

Indicadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados

Early Indicators of Severe Dengue in Hospitalized Patients

Silvina Lugo, Viviana Pavlicich⁽¹⁾

RESUMEN

Introducción: El dengue es una enfermedad endémica en países tropicales y subtropicales y un desafío para Salud Pública. **Objetivos:** Identificar la presencia de predictores de Dengue Grave (DG) en niños hospitalizados por Dengue con Signos de Alarma (DSA). **Metodología:** Estudio de casos y controles anidados en una cohorte, llevado a cabo en el servicio de urgencias del Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñu", durante la epidemia de Fiebre dengue ocurrida de febrero a junio de 2012. Se realizó el seguimiento diario de pacientes ordenando la muestra según el día de enfermedad cursado hasta el momento del cambio de clasificación. Se procedió al análisis univariado a través de comparación de medias. De las variables con significancia estadística se efectuó el análisis multivariado. **Resultados:** 217 niños fueron incluidos con serología confirmada para dengue. La media de edad fue de 11 años. No hubo diferencias durante el seguimiento en las cifras de hematocrito, glóbulos blancos y cantidad de líquidos administrados entre los grupos DG y SA. Si en la media de recuento de plaquetas en el 3°, 4°, 5° y 6° día de enfermedad ($p < 0,0001$). La media de GOT registrada fue de 158 ± 127 UI/l para el grupo DG versus $91,34 \pm 73$ UI/l en el grupo SA ($p: 0,0001$). Para GPT fue de $79,69 \pm 75$ UI/l en el grupo DG versus $51,14 \pm 44$ UI/l en SA ($p: 0,002$). El nivel de albúmina fue significativo ($3,2 \pm 0,3$ versus $2,7 \pm 0,4$ en DG, $p: 0,044$) y de TP ($76,7\%$ versus $65,9\%$ $p: 0,001$). No hubieron diferencias significativas en los valores de Ttpa ($35,8$ seg versus 37 seg, $p: 0,384$). Fueron asociados en forma independiente con dengue grave: la hemoconcentración coincidente con descenso de plaquetas (OR: $6,4$ IC 95% $2,2-18,2$ $p: 0,0005$), sensibilidad de $57,9\%$ y especificidad del 90% , VPP de $67,3\%$ y VPN de $85,7\%$. El número de expansiones recibidas (OR: $4,8$ IC 95% $1,7-13,2$ $p: 0,002$) y la plaquetopenia en el 5° día de enfermedad (OR: 6 IC 95% $2,4-14,9$ $p: 0,0001$). **Conclusiones:** En pacientes hospitalizados por Dengue con Signos de Alarma, el descenso de plaquetas al 5to día de enfermedad y el

ABSTRACT

Introduction: Dengue is an endemic disease in tropical and subtropical countries, and a challenge to public health. **Objectives:** To identify the presence of predictors of severe dengue (SD) in children hospitalized for dengue with warning signs (DWS). **Methodology:** We conducted a nested case-control study in a cohort carried out at the emergency service of the general pediatric hospital *Niños de Acosta Nu* during the dengue fever epidemic of February to June 2012. Daily follow-up of patients was done with the sample ordered according to the day of disease duration until change of disease classification. Univariate analysis was done by comparison of means. Multivariate analysis was done of variables with statistical significance. **Results:** We included 217 children with dengue confirmed by serology. Their mean age was 11 years. No differences were found in follow-up for hematocrit ratio, WBC, or amount of fluid administered between the SD and DWS groups. Differences were found in mean platelet count for the 3rd, 4th, 5th, and 6th day of disease ($p < 0.0001$). Mean recorded AST was 158 ± 127 IU/L for the SD group versus 91.34 ± 73 IU/L in the DWS group ($p = 0.0001$), while ALT was 79.69 ± 25 IU/L in the SD group versus 51.14 ± 44 in the DWS group ($p = 0.002$). Albumin level differences were significant (3.2 ± 0.3 versus 2.7 ± 0.4 in the SD group [$p = 0.044$]), as was prothrombin time (76.7% versus 65.9% [$p = 0.001$]). No significant difference was found in activated partial thromboplastin time (aPTT) (35.8 sec. versus 37 sec. [$p = 0.384$]). Factors independently associated with severe dengue were hemoconcentration coincident with decreased platelet count (OR: 6.4 CI 95% $2.2-18.2$ [$p = 0.0005$]), with a sensitivity of 57.9% and specificity of 90% , PPV 67.3% and NPV 85.7% , as well as expansions received (OR: 4.8 , CI 95% $1.7-13.2$ [$p: 0.002$]) and thrombocytopenia on the 5th day of disease (OR: 6 , CI 95% $2.4-14.9$ [$p: 0.0001$]). **Conclusions:** In patients hospitalized for dengue with warning signs, decreased platelet count on day 5 of disease and requirement for expansions due to abdominal pain and/or early signs of

1. Servicio de Urgencias, Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñu". Reducto, San Lorenzo. Paraguay.

Correspondencia: Dra. Silvina Lugo. E-mail: silvina.lugo@hotmail.com

Recibido: 26/02/2014; Aceptado: 30/05/2014.

requerimiento de expansiones por dolor abdominal y/o signos tempranos de shock permiten identificar a pacientes que evolucionaran a Grave en las próximas horas.

Palabras clave: Dengue grave, indicadores, signos de alarma, seguimiento.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una infección vírica transmitida por mosquitos. Predomina en climas tropicales y subtropicales, sobre todo en las zonas urbanas y semiurbanas. En las últimas décadas la incidencia ha aumentado tanto en número de casos como en severidad de la enfermedad; extendiéndose a todos los continentes. Representa un importante problema de salud pública. No existe un tratamiento específico del dengue, ni del dengue grave, pero la detección oportuna y el acceso a la asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%⁽¹⁻³⁾.

Para finales de diciembre de 2010, 36 países latinoamericanos habían reportado a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1.699.379 casos de dengue, con 50.235 casos graves y 1.185 muertes con una tasa de letalidad del 2,3%⁽⁴⁾.

Paraguay, es un país endémico, con circulación viral durante todo el año, y aumento de casos entre los meses de febrero y mayo. Los primeros casos reportados datan de 1988 con la introducción del serotipo 1, hasta la epidemia del 2006-2007, fecha en que prevaleció el serotipo 3, en el año 2010 el ingreso del serotipo 2; y desde el 2012 están en circulación los 4 serotipos del dengue, siendo el DEN-2 el causante de epidemia en los dos últimos años. El número de casos confirmados se ha incrementado de 28.182 reportados en el 2007 a 42.264 en el 2012. La proporción de dengue grave asciende al 6%. La tasa global de letalidad por dengue es de 0,15%^(5,6).

El tratamiento de los pacientes consiste en la rehidratación y manejo de la fiebre. La extravasación de plasma ocurre en el momento de la defervescencia durante la fase crítica, lo cual plantea dificultades para distinguir formas leves de severas inicialmente. Existen algunas herramientas que

shock allow identification of patients who will progress to severe dengue in the following hours.

Keywords: Severe dengue, indicators, warning signs, follow up.

orientan en estadios tempranos de la enfermedad acerca de quiénes serán los que evolucionarán a formas más graves. Esto permite optimizar recursos, evitando hospitalizaciones innecesarias, y direccionando los cuidados hacia aquellos que están en mayor riesgo de enfermedad severa.

Según las guías de manejo de casos de la Organización Mundial de la Salud, los pacientes con signos identificados como de alarma deben ser hospitalizados y aplicarse el protocolo recomendado para prevenir evolución a formas graves y muerte. Hemos observado que un grupo de estos pacientes desarrollan formas graves a pesar de estar hospitalizados y con adecuada utilización del protocolo recomendado, por lo que determinar la existencia de indicadores clínicos, laboratoriales y/o terapéuticos que puedan predecir la evolución a Dengue Grave en pacientes hospitalizados favorecerá la identificación temprana de pacientes de riesgo y permitirá en épocas de epidemia organizar la demanda, y la derivación oportuna a centros de mayor complejidad.

El objetivo principal de este artículo es identificar la presencia de indicadores de Dengue Grave (DG) en niños hospitalizados por Dengue con Signos de Alarma (DSA) y como objetivos secundarios se buscó:

- Caracterización de la población estudiada.
- Establecer si existen datos laboratoriales durante el seguimiento indicadores de evolución a Dengue Grave.
- Determinar si la cantidad de líquidos administrados durante la hospitalización predice la evolución a Dengue Grave.
- Calcular el valor predictivo negativo (VPN) y el valor predictivo positivo (VPP) de las variables identificadas como predictoras de

- gravedad.
- Identificar en que día de la enfermedad cambia la clasificación.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio: Estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Llevado a cabo en el servicio de urgencias del Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu” durante la epidemia de Fiebre dengue ocurrida de febrero a junio de 2012.

Población y muestra: Todos los pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias con diagnóstico de Fiebre dengue (fiebre de dos o más días seguido de las siguientes manifestaciones: cefalea, vómitos, exantema, mialgias y artralgias, petequias o test del torniquete positivo y leucopenia), con signos de alarma; definido como la presencia de alguno de los siguientes signos o síntomas: Dolor abdominal intenso y sostenido, vómitos persistentes, sangrado de mucosas, letargia o irritabilidad, hepatomegalia mayor a 2 cm y hemoconcentración con rápida caída de las plaquetas; según las guías 2009 de la OMS y 2010 de la OPS para definición de casos^(7,8). Fueron incluidos en el estudio los casos confirmados por serología positiva, se utilizó el test de Elisa, detección de antígeno NS1 y PCR (reacción en cadena de la polimerasa convencional, en tiempo real). Se excluyeron los pacientes ingresados con diagnóstico de Dengue Grave (choque por extravasación de plasma, acumulación de fluidos en pulmón y disnea, sangrado grave, daño orgánico grave).

Protocolo de estudio: Los datos fueron recolectados, desde el momento del ingreso hospitalario hasta la fecha del alta médica; en base a un protocolo estandarizado en donde se consignaron los datos de filiación de cada paciente, signos y síntomas al ingreso (fiebre, cefalea, dolor retrocular, artralgias, astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, signos vitales, etc.) y motivo de internación (presencia de signos de alarma) Los datos laboratoriales como: recuento de glóbulos blancos, plaquetas, hematocrito, hemoglobina fueron obtenidos al ingreso y diariamente, hasta el día del alta médica. El perfil hepático consistente en: aspartato aminotransferasa (GOT), piruvato amino-

transferasa (GPT), Tiempo de protrombina (TP) y Tiempo parcial de tromboplastina activada (Ttpa) fue tomado al ingreso y a las 48 a 72 horas de hospitalizados. Se creó una variable dicotómica para registrar la presencia de hemoconcentración y descenso de plaquetas para cada día de la internación.

Se consignaron los diagnósticos tanto al momento de la hospitalización como al alta médica (signos de alarma o grupo B2 y dengue grave o grupo C). Los registros estuvieron a cargo de los médicos del servicio de urgencias, y se designó a un coordinador para confirmar el diagnóstico de egreso y contabilización de la cantidad de líquidos requeridos durante las primeras 48 horas de internación. La cohorte se extendió desde el momento del ingreso hospitalario hasta el día de la transformación a dengue grave.

Definición de variables: Se utilizaron las Guías 2009 de la OMS y 2010 de la OPS para la clasificación de los pacientes en Dengue Grave y Dengue con signos de alarma^(7,8). El comienzo de la enfermedad, fue el día de inicio de la fiebre. Se consideró hemoconcentración un valor de hematocrito superior al 15% del basal. Plaquetopenia fue definida con un valor $\leq 100.000 \mu/l$. Valores de transaminasas GOT y GPT superiores de tres veces el valor de referencia fueron consideradas elevadas. Un TP $\leq 50\%$ fue designado como anormal. Ttpa prolongado fue aquel mayor a 40 segundos.

Las variables terapéuticas en estudio se definieron como: Cantidad de líquidos recibidos en ml/kg/hora, durante la primera hora, primeras seis horas, 24 horas y 48 horas. Los criterios para expansiones o bolos con cristaloideos fueron: el dolor abdominal y la presencia de signos precoces de shock. Enfermedades subyacentes asociadas a comorbilidad fueron consideradas la trisomía 21, cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica, epilepsia y patologías neurodegenerativas.

Análisis de los datos: Se utilizó el programa Epi Info 2007 versión 3.4.3 para confeccionar la base de datos y para el análisis de los mismos tanto el Epi Info 2007 como el programa SPSS versión 11.5 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Se aplicó la prueba T para comparación de medias de datos laboratoriales diarios, en relación a si desarrollaron

dengue grave o no. Se utilizó el test de chi cuadrado para las variables nominales y dicotómicas, el test Yates y de Fisher exact según corresponda. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Para las variables numéricas se utilizó la prueba T para poblaciones homogéneas y el test de Mann-Whitney Wilcoxon.

De todas las variables que arrojaron significación estadística, en cuanto a la progresión a dengue grave se aplicó el análisis multivariado de regresión logística. La comparación de los datos se efectuó diariamente ordenando la información según el día de enfermedad cursado y utilizando como variable dependiente la transformación a dengue grave.

Consideraciones éticas: Por ser un estudio de no intervención, no fue necesario el consentimiento informado por parte de los cuidadores. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Institucional.

RESULTADOS

Comparación de poblaciones

Durante el periodo de estudio, 310 niños con sospecha de fiebre dengue fueron ingresados en el Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñu". Para decidir la hospitalización se siguieron las pautas nacionales de manejo de riesgo y la clasificación DENCO^(7,8).

Fueron excluidos cincuenta y nueve (59) casos por retorno de serología negativa, o no confirmada y treinta y cuatro (34) pacientes clasificados al ingreso como dengue grave.

En el presente estudio se incluyeron 217 niños que fueron hospitalizados como Dengue con Signos de Alarma (**Figura 1**).

De 217 niños con signos de alarma, 57 (26,2%) evolucionaron a la forma grave durante la hospitalización mientras que 160 (73,7%) fueron a la resolución. La media de edad de los pacientes fue de 11 años, con una mínima de 1 mes de vida y máxima de 18 años ($p: 0,719$). Los pacientes procedían de áreas urbanas en un 90% y suburbanas en un 10%.

Los días de enfermedad al ingreso fueron similares

en ambos grupos con una media $3,4 \pm 1,2$ días (DSA) versus $3,6 \pm 1,6$ días en quienes progresaron a dengue grave ($p: 0,643$). No hubo diferencias en los días totales de fiebre ($4,3 \pm 1,4$ versus $4,2 \pm 0,9$ $p: 0,339$) (**Tabla 1**).

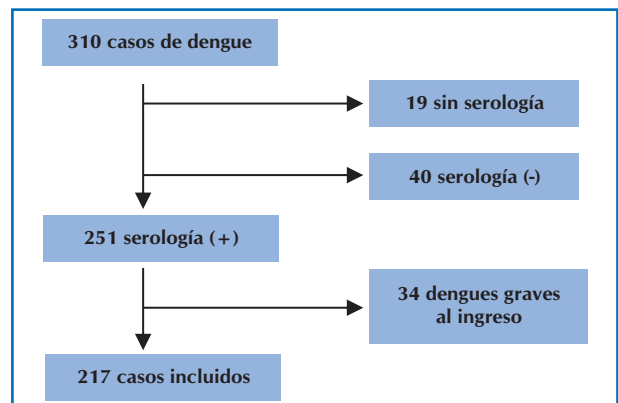


Figura 1. Número de pacientes incluidos en el estudio, con confirmación serológica.

Tabla 1. Características de la población según clasificación DENCO.

Características de la población	Signos de alarma n: 160	Dengue grave n: 57	p
Edad, media en meses \pm DS	136 \pm 51,8	133 \pm 51,9	0,719
Género			
Masculino	81 (76,4%)	25 (23,6%)	0,38
Femenino	79 (71,2%)	32 (28,8%)	
Raza-Hispana n: 217			
Co-morbilidad	7	1	0,367
Procedencia n			
Urbana	137	49	0,127
Sub-urbana	14	5	
Días de enfermedad al ingreso, media \pm DS	3,6 \pm 1,6	3,4 \pm 1,2	0,643
Días totales de fiebre, media \pm DS	4,3 \pm 1,4	4,2 \pm 0,9	0,339

n: número de caso DS: desvío estándar típico.

Se utilizó el test de Mann-Whitney Wilcoxon y test de Yates, una $p < 0,05$ fue significativa

Comparación entre datos laboratoriales y progresión a dengue grave

Se calculó la media de hematocrito, ordenando la muestra según el día de enfermedad cursado hasta el momento del cambio de clasificación. Se procedió al análisis univariado a través de comparación de medias. No existieron diferencias entre ambos grupos durante el seguimiento (**Figura 2**).

La diferencia de media del recuento de plaquetas diario fue significativo a partir del 3º día de enfermedad: $205 \times 10^3/\text{mm}^3$ en SA versus $170 \times 10^3/\text{mm}^3$ en DG ($p: 0,022$), en el 4º día $186 \times 10^3/\text{mm}^3$ en DSA versus 128×10^3 en DG ($p: 0,0001$), en el 5º día de enfermedad 172×10^3 versus $97 \times 10^3/\text{mm}^3$ en DG ($p:$

0,0001) y en el 6° día de enfermedad $148 \times 10^3/\text{mm}^3$ versus $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p: 0,0001$) (Figura 3). Las cifras de glóbulos blancos fueron comparadas, no arrojando significación estadística en ningún día de la enfermedad (Figura 4).

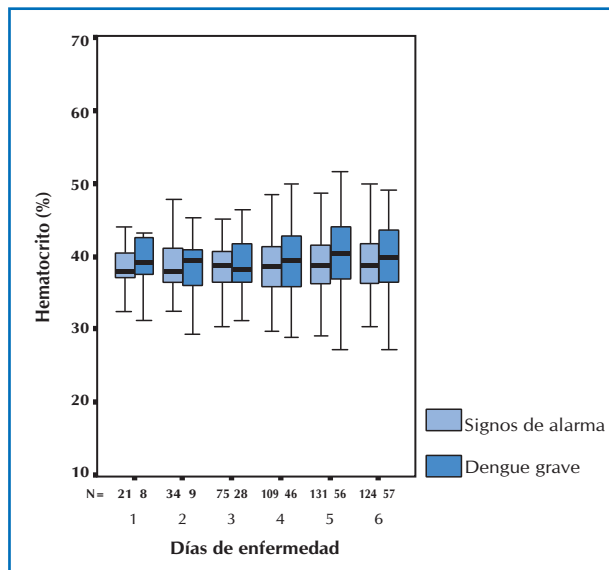


Figura 2. Cifras de Hematocrito según días de enfermedad, comparando evolución a dengue grave con los controles.

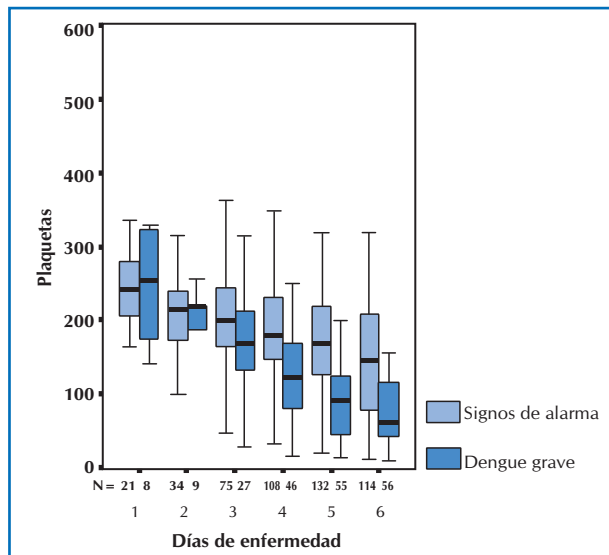


Figura 3. Recuento de plaquetas según días de enfermedad, comparando casos y controles.

La hemoconcentración y descenso de plaquetas fue la variable con mayor relevancia estadística en el análisis univariado, 33/57 tuvieron éste signo de alarma en el grupo DG versus 16/160 en el grupo SA ($p: 0,0001$). La media del día de enfermedad en que se produjo éste cambio fue el día $5 \pm 1,2$ DS (Tabla 2).

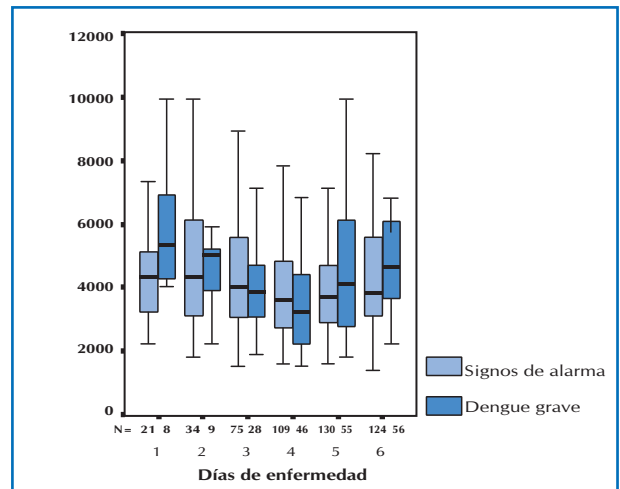


Figura 4. Cifras de Glóbulos blancos según días de enfermedad comparativo de casos y controles.

Tabla 2. Análisis univariado en relación a la progresión a dengue grave.

Variables laboratoriales	n	Controles	Casos	Prueba	
Análisis univariado		media DS	media DS	T p:	
Hematocrito 1	21	38,1 ± 3,9	8	39,1 ± 3,9	0,541
Hematocrito 2	34	38,4 ± 4,1	9	38,6 ± 4,5	0,910
Hematocrito 3	75	38,6 ± 3,7	28	39,2 ± 4,8	0,485
Hematocrito 4	109	38,9 ± 4,9	46	39,6 ± 5	0,434
Hematocrito 5	131	39 ± 4,1	56	40 ± 6,6	0,230
Hematocrito 6	124	39,3 ± 4,1	57	39,8 ± 5,4	0,532
Recuento de plaquetas según días de enfermedad $10^3/\text{mm}^3$					
Plaquetas 1	21	253 ± 69	8	290 ± 169	0,412
Plaquetas 2	34	203 ± 62	9	194 ± 57	0,687
Plaquetas 3	75	205 ± 68	27	170 ± 57	0,022
Plaquetas 4	108	186 ± 74	46	128 ± 69	0,0001
Plaquetas 5	131	172 ± 71	56	97 ± 62	0,0001
Plaquetas 6	124	148 ± 77	57	75 ± 45	0,0001
GOT UI/l	118	91,3 ± 73	55	158,7 ± 127	0,0001
GPT UI/l	118	51 ± 44	55	79,7 ± 75	0,002
Tiempo de Protrombina %	78	76,7 ± 15	40	66 ± 17	0,001
Ttpa segundos	74	35,8 ± 5	40	37 ± 10	0,384
Albumina sérica gr/dl DS	160	3,2 ± 0,3	57	2,7 ± 0,4	0,044
Hemoconcentración y caída de plaquetas n%	160	16 (10%)	57	33 (57,8%)	0,0001
Variables terapéuticas					
Líquidos recibidos en ml/kg/hora media-DS					
Líquidos 1ra hora	147	9,62 ± 1,7	53	9,68 ± 3	0,864
Líquidos 6 horas	138	6,2 ± 2,4	51	6,48 ± 2,6	0,529
Líquidos 24 horas	136	4,74 ± 1,6	51	5,34 ± 1,7	0,039
Líquidos 48 horas	129	4,89 ± 1,5	50	4,52 ± 1,5	0,148
Número de expansiones	136	1,4 ± 0,9	48	3,06 ± 1,8	0,0001

GOT: glutámico oxalacético transferasa GPT: glutámico piruvato transferasa
DS: desvío estándar típico $p \leq 0,05$ fue significativa.
Ttpa: Tiempo parcial de tromboplastina activada. Prueba T student para poblaciones semejantes

El perfil hepático se vio afectado en los niveles de transaminasas de la siguiente manera:

La media de GOT registrada fue de 158 UI/l rango: 25-667, para el grupo DG, versus 91,34 UI/l rango: 16-410, en el grupo SA ($p: 0,0001$). La media de GPT registrada fue de 79,69 UI/l rango: 16-464 en el grupo DG, versus 51,14 UI/l rango: 9-199 en SA ($p: 0,002$). En el dosaje de albúmina se observó una notable diferencia en el quinto día de enfermedad ($3,2 \pm 0,3$ versus $2,7 \pm 0,4$ en DG $p: 0,044$). No hubieron diferencias significativas en los valores de Ttpa (35,8 seg. versus 37 seg., $p: 0,384$). Si, al comparar las medias de TP (76,7% versus 65,9% $p: 0,001$).

Comparación entre variables terapéuticas y progresión a dengue grave

Se aplicó el mismo protocolo de manejo terapéutico a los niños hospitalizados pertenecientes a ambos grupos (Guías OMS /OPS). Se comparó la cantidad de líquidos recibidos durante la primera hora de ingreso, las primeras 6 horas, 24 y 48 horas, sin encontrarse diferencias. La suma de líquidos recibidos durante las primeras 24hs fue de 4,74 mlkphora \pm 1,6 en el grupo DG versus 5,34 \pm 1,7 (p: 0,03) DSA. Durante el periodo de seguimiento, fue notable la necesidad de mayor número de expansiones en el grupo que desarrolló dengue grave (3,0 \pm 1,8DS versus 1,4 \pm 0,9DS p: 0,0001).

Análisis multivariado

Se realizó regresión logística, para determinar asociación entre variables independientes. Ingresaron al multivariado las siguientes: 1) Recuento de plaquetas en los días 3º, 4º, 5º y 6º día de enfermedad. 2) Niveles de transaminasas. 3) Tiempo de protrombina. 4) Dosaje de albúmina. 5) Hemoconcentración y descenso de plaquetas. 6) Líquidos recibidos en las primeras 24 horas y 7) Número de expansiones.

Las variables independientes con significancia fueron la hemoconcentración coincidente con descenso de plaquetas (p: 0,0005) con un Odds ratio de 6,4 (IC 95% 2,2–18,2), sensibilidad de 57,9% y una especificidad del 90% correspondiente a un VPP de 67,3% y VPN de 85,7%. El número de expansiones recibidas (p: 0,002) con un Odds ratio de 4,8 (IC 95% 1,7–13,2). Y el recuento de plaquetas en el 5º día de enfermedad (p: 0,0001) con un Odds ratio de 6 (IC 95% 2,4–14,9) (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de regresión logística en relación a la progresión a dengue grave.

Análisis multivariado Variables ingresadas	P < 0,05	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>Recuento de plaquetas según días de enfermedad 10³/mm³</i>				
Plaquetas 3	NS			
Plaquetas 4	NS			
Plaquetas 5	0,0001	6	2,4	14,9
Plaquetas 6	NS			
GOT UI/L	NS			
GPT UI/L	NS			
Tiempo de protrombina %	NS			
Albúmina sérica gr/dl	NS			
Hemoconcentración y descenso de plaquetas	0,0005	6,4	2,2	18,2
Líquidos en 24 horas ml/kg/hora	NS			
Número de expansiones	0,002	4,8	1,7	13,2

OR: Odd ratio IC: intervalo de confianza
GOT: glutámico oxalacético transferasa GPT: glutámico piruvato transferasa

DISCUSIÓN

El carácter impredecible de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la infección por dengue en los niños, plantea retos diagnósticos y terapéuticos para los pediatras, especialmente en los países con recursos limitados. Actualmente no existen marcadores clínicos o laboratoriales que puedan predecir que pacientes desarrollarán formas severas de la enfermedad, idealmente un indicador deberá ser rápido, no costoso, de alta sensibilidad y especificidad⁽⁹⁾.

En un estudio reciente analizando la misma población de pacientes, es decir, hospitalizados por Fiebre Dengue con Signos de Alarma; intentamos identificar en el momento del ingreso la presencia de factores de riesgo tanto clínicos como laboratoriales para desarrollar dengue grave⁽¹⁰⁾. Siendo la hemoconcentración coincidente con el descenso de plaquetas con un odd ratio de 3,3 (intervalo de confianza del 95% 2,0–11,3) y los vómitos en menor proporción con un odd ratio de 3,5 (intervalo de confianza del 95% 1,7–7,2), variables asociadas a la progresión a dengue grave.

En el presente estudio se realizó el seguimiento de los niños durante la hospitalización hasta el momento de la transformación a Dengue Grave. Fueron predictoras de extravasación según nuestra casuística el recuento de plaquetas en el 5º día de enfermedad, la hemoconcentración coincidente con el descenso de plaquetas y el número de expansiones recibidas durante la estancia hospitalaria. La hemoconcentración y descenso de plaquetas tuvo una baja sensibilidad, pero alta especificidad 90% y valor predictivo negativo 85,6% para predecir Dengue Grave.

Considerando que las expansiones con solución cristaloides, fueron administradas ante la presencia de signos precoces de shock (pies fríos sudorosos y con relleno capilar > de 2 segundos) y dolor abdominal intenso, estos datos clínicos representan factores de riesgo indirectos para el desarrollo de Dengue Grave. Cuál de éstos síntomas motivó mayor número de bolos de solución cristaloides es una de las limitaciones de éste estudio.

La elevación del hematocrito y el descenso de plaquetas fueron citados como indicadores tempranos de enfermedad severa en un estudio observacional publicado en 1997 por S. Kalayanarooj

y cols en Bangkok⁽¹¹⁾.

Los niveles elevados de enzimas hepáticas, junto a la caída del recuento de plaquetas también han sido planteados como indicadores de enfermedad severa en viajeros, en un estudio multicéntrico europeo publicado en el 2004, por Wichmann, Gascon y cols⁽¹²⁾. Algunos autores sostienen que el aumento del hematocrito y la elevación de enzimas hepáticas son suficientes para el diagnóstico precoz de dengue hemorrágico⁽¹³⁾. En nuestra cohorte el hematocrito y las transaminasas no fueron asociadas en forma independiente a la progresión a formas severas de la enfermedad.

En un estudio retrospectivo, comparativo publicado en el 2005, con una muestra de 359 pacientes durante 3 años; realizado en Filipinas, los autores afirman que la epistaxis y el dolor abdominal fueron asociados al dengue hemorrágico, así como también el recuento de plaquetas fue significativamente menor en el grupo que desarrolló dengue hemorrágico, antes y después de la defervescencia, el hematocrito fue más alto un día antes del cese de la fiebre y disminuyó el día siguiente a la administración de fluidos intravenosos⁽¹⁴⁾.

En otro estudio buscando factores de riesgo para desarrollar síndrome de Shock por dengue publicado en el 2007⁽¹⁵⁾, los autores concluyen que el sangrado, la infección secundaria y la hemoconcentración superior al 22% del hematocrito basal, han sido asociados a shock por dengue. En el presente estudio sólo 22 pacientes contaban con informes serológicos confirmatorios de infección secundaria, por lo cual ésta variable no fue incluida en el análisis

constituyendo una de las limitaciones del estudio.

Más tarde en el 2010, Potts j, Gibbons, y cols, llevaron a cabo un cohorte pediátrico en Tailandia, en un intento por predecir en forma temprana, qué pacientes tendrán enfermedad severa por dengue de manera a optimizar recursos hospitalarios limitados en las regiones endémicas de dengue, y propusieron dos algoritmos de alta sensibilidad 97%, pero que no han sido validados aún, con indicadores como: glóbulos blancos, recuento de plaquetas, hematocrito y niveles de aspartato aminotransferasa (AST), es decir; los pacientes graves tendrán más leucopenia, plaquetopenia menor a 50.000 μ /l, mayor hemoconcentración y niveles elevados de AST^(16,17). Si bien en nuestra casuística éstas variables arrojaron significación estadística en el análisis univariado, es muy probable que interactúen entre sí. Solo el recuento de plaquetas en el 5º día de enfermedad, la hemoconcentración coincidente con plaquetopenia <100.000 y la cantidad de líquidos recibidos guardan relación directa con la evolución a dengue grave.

La cantidad de líquidos recibidos también fue y sigue siendo motivo de controversia⁽¹⁸⁻²¹⁾. En nuestra cohorte, la administración de líquidos no se asoció a formas graves de la enfermedad. Pero los bolos de cristaloides aumentaron en 4,8 veces la probabilidad de desarrollar dengue grave.

En pacientes hospitalizados por Dengue con Signos de Alarma, el descenso de plaquetas al 5º día de enfermedad y el requerimiento de cargas de líquido permiten identificar a pacientes que evolucionaran a Grave en las próximas horas.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global alert and response (GAR): impact of dengue [Internet]. WHO; 2013 [citado 29 September 2013] Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>
2. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: World Health Organization; 2009. 147 p.
3. Balasubramanian S, Ramachandran B, Amperayani S. Dengue viral infection in children: a perspective. Arch Dis Child. 2012;10:907-12.
4. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012;366(15):1423-32.
5. Organización Panamericana de la Salud. Actualización sobre la situación regional del dengue (17 marzo 2009): situación del dengue en las Américas, 2008 [Internet]. OPS; 2009 Mar [citado 2 Feb 2014]. Disponible en:

http://www.who.int/topics/dengue/dengue_report_10_2009_es.pdf

6. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Historia del dengue en Paraguay [Internet]. Asunción: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; 2013 [citado 10 Dic 2013]. Disponible en: http://mail.vigisalud.gov.py/index.php?option=com_content&view=article&id=445&catid=85&Itemid=151

7. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, Martínez E, Segarra CS, Pleites Sandoval EB, Mishra A, Laksono IS, Lum LC, Martínez JG, Núñez A, Balsameda A, Allende I, Ramírez G, Dimaano E, Thomacheck K, Akbar NA, Ooi EE, Villegas E, Hien TT, Farrar J, Horstick O, Kroeger A, Jaenisch T. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 2011;11:106.

8. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, Jänisch T, Kroeger A, Lum LC, Martinez E, Siqueira JB, Thuy TT, Villalobos I, Villegas E, Wills B. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health.* 2011;16(8):936-48.

9. Vasanwala F, Puvanendran R, Fook-Chong S, Ng JM, Suhail SM, Lee KH. Could peak proteinuria determine whether patient with dengue fever develop dengue hemorrhagic/dengue shock syndrome?--a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:212.

10. Lugo S, Morilla L, Bejarano O, Basualdo W, Pavlicich V. Dengue con signos de alarma ¿Podemos predecir evolución a grave desde la emergencia?. *Pediatr (Asunción).* 2013;40(3):209-216.

11. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, Viramitrachai W, Ratanachu-ek S, Kiatpolpoj S, Innis BL, Rothman AL, Nisalak A, Ennis FA. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Disease.* 1997;176:313-21.

12. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in

Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health.* 2004;9(9):1022-29.

13. Carlos CC, Oishi K, Cinco MT, Mapua CA, Inoue S, Cruz DJ, Pancho MA, Tanig CZ, Matias RR, Morita K, Natividad FF, Igarashi A, Nagatake T. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(2):435-40.

14. Tantracheewathorn T, Trantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(2):272-77.

15. Butt N, Abbassi A, Munir SM, Ahmad SM, Sheikh QH. Haematological and biochemical indicators for the early diagnosis of dengue viral infection. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(5):282-85.

16. Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Thomas SJ, Supradish PO, Lemon SC, Libraty DH, Green S, Kalayanarooj S. Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8):e769.

17. Marón GM, Escobar GA, Hidalgo EM, Clara AW, Minniear TD, Martinez E, Pleites EB. Characterization of dengue shock syndrome in pediatric patients in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(5):449-50.

18. Premaratna R, Liyanaarachchi E, Weerasinghe M, de Silva HJ. Should colloid boluses be prioritized over crystalloid boluses for the management of dengue shock syndrome in the presence of ascites and pleural effusions?. *BMC Infect Dis.* 2011;11:52.

19. Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock. *BMJ.* 2010;341:c4416.

20. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):204-13.

21. Seppelt IM, Orde SR. Why guess when you can see? Heart function and fluid management in dengue shock. *Crit Care Med.* 2012;40(2):675-76.