el abdomen es timpánico y típicamente hay ruidos intestinales. La complicación más grave es la perforación cecal, cuando la distensión es mayor de 9 cm radiográficamente. El tratamiento de apoyo suele ser el pilar de una terapia eficaz en pacientes que no presentan signos de perforación.

La causa exacta del síndrome en la infección por dengue no se comprende completamente, pero puede estar asociada con la disautonomía posviral. La hiponatremia también puede ser la causa de la pseudoobstrucción intestinal aguda.

Abordaje terapéutico (Normativa 147 MINSA Nicaragua)

Pacientes del Grupo A

En la actualidad la conducta es ingresar a la Unidad de Atención a Febril. (UAF) según resolución número 173-2016, para atención y vigilancia por 24 horas.

¿Qué hay que evaluar?

- Parámetros hemodinámicos cada hora
- Cambios bruscos de temperatura (defervescencia).
- Aumento del hematocrito con caída rápida de los leucocitos y descenso del conteo de plaquetas.
- Presencia de señales de alarma.

¿Qué hacer?

- SRO de acuerdo al ASC: por lo menos, cinco vasos (de 250ml) o más al día,
- Adecuada ingesta de líquidos por vía oral (Leche, jugo de frutas, (precaución en diabéticos) agua de arroz, cebada, sopas. recuerde que dar solo agua puede causar desbalance hidroelectrolítico
- Acetaminofén: Dosis en adultos, 500 mg cada seis horas. (Máximo hasta 4 gramos en 24 horas) si la temperatura es mayor de 38.C grados centígrados.
- Bajar fiebre por medios físicos en cama (usar agua tibia) (no realizar baño en ducha).

Manejo de casos: Pacientes del Grupo B1

La conducta a seguir con estos pacientes es que deben ser hospitalizados y con evaluación de parámetros hemodinámicos cada hora y atentos a las señales de alarma.

Consideraciones especiales con el cálculo de los líquidos:

- Pacientes con bajo peso y desnutrición realizar el cálculo de los líquidos con el peso real para la talla.
- Pacientes obesos realizar el cálculo de los líquidos peso ideal para la talla.

Tratamiento

Mantener hidratado al enfermo con Sales de Rehidratación Oral

- Dar tratamiento sintomático igual al Grupo A
- Vigilar / evaluar parámetros hemodinámicos cada hora
- Equilibrio hídrico: ingresos y egresos (informar las veces que orina)
- Vigilar por signos de alarma (principalmente el día que cae la fiebre)
- Laboratorio: según el tipo de condición asociada.
- Hematocrito, plaquetas y leucocitos cada 24 a 48 horas
- En los casos de poca ingesta oral, iniciar tratamiento intravenoso con cristaloides (solución salina 0.9%) a dosis de mantenimiento. Reiniciar la vía oral lo más pronto posible. En caso de embarazo procurar el decúbito lateral izquierdo a fin de no disminuir el retorno venoso.

Todo paciente del grupo B1 captado en el primer nivel de atención, deberá ser referido para ser ingresado en la sala de febriles.

Manejos de casos del grupo B2

- Estos pacientes deben permanecer acostados en reposo absoluto para evitar la hipotensión postural y realizar evaluación de los parámetros hemodinámicos cada hora.
- Obtener hematocrito de base, si es posible, antes de iniciar la fluido terapia. El no disponer de un hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.
- Recuerde asegurar el monitoreo hemodinámico horario por cada carga volumétrica que se indica.

- Administrar solo cristaloides: Solución Salina Normal o Lactato de Ringer

PASO NUMERO 1. Comenzar 10 ml/kg/h en la primera hora y valorar estado hemodinámico y datos de alarma.

PASO NUMERO 2 Reevaluar: Si se observa mejoría clínica o persiste algún signo de alarma

a) Si se observa mejoría clínica y la diuresis es \geq de 1 ml/kg/h, proceder a descender las cargas volumétricas de manera progresiva:

- 7-5 ml/kg/hora por 2 a 4 horas, valoración horaria y dinámica
- 5-3 ml/kg/hora por 2 a 4 horas, valoración horaria y dinámica
- 3-2 ml/kg/hora por 2 a 4 horas, valoración horaria y dinámica

Si se observa mejoría clínica y al repetir el hematocrito la evolución es satisfactoria, continuar con infusión de líquidos de mantenimiento. La cantidad de líquidos para pacientes de 10 a 50 kg administrar según el esquema de Holliday y Seagar, con SSN 0.9% más cloruro de potasio a 3meq/100ml. Y mayores de 50 kg pasar líquidos de mantenimiento de 1,500 a 1,800 mL/m². Con solución salina normal 0.9% más cloruro de potasio 3 meq/100 ml; para líquidos de 24 horas durante 48 a 72 horas.

b) Si no hay mejoría de los signos de alarma después de la primera carga, administrar un segundo bolo con solución salina 0.9% o lactato de Ringer a 10 ml/kg en 1 hora. Si hay mejoría después de la segunda carga, realizar descenso de las cargas volumétricas:

- 7-5 ml/kg/ hora por 2 a 4 horas, con evaluación horaria y dinámica
- 5-3 ml/kg/hora por 2 a 4 horas, con evaluación horaria y dinámica
- 3-2 ml/kg/hora por 2 a 4 horas, con evaluación horaria y dinámica

Se debe de mantener con líquidos IV por 48 a 72 horas hasta su completa estabilidad hemodinámica y valorar la vía oral de 12 -24 horas posterior a la estabilización.

Si el paciente después de 2 cargas de 10ml/kg/hora persisten los signos de alarma, administrar la tercera carga a 10 ml/kg/hora; si a pesar de la tercera carga persisten los signos de alarma reclasificar como grupo C.

¿Qué parámetros deben ser monitoreados?

- Signos vitales y perfusión periférica (Anexo 10) cada hora
- Diuresis cada hora.
- Balance Hídrico cada 4 horas.
- Hematocrito antes y después de la reanimación con líquidos, luego cada 12 a 24 horas.
- Glicemia y o Glucosa al pie de la cama.
- Colesterol y Triglicéridos
- No se recomienda el uso de esteroides
- Se contraindica el uso de heparina y AINE
- En el paciente con Derrame Pleural se debe medir saturación de oxígeno.
 - ✓ Paciente con saturación mayor del 95% se observa solamente.
 - ✓ Paciente con saturación menor del 95% administrar oxígeno por catéter nasal (2 – 3 lts).
- Otros estudios, según el órgano afectado y enfermedad asociada.
- Paciente que ya se encuentra cumpliendo 48 o 72 horas con líquidos de mantenimiento, continuar con la evaluación hemodinámica horaria y seguimiento a los resultados de exámenes de laboratorio, y condición clínica del paciente.

Manejo de pacientes del grupo C

PASO NUMERO 1 Iniciar reanimación con cristaloides: solución salina 0.9% o Lactato de Ringer a 20 ml/kg en 15 minutos.

PASO NUMERO 2 Reevaluar: Si mejora signos de choque o si persisten signos de choque

a) Si mejoran los signos de choque, disminuir el volumen de líquido a 15 ml/kg/hora. y repetir el hematocrito. Si la evolución es satisfactoria o hay mejoría, disminuir el goteo a razón de 10 ml/kg/hora por 1 a 2 horas y realizar descenso de las cargas volumétricas:

b) Si no hay mejoría, repetir un segundo bolo con solución salina 0.9% o Lactato de Ringer a 20 ml/kg en 15 minutos. Si hay mejoría, disminuir el goteo a 15 ml/ kg/hora por 1 hora. Si continúa la mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/kg/hora, por 1 a 2 horas y realizar descenso de las cargas volumétricas.

c) Si después de la segunda bolo 20 ml/kg/ en 15 minutos el paciente continúa con signos vitales inestables (choque persistente) y el hematocrito se mantiene elevado en relación con el de base, repetir un tercer bolo con solución salina 0.9% o Lactato de Ringer a 20 ml/kg en 30 minutos y de manera simultánea inicie el uso de aminas (ver dosificación en anexo) y si continua inestable considere el uso de soluciones hipertónicas (512) 5 a 7 ml/kg/hora. Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/ kg/hora por 1 a 2 horas; luego continuar con el descenso de las cargas volumétricas.

VII. MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis, que consiste en un diseño de estudio epidemiológico, formal y cuantitativo que se utiliza para evaluar sistemáticamente estudios de investigación previos para derivar conclusiones sobre la evidencia sistematizada. Los resultados de este metaanálisis incluyen una estimación más precisa de la prevalencia, de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con dengue mayores de 15 años de Nicaragua. Se hizo énfasis en una evaluación la variabilidad o heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos en la revisión. Los beneficios del metaanálisis incluyen una revisión consolidada y cuantitativa de una gran cantidad de literatura, compleja, a veces aparentemente conflictiva.

Enfoque del estudio

Este estudio se realizó siguiendo la declaración PRISMA (Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis) (Ver Anexo 1).

Área y periodo de estudio

Se revisaron estudios que buscaban estimar la frecuencia de manifestaciones clínicas asociadas a Dengue realizados en Nicaragua y publicados entre el 1 de enero del 2015 y el 30 de agosto del 2020, en plataformas digitales y bases de datos nacionales.

Unidad de análisis, población de estudio y muestra

La unidad de análisis corresponde a los estudios individuales (originales) que fueron identificados, seleccionados e incluidos en la revisión. La población de estudio (también llamada universo) corresponde a los artículos que después de aplicar los criterios de búsqueda en las bases de datos contengan las palabras claves y se proceda a la revisión de su resumen y texto completo. La muestra está conformada por los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad y que al final fueron incluidos y reportados en la revisión sistemática y metaanálisis.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en motores de búsqueda electrónicos internacionales y en bases de datos en línea de universidades nacionales, instituciones del estado y centros de investigación:

Motores de búsqueda en plataformas electrónicas en línea

- PubMed,
- Google Scholar
- WHO Global Health Library
- HINARI
- Scielo
- Google

Bases nacionales:

- UNAN Managua
- UNAN León
- UPOLI

- MINSA
- CIEES

Para búsquedas en PubMed, WHO Global Health Library, HINARI y Scielo se usó la siguiente estrategia de palabras claves

En español

- Dengue AND (“Nicaragua”[tw]) AND (Manifestaciones clínica OR síntomas OR signos OR síntomas gastro intestinales OR síntomas digestivos OR comportamiento clínico OR epidemiología, OR diagnóstico clínico.)

En inglés

- Dengue AND (“Nicaragua”[tw]) AND (Clinical manifestations OR symptoms OR signs OR gastro-intestinal symptoms OR digestive symptoms OR clinical behavior OR epidemiology OR clinical diagnosis.)

Para la búsqueda en Google, bases de la UNAN Managua, UNAN León, UPOLI, MINSA y CIEES, se usó la siguiente estrategia de palabras claves:

En español

- Que incluya siempre la palabra: Dengue y Nicaragua
- Con al menos una de las siguientes palabras: Manifestaciones clínica, síntomas, signos, síntomas gastrointestinales, síntomas digestivos, comportamiento clínico, epidemiología, diagnóstico clínico.

Criterio de elegibilidad de los artículos y reportes a ser incluidos en la revisión

Criterios de inclusión

Incluimos en la presente revisión cualquier informe (artículo científico, tesis, monografías y reportes de investigación), en base a los siguientes criterios:

1. Publicación entre el 1 de enero del 2015 y el 30 de agosto del 2020
2. Que describa casos confirmados o probables de dengue humano, según la definición de la OMS para la infección por dengue
3. Publicaciones que hacen referencia a dengue en adolescentes mayores de 15 años y adultos.
4. Realizado en cualquier departamento o unidad de salud (pública o privada) en Nicaragua
5. No se hicieron restricciones con respecto al tipo de publicación, el idioma, las poblaciones y el diseño del estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron de la presente revisión cualquier informe (artículo científico, tesos o reporte de investigación), en base a los siguientes criterios:

1. Se excluyeron series casos o casos clínicos
2. Se excluyeron estudios de laboratorio
3. Se excluyeron los informes que hacían referencia a casos investigados en otros estudios
4. Se excluyeron revisiones o resúmenes de investigaciones
5. Se excluyeron los artículos que informaban sobre los casos con baja sospecha de dengue o una infección no especificada.
6. Se omitieron los informes de solo resúmenes

7. Se excluyeron los artículos que informaban sobre la infección por dengue en casos no humanos
8. Se excluyeron los informes con datos que no se pudieron extraer
9. Se excluyeron informes con conjuntos de datos superpuestos

Selección de los estudios incluidos en la revisión

Los resultados de la búsqueda se combinaron y los duplicados se eliminaron utilizando el software EndNote X9 (Thompson Reuter, California). Según los criterios de elegibilidad, dos revisores independientes inicialmente examinaron los títulos y los resúmenes y, posteriormente, el texto completo de los artículos.

Cualquier discrepancia entre los evaluadores se resolvió mediante la discusión y la participación de un revisor principal para llegar al consenso.

Instrumento de recolección de la información

Para la elaboración de la ficha de revisión de los estudios se hizo una revisión de la literatura disponible, posteriormente se procedió a la elaboración de 2 fichas y se debatió la exclusión de algunos ítems. Una vez finalizada la elaboración de las fichas se procedió a la recolección de la información.

Las fichas están conformadas por 3 grandes grupos, subdividido en 9 ítems (Ver Anexo 2).

- Datos de identificación del artículo
 - Autores
 - Año de la publicación
 - Departamento
- Datos relacionados con la calidad
 - Tipo de diseño
 - Nivel de Calidad

- Datos relacionados con la prevalencia de Manifestaciones Gastrointestinales Asociadas a Dengue
 - Población estudiada
 - Año de recolección de la información
 - Número de casos investigados
 - Frecuencia de Manifestaciones Gastrointestinales Reportadas

Evaluación de la calidad de los estudios

Para evaluar la calidad de los artículos recopilados por dos autores independientes se utilizó el instrumento STROBE Modificado (STROBE-M). Todas las preguntas se derivan directamente de la lista de verificación de la iniciativa “Fortalecimiento de la notificación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE)”.

El instrumento consta de 78 preguntas que evalúan los estudios observacionales. Las respuestas van de 0: si no se cumple un elemento particular de la lista de verificación, una puntuación de 1: si se cumple el elemento de la lista de verificación en particular y Puntaje de NA: si un elemento particular de la lista de verificación no es aplicable para la publicación específica. Las puntuaciones de STROBE-M para estudios observacionales fueron las siguiente: cohorte = 84, caso-control = 83 y transversal = 77 (Ver Anexo 3).

Para obtener un porcentaje final de adherencia (es decir: que tanto los estudios se apegaron a los ítems de la declaración STROBE) para una publicación en particular, la puntuación total de adherencia de STROBE-M se contó en función del cumplimiento de Elementos STROBE-M que luego se dividió por el puntaje STROBE-M máximo aplicable (cohorte = 84, caso-control = 83 y transversal = 77).

Por ejemplo, si la publicación de un estudio transversal alcanza una puntuación total de adherencia STROBE-M de 35, entonces esta puntuación se dividirá por 77 (aplicable puntuación máxima posible de STROBE-M para un estudio transversal). En este caso, se alcanza el% de adherencia STROBE-M = $(35/77) \times 100 = 45,5\%$.

Los grados de calidad para una publicación van desde Pobre hasta Excelente (Ver Anexo 4)

Estrategia de extracción de datos

Los revisores registraron los datos de los estudios en el instrumento de recolección creado en Excel, simultáneamente se verificaba la precisión de los datos extraídos.

Las medidas de los resultados extraídos fueron la Prevalencia de Manifestaciones Gastrointestinales de Dengue (las cuales se derivaron a partir de la frecuencia reportada en los estudios).

Variables

Listado de variables

- Datos de identificación del artículo
 1. Autores
 2. Año de la publicación
 3. Departamento
- Datos relacionados con la calidad
 4. Tipo de diseño
 5. Nivel de Calidad
- Datos relacionados con la prevalencia de Manifestaciones Gastrointestinales Asociadas a Dengue
 6. Población estudiada
 7. Año de recolección de la información
 8. Número de casos investigados
 9. Frecuencia de Manifestaciones Gastrointestinales Reportadas

Estrategia de análisis de datos

Nuestro análisis principal consistió primeramente en una descripción narrativa de los hallazgos de los estudios seleccionados los cuales fueron resumidos en una tabla (Ver resultados) luego se realizó una estimación combinada de la prevalencia de los síntomas gastrointestinales a través de un metaanálisis de todos los estudios mediante un modelo de efectos aleatorios.

Calculamos las cifras de prevalencia agrupadas con IC del 95% utilizando el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird. Por otro lado, utilizamos un método de varianza inversa, cuando la estimación de frecuencia de un solo estudio se acercó a los límites de prevalencia (es decir, 0% o 100 % de la población), la varianza para ese estudio se mueve hacia 0, lo que lleva a que el peso resultante en el metanálisis sea sobreestimado. Para adaptarse a esto, realizamos el metanálisis con estimaciones de prevalencia que se habían transformado utilizando el doble método de arcoseno. El resultado combinado final y los IC del 95% se transformaron y expresaron como porcentajes para facilitar la interpretación. Se evaluó la heterogeneidad en nuestros análisis agrupados mediante la estadística I², ya que no es sensible a la escala del tamaño del efecto o al número total de estudios incluidos en el metanálisis. Finalmente, el sesgo de publicación se examinó formalmente mediante la regresión ponderada de Egger, con significación establecida en $p < 0.1$. Los análisis se realizaron utilizando el complemento MetaXL para Microsoft Excel (<http://www.epigear.com>).

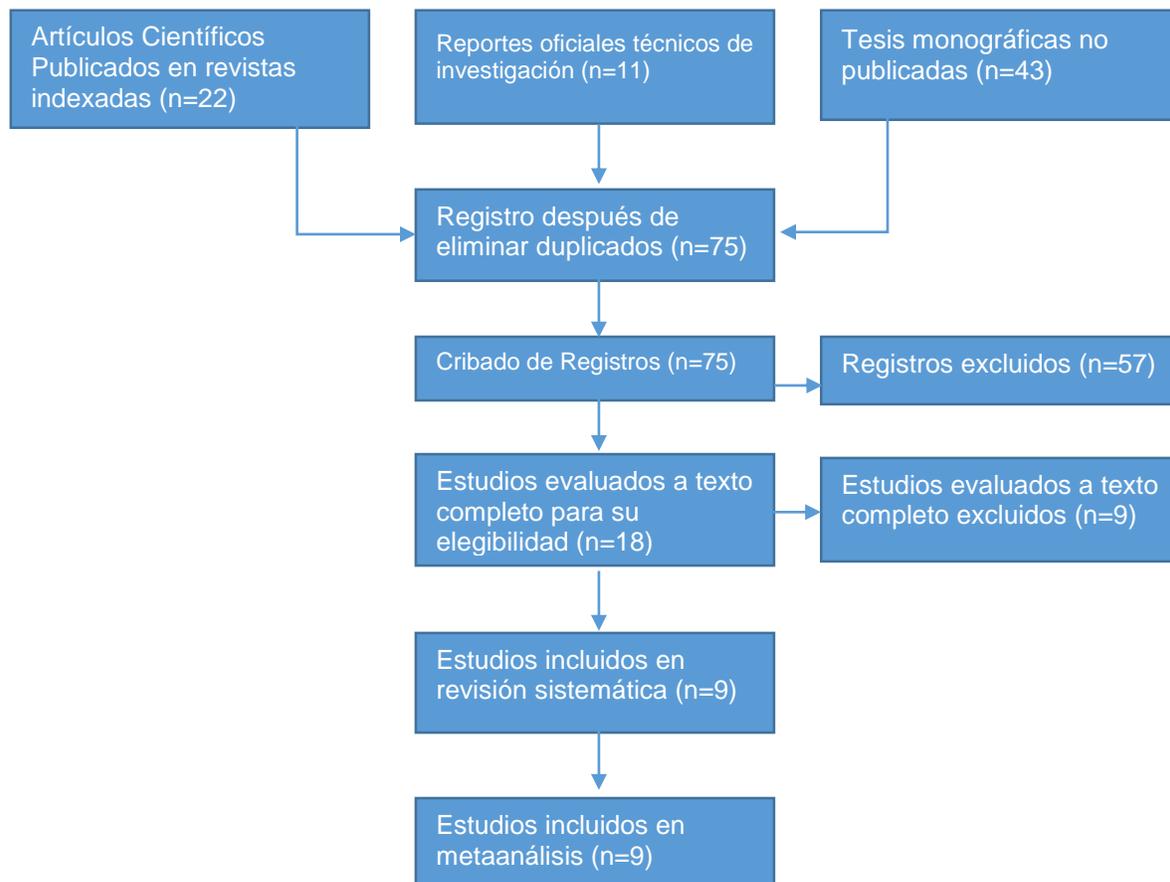
Aspectos éticos

No se necesitó aprobación ética en esta revisión ya que este es un estudio que solo consiste en recopilar y analizar datos secundarios.

VIII. RESULTADOS

En Nicaragua entre el 1 de enero del 2015 y el 30 de agosto del 2020, se han publicado 76 trabajos de investigación, en forma de artículos científicos publicados en revistas indexadas (n=22), reportes oficiales técnicos de investigación (n=11) y tesis monográficas no publicadas (n=43). (Ver figura 1). De estos solo en 8 tesis no publicadas y un estudio se hace referencia a manifestaciones gastrointestinales como parte de la presentación clínica, pero ninguno de los trabajos tiene como objetivo primario el estudio de las manifestaciones gastrointestinales y ninguno tiene el propósito de estimar una verdadera prevalencia. En este sentido para esta revisión se incluyeron 8 tesis o trabajos monográficos y 1 artículo.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de identificación, selección y revisión de los estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense 2015 y el 2020.



En el cuadro 1, se muestra el puntaje por tipo de estudio y la estimación global de la calidad de los estudios incluidos en esta revisión sistemática. Del total de trabajos analizados, ninguno de los estudios cumple con los criterios de calidad Excelente según el instrumento STROBE-Modified, un estudio es catalogado con calidad Buena, 2 con calidad Moderada y el resto de estudios son de calidad pobre según el instrumento que se utilizó en esta revisión.

Cuadro 1: Nivel de calidad según criterios STROBE-M

Autor y año de publicación	Departamento	Tipo de Diseño	Nivel de calidad según criterios STROBE-M
Ortiz (2015)	Managua	Descriptivo, transversal y retrospectivo	Calidad Pobre
Calero y Cuadra (2015)	Nueva Segovia	Descriptivo, transversal y retrospectivo	Calidad Pobre
Cornejo (2016)	Managua	Descriptivo, transversal y retrospectivo	Calidad Pobre
García (2016)	Managua	Descriptivo, transversal y retrospectivo	Calidad Pobre
Mercado y Pacheco (2016)	Managua	Descriptivo, serie de casos	Calidad Pobre
Reller et al (2016)	León	Descriptivo, transversal y prospectivo	Calidad Buena
Alfaro (2017)	Managua	Descriptivo, transversal y retrospectivo	Calidad Moderada
Molina (2018)	Managua	Descriptivo, transversal y retrospectivo	Calidad Moderada
Vargas (2018)	Managua	Descriptivo, transversal y retrospectivo	Calidad Pobre

Fuente: Estudio sobre “Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

El estudio de calidad Buena fue publicado por Reller y colaboradores, fue de tipo descriptivo, transversal y prospectivo, llevado a cabo en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de León, como población de estudio se analizaron todas las personas diagnosticadas con dengue mediante de Serología Y RT-PCR (Para esta revisión solo se incluirán adultos mayores a 15 años) correspondiendo a un total de 38 (17 incluidos en esta revisión), entre agosto 2008 a mayo 2009.

La mayoría del resto de estudios son basados en población de pacientes hospitalizados y en su mayoría procedentes de la zona del pacífico, solo hay un estudio que se realizó al norte del país.

En el cuadro número 2, se hace una descripción narrativa, de los principales hallazgos de estos estudios reportados en la revisión sistemática.

En la tabla 3 se resumen la frecuencia de las manifestaciones gastrointestinales y la contribución de cada estudio.

Cuadro 2. Descripción narrativa de los estudios que reportan frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con dengue en Nicaragua (parte 1)

Autor y año de publicación	Departamento	Población estudiada	Número de casos investigados	Año de recolección de la información	Frecuencia de manifestaciones Gastrointestinales Reportadas (n; %)
Ortiz (2015) (33)	Managua	Pacientes Embarazadas	29	Julio 2013 al diciembre 2014	Dolor abdominal: 1 (3.7%) Nauseas: NSR Vomito: 1 (3.7%) Transaminasas elevadas: 1 (3.7%) Ascitis: 1 (3.7%) Ictericia: NSR Hepatomegalia: 0 (0%) Diarrea: NSR Colecistitis acalculosa: 0 (0%) STD: NSR Esplenomegalia: 1 (3.7%) Hepatitis Fulminante: NSR Pancreatitis aguda: NSR
Calero y Cuadra (2015) (34)	Nueva Segovia	Todas las personas con seropositivos para dengue (Para esta revisión solo se incluirán adultos >20 año)	167 (65 se incluirán en esta revisión)	Enero a diciembre 2014	Dolor abdominal: 12 (19%) Nauseas: 4 (6.4%) Vomito: 7 (10.1%) Transaminasas elevadas: NSR Ictericia: NSR Hepatomegalia: NSR Diarrea: 1 (1.6%) Colecistitis acalculosa / Ascitis: NSR STD: NSR Esplenomegalia: NSR Hepatitis Fulminante: NSR Pancreatitis aguda: NSR

Fuente: Estudio sobre “Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Cuadro 2. Descripción narrativa de los estudios que reportan frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con dengue en Nicaragua (parte 2)

Autor y año de publicación	Departamento	Población estudiada	Número de casos investigados	Año de recolección de la información	Frecuencia de manifestaciones Gastrointestinales Reportadas (n; %)
Cornejo (2016) (35)	Managua	Adultos (>15 año)	62	Octubre 2014 al octubre 2016	Dolor abdominal: 59 (95.2%) Nauseas: 53 (85.5%) Vomito: 57 (91.9%) Transaminasas elevadas: 43 (69.4%) Ascitis: 21 (33.9%) Ictericia: 13 (21%) Hepatomegalia: NSR Diarrea: NSR Colecistitis acalculosa: NSR STD: NSR Esplenomegalia: NSR Hepatitis Fulminante: 11 (17.7%) Pancreatitis aguda: NSR
García (2016) (36)	Managua	Adultos (>15 año)	106	Enero al diciembre 2015	Dolor abdominal: 39 (36.7%) Nauseas/Vomito: 69 (65%) Transaminasas elevadas: 14 (13.2%) Ascitis: 39 (36.2%) Ictericia: NSR Hepatomegalia: 15 (14.1%) Diarrea: 14 (13.2%) Colecistitis acalculosa: 27 (25.4%) STD: NSR Esplenomegalia: NSR Hepatitis Fulminante: NSR Pancreatitis aguda: NSR

Fuente: Estudio sobre “Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Cuadro 2. Descripción narrativa de los estudios que reportan frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con dengue en Nicaragua (parte 3)

Autor y año de publicación	Departamento	Población estudiada	Número de casos investigados	Año de recolección de la información	Frecuencia de manifestaciones Gastrointestinales Reportadas (n; %)
Mercado y Pacheco (2016) (37)	Managua	Todas las personas con serología confirmatoria de dengue (Para esta revisión solo se incluirán adultos >20 año)	65 (33 se incluirán en esta revisión)	Enero 2015 al diciembre 2015	Dolor abdominal: 7 (22%) Nauseas: 2 (4.6%) Vomito: 7 (22.6%) Transaminasas elevadas: 7 (22.6%) Ictericia: NSR Hepatomegalia: NSR Diarrea: NSR Colecistitis acalculosa / Ascitis: NSR STD: NSR Esplenomegalia: NSR Hepatitis Fulminante: NSR Pancreatitis aguda: NSR
Reller y Colaboradores (2016) (38)	León	Pacientes que llegaban a la emergencia del hospital con Fiebre, sin incluir traumas y con serología positiva para dengue (Para esta revisión solo se incluirán adultos >17 año)	38 (17 se incluirán en esta revisión)	Agosto 2008 a mayo 2009	Dolor abdominal: 7 (39.4%) Nauseas: NSR Vomito: 7 (41.7%) Transaminasas elevadas: NSR Ictericia: 1 (2.3%) Hepatomegalia: 1 (2.3%) Diarrea: 1 (20.5%) Colecistitis acalculosa / Ascitis: NSR STD: NSR Esplenomegalia: NSR Hepatitis Fulminante: NSR Pancreatitis aguda: NSR

Fuente: Estudio sobre “Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Cuadro 2. Descripción narrativa de los estudios que reportan frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con dengue en Nicaragua (parte 4)

Autor y año de publicación	Departamento	Población estudiada	Número de casos investigados	Año de recolección de la información	Frecuencia de manifestaciones Gastrointestinales Reportadas (n; %)
Alfaro (2017) (39)	Managua	Todas las personas diagnosticadas como casos sospechosos de dengue (Para esta revisión solo se incluirán adultos >15 año)	1585 (980 se incluirán en esta revisión)	1 de enero de 2015 a 1 de diciembre del 2015	Dolor abdominal: 62 (6.3%) Nauseas: 51 (5.2%) Vomito: 46 (4.6%) Transaminasas elevadas: NSR Ictericia: NSR Hepatomegalia: 1 (0.1%) Diarrea: NSR Colecistitis acalculosa / Ascitis: NSR STD: NSR Esplenomegalia: NSR Hepatitis Fulminante: NSR Pancreatitis aguda: NSR
Molina (2018) (40)	Managua	Adultos (>15 año)	59	Enero a diciembre 2015	Dolor abdominal: 37 (62.7%) Nauseas: NSR Vomito: 35 (59.3%) Transaminasas elevadas: 35 (59.9%) Ictericia: NSR Hepatomegalia: 40 (67.8%) Diarrea: NSR Colecistitis acalculosa/Ascitis: 37 (62.7%%) STD: NSR Esplenomegalia: NSR Hepatitis Fulminante: NSR Pancreatitis aguda: NSR

Fuente: Estudio sobre “Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Cuadro 2. Descripción narrativa de los estudios que reportan frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con dengue en Nicaragua (parte 5)

Autor y año de publicación	Departamento	Población estudiada	Número de casos investigados	Año de recolección de la información	Frecuencia de manifestaciones Gastrointestinales Reportadas (n; %)
Vargas (2018) (41)	Managua	Adultos (>16 año)	46	Enero 2016 al enero 2018	Dolor abdominal: NSR Nauseas: NSR Vomito: NSR Transaminasas elevadas: 32 (69.6%) Ascitis: 6 (13%) Ictericia: NSR Hepatomegalia: 8 (17.4%) Diarrea: NSR Colecistitis acalculosa: 7 (15.2%) STD: NSR Esplenomegalia: 4(8.7%) Hepatitis Fulminante: NSR Pancreatitis aguda: NSR

Fuente: Estudio sobre “Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Cuadro 3. Frecuencia reportada de manifestaciones gastrointestinales en pacientes con dengue en Nicaragua.

Estudio	n	DA		Na		Vo		Di		TE		As		Ic		Hp		CA		Es		HF	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ortiz et al 2015	29	1	3.4	0	0.0	1	3.4	0	0.0	1	3.4	1	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4	0	0.0
Calero et al 2015	65	12	18.5	4	6.2	7	10.8	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cornejo et al 2016	62	59	95.2	53	85.5	57	91.9		0.0	43	69.4	21	33.9	13	21.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	17.7
García et al 2016	106	39	36.8	69	65.1	69	65.1	14	13.2	14	13.2	39	36.8	0	0.0	15	14.2	27	25.5	0	0.0	0	0.0
Mercado et al 2016	33	7	21.2	2	6.1	7	21.2	0	0.0	7	21.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Reller et al 2016	17	7	41.2	0	0.0	7	41.2	1	5.9	0	0.0	0	0.0	1	5.9	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Alfaro et al 2017	980	62	6.3	51	5.2	46	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Molina et al 2018	59	37	62.7	0	0.0	35	59.3	0	0.0	0	0.0	37	62.7	0	0.0	0	0.0	37	62.7	0	0.0	0	0.0
Vargas et al 2018	46	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	32	54.2	6	10.2	0	0.0	8	13.6	7	11.9	4	6.8	0	0.0
TOTAL	1397	224	16.0	179	12.8	229	16.4	16	1.1	97	6.9	104	7.4	14	1.0	25	1.8	71	5.1	5	0.4	11	0.8

Fuente: Estudio sobre "Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020"

N: Número de pacientes investigados
 DA: Dolor abdominal
 Na: Nauseas
 Vo: Vómitos
 Di: Diarrea
 TE: Transaminasas elevadas
 As: Ascitis
 Ic: Ictericia
 Hp: Hepatomegalia
 STD: Sangrado de tubo digestivo alto
 CA: Colecistitis acalculosa
 Es: Esplenomegalia
 HF: Hepatitis fulminante
 PA: Pancreatitis aguda

En la tabla 3 se muestra la estimación de la prevalencia agregada de manifestaciones gastrointestinales en pacientes adultos con fiebre por dengue en Nicaragua. Las manifestaciones varían entre 0% para manifestaciones no reportadas como pancreatitis y sangrado de tubo digestivo hasta 29% para manifestaciones comunes como vómitos y dolor abdominal. El metaanálisis estimó que la prevalencia agregada de manifestaciones gastrointestinales en pacientes, considerando un efecto aleatorio y gran heterogeneidad en los resultados, de 41% (IC95% 26% a 57%). (Ver cuadro 4 y anexos [diagramas de bosques o Forrest Plot])

Cuadro 4. Metaanálisis de la prevalencia agregada de manifestaciones gastrointestinales en pacientes adultos con fiebre por dengue en Nicaragua

	Pr (%)	IC95%	Q	DF	p	I ²	IC95% para I ²
Dolor abdominal	28.7	11.7 a 15.3	421	8	<0.0001	98	97.4 a 98.6
Nauseas	12.5	1.2 a 33.3	414	8	<0.0001	98	97.4 a 98.6
Vómitos	29.1	8 a 56.8	522	8	<0.0001	98	97.4 a 98.6
Diarrea	1.9	0.08 a 6.1	56	8	<0.0001	88	77.9 a 93.1
Transaminasas elevadas	12.9	1.3 a 33.9	416	8	<0.0001	98	97.3 a 98.5
Ascitis	11.3	0.9 a 30.8	387	8	<0.0001	98	97.1 a 98.5
Ictericia	1.6	0.09 a 4.9	56	8	<0.0001	86	74.8 a 91.9
Hepatomegalia	2.7	0.2 a 7.4	75	8	<0.0001	89	82 a 93.7
Sangrado de tubo digestivo alto	0	0	0	0	0	0	0
Colecistitis acalculosa	6.4	0.2 a 20.2	283	8	<0.0001	97	95.9 a 98
Esplenomegalia	0.8	0.09 a 2.4	21	8	<0.0001	63	23.5 a 81.9
Hepatitis fulminante	1.1	0.04 a 3.7	44	8	<0.0001	82	66.6 a 90.1
Pancreatitis aguda	0	0	0	0	0	0	0
Manifestaciones GI*	41	26 a 57	15.1	8	<0.0001	47	45 a 49

Pr=Proporción

IC95%= Intervalo de confianza del 95%; Q=Medida de heterogeneidad; P=Nivel de confianza;

I²= inconsistencia

*Estimación global

Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

IX. CONCLUSIONES

1. La revisión sistemática revelo que no se cuenta con publicaciones en revistas médicas científicas indexadas y solo se dispone de información de la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales a partir de tesis monográficas no publicada y solo el 21% de las tesis monográficas se hace referencia a dicho tipo de manifestaciones.
2. Del total de trabajos analizados, ninguno de los estudios cumple con los criterios de calidad Excelente según el instrumento STROBE-Modified, un estudio es catalogado con calidad Buena, 2 con calidad Moderada, el resto de estudios son de calidad pobre. La mayoría de estudios son basados en población de pacientes hospitalizados y en su mayoría procedentes de la zona del pacifico. El tipo de diseño más común fue de tipo descriptivo transversal, retrospectivos.
3. Los estudios se caracterizaron por reportar de forma variable las manifestaciones gastrointestinales, basándose sobre todo en la historia clínica y los hallazgos ecográficos. También de forma variable se identifican manifestaciones gastrointestinales a partir del análisis de las pruebas de laboratorio. Los signos y síntomas más frecuentes fueron vómitos, dolor abdominal y nauseas. Respecto a estudios de laboratorio las transaminasas fueron los datos más frecuentes. La ascitis y la colecistitis acalculosa fueron los hallazgos ultrasonográficos más frecuentes reportados, pero con frecuencia menores al 10%. Manifestaciones como el sangrado de tubo digestivo alto y pancreatitis aguda no son reportados.
4. El metaanálisis de la prevalencia global, de forma agregada a partir los estudios publicados en Nicaragua, durante el periodo de estudio estimó que la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes varía entre el 26% y el 57%. La heterogeneidad es alta y la fiabilidad es baja, de la estimación realizada sobre la prevalencia agregada de manifestaciones gastrointestinales de los estudios incluidos en el metaanálisis, sugiriendo grandes diferencias en los diseños, la varianza, y el tipo de población y probablemente la tendencia es a la subestimación de las manifestaciones.

X. RECOMENDACIONES

Recomendaciones al personal de salud

El personal de salud, en todos los niveles del sistema de nacional de salud, incluyendo al personal de salud de hospitales del seguro social y privados, deben hacer énfasis en el apropiado registro de las manifestaciones clínicas, tratando de realizar una caracterización por las completa posible, tanto para facilitar la adecuada evaluación y tratamiento del paciente, como para incrementar la fiabilidad del expediente clínico como fuente de información para investigaciones aplicadas de relevancia en Nicaragua con respecto al dengue y otros problemas de salud.

Como parte de la evaluación e historia clínica de los pacientes con dengue se debe hacer énfasis en la evaluación de las manifestaciones gastrointestinales, ya que en el presente estudio se revela una prevalencia considerable y la literatura internacional indica que este tipo de manifestaciones están asociada a dengue grave, Por otro lado se deben explorar todos los síntomas gastrointestinales ya que el presente estudio sugiere que hay manifestaciones que no se están reportando a pesar que es razonable esperar una frecuencia importante, como por ejemplo la ocurrencia de sangrado de tubo digestivo asociado a dengue.

Recomendaciones a las unidades de salud y al MINSA

Es clave que se debe mejorar el sistema de notificación de las manifestaciones clínicas en cada uno de los niveles del sistema nacional de salud, que permita determinar la verdadera prevalencia de las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con dengue, para así formular estrategias e intervenciones efectivas basadas en datos científicos fiables de carácter nacional.

Publicar periódicamente directrices y manuales para la gestión de casos, con énfasis en el diagnóstico y caracterización de las manifestaciones clínicas tanto de

los casos sospechosos como de los casos confirmados, con el propósito de promover la detección clínica temprana y el tratamiento adecuado de los pacientes con dengue ya que esto puede reducir de forma significativa las tasas de mortalidad por dengue grave, que en muchos casos se presentan inicialmente con manifestaciones gastrointestinales. Estas directrices deben estandarizarse para su aplicación tanto a nivel de los hospitales del sistema público como privado o adscritos al seguro social.

Recomendaciones a la comunidad académica y científica

Diseñar estudios prospectivos, con suficiente poder estadístico, con estrategias de identificación de casos probabilísticas, que permitan reducir tanto los sesgos de selección como de información, lo que a su vez reducir la tendencia a la subestimación de la prevalencia de las manifestaciones gastrointestinales en los casos de dengue asociadas a dengue.

Llevar a cabo estudios en las distintas unidades de salud a nivel nacional, ya que hasta la fecha los estudios publicados proceden de un número limitado de departamentos. Esto contribuirá a una estimación más fiable de las manifestaciones clínicas asociada a dengue en Nicaragua.

Publicar en revistas científicas indexadas los datos recogidos del sistema de salud para ponerlos a disposición de la comunidad científica y que a su vez facilite que los datos nicaragüenses sean tomados en cuenta en revisiones sistemáticas y metaanálisis a nivel internacional.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brady OJ, Hay SI. The global expansion of dengue: How *Aedes aegypti* mosquitoes enabled the first pandemic arbovirus. *Annual Review of Entomology*. 2020;65:191-208.
2. Sanyaolu A, Okorie C, Badaru O, Adetona K, Ahmed M, Akanbi O, et al. Global epidemiology of dengue hemorrhagic fever: an update. *J Hum Virol Retrovirol*. 2017;5(6):00179.
3. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue. 7 de febrero de 2020, Washington, D.C. OPS/OMS. 2020.
4. Singh M, Chakraborty A, Kumar S, Kumar A. The epidemiology of dengue viral infection in developing countries: A systematic review. *Journal of Health Research and Reviews*. 2017;4(3):104.
5. Torres JR, Orduna TA, Piña-Pozas M, Vázquez-Vega D, Sarti E. Epidemiological characteristics of dengue disease in Latin America and in the Caribbean: a systematic review of the literature. *Journal of tropical medicine*. 2017;2017.
6. Anam AM, Shumy F, Rabbani R, Polash MMI, Huq S, Shareef A. Expanded dengue syndrome: Gastrointestinal manifestations. Review article *Bangladesh Crit Care J*. 2018;6:34-9.
7. Ooi E, Ganesanathan S, Anil R, Kwok F, Sinniah M. Gastrointestinal manifestations of dengue infection in adults. *Med J Malaysia*. 2008;63(5):401-5.
8. Prashanth V, Manasa G. Study of gastrointestinal manifestations in Dengue fever. *International Journal of Advances in Medicine*. 2019;6(5):1476.
9. Yasri S, Wiwanitkitk V. Prevalence of gastrointestinal sign and symptom in dengue fever: observation in 120 Thai cases. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 2014;7(2):145.
10. Tiwary IK, Das A, Goenka MK. Gastrointestinal spectrum of dengue fever in a dengue epidemic. *Tropical Gastroenterology*. 2017;37(3):203-7.

11. Huang W-C, Lee I-K, Chen Y-C, Tsai C-Y, Liu J-W. Characteristics and predictors for gastrointestinal hemorrhage among adult patients with dengue virus infection: Emphasizing the impact of existing comorbid disease (s). *Plos one*. 2018;13(2):e0192919.
12. Ubaid MTKMA. Frequency of Most Common Presenting GI Symptoms & Signs in Dengue in a Tertiary Care Hospital, Peshawar (KPK) during Dengue Epidemic in 2017. *GENERAL SECTION-ORIGINAL ARTICLES*. 2018;16(4):877.
13. Duran A, Ochoa E, Alcocer S, Gomez M, Millano M, Martinez O, et al. Frequency of gastrointestinal signs and symptoms of dengue. Analysis of a cohort of 1484 patients. *Investigacion clinica*. 2013;54(3):299-310.
14. Pignataro SB, Barcia T, Argento R. Frequency of Gastrointestinal Symptoms of Dengue Infection in an Adult Population. Analysis of a Cohort of 1463 Patients in a South American Country. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S444.
15. Baak-Baak CM, Cigarroa-Toledo N, Pech-May A, Cruz-Escalona GA, Cetina-Trejo RC, Tzuc-Dzul JC, et al. Entomological and virological surveillance for dengue virus in churches in Merida, Mexico. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2019;61:e9.
16. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015;4:e08347.
17. Sánchez Ortiz M, López Pérez M, Sánchez Muñoz A, Gil Raga F, Aguilar Galán V. Incidencia y factores de riesgo en la hemorragia postparto precoz. *Apuntes de Ciencia*. 2019(1):18-24.
18. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: World Health Organization, Special Programme for Research Training in Tropical Diseases, Department of Control of Neglected Tropical Diseases; 2009.
19. Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019;4(9):1508-15.
20. Manzanarez Miranda MD, Núñez E. Principales causas de hemorragia post parto en el puerperio inmediato en pacientes con nacimientos vaginales a términos en el periodo de Enero a Octubre 2015 en el Hospital Bertha Calderón Roque: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2016.

21. N PV, G M. Study of gastrointestinal manifestations in Dengue fever. *International Journal of Advances in Medicine*. 2019;6(5).
22. Lindenbach, B.D.; Murray, C.L.; Thiel, H.J.; Rice, C.M. *Flaviviridae*. In *Fields Virology*, 6th ed.; Knipe, D.M., Howley, P.M., Eds.; Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013; pp. 712–746.
23. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):564-81.
24. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases*. 2015;3(2):125-31.
25. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):17.
26. Ale Pablo K. Factores de riesgo para hemorragia post parto en las puérperas atendidas en el Hospital Daniel Alcides Carrión nivel III–Tacna en el año 2016. 2017.
27. Pang J, Hsu JP, Yeo TW, Leo YS, Lye DC. Diabetes, cardiac disorders and asthma as risk factors for severe organ involvement among adult dengue patients: A matched case-control study. *Sci Rep*. 2017;7:39872.
28. Kye Mon K, Nontprasert A, Kittittrakul C, Tangkijvanich P, Leowattana W, Poovorawan K. Incidence and Clinical Outcome of Acute Liver Failure Caused by Dengue in a Hospital for Tropical Diseases, Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(6):1338-44.
29. Joya Ruiz G, Acevedo González KV, Loaisiga Sánchez F. Factores asociados a hemorragia post parto Hospital Alemán Nicaragüense Enero 2014-Junio 2015: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2015.
30. Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, Sreaton G, Wills B. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(6):335-45.
31. Yip VC, Sanjay S, Koh YT. Ophthalmic complications of dengue Fever: a systematic review. *Ophthalmol Ther*. 2012;1(1):2.

32. Garcia G, Gonzalez N, Perez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, et al. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *Int J Infect Dis.* 2011;15(1):e38-43.
33. Ortiz Mendoza GJ. Comportamiento clínico y epidemiológico del dengue en embarazadas ingresadas en el Hospital Aleman Nicaragüense de 1 de Julio 2013 a Diciembre de 2014: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2015.
34. Calero Cuadra LM, Cuadra Huete CF. Comportamiento clínico y epidemiológico de casos positivos de Dengue reportados en el Territorio del SILAIS de Nueva Segovia en el período comprendido de Enero a Diciembre 2014: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2015.
35. Cornejo Herrera TV. Comportamiento clínico y epidemiológico de pacientes con diagnóstico de caso sospechoso de Dengue, ingresado a UCI del Hospital Alemán Nicaragüense, Octubre 2014-Octubre 2016: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2016.
36. García Cajina KF. Características clínicas y de ecografía del dengue y Chikungunya en adultos atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Managua. Enero a Diciembre 2015: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2016.
37. Mercado Medrano MJ, Pacheco Mena EG. Perspectiva clínica y epidemiológica de pacientes confirmados de dengue ingresados en el Hospital Aleman Nicaragüense, Enero 2015-Diciembre 2015: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2016.
38. Reller ME, de Silva AM, Miles JJ, Jadi RS, Broadwater A, Walker K, et al. Unsuspected dengue as a cause of acute febrile illness in children and adults in western Nicaragua. *PLoS neglected tropical diseases.* 2016;10(10):e0005026.
39. Alfaro J. Caracterización epidemiológica de la epidemia de dengue en el distrito seis de Managua Nicaragua 2015. Monografía Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. 2017:86.
40. Molina Marin LM. Comportamiento clinico y de laboratorio de los pacientes con dengue ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital Aleman Nicaragüense en el periodo comprendido entre Enero Diciembre 2015: Universidad Nacional Autónoma de Niocaragua; 2018.

41. Barahona Campbell AI. Hallazgos ecográficos en pacientes sospechosos de dengue valorados con pruebas de laboratorio en el Hospital Bautista en el período de Enero 2016 a Enero 2018: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2018.

XII. ANEXOS

Anexo 1. PRISMA Checklist

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	

Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	
FINANCIACIÓN			

Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	
--------------	----	---	--

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Para más información, visite: www.prisma-statement.org.

Anexo 3. Instrumento STROBE-Modified

STROBE Item	Scoring scale
1.1	Study design mentioned. yes=1, no=0
1.2	Background explained. yes=1, no=0
1.3	Objective mentioned. yes=1, no=0
1.4	Participant selection explained. yes=1, no=0
1.5	Methods written. yes=1, no=0
1.6	Results stated. yes=1, no=0
1.7	Conclusions mentioned. yes=1, no=0
2.1	Overview of known information. yes=1, no=0
2.2	Recent pertinent references used. yes=1, no=0
2.3	Gaps in current knowledge addressed. yes=1, no=0
3.1	Populations specified. yes=1, no=0
3.2	Exposures stated. yes=1, no=0
3.3	Expected outcomes mentioned. yes=1, no=0
3.4	Parameters to be estimated mentioned. yes=1, no=0
4.1	Study design explicitly stated. yes=1, no=0
4.2	Cohort population explained. yes=1, no=0
4.3	Follow up time period stated. yes=1, no=0
4.4	Institutional Review Board / Ethics committee permission mentioned. Yes=1, no=0
4.5	Informed consent taken from participants. Yes=1, no=0
5.1	Study setting mentioned. yes=1, no=0
5.2	Study location written. yes=1, no=0

5.3	Relevant dates mentioned (recruitment, exposure, follow-up, data collection). All 4 dates mentioned=4, few dates mentioned (1 to 3) = 1 to 3, no=0
6,1 Case control	Eligibility criteria stated. yes=1, no=0
6,2 Case Control	Sources and methods of case ascertainment and control selection written. yes=2, only source or method = 1, no=0
6,3 Case control	Rationale for the choice of cases and controls stated. yes=1, no=0
6,4 Case control	For matched studies give matching criteria. yes=1, no=0
6,5 Case control	For matched studies give number of controls per case. yes=1, no=0
7.1	Outcome variable/s is/are defined?. yes=1, no=0
7.2	Exposures defined? yes=1, no=0
7.3	Predictors defined? yes=1, no=0
7.4	Potential Confounders defined? yes=1, no=0
7.5	Effect Modifiers defined? yes=1, no=0
7.6	Diagnostic Criteria defined? yes=1, no=0
8.1	For each variable of interest sources of data given. yes=1, no=0
8.2	For each variable of interest methods of Assessment (measurement) mentioned. yes=1, no=0
8.3	For each variable of interest Comparability of assessment methods described (If there is more than one group). yes=1, no=0
9.0	Efforts to address potential sources of bias described. yes=1, no=0
10.1	Known prevalence of variable from literature stated. yes=1, no=0

10.2	Required significance mentioned. yes=1, no=0
10.3	Required power mentioned. yes=1, no=0
11.1	Explained how quantitative variables were handled in the analyses. yes=1, no=0
11.2	Described which groupings were chosen. yes=1, no=0
11.3	Described Why specific grouping were chosen. yes=1, no=0
12.1	Statistical methods, including those used to control for confounding explained. yes=1, no=0
12.2	Methods used to examine subgroups and interactions explained. yes=1, no=0
12.3	Method to handle missing data addressed. yes=1, no=0
12.4	For Case-control study, explained how matching of cases and controls was addressed. yes=1, no=0
12.5	Sensitivity analyses described. yes=1, no=0
13.1	13.1 Numbers of eligible Individuals reported. yes=1, no=0
13.2	13.2 Number of individuals Included in the Study reported. yes=1, no=0,
13.3	Number of individuals completing follow-up reported. yes=1, no=0
13.4	Number of individuals analyzed reported. yes=1, no=0
13.5	Give Reasons for Non-participation at each stage. yes=1, no=0
13.6	Recruitment and follow-up flow diagram presented. yes=1, no=0
14.1	Characteristics (eg, Demographic, Clinical, Social) of study participants written. yes=1, no=0
14.2	Information on exposures and potential confounders written. yes=1, no=0

14.3	Number of participants with missing data for each variable of interest indicated. yes=1, no=0
15.0	Case-control Study: Numbers in each exposure category, or summary measures of exposure reported. yes=1, no=0
16.1	Given unadjusted estimates with precision (confidence interval). yes=1, no=0, NA
16.2	Given confounder-adjusted estimates (confidence interval). yes=1, no=0
16.3	Described which confounders were adjusted for and why they were Included. yes=1, no=0
16.4	Reported category boundaries when continuous variables were categorized.
16.5	Reported estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period. yes=1, no=0
17.0	Reported other analyses done—eg, analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses. yes=1, no=0
18.0	Summarised key results with reference to study objectives. yes=1, no=0
19.1	Discussed study limitations. yes=1, no=0
19.2	Discussed direction and magnitude of potential bias. yes=1, no=0
20.1	Presented a cautious overall interpretation considering objectives, yes=1, no=0
20.2	Presented a cautious overall interpretation considering limitations, yes=1, no=0
20.3	Presented a cautious overall interpretation considering multiplicity of Analyses, yes=1, no=0
20.4	Presented a cautious overall interpretation considering results from Similar Studies, yes=1, no=0

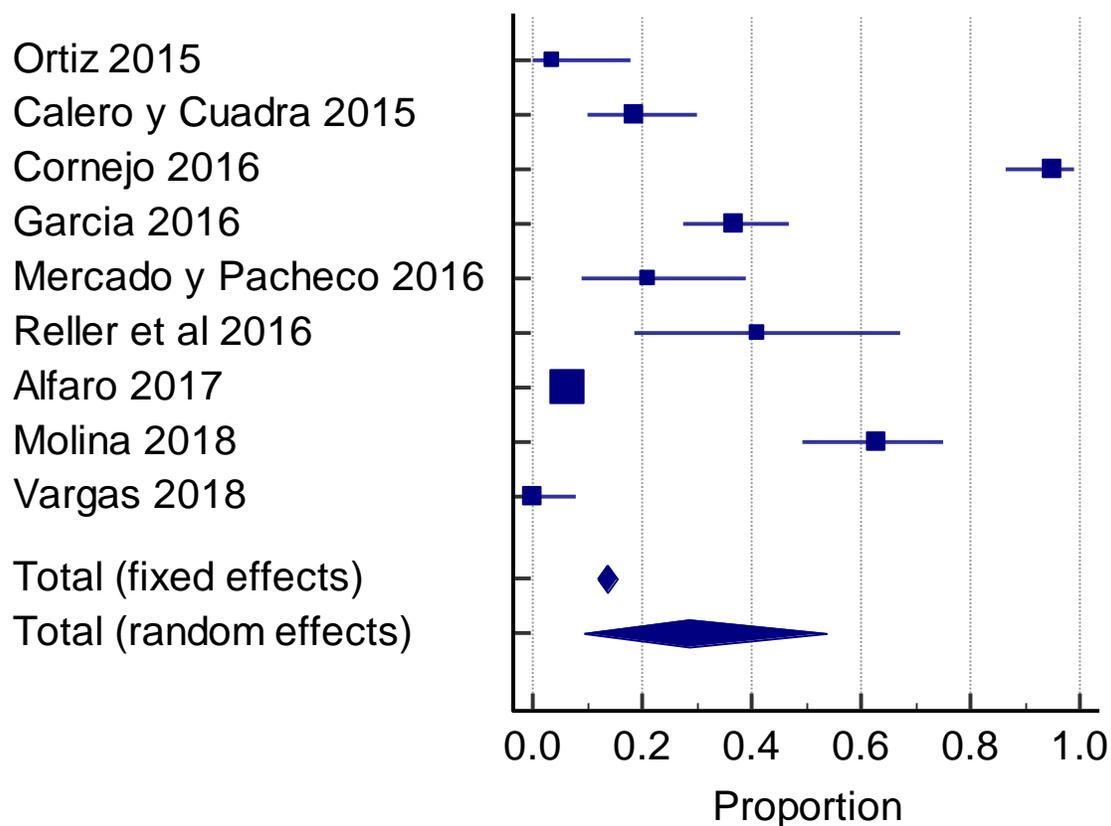
20.5	Presented a cautious overall interpretation considering and other Relevant Evidence yes=1, no=0
21.0	Discussed the generalizability (external validity) of the study results. yes=1, no=0
22.1	Given the source of funding. yes=1, no=0
22.2	Given the role of the funders for the present study. yes=1, no=0
22.3	Stated author's and co-authors contributions. yes=1, no=0
22.4	Given a statement on data available online. yes=1, no=0
22.5	Given a statement on competing interests. yes=1, no=0

Anexo 4. Grado de calidad de una publicación

STROBE- M adherence score (%)	Quality grade for a publication
≥ 85	Excellent
70 to < 85	Good
50 to < 70	Fair
< 50	Poor

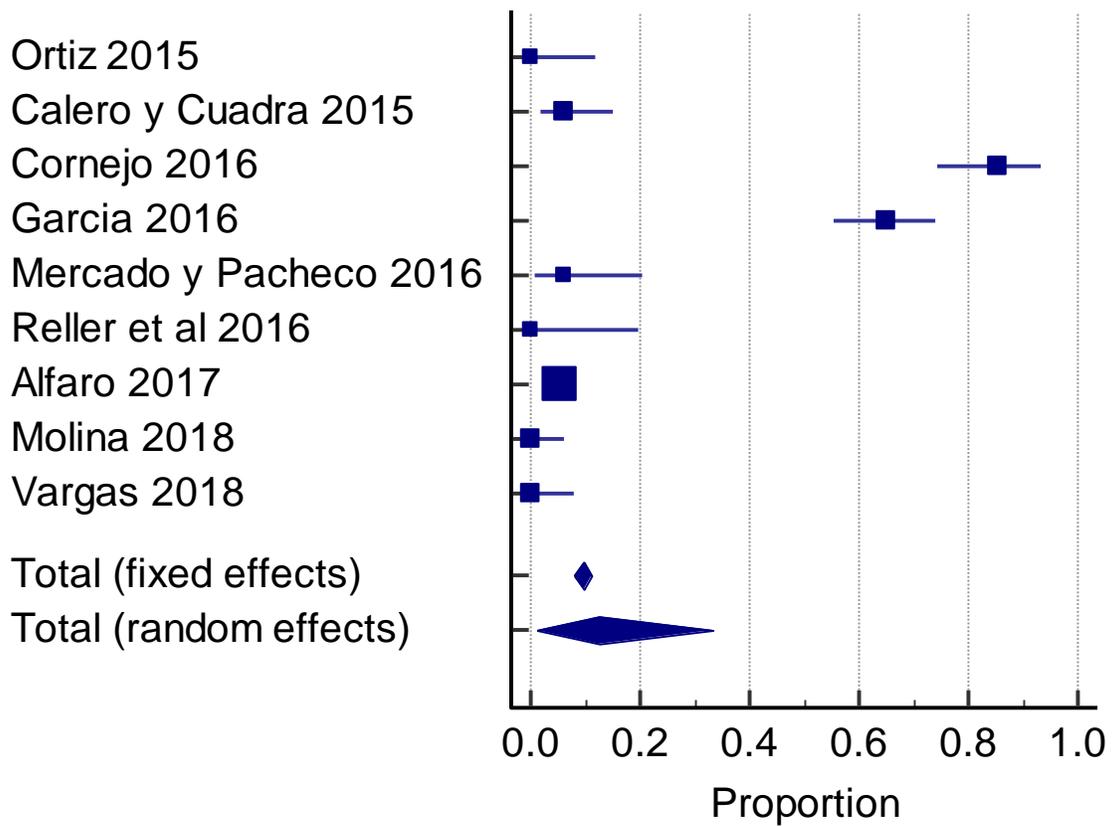
Anexo 5. Diagrama de bosques o Forrest Plot de la prevalencia de manifestaciones gastrointestinales

Figura 2. Prevalencia agregada del dolor abdominal en pacientes con dengue en Nicaragua



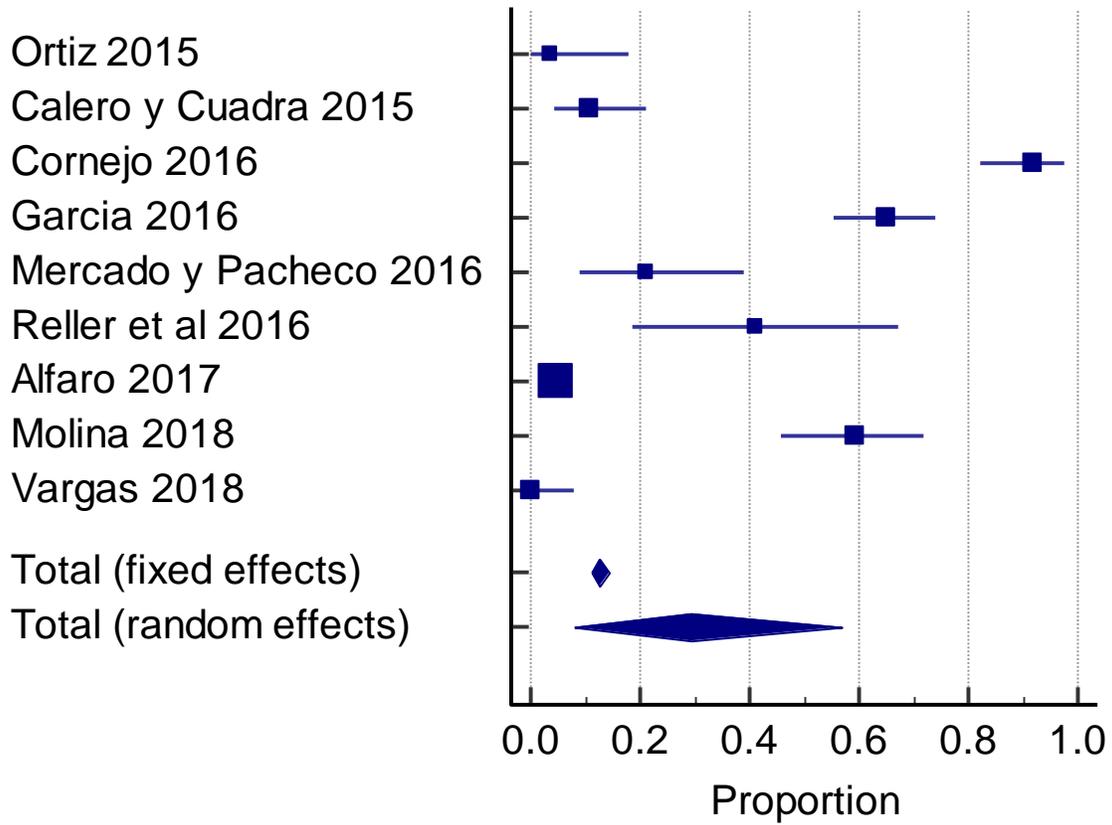
Fuente: Estudio sobre “Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 3. Prevalencia agregada nauseas en pacientes con dengue en Nicaragua



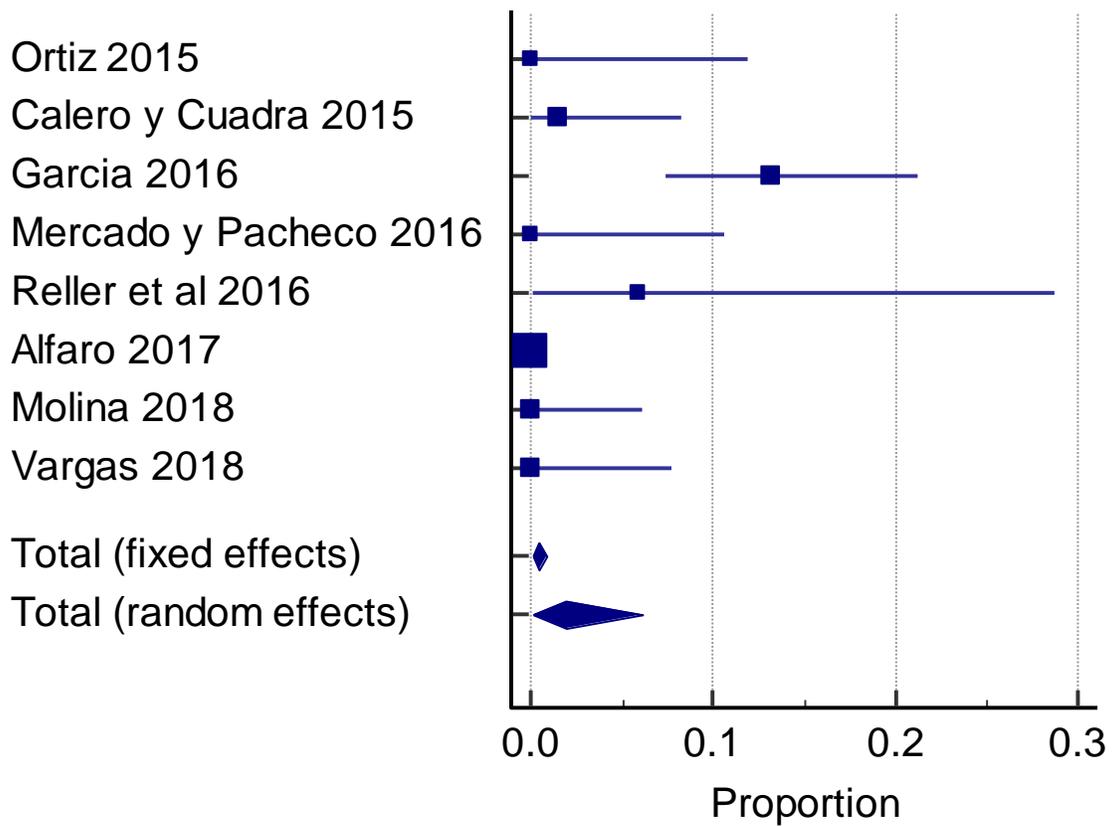
Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 4. Prevalencia agregada de vómitos en pacientes con dengue en Nicaragua



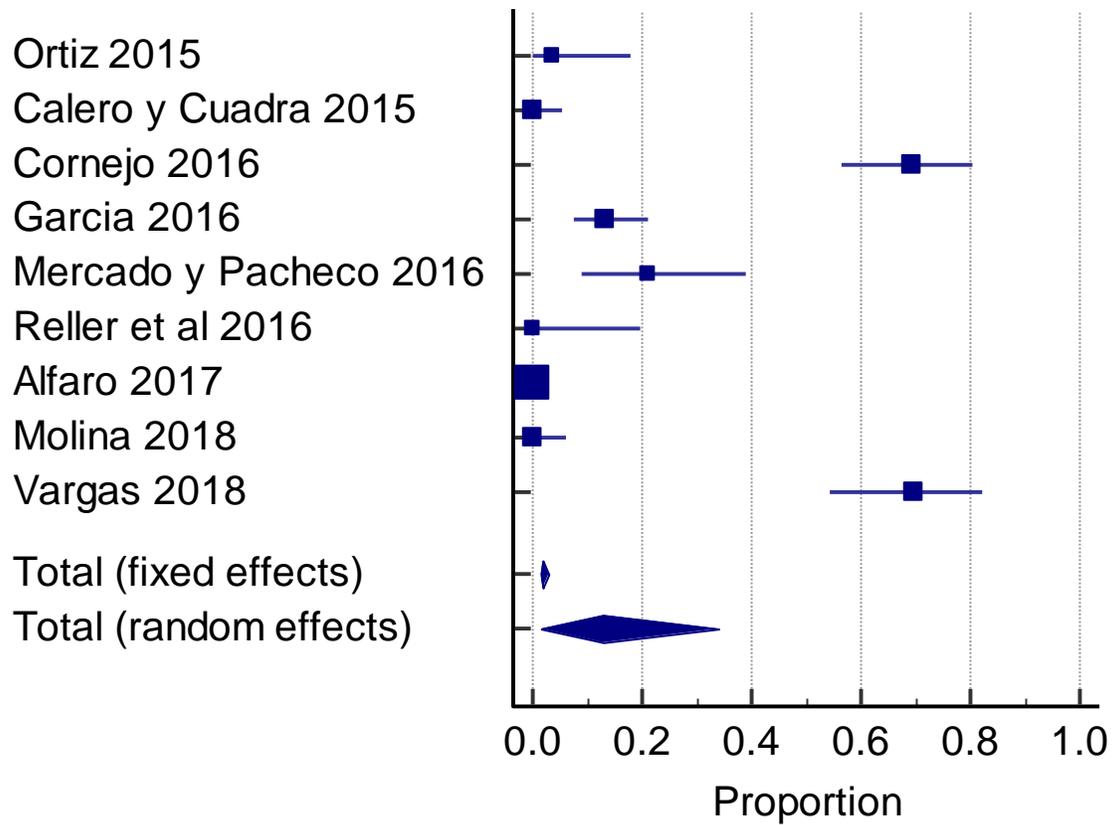
Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 5. Prevalencia agregada de diarrea en pacientes con dengue en Nicaragua



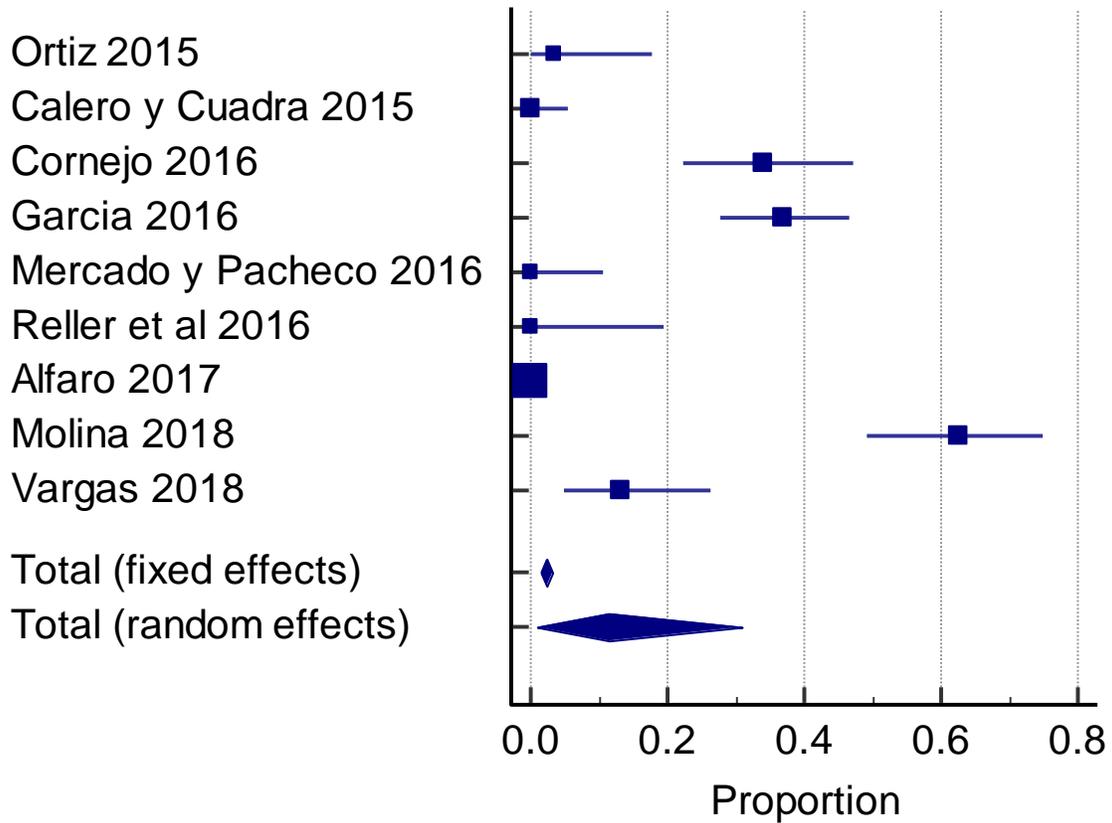
Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 6. Prevalencia agregada de transaminasas elevadas en pacientes con dengue en Nicaragua



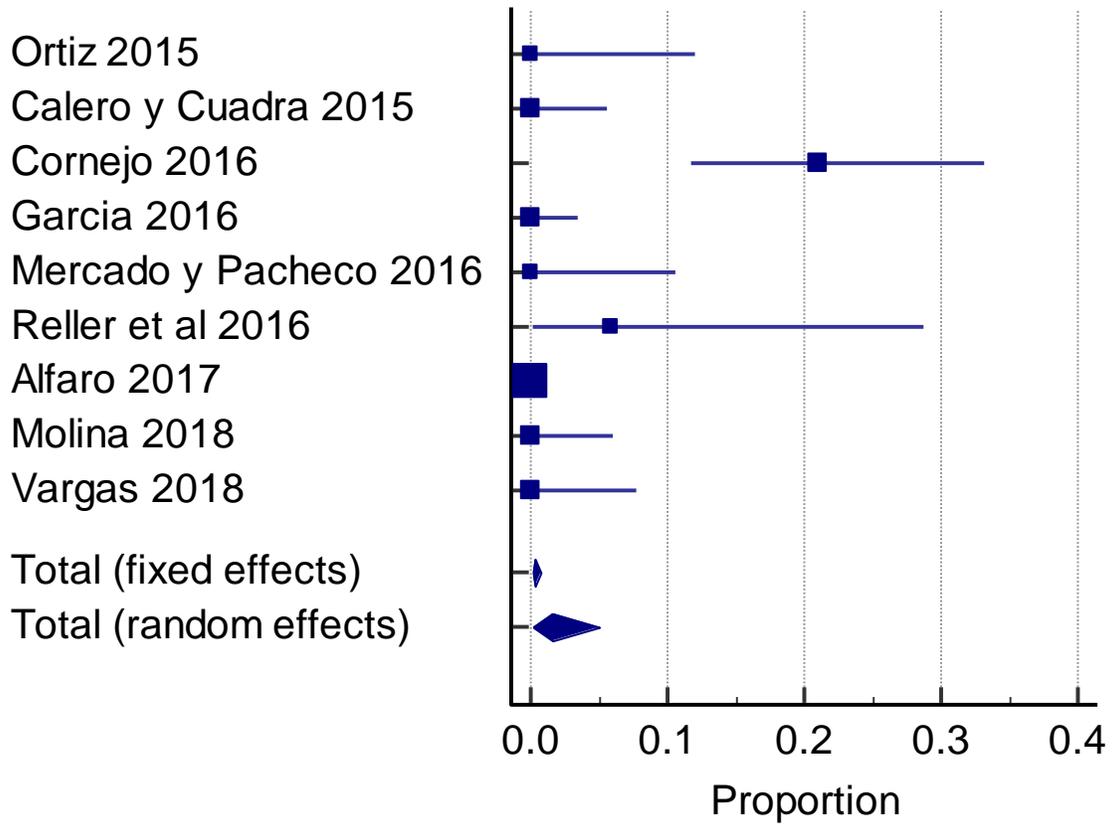
Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 7. Prevalencia agregada de ascitis en pacientes con dengue en Nicaragua



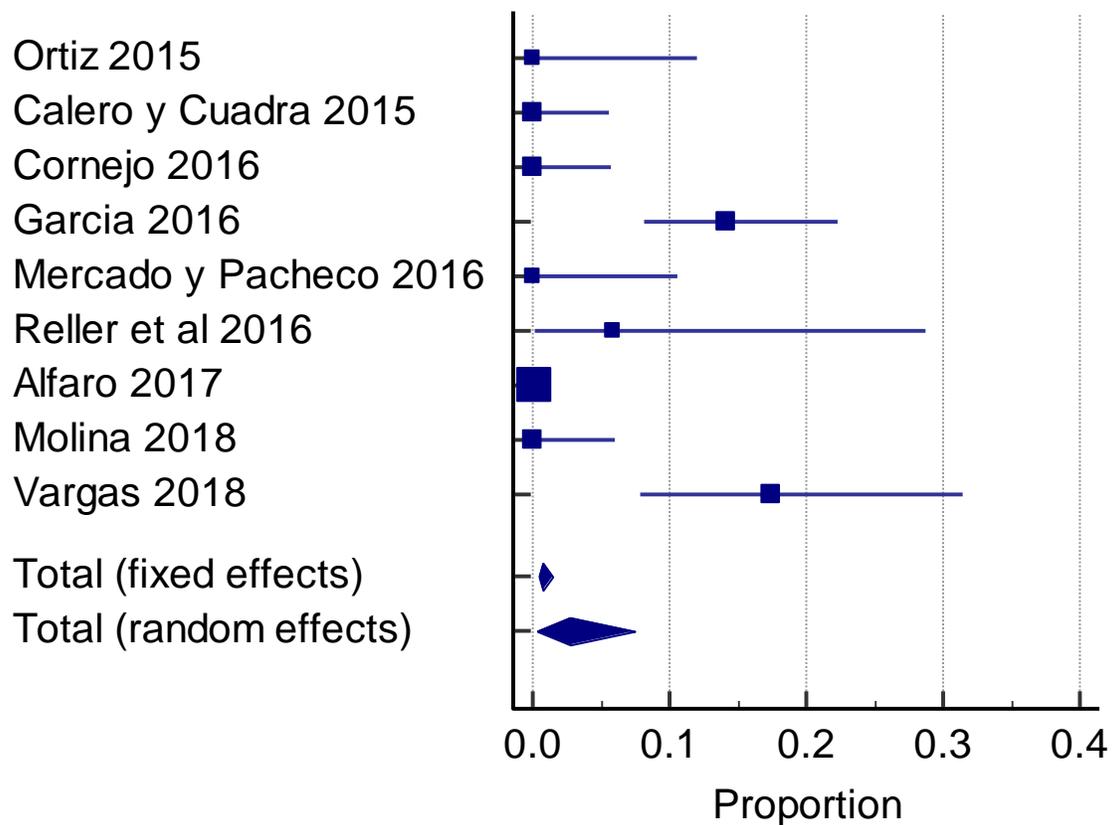
Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 8. Prevalencia agregada ictericia en pacientes con dengue en Nicaragua



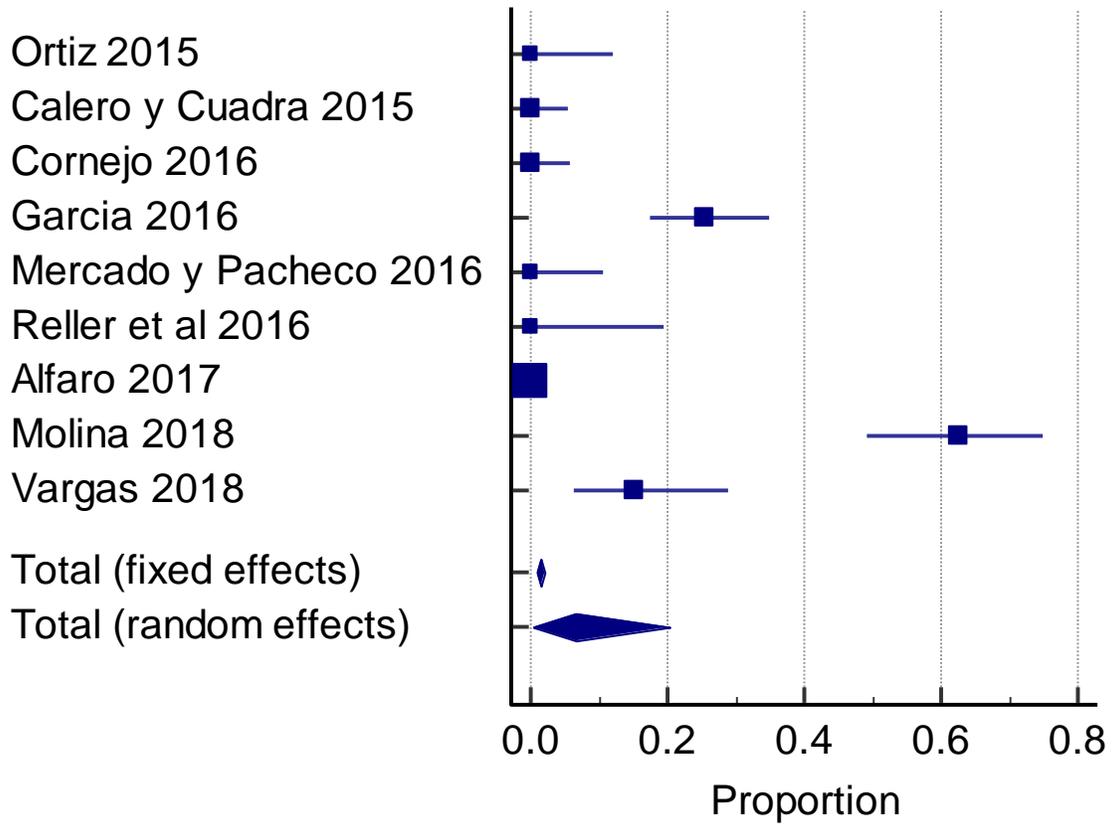
Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 9. Prevalencia agregada de hepatomegalia en pacientes con dengue en Nicaragua



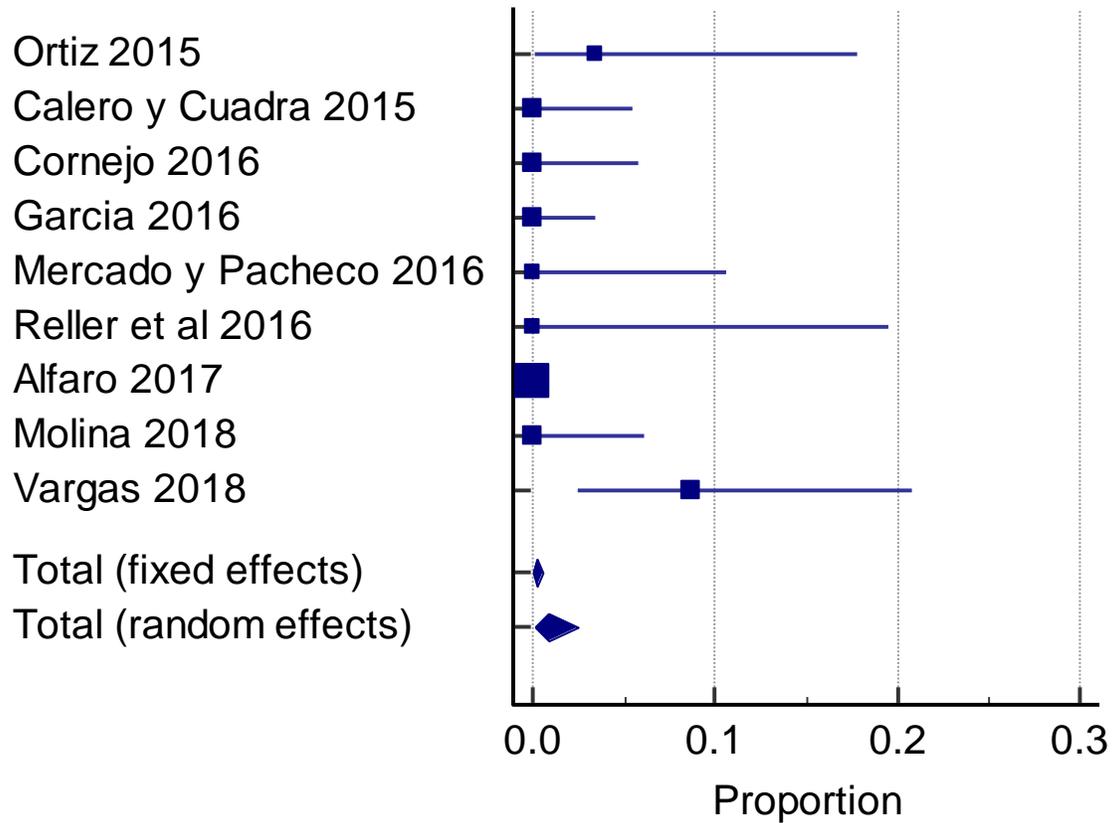
Fuente: Estudio sobre "prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020"

Figura 10. Prevalencia agregada de colecistitis acalculosa en pacientes con dengue en Nicaragua



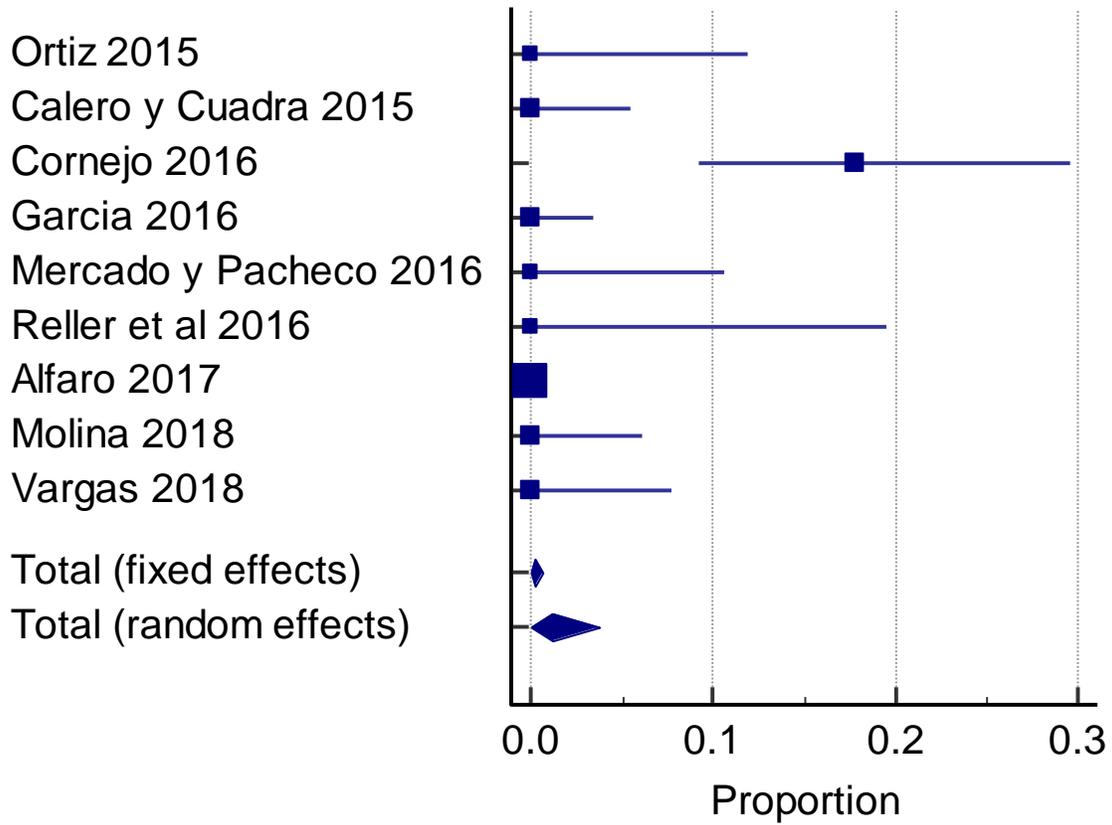
Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 11. Prevalencia agregada de esplenomegalia en pacientes con dengue en Nicaragua



Fuente: Estudio sobre “prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020”

Figura 12. Prevalencia agregada hepatitis en pacientes con dengue en Nicaragua



Fuente: Estudio sobre "prevalencia de manifestaciones gastrointestinales asociadas a fiebre por dengue en población nicaragüense, a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre el 2015 y el 2020"