**PROTOCOLO: Epidemiología de la infección por el virus del dengue y atención en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud**

**Versión 1.0**

**Fecha: 22 de mayo del 2023**

1. Título de la investigación: Epidemiología de la infección por el virus del dengue y atención en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud
2. Tipo de protocolo:

Institucional ( ) Colaborativo ( X ) Extra institucional ( ) Tesis pregrado ( )

1. Lugar donde se desarrollará el estudio:

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, IETSI

1. Especialidad: Infectología, Epidemiología, Salud pública
2. Investigadores.
	* 1. Investigadora principal:

Nombres y apellidos: Stephanie Montero Trujillo

DNI: 44576561

Dirección: Av. Arenales 1302

Celular: 989 788 582

Correo electrónico: stepmontero@gmail.com

Profesión: Bióloga Microbióloga Epidemióloga

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

* + 1. Coinvestigadores responsables

Nombres y apellidos: Daysi Díaz Obregón

DNI: 29627059

Dirección: Av. Arenales 1302

Celular: 996 890 361

Correo electrónico: daysi.diaz@essalud.gob.pe

Profesión: Médico especialista en Cirugía General e Inmunóloga

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

Nombres y apellidos: Edgar Coila Paricahua

DNI: 02416128

Dirección: Av. Arenales 1302

Celular: 996 300 108

Correo electrónico: edgar.coila@essalud.gob.pe

Profesión: Médico Pediatra

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

* + 1. Coinvestigadores

Nombres y apellidos: Percy Soto-Becerra

Dirección: Av. Arenales 1302

Celular: 977371554

Correo electrónico: percys1991@gmail.com

Profesión: Médico

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

Nombres y apellidos: Carlos Enrique Díaz Arocutipa

Dirección: Av. Arenales 1302

Celular: 994928488

Correo electrónico: carlosdiaz013@gmail.com

Profesión: Médico Cardiólogo

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

Nombres y apellidos: Jorge Osada Liy

Celular: 975804595

Correo electrónico: jorge.osada@gmail.com

Profesión: Médico cirujano

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

Nombres y apellidos: Nancy Luna García

Dirección: Av. Arenales 1302

Celular: 902690299

Correo electrónico: nlunagarcia25@gmail.com

Profesión: Médico

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

Nombres y apellidos: Diego Alonso Urrunaga Pastor

Celular: 980668226

Correo electrónico: diego.urrunaga.pastor1@gmail.com

Profesión: Médico

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

Nombres y apellidos: Virgilio Failoc Rojas

Celular: 948845837

Dirección: Av. Arenales 1302

Correo electrónico: virgiliofr@gmail.com

Profesión: Médico

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

Nombres y apellidos: Moisés Apolaya Segura

Celular: 975 391 926

Dirección: Av. Domingo Cueto 5to. Piso-Sede Central

Correo electrónico: moises.apolaya@essalud.gob.pe

Profesión: Médico

Área donde labora: Oficina II de la Unidad de Gobierno y Analítica de Datos (UGAD)-EsSalud

Centro laboral: Seguro Social de Salud - EsSalud

Nombres y apellidos: Paulo Vela Antón

Celular: 947235065

Dirección: Av. Arenales 1302

Correo electrónico: paulovelamech@gmail.com

Profesión: Ingeniero mecatrónico

Área donde labora: Dirección de Investigación en Salud

Centro laboral: IETSI

Nombres y apellidos: Roger Araujo Castillo

Celular: 992539852

Dirección: Prolongación Primavera 2390, Santiago de Surco

Correo electrónico: araujoroger1@hotmail.com

Profesión: Médico

Área donde labora: Facultad de Medicina Humana

Centro laboral: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

**1. Resumen**

**Introducción**: La creciente incidencia de casos de dengue como consecuencia de las condiciones climáticas ha generado una preocupación nacional, especialmente por la ocurrencia de casos graves tanto en zonas endémicas como en regiones con reciente transmisión autóctona. El manejo de los casos de dengue requiere la identificación temprana de los signos de alarma y monitoreo de la evolución clínica del paciente. La atención de los casos de dengue resulta compleja debido a la inespecificidad de los síntomas clínicos en las fases iniciales de la enfermedad y a la falta de acceso al diagnóstico confirmatorio oportuno.

**Objetivo:** El estudio propone caracterizar clínicamente los casos de dengue atendidos en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud, así como evaluar los indicadores de calidad de atención de los casos. Se buscará también evaluar factores predictores y modelos pronósticos para la identificación de casos con mayor probabilidad de desarrollar dengue con signos de alarma, dengue severo y de fallecer.

**Metodología:** Se utilizará un diseño observacional analítico retrospectivo para analizar los datos de pacientes atendidos entre el 2019 y el 2023 en el Seguro Social de Salud con criterios epidemiológicos, y sintomatología compatible con dengue según los criterios nacionales. Se estimará la incidencia de dengue y se evaluarán las características clínico-epidemiológicas según la presentación de dengue con y sin signos de alarma, casos graves y fallecimiento usando estadística descriptiva y regresión de Cox. Además, dependiendo de la cantidad de casos con desenlaces desfavorables, y de la calidad de datos, se evaluarán modelos predictivos y pronósticos que sirvan para identificar tempranamente los casos con más probabilidad de progresar desfavorablemente. Para esto, se utilizará la regresión logística con penalización lasso y se estimarán indicadores de validación y calibración del modelo generado. Los indicadores de calidad de atención se reportarán usando estadística descriptiva. Los análisis se realizarán en los softwares Stata versión 17 o R versión 4.3.

**Resultados esperados:** Los resultados del estudio servirán para informar sobre el perfil epidemiológico de la población, de modo que expertos clínicos y gestores recomienden estrategias de prevención secundaria y terciaria al personal asistencial para atender oportunamente y proveer la mejor atención a los pacientes del Seguro Social de Salud. Asimismo, dado que EsSalud cuenta con el uso de historias clínicas electrónicas, el análisis de la información clínica completa permitirá generar evidencia sobre la evolución de los casos de dengue y los factores asociados a desenlaces desfavorables a la comunidad científica y clínica local.

**Palabras clave:** dengue, fiebre dengue, dengue grave, epidemiología, pronóstico, salud pública

1. **Introducción**
	1. **Planteamiento del problema**

En el 2023, las condiciones climáticas como El Niño costero y el ciclón Yaku han facilitado la emergencia de enfermedades transmitidas por vectores, tales como el dengue. Hasta la semana epidemiológica N° 18 se han notificado alrededor de 72 163 casos probables y confirmados de dengue, así como 79 defunciones (63 confirmadas y 16 en investigación) (1). Actualmente, la tasa de incidencia acumulada nacional (TIA) es de 213.29 por 100 mil habitantes (1). El 29% de casos se concentran en niños y adultos mayores, además entre los fallecidos se han reportado 45.6% de adultos mayores, 11.4% de niños, 5% entre gestantes y puérperas (1).

La emergencia de dengue en nuestro país viene generando una preocupación local debido al incremento de casos con signos de alarma y graves que requieren hospitalización y atención en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Asimismo, algunos casos que se acercan a los establecimientos de salud no son adecuadamente retenidos y cuando están hospitalizados no reciben un monitoreo continuo. Por otro lado, la falta de personal impide que se realice una correcta anamnesis y que una proporción reducida de fichas de notificación obligatoria sean llenadas en su totalidad.

El manejo clínico del dengue requiere la participación de personal con experiencia dado que los signos del cuadro febril indiferenciado del dengue pueden confundirse con un espectro amplio de enfermedades transmisibles -como Influenza. Acompañando a esta problemática, se reportan presuntamente casos de dengue es fases agudas con febrículas inaparentes que impiden clasificar a un paciente como caso probable de dengue. Existen, además, brechas a nivel administrativo que contribuyen como barreras en la atención oportuna de los pacientes y que necesitan ser evaluadas para servir de evidencia para la implementación de medidas de mejora.

* 1. **Antecedentes**

La incidencia de casos de dengue se ha incrementado drásticamente en Las Américas, reportándose en los 80s alrededor de 1.5 millones, mientras que en la década del 2010-2019 se identificaron cerca de 16.2 millones (2). En 2019 se registraron alrededor de 3.1 millones de casos; 28 mil graves y, 1 534 defunciones (2). Los cambios en la distribución epidemiológica de la infección por el virus del dengue (DENV) se deben principalmente a la expansión del vector *Aedes aegypti* en América y El Caribe (con excepción de Canadá y Chile continental). También, la creciente incidencia se relaciona con el acceso a plataformas de diagnóstico más sensibles que contribuyen a identificar mayor cantidad de casos.

En el ciclo de transmisión del DENV ocurre una fase extrínseca en el mosquito, la cual dura entre 7 a 10 días, luego de este periodo un mosquito sano que ha inoculado su probóscide en un hospedero infectado se convierte en un vector del virus (3). Cuando un mosquito infectado se alimenta de la sangre (sólo hembras) de un hospedero sano, ocurre la fase intrínseca que tiene una duración entre 3 a 14 días (3). Debido al rol fundamental que cumple *Aedes aegypti* en la transmisión, las medidas de prevención y control se enfocan en la eliminación de los mosquitos adultos, de los estadíos larvarios y de sus criaderos (depósitos de agua naturales o artificiales), principalmente en zonas con falta de acceso a servicios de agua y desagüe (4). Sin embargo, aunque con menor frecuencia también puede ocurrir transmisión no vectorial a través de transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, lesiones por pinchazos de agujas y salpicaduras en las mucosas (5).

El DENV pertenece al género *Flavivirus* de la familia Flaviviridae; este virus tiene un genoma compuesto por moléculas de ácido ribonucleico (ARN). Existen cuatro serotipos; DENV-1, DENV-2, DENV-3, y DENV-4 que, aunque relacionados genéticamente; sus diferencias se traducen en determinantes antigénicos con implicancias fisiopatológicas en infecciones secundarias heterólogas (6). Varios serotipos circulan simultáneamente en Las Américas (2), actualmente, circulan en Perú los serotipos DENV-1 y DENV-2 a nivel nacional, y el DENV-3 en Lima y Cajamarca (1). Esta diversidad de serotipos influye en la presentación de formas graves de dengue y en la incapacidad de obtener una vacuna eficaz contra la infección.

En zonas endémicas la reinfección del DENV es un evento frecuente. Una infección secundaria por un serotipo diferente al de la primoinfección se asocia con mayor probabilidad de desarrollar dengue severo (5,6). Este fenómeno se sostiene en la teoría de la potenciación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE, antibody-dependent enhancement), en la cual los anticuerpos heterotípicos se unen, pero no neutralizan completamente los viriones del siguiente tipo de DENV que infecta (7). Los complejos virus-anticuerpos heterotípicos son reconocidos por los receptores de la Fracción cristalizable γ, facilitando la entrada del DENV a los fagocitos mononucleares (8,9). Las concentraciones subneutralizantes de anticuerpos contra el DENV potencian la infección por el virus del dengue en estas células desencadenando una cascada inmunológica que resulta en fuga vascular y dengue grave (7,8).

Por otro lado, se ha identificado que la presencia de determinados serotipos en la infección primaria y secundaria se asocian a mayor probabilidad de desarrollar dengue grave. En el Sudeste asiático, las primoinfecciones del DENV-3 se asociaron al dengue grave (10). Asimismo, las infecciones secundarias se asociaron a la presencia de los serotipos DENV-2, DENV3 y DENV-4 (10). Por otro lado, existe evidencia que demuestra que los determinantes genéticos del DENV influyen en la emergencia de brotes por serotipos endémicos (5). Se ha reportado que las variantes genéticas de un serotipo endémico existente se producen sólo por mutaciones puntuales tanto en genes que codifican proteínas estructurales como no estructurales (5). Esto se reseña en los brotes ocurridos en Las Américas (DENV-2 endémico en 1982 y epidemia por DENV-2 en 1994, Puerto Rico; DENV-2 endémico <1997 y epidemia por DENV-2 en 1997, Cuba), y en el Sudeste asiático (DENV-3 endémico <1989 y epidemia por DENV-3 en 1989 y 2000, Sri Lanka) (5).

Los adultos >60 años son la población más vulnerable a complicaciones por dengue por mayor riesgo de deshidratación, presencia de comorbilidades crónicas, y consumo de determinados medicamentos (3,11,12). Los niños menores de 1 año tienen mayor riesgo de desarrollar formas complicadas asociadas a manifestaciones del tracto respiratorio, diarrea y convulsiones (3,11,13). También se consideran a las gestantes como un grupo vulnerable por las consecuencias en desenlaces relacionados a la salud perinatal; principalmente la ocurrencia de parto pretérmino y retraso del crecimiento del feto (3,14). Asimismo, las alteraciones fisiológicas de la gestante dificultan la identificación temprana del dengue con signos de alarma (3). La hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las enfermedades renales, las enfermedades osteoarticulares, y el consumo de anticoagulantes son factores clínicos asociados a desenlace desfavorables del dengue (3,13).

La identificación temprana de predictores asociados a desenlaces desfavorables por dengue enfrenta como principal dificultad la presentación inicial del cuadro clínico, el cual puede confundirse con la cocirculación de otros patógenos como el virus Chikungunya y el virus de la Influenza. Entre los marcadores que informan el manejo clínico tenemos; la leucopenia, la plaquetopenia y el aumento del hematocrito, que indica extravasación del plasma y progresión dengue grave (3). Varios metaanálisis han consolidado la evaluación de los marcadores de laboratorio, siendo los más útiles en la identificación temprana de casos el monitoreo de los niveles de plaquetas (15,16), de aspartato aminotransferasa (15), de alanina aminotransferasa (16), y de albúmina sérica (16). Para población pediátrica se ha indicado la relación entre los niveles elevados de urea y creatinina, y la disminución de las proteínas séricas y globulinas (17). Asimismo, para la identificación temprana de mortalidad en niños con dengue severo admitidos en UCI, se ha reportado la importancia del monitoreo de la hiperlactatemia en la admisión, la necesidad de múltiples drogas vasoactivas y el balance positivo de fluidos (18).

A pesar de los esfuerzos para controlar al dengue en el Perú y en Las Américas, las brechas relacionadas a la atención oportuna continúan siendo la principal barrera. La capacidad de los sistemas de salud se encuentra constantemente colapsados por la prevalencia de incidencia de otras enfermedades transmisibles y crónicas, siendo complicado establecer un programa de atención eficaz (19). A pesar de la existencia de pruebas de detección rápida (point-of-care), los diagnósticos son centralizados por el Ministerio de Salud generando una demora considerable en la confirmación de los casos de dengue de los pacientes que pertenecen a las Redes del Seguro Social de Salud. Acompañado a esta problemática, le emergencia del manejo administrativo y clínico de los casos probables en áreas con introducción reciente del DENV, contribuye a una inexperiencia en la atención y a la desatención de casos con sospecha de presentación de signos de alarma. Es por esto se propone el presente estudio para evaluar diferentes aspectos relacionados a la epidemiología y atención de los casos de dengue en el Seguro Social de Salud.

* 1. **Justificación**

En las últimas semanas se ha reportado un aumento importante de casos, así como de su morbimortalidad asociada. A pesar de ser un país endémico, el comportamiento clínico aparentemente atípico de los casos detectados en comparación a la literatura reportada hasta el momento viene generando dificultades en la identificación de casos probables. Por este motivo, un análisis epidemiológico de información coyuntural permitirá visibilizar de manera sistemática el reporte del personal asistencial.

Por otro lado, la extensión de la transmisión del virus del dengue se ha expandido; encontrando actualmente una cantidad importante de casos autóctonos en Lima. También se viene reportando el incremento de casos graves y defunciones en Ica y Chincha. Aunque no se conocen los factores que influyen en la presentación de desenlaces desfavorables del dengue, es posible que la falta de familiaridad con el manejo clínico, la falta de acceso a diagnósticos oportunos, el retraso en la atención del paciente -notificación del caso, hospitalización y monitoreo- y la saturación de sistema de salud para atender a una carga sobre esperada de pacientes contribuyan con la emergencia de complicaciones por dengue.

Conocer las características de las personas afectadas es esencial para asegurar el manejo clínico y controlar la progresión en el paciente con dengue. Este estudio nos permitirá identificar los factores asociados con la transmisión del virus del dengue e implementar intervenciones específicas y basadas en evidencia para identificar tempranamente los casos con mayor riesgo de evolucionar con complicaciones. Asimismo, es necesario actualizar la información sobre aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue para ofrecer una mejor respuesta a los pacientes; basada en evidencia sólida y que responda a nuestra propia realidad.

1. **Objetivos**
	1. **Objetivo general**
* Evaluar las características epidemiológicas de la infección por el virus del dengue y la atención en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud.
	1. **Objetivos específicos**
* Estimar la incidencia de los casos de dengue en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud.
* Estimar la incidencia de los desenlaces adversos del dengue -con signos de alarma, grave y fallecimiento- en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud.
* Identificar las características sociodemográficas y clínicas de los casos de dengue en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud.
* Evaluar los factores asociados a la presentación de signos de alarma, casos graves y fallecimiento por dengue en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud.
* Caracterizar el perfil clínico epidemiológico de los casos de dengue hospitalizados en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud.
	1. **Objetivos secundarios**
* Identificar predictores de discriminación temprana de desenlaces adversos del dengue en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud.
* Desarrollar y/o validar modelos pronósticos de desenlaces adversos del dengue en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud.
* Identificar indicadores operativos relacionados a la calidad de atención y adherencia a la guía de práctica clínica de atención de casos de dengue en el Seguro Social de Salud.
	1. **Hipótesis**

Existen factores asociados a la presentación de signos de alarma, casos graves y fallecimiento por dengue en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud

1. **Material y métodos**
	1. **Diseño del estudio**

Estudio observacional analítico retrospectivo.

* 1. **Población**

Pacientes atendidos entre el 2019 y el 2023 en el Seguro Social de Salud con criterios epidemiológicos, y sintomatología compatible con la infección por el DENV según lo indicado en la Norma Técnica de Salud para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Laboratorio de Dengue, Chikungunya, Zika y otras arbovirosis en el Perú (20). Se define un caso probable de DENV cuando si una persona presenta fiebre ≤ 7 días, que reside o ha visitado áreas de transmisión de dengue o con infestación de *Aedes aegypti,* 14 días antes del inicio de los síntomas acompañado de al menos dos de las siguientes manifestaciones: dolor ocular o retroocular, mialgias, cefalea, artralgia, dolor lumbar, rash/exantema (erupción cutánea), o nauseas/vómitos. La definición de caso indicada corresponde al caso de dengue sin signos de alarma.

* + 1. **Criterios de inclusión**
* Paciente que cumple los criterios de un caso probable de dengue registrados en la ficha de investigación clínico-epidemiológica para la vigilancia de dengue, chikungunya, zika, fiebre amarilla y otras arbovirosis (20) y cuya muestra sanguínea haya sido extraída para la confirmación del diagnóstico por el laboratorio.
	+ 1. **Criterios de exclusión**
* Pacientes cuyas muestras hayan sido rechazadas para el diagnóstico de laboratorio por ser insuficientes, tener mala calidad o no haber sido conservadas en cadena de frío.
* Pacientes que hayan sido derivados a centros hospitalarios externos a la Red EsSalud antes de la resolución final de su patología primaria.
	1. **Muestra**

Se trabajará con el total de participantes que cumplan con los criterios de selección atendidos en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud incluidos en el presente estudio.

* 1. **Variables**
		1. Variable dependiente

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variable** | **Definición operacional** | **Tipo** | **Escala** | **Indicadores** |
| Caso confirmado de dengue | Caso probable de dengue que cuyos síntomas hayan iniciado luego de:(a) 1 a 5 días y tenga resultado positivo a una o más de las siguientes pruebas: aislamiento viral por cultivo celular, qRT-PCR, ELISA antígeno NS1(b) 6 días y tenga resultado positivo para la detección de anticuerpos IgM mediante ELISA según INS | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Caso de dengue con signos de alarma | Caso confirmado de dengue sin signos de alarma con uno o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal intenso y continúo, dolor torácico o disnea, derrame seroso al examen clínico o por estudio de imágenes (ascitis, derrame pleural o derrame pericárdico), vómitos persistentes, disminución brusca de temperatura o hipotermia, sangrado de mucosas (gingivorragia, epistaxis, metrorragia, e hipermenorrea), disminución de la diuresis (disminución del volumen urinario), decaimiento excesivo o lipotimia, estado mental alterado (somnolencia o inquietud o irritabilidad oconvulsión o escala de Glasgow menor de 15), hepatomegalia, o aumento progresivo del hematocrito según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Caso de dengue grave | Caso confirmado de dengue con o sin signos de alarma con uno o más de los siguientes síntomas: signo o signos de choque hipovolémico b, sangrado grave (según criterio clínico), síndrome de dificultad respiratoria por extravasación importante deplasma, compromiso grave de órganos (encefalitis, hepatitis, miocarditis) según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Hospitalización por dengue | Caso confirmado de dengue con indicación de hospitalización admitido en cualquier establecimiento de la Red del Seguro Social de Salud según EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Fallecimiento por dengue | Caso confirmado registrado como fallecido según EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |

* + 1. Variables independientes:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variables**  | **Definición operacional** | **Tipo** | **Escala** | **Indicadores** |
| Sexo | Característica biológica según EsSI | Categórica | Nominal | Masculino / Femenino |
| Fecha de atención ambulatoria del caso probable de dengue | Fecha de atención ambulatoria del caso probable de dengue en consulta externa o emergencias según EsSI (valor para componer la variable edad) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de nacimiento | Fecha de nacimiento según EsSI (valor para componer la variable edad) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Edad | Edad en años calculada mediante la diferencia entre la fecha de admisión del caso probable de dengue y la fecha de admisión de caso de dengue, según EsSI | Numérica | Razón | Edad en años |
| Gestante | Condición actual de gestante según EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Red asistencial  | Red asistencial de EsSalud donde se atendió el paciente según EsSI | Categórica | Nominal | Nombre de la red |
| Nombre del establecimiento de salud | Nombre del establecimiento de salud donde se atendió el paciente según EsSI | Categórica | Nominal | Nombre del establecimiento |
| Distrito de residencia | Distrito de residencia del paciente según ficha EsSI | Categórica | Nominal | Nombre del distrito |
| Provincia de residencia | Provincia de residencia del paciente según ficha EsSI | Categórica | Nominal | Nombre de la provincia |
| Departamento de residencia | Departamento de residencia del paciente según ficha EsSI | Categórica | Nominal | Nombre del departamento |
| Fecha de inicio de síntomas | Fecha de inicio de síntomas de dengue según ficha MINSA (valor para componer la variable tiempo de enfermedad) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de destino | Fecha de destino (alta o fallecimiento) del caso de dengue según ficha EsSI (valor para componer la variable tiempo de enfermedad) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Tiempo de enfermedad | Tiempo de enfermedad en días calculada mediante la diferencia entre la fecha de destino (alta / fallecimiento) del caso y la fecha de inicio de síntomas del dengue, según EsSI | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Fecha de hospitalización | Fecha de hospitalización según EsSI (valor para componer la variable tiempo de hospitalización) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de alta hospitalaria | Fecha de alta hospitalaria según EsSI (valor para componer la variable tiempo de hospitalización) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Tiempo de hospitalización | Tiempo de hospitalización en días calculada mediante la diferencia entre la fecha del alta hospitalaria y la fecha de hospitalización, según EsSI | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Ingreso a UCI | Ingreso a la UCI del hospital según EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Fecha de ingreso a UCI | Fecha de ingreso a la UCI según EsSI (valor para componer la variable tiempo en UCI) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de alta de UCI | Fecha de alta de UCI según EsSI (valor para componer la variable tiempo en UCI) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Tiempo en UCI | Tiempo en UCI en días calculada mediante la diferencia entre la fecha del alta de UCI y la fecha de ingreso a UCI, según EsSI | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Uso de ventilación mecánica | Uso de ventilación mecánica durante estancia en UCI según EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Fallecido | Fallecimiento durante la hospitalización según EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Fecha de fallecimiento | Fecha de fallecimiento según EsSI (valor para componer la variable tiempo de enfermedad) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Evolución de la enfermedad | Tipo de evolución según EsSI | Categórica | Nominal | Favorable / Fallecido / Referido |
| Distrito probable de infección | Distrito donde ocurrió la infección por dengue según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Nombre del distrito |
| Provincia probable de infección | Provincia donde ocurrió la infección por dengue según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Nombre de la provincia |
| Departamento probable de infección | Departamento donde ocurrió la infección por dengue según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Nombre del departamento |
| Procedencia del caso | Tipo de procedencia del caso de dengue según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Autóctono / Importado nacional / Importado internacional |
| Dengue previo | Antecedente de infección por dengue según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Año de dengue previo | Año de ocurrencia de la infección previa por dengue según ficha MINSA | Numérica | Ordinal | # año |
| Vacunación antiamarílica | Antecedente de haber recibido la vacuna antiamarílica según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Año de vacunación antiamarílica | Año de ocurrencia de la infección previa por dengue según ficha MINSA | Numérica | Ordinal | # año |
| Fiebre | Autoreporte de fiebre según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Artralgias | Autoreporte de artralgias según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Mialgias | Autoreporte de mialgias según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Cefalea | Autoreporte de cefalea según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Dolor ocular | Autoreporte de dolor ocular según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Dolor lumbar | Autoreporte de dolor lumbar según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Erupción cutánea | Autoreporte de erupción cutánea según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Falta de apetito | Autoreporte de falta de apetito según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Dolor de garganta | Autoreporte de dolor de garganta según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Náuseas | Autoreporte de náuseas según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Hematemesis | Autoreporte o evidencia de hematemesis según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Melena | Autoreporte o evidencia de melena según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Epistaxis | Autoreporte o evidencia de epistaxis según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Gingivorragia | Autoreporte o evidencia de gingivorragia según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Ginecorragia | Autoreporte o evidencia de ginecorragia según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Petequias | Autoreporte o evidencia de petequias según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Equimosis | Autoreporte o evidencia de equimosis según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Hematuria | Autoreporte o evidencia de hematuria según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Esputo hemoptoico | Autoreporte o evidencia de esputo hemoptoico según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Otros síntomas o signos | Autoreporte o evidencia de otros síntomas o signos según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Otros |
| Dolor abdominal intenso y continuo | Autoreporte de dolor abdominal intenso y continuo según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Dolor torácico o disnea | Autoreporte de dolor torácico o disnea según ficha DGE o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Vómitos persistentes | Autoreporte de vómitos persistentes según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Disminución brusca de la temperatura o hipotermia | Autoreporte o evidencia de disminución brusca de la temperatura o hipotermia según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Disminución de la diuresis | Autoreporte de disminución de la diuresis según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Decaimiento excesivo o lipotimia | Autoreporte de decaimiento excesivo o lipotimia según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Hepatomegalia o ictericia | Autoreporte o evidencia de hepatomegalia o ictericia según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Disminución de plaquetas | Evidencia de plaquetopenia según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Incremento del hematocrito | Evidencia de incremento del hematocrito según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Estado mental alterado | Evidencia de estado mental alterado según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Derrame seroso al examen clínico | Evidencia de derrame seroso al examen clínico según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Hipotensión arterial | Evidencia de hipotensión arterial según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Extremidades frías o cianóticas | Evidencia de extremidades frías o cianóticas según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Pulso rápido y débil | Evidencia de pulso rápido y débil según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Diferencial de la presión arterial (PA) < 20 mmHg | Evidencia de diferencial de la PA<20 mmHg según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Llenado capilar > 2 segundos | Evidencia de llenado capilar >2 segundos según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Escala de Glasgow: apertura ocular  | Puntaje para apertura ocular de la escala de Glasgow según ficha MINSA o EsSI | Numérica | Ordinal | 1-4 |
| Escala de Glasgow: respuesta motora | Puntaje para respuesta motora de la escala de Glasgow según ficha MINSA o EsSI | Numérica | Ordinal | 1-6 |
| Escala de Glasgow: respuesta verbal | Puntaje para respuesta verbal de la escala de Glasgow según ficha MINSA o EsSI | Numérica | Ordinal | 1-5 |
| Escala de Glasgow: total | Puntaje total de la escala de Glasgow según ficha MINSA o EsSI | Numérica | Ordinal | 3-15 |
| Tipo de diagnóstico | Tipo de diagnóstico según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Laboratorio / Nexo epidemiológico / Descartado |
| Serología antígeno NS1: resultado | Resultado de la prueba antigénica NS1 según INS | Categórica | Nominal | Reactivo / No reactivo / No realizado |
| qRT-PCR: resultado | Resultado de la prueba molecular qRT-PCR según INS | Categórica | Nominal | Positivo / Negativo / No realizado |
| qRT-PCR: serotipo | Tipo de serotipo detectado en la prueba molecular qRT-PCR según INS | Categórica | Nominal | Serotipo |
| qRT-PCR: genotipo | Tipo de genotipo detectado en la prueba molecular qRT-PCR según INS | Categórica | Nominal | Genotipo |
| Cultivo (aislamiento viral): resultado | Resultado del aislamiento viral por cultivo según INS | Categórica | Nominal | Positivo / Negativo / No realizado |
| Cultivo: serotipo | Tipo de serotipo del aislamiento viral por cultivo según ficha MINSA | Categórica | Nominal | Serotipo |
| Serología IgM / IgG 1era muestra: resultado | Resultado de la 1era muestra de serología IgM / IgG según INS | Categórica | Nominal | Reactivo IgM / Reactivo IgG / Reactivo IgM e IgG / No reactivo / No realizado |
| Serología 1era muestra: título IgM | Título IgM de la 1era muestra de serología | Numérica | Razón | Título de IgM |
| Serología 1era muestra: título IgG | Título IgG de la 1era muestra de serología | Numérica | Razón | Título de IgG |
| Serología IgM / IgG 2da muestra: resultado | Resultado de la 2da muestra de serología IgM / IgG según INS | Categórica | Nominal | Positivo IgM / Positivo IgG / Positivo IgM e IgG / Negativo / No realizado |
| Serología 2da muestra: título IgM | Título IgM de la 2da muestra de serología según INS | Numérica | Razón | Título de IgM |
| Serología 2da muestra: título IgG | Título IgG de la 2da muestra de serología según INS | Numérica | Razón | Título de IgG |
| Clasificación del dengue | Clasificación final del dengue según ficha MINSA o EsSI | Categórica | Nominal | Sin señales de alarma / con señales de alarma / grave |
| Infarto de miocardio | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Insuficiencia cardiaca congestiva | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Enfermedad vascular periférica | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Enfermedad cerebrovascular | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Demencia | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Enfermedad pulmonar crónica | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Enfermedad reumática | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Enfermedad ulcerosa péptica | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Enfermedad hepática leve | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Diabetes sin complicaciones | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Diabetes con complicaciones | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Paraplejia y hemiplejia | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Cáncer (incluyendo leucemia y linfoma) | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Enfermedad renal | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Enfermedad hepática moderada o severa | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Tumor sólido metastásico | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| VIH/SIDA | Comorbilidad registrada en EsSI | Categórica | Nominal | Sí / No |
| Frecuencia cardiaca al ingreso | Frecuencia cardiaca al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Frecuencia cardiaca por minuto |
| Presión arterial sistólica (PAS) al ingreso | Presión arterial sistólica al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | PAS en mmHg |
| Presión arterial diastólica (PAD) al ingreso | Presión arterial diastólica al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | PAD en mmHg |
| Frecuencia respiratoria al ingreso | Frecuencia respiratoria al ingreso al hospital según la historia clínica electrónica | Numérica | Razón | Frecuencia respiratoria por minuto |
| Saturación de oxígeno al ingreso | Saturación de oxígeno al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Saturación de oxígeno  |
| Temperatura al ingreso | Temperatura al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Intervalo | Temperatura en °C |
| Peso | Peso medido durante hospitalización según EsSI | Numérica | Razón | Peso en kilogramos |
| Talla | Talla medida durante hospitalización según EsSI | Numérica | Razón | Talla en centímetros |
| Leucocitos al ingreso | Leucocitos al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Leucocitos en 10\*9 células/L |
| Neutrófilos al ingreso | Neutrófilos al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Neutrófilos en 10\*9 células/L |
| Linfocitos al ingreso | Linfocitos al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Linfocitos en 10\*9 células/L |
| Plaquetas al ingreso | Plaquetas al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Plaquetas en 10\*9 células/L |
| Hemoglobina | Hemoglobina al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Hemoglobina en gr/dL |
| Hematocrito al ingreso | Hematocrito al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Hematocrito en % |
| Glucosa al ingreso | Glucosa al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Glucosa en mg/dL |
| Creatinina al ingreso | Creatinina al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Creatinina en mg/dL |
| Urea al ingreso | Urea al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Urea en mg/dL |
| Tiempo de protrombina al ingreso | Tiempo de protrombina al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Tiempo de protrombina en segundos |
| Tiempo parcial de tromboplastina activada al ingreso | Tiempo parcial de tromboplastina activada al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Tiempo parcial de tromboplastina activada en segundos |
| Fibrinógeno al ingreso | Fibrinógeno al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Fibrinógeno en mg/dL |
| Aspartato aminotransferasa al ingreso | Aspartato aminotransferasa al ingreso al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Aspartato aminotransferasa en mg/dL |
| Alanina aminotransferasa al ingreso | Alanina aminotransferasa al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Alanina aminotransferasa en mg/dL |
| Proteínas totales al ingreso | Proteínas totales al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Proteínas totales en g/L |
| Albúmina al ingreso | Albúmina al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Albúmina en g/L |
| Bilirrubinas totales al ingreso | Bilirrubinas totales al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Bilirrubinas totales en mg/dL |
| Bilirrubina directa al ingreso | Bilirrubina directa al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Bilirrubina directa en gm/dL  |
| Bilirrubina indirecta al ingreso | Bilirrubina indirecta al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Bilirrubina indirecta en gm/dL  |
| Sodio sérico al ingreso | Sodio sérico al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Sodio en mEq/L |
| Potasio sérico al ingreso | Potasio sérico al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Potasio en mEq/L |
| Cloro sérico al ingreso | Cloro sérico al ingreso al hospital según EsSI | Numérica | Razón | Cloro en mEq/L |

* + 1. Otras variables:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variables**  | **Definición operacional** | **Tipo** | **Escala** | **Indicadores** |
| Hora de atención ambulatoria del caso probable de dengue | Hora de atención ambulatoria del caso probable de dengue según ficha MINSA o EsSI (valor para componer la variable tiempo de notificación del caso probable de dengue) | Numérica | Intervalo | hh:mm |
| Fecha de notificación del caso probable de dengue  | Fecha de notificación del caso probable de dengue según ficha MINSA o EsSI (valor para componer la variable tiempo de notificación del caso probable de dengue) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Hora de notificación del caso probable de dengue  | Hora de notificación del caso probable de dengue según ficha MINSA o EsSI (valor para componer la variable tiempo de notificación del caso probable de dengue) | Numérica | Intervalo | hh:mm |
| Tiempo de notificación del caso probable de dengue | Tiempo de notificación del caso probable de dengue calculado mediante la diferencia entre la fecha y hora de la fecha de atención ambulatoria del caso probable de dengue, y la fecha y hora de notificación del caso | Numérica | Razón | Tiempo en días y horas |
| Fecha de toma de muestra del caso probable de dengue para confirmación en el INS | Fecha de toma de muestra del caso probable de dengue para confirmación en el INS según ficha MINSA o EsSI (valor para componer la variable tiempo de diagnóstico de laboratorio) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Hora de toma de muestra del caso probable de dengue para confirmación en el INS | Hora de toma de muestra del caso probable de dengue para confirmación en el INS según ficha MINSA o EsSI (valor para componer la variable tiempo de diagnóstico de laboratorio) | Numérica | Intervalo | hh:mm |
| Tiempo de toma de muestra del caso probable notificado | Tiempo de toma de muestra del caso probable de dengue calculado mediante la diferencia entre la fecha y hora de la notificación del caso probable de dengue, y la fecha y hora de la toma de muestra | Numérica | Razón | Tiempo en días y horas |
| Fecha de toma de muestra para el diagnóstico del antígeno NS1 / qRT-PCR / cultivo (aislamiento viral) | Fecha de toma de muestra de la prueba antigénica NS1 / qRT-PCR / cultivo (aislamiento viral) según INS (valor para componer la variable tiempo de emisión del resultado en casos con inicio de fiebre entre 1 a 5 días) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de toma de la 1era muestra para el diagnóstico serológico IgM / IgG  | Fecha de toma de muestra de la 1era muestra del diagnóstico serológico IgM / IgG (valor para componer la variable tiempo de emisión del resultado de la 1era prueba IgM / IgG en casos con inicio de fiebre de 6 a más días) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de toma de la 2da muestra para el diagnóstico serológico IgM / IgG | Fecha de toma de muestra de la 2da muestra del diagnóstico serológico IgM / IgG según INS (valor para componer la variable tiempo de emisión del resultado de la 2da prueba IgM / IgG en casos con inicio de fiebre de 6 a más días) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de envío de muestra al INS | Fecha de envío de muestra al INS según ficha MINSA o EsSI (valor para componer la variable tiempo de envío de muestra) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Hora de envío de muestra al INS | Hora de envío de muestra al INS según ficha MINSA o EsSI (valor para componer la variable tiempo de envío de muestra) | Numérica | Intervalo | hh:mm |
| Fecha de recepción de muestra al INS | Fecha de recepción de muestra en el INS según ficha MINSA (valor para componer la variable tiempo de envío de muestra) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Hora de recepción de muestra al INS | Hora de recepción de muestra al INS ficha MINSA (valor para componer la variable tiempo de envío de muestra) | Numérica | Intervalo | hh:mm |
| Tiempo de envío de muestra | Tiempo de envío de muestra calculado mediante la diferencia entre la fecha y hora de recepción de la muestra, y el envío de la muestra en el INS | Numérica | Razón | Tiempo en días y horas |
| Fecha de emisión de resultado NS1  | Fecha de emisión de resultado NS1 según INS (valor para componer la variable tiempo de emisión del resultado NS1) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de emisión de resultado qRT-PCR  | Fecha de emisión de resultado qRT-PCR (valor para componer la variable tiempo de emisión del resultado qRT-PCR) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de emisión de resultado del cultivo (aislamiento viral) | Fecha de emisión de resultado del cultivo celular (valor para componer la variable tiempo de emisión del resultado del cultivo (aislamiento viral)) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de emisión de resultado de la 1era prueba IgM / IgG  | Fecha de emisión de resultado de la 1era prueba IgM / IgG (valor para componer la variable tiempo de emisión del resultado de la 1era prueba IgM / IgG) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Fecha de emisión de resultado de la 2da prueba IgM / IgG  | Fecha de emisión de resultado de la 2da prueba IgM / IgG (valor para componer la variable tiempo de emisión del resultado de la 2da prueba IgM / IgG) | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Tiempo de emisión de resultado NS1  | Tiempo de emisión de resultado NS1 calculado mediante la diferencia entre la fecha emisión del resultado y la recepción de la muestra | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Tiempo de emisión de resultado qRT-PCR  | Tiempo de emisión de resultado qRT-PCR calculado mediante la diferencia entre la fecha emisión del resultado y la recepción de la muestra | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Tiempo de emisión de resultado de cultivo (aislamiento viral) | Tiempo de emisión de resultado de cultivo (aislamiento viral) calculado mediante la diferencia entre la fecha emisión del resultado y la recepción de la muestra | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Tiempo de emisión del resultado de la 1era prueba IgM / IgG | Tiempo de emisión del resultado de la 1era prueba IgM / IgG calculado mediante la diferencia entre la fecha emisión del resultado y la recepción de la muestra | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Tiempo de emisión del resultado de la 2da prueba IgM / IgG  | Tiempo de emisión del resultado de la 2da prueba IgM / IgG calculado mediante la diferencia entre la fecha emisión del resultado y la recepción de la muestra | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Fecha de reporte del resultado procedente del INS al paciente | Fecha de reporte de resultado procedente del INS al paciente según EsSI | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Tiempo de reporte del resultado procedente del INS al paciente | Tiempo de reporte del resultado procedente del INS al paciente calculado mediante la diferencia entre la fecha emisión del resultado y el reporte del resultado al paciente según EsSI | Numérica | Razón | Tiempo en días |
| Fecha de la toma de muestra para el 1er hemograma completo en EsSalud | Fecha de la toma de muestra para el 1er hemograma completo en EsSalud según EsSI | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Hora de la toma de muestra para el 1er hemograma completo en EsSalud | Hora de la toma de muestra para el 1er hemograma completo en EsSalud según EsSI  | Numérica | Intervalo | hh:mm |
| Tiempo de toma de muestra para el 1er hemograma | Tiempo de toma de muestra para el 1er hemograma calculado mediante la diferencia entre la atención ambulatoria del caso probable de dengue, y la fecha y hora de la toma de muestra | Numérica | Razón | Tiempo en días y horas |
| Fecha de emisión de resultados del 1er hemograma completo en los laboratorios de EsSalud | Fecha de emisión de resultados del 1er hemograma completo en los laboratorios de EsSalud según EsSI | Numérica | Intervalo | día/mes/año |
| Hora de emisión de resultados del 1er hemograma completo en los laboratorios de EsSalud | Hora de emisión de resultados del 1er hemograma completo en los laboratorios de EsSalud según EsSI | Numérica | Intervalo | hh:mm |
| Tiempo de emisión de resultados del 1er hemograma | Tiempo de emisión de resultados del 1er hemograma calculado mediante la diferencia entre la fecha y hora de la toma de muestra, y la emisión del resultado | Numérica | Razón | Tiempo en días |

* 1. **Procedimientos**
		1. **Preparación**

El personal de salud que forma parte del equipo de la investigación está entrenado en integridad científica y protección de sujetos humanos. El personal con acceso a los identificadores respetará los principios de confidencialidad y sólo se extraerá la información indicada en este estudio. Los investigadores que accederán a los registros e historias clínicas del sistema de información de EsSalud están capacitados en Conducta Responsable en Investigación y en Ética en Investigación.

* + 1. **Recolección de datos**

Se utilizará la base de datos de notificación obligatoria de casos sospechosos de Dengue de las Oficinas de Inteligencia Sanitaria de las Redes Asistenciales y Prestacionales del Seguro Social de Salud. Además, se extraerán datos clínicos relevantes de las historias clínicas electrónicas del Servicio de Salud Inteligente (EsSI) y los resultados de laboratorio del INS. Para este estudio, se usará como variable vinculante el número de documento de identidad de los sujetos de quienes sus datos proceden. Sin embargo, los identificadores serán removidos luego de que se obtenga la base de datos consolidada. Los datos serán manipulados con estricto cuidado y ningún identificador será compartido con personal ajeno al estudio de investigación. Todos los archivos serán almacenados de manera segura en REDCap.

* + 1. **Fuente de datos**

Se utilizarán las siguientes fuentes de información para la extracción de la información:

* Registros de notificación de casos de las Oficinas de Inteligencia Sanitaria de las Redes Asistenciales y Prestacionales del Seguro Social de Salud.
* Datos de las historias clínicas electrónicas de la Unidad de Gobierno y Analítica de Datos (UGAD) del Seguro Social de Salud.
* Resultados de laboratorio del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud (INS) solicitados por la Gerencia Central de Prestaciones en Salud y la Oficina de Inteligencia Sanitaria e Información del Seguro Social de Salud.

Las tres fuentes de datos se complementarán y nos permitirán identificar una mayor cantidad de información de los asegurados del Seguro Social de Salud.

* 1. **Plan de análisis**

El análisis descriptivo de las variables incluirá la estimación de las medidas de resumen; proporciones para variables categóricas y para variables continuas; medias/medianas y desviación estándar/rango intercuartílico, así como la estimación de la incidencia de casos de dengue. Se utilizarán como variables estratificadoras el tipo de dengue clasificado (con y sin signos de alarma, y grave). Para el análisis inferencial, se conducirán análisis bivariados para explorar la asociación de las variables independientes con cada una de las variables dependientes. Se conducirán análisis crudos y ajustados mediante el uso de una regresión de Cox u otro modelo que se ajuste a la distribución de los datos para identificar factores predictores a desenlaces desfavorables en dengue (con signos de alarma, casos graves y fallecimiento). Se controlarán los confusores mediante el uso de la proporción o distribución de las variables seleccionadas. Se atribuirá la presencia de significancia estadística a los estimados con p<0.05 y con IC 95% de rango aceptable.

El análisis de factores pronósticos implica el uso de una metodología compleja; se desarrollará un modelo usando regresión logística con penalización lasso. Las variables continuas serán modeladas como splines. Se usará validación cruzada 10 repetida 10 anidada o boostrapping, según corresponda. La ecuación del modelo estimado podría ser adecuada para su uso en un aplicativo digital y/o como un nomograma (para ser utilizado en zonas rurales). Se evaluará la discriminación mediante estadístico C de Harrell y la calibración mediante curvas de calibración. También se reportarán las medidas globales como el score de Brier escalado y el análisis de curvas de utilidad de beneficio neto.

Finalmente, para evaluar los indicadores operativos de calidad de atención, se utilizarán los mismos métodos de estadística descriptiva indicadas líneas arriba. Los análisis se realizarán en los softwares Stata versión 17 o R versión 4.3.

1. **Limitaciones y viabilidad**

La principal limitación de este estudio es la calidad de la información que se conseguirá extraer de los registros del Seguro Social de Salud. Existe por un lado la posibilidad de que algunos registros no hayan sido llenados correctamente, sin embargo, esperamos que este sesgo de información esté distribuido de manera homogénea durante el periodo de análisis de datos. Otra limitación importante que podría afectar los resultados de los objetivos secundarios es el tamaño de muestra, el cual incluye un número mínimo de casos de dengue con desenlaces desfavorables; con signos de alarma, hospitalizados, en UCI y fallecidos. Sin embargo, se evaluará con cuidado el análisis correspondiente a la disponibilidad de los datos y cualquier conclusión vendrá acompañada de una interpretación adecuada.

1. **Aspectos éticos**

El protocolo será sometido al Comité de Ética en Investigación (CIEI) del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Todos los procedimientos se realizarán según lo indicado en el protocolo de investigación. En caso algún miembro del equipo de investigación sugiere realizar alguna modificación a los procedimientos del estudio, esto será conversado con el equipo completo y presentado a manera de enmienda al CIEI. El procedimiento que dé origen a la enmienda será sólo ejecutado luego de la aprobación por el CIEI. No se utilizará el proceso del consentimiento informado porque se trabajarán con datos de pacientes atendidos en el marco de la vigilancia epidemiológica y situación de brote epidémico de dengue. Asimismo, considerando que se trata de registros tomados retrospectivamente, la obtención del consentimiento resulta inviable, sin embargo, el análisis de esta información contribuirá al conocimiento de la situación actual de dengue.

* 1. **Confidencialidad**

Durante la extracción de datos, sólo los investigadores tendrán acceso a los datos identificadores de los participantes para poder vincular las diferentes fuentes de información; EsSI, UGAD, e INS. Una vez que las bases de datos se encuentren vinculadas, se removerán los identificadores y la base sin identificadores podrá ser compartida para el análisis de datos. Ningún identificador será compartido con personal ajeno al estudio. Cabe indicar que el personal del estudio está formado en Conducta Responsable en Investigación (CRI) y/o en entrenamiento en Ética en Investigación del Collaborative Institutional Training Initiative (CITI program) por lo que se compromete a proteger los datos de los sujetos de quienes sus datos proceden.

* 1. **Beneficios**

No existen beneficios directos para los pacientes de quienes los datos proceden dado que es un estudio de análisis secundario. Sin embargo, la necesidad de analizar esta información contribuye a un beneficio para la población de asegurados y permitirá visibilizar el perfil epidemiológico de los casos de dengue, cuya presentación evoluciona de manera atípica actualmente. De este modo se podrían identificar potenciales brechas que impactan en la atención y monitoreo de los casos de dengue en el Seguro Social de Salud.

* 1. **Riesgos**

No existen riesgos que atenten contra la vida o la integridad de los pacientes de quienes los datos proceden. Sin embargo, hemos identificado que podría ocurrir un mínimo riesgo de filtración de la información identificadora. Se ha considerado utilizar archivos encriptados con acceso restringido para almacenar la base de datos con información identificadora. El personal participante del estudio forma parte del Seguro Social de Salud y está formado en protección de sujetos y sus datos.

1. **Difusión de resultados**

Los resultados serán difundidos en dos etapas. Primero un informe final será enviado al CIEI, así como un reporte a la Presidencia Ejecutiva, a la Gerencia Central de Prestaciones en Salud, a la Oficina de Inteligencia Sanitaria e Información, y a la Dirección de IETSI del Seguro Social de Salud. Finalmente, se generará al menos un artículo científico, el cual será sometido a una revista arbitrada por pares con el objetivo de que la información sea divulgada con la comunidad científica y biomédica.

1. **Cronograma de actividades**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Descripción de actividades / Meses | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 |
| Diseño del estudio | X |  |  |  |  |  |
| Coordinación de para la ejecución del estudio | X | X | X | X |  |  |
| Comité de ética | X | X |  |  |  |  |
| Extracción de datos | X | X |  |  |  |  |
| Control de calidad de datos | X | X |  |  |  |  |
| Análisis bioestadístico |  | X | X |  |  |  |
| Redacción de informes de resultados a la Gerencia General |  | X | X |  |  |  |
| Redacción del artículo científico |  |  |  | X | X |  |
| Envío a una revista científica internacional |  |  |  |  |  | X |

1. **Presupuesto**

El presente estudio será autofinanciado.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | Tipo de presupuesto |  |
| Rubros | **Unidades** | **Precio unitario (S/.)** | **Monetario** | **No monetario** | **Financiamiento** |
| Bienes |  |  |  |  |  |
|  Laptop | 02 | 3,000 | 0 | 6,000 | Autofinanciado |
|  Software Stata | 01 | 3,000 | 0 | 3,000 | Autofinanciado |
| Subtotal |  |  | 0 | 9,000 | - |
| Servicios |  |  |  |  |  |
|  Investigadora principal | 01 | 7,000 | 0 | 7,000 | Autofinanciado |
|  Análisis estadístico | 03 | 7,000 | 0 | 21,000 | IETSI |
|  Publicación internacional | 01 | 10,000 | 10,000 | 0 | Autofinanciado |
| Subtotal |  |  | 10,000 | 10,500 | - |
| Total |  |  |  | 56,500 | - |

1. **Bibliografía**

1. DGE, Dirección General de Epidemiología. Alerta epidemiológica: Epidemia del dengue en le país AE- CDC- No 013 - 2023 [Internet]. 2023. Available from: https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/alertas-epidemiologicas/

2. OPS, Organización Panamericana de la Salud. Dengue - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2023 May 20]. Available from: https://www.paho.org/es/temas/dengue

3. OPS, Organización Panamericana de la Salud. Dengue: Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas (2a Edición) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2016 [cited 2023 May 19]. Available from: https://www.paho.org/es/documentos/dengue-guias-para-atencion-enfermos-region-americas-2a-edicion

4. MINSA, MInisterio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud para la vigilancia entomológica y control de Aedes aegypti, vector de arbovirosis y la la vigilancia del ingreso de Aedes albopictus en el territorio nacional [Internet]. 2023. Available from: NTS http://www.digesa.minsa.gob.pe/DCOVI/RM\_228-2023-MINSA.pdf

5. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. Lancet. 2019 Jan 26;393(10169):350–63.

6. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1279.

7. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. Arch Virol. 2013 Jul;158(7):1445–59.

8. Morens DM, Larsen LK, Halstead SB. Study of the distribution of antibody-dependent enhancement determinants on dengue 2 isolates using dengue 2-derived monoclonal antibodies. J Med Virol. 1987 Jun;22(2):163–7.

9. Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology. Science. 1988 Jan 29;239(4839):476–81.

10. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. PLOS ONE. 2016 May 23;11(5):e0154760.

11. Bodinayake CK, Nagahawatte AD, Devasiri V, Dahanayake NJ, Wijayaratne GB, Weerasinghe NP, et al. Outcomes among children and adults at risk of severe dengue in Sri Lanka: Opportunity for outpatient case management in countries with high disease burden. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Dec;15(12):e0010091.

12. Gorzoni ML, Massaia IFDS, Pires SL. Dengue in an elderly patient. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2010;52(3):163–7.

13. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty. 2021 Oct 9;10(1):123.

14. Rathore SS, Oberoi S, Hilliard J, Raja R, Ahmed NK, Vishwakarma Y, et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. Trop Med Int Health. 2022 Jul;27(7):619–29.

15. Thach TQ, Eisa HG, Hmeda AB, Faraj H, Thuan TM, Abdelrahman MM, et al. Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Oct;15(10):e0009808.

16. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanarooj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2021 Jul;21(7):1014–26.

17. Arora SK, Nandan D, Sharma A, Benerjee P, Singh DP. Predictors of severe dengue amongst children as per the revised WHO classification. J Vector Borne Dis. 2021;58(4):329–34.

18. Sachdev A, Pathak D, Gupta N, Simalti A, Gupta D, Gupta S, et al. Early Predictors of Mortality in Children with Severe Dengue Fever: A Prospective Study. Pediatr Infect Dis J. 2021 Sep 1;40(9):797–801.

19. MINSA, Ministerio de Salud del Perú. Guía de práctica clínica para la atención de casos de dengue en el Perú [Internet]. 2011. Available from: http://www.essalud.gob.pe/downloads/guias\_emergencia\_epidemiologica/guia\_dengue.pdf

20. MINSA, Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Laboratorio de Dengue, Chikungunya, Zika y otras arbovirosis en el Perú [Internet]. 2017. Available from: https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/276731-norma-tecnica-de-salud-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-diagnostico-de-laboratorio-de-dengue-chikungunya-zika-y-otras-arbovirosis-en-el-peru