

En Dengue con signos de alarma ¿Podemos predecir evolución a grave desde la emergencia?

Can Progression to Severe Dengue in Dengue with Warning Signs Be Predicted in the Emergency Room?

Silvina Lugo, Laura Morilla, Oscar Bejarano, Wilma Basualdo, Viviana Pavlicich⁽¹⁾

RESUMEN

Introducción: El dengue se ha convertido en un serio problema de salud pública en Paraguay. La existencia de factores clínicos o laboratoriales que puedan predecir la evolución de la enfermedad, durante su evaluación en los Servicios de Urgencias, puede favorecer la identificación temprana de individuos con mayor riesgo y así optimizar los recursos en época de epidemias. **Objetivos:** Determinar los factores de riesgo clínicos y laboratoriales de Dengue Grave (DG) al ingreso, en pacientes hospitalizados por Dengue con Signos de Alarma (DSA). **Materiales y Métodos:** Estudio de casos y controles, llevado a cabo en el Servicio de Urgencias del Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñu" de febrero a junio de 2012. Para identificar los aspectos asociados a la evolución a Dengue Grave se realizó el análisis univariado de las variables clínicas y laboratoriales al ingreso hospitalario. De las variables con significancia estadística se procedió al análisis de regresión logística. **Resultados:** 217 niños fueron incluidos, 57 casos de DG y 160 controles. La media de edad fue de 11 años ($p=0,719$). Los días de enfermedad al ingreso fueron similares 3,4 versus 3,6 ($p=0,643$). Presentó asociación con Dengue Grave: la hemoconcentración y descenso de plaquetas (OR: 3,3 IC 95% 2,0-11,3 $p=0,027$) y el antecedente de vómitos (OR: 3,2 IC 95% 1,7-7,2 $p=0,007$). Para la hemoconcentración y caída de plaquetas la sensibilidad fue del 26% y la especificidad 93%, VPP 57,7% y VPN 78%. La presencia de vómitos, tuvo una sensibilidad del 78,9% y especificidad del 48,8%, con un VPP 35,4 % y VPN 86%. La extravasación se produjo entre el 3º y 6º día de enfermedad, media: $5,3 \pm 0,9$. **Conclusiones:** La hemoconcentración con descenso de plaquetas aumentó 3,3 veces la posibilidad de tener Dengue Grave cuando está presente, pero su ausencia no implicó que no lo desarrollarían. Ninguna de las variables permitió predecir con suficiente solvencia la evolución a Dengue Grave en el momento del ingreso hospitalario.

ABSTRACT

Introduction: Dengue has become a serious public health problem in Paraguay. Knowledge of clinical or laboratory test parameters that could predict progression of the disease during assessment in emergency services could improve early identification of individuals at greater risk and optimize use of resources during epidemics. **Objectives:** We sought to determine the clinical and laboratory test risk factors for severe dengue (SD) on admission in patients hospitalized for dengue with warning signs (DWS). **Materials and Methods:** We conducted a case-control study in the emergency department of the general pediatric hospital Niños de Acosta Ñu in Paraguay between February and June of 2012. Univariate analysis of clinical and laboratory test values at admission was done to identify characteristics associated with progression to severe dengue. Statistically significant variables were subjected to logistic regression analysis. **Results:** We included 217 children, 57 with SD and 160 controls with a mean age of 11 years ($p=0.719$). Days of illness preceding admission were similar: 3.4 versus 3.6 ($p=0.643$). Severe dengue was associated with hemoconcentration and decreased platelet count (OR: 3.3, CI 95% 2.0-11.3, $p=0.027$) and a history of vomiting (OR: 3.2, CI 95% 1.7-7.2, $p=0.007$). Sensitivity was 26% and sensitivity 93% for hemoconcentration and platelet decrease with a PPV of 57.7% and NPV of 78%. Vomiting showed a sensitivity of 78.9% and specificity of 48.8% with a PPV of 35.4% and NPV of 78%. Extravasation occurred between the third and sixth day of illness, with a mean of 5.3 ± 0.9 . **Conclusions:** Hemoconcentration with decreased platelet count predicted a 3.3 times greater possibility of severe dengue, but its absence did not indicate that it would not occur. None of the associations allowed prediction of severe dengue at time of admission with sufficient certainty.

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

Correspondencia: Silvina Elizabeth Lugo. Email: silvina.lugo@hotmail.com

Recibido: 27/09/2013; Aceptado: 08/11/2013.

Palabras clave: Dengue, dengue grave, factores de riesgos, Unidad de Urgencias.

Keywords: Dengue, severe dengue, risk factors, emergency room.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa transmitida por mosquitos, que afecta a las regiones tropicales y subtropicales del planeta. Representa un importante problema de salud pública, siendo las áreas urbanas y suburbanas en donde se registra la mayor incidencia. Las formas graves de dengue se conocieron en los años 50 durante una epidemia en Filipinas y Tailandia. Actualmente se ha extendido a todos los continentes, existiendo un aumento progresivo del número de casos y la severidad⁽¹⁾.

Se conocen cuatro serotipos distintos, DEN-1, DEN 2, DEN 3 y DEN-4. Cuando una persona se recupera de la infección adquiere inmunidad de por vida contra el serotipo en particular. Sin embargo, la inmunidad cruzada a los otros serotipos es parcial y temporal. Las infecciones posteriores aumentan el riesgo de padecer el dengue grave^(2,3).

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⁾. Estos datos suponen un verdadero desafío para el sistema de salud en épocas de epidemia.

El dengue es una enfermedad sistémica con sintomatología que varía desde formas inaparentes a formas graves y letales de la enfermedad. Varias

teorías han tratado de explicar las distintas formas de presentación. La más aceptada es la teoría de la inmunoamplificación dependiente de anticuerpos. En donde un *tsunami* de citoquinas sería el responsable del aumento de la permeabilidad endotelial y fuga capilar que conducen a la extravasación masiva de plasma y luego al shock, en una población previamente sensibilizada⁽⁶⁻¹²⁾.

No está claramente definido si existen parámetros que nos permitan identificar a los pacientes que evolucionarán a dengue grave (DG) dentro del grupo de riesgo B2 o Dengue con Signos de Alarma (DSA).

Determinar la existencia de factores clínicos o laboratoriales que puedan predecir la evolución de la enfermedad en pacientes a hospitalizarse, puede favorecer la individualización temprana de individuos con mayor riesgo y optimizar el monitoreo o dirigir la derivación a salas especiales.

METODOLOGÍA

Estudio de casos y controles, 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.

Fueron criterios de inclusión todos los pacientes hospitalizados con dengue definido por signos clínicos compatibles con la enfermedad como fiebre de dos o más días seguido con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, vómitos, exantema, mialgias y artralgias, petequias o test del torniquete positivo y leucopenia, que fueron hospitalizados debido a los signos de alarma definido por 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^(13,14).

Todos fueron confirmados serológicamente con la prueba de ELISA, con la detección de antígeno NS1 la con inmunocromatografía SD Dengue Duo (Standar Diagnostics, Inc) antes del 5to día de enfermedad y PCR (reacción en cadena de la polimerasa convencional en tiempo real) para determinar serotipo con fines epidemiológicos.

Los pacientes fueron luego clasificados como caso a los que desarrollaron dengue grave definido por presencia de Choque por extravasación de plasma, acumulación de fluidos en pulmón y disnea, sangrado grave y/o daño orgánico grave. Por lo tanto los casos son los pacientes que desarrollaron dengue grave durante la hospitalización y los que ingresaron con esa condición fueron excluidos.

Los datos fueron obtenidos, en el momento del ingreso hospitalario, en base a un protocolo estandarizado. Todos estos pacientes estuvieron hospitalizados en la sala de observación de la sala de Emergencia, habilitada durante la epidemia como sala de contingencia. Los registros estuvieron a cargo de los médicos del servicio de urgencias. Se consideró hemoconcentración un valor de hematocrito superior al 15% del basal. Y plaquetopenia fue definida con un valor $\leq 100.000 \mu/l$.

Hemoconcentración y descenso de plaquetas se midió como variable única cuando ambos coincidían. También fueron integrados en el estudio, los valores de hematocrito y plaquetas como variables numéricas independientes. Epistaxis y gingivorragias, fueron definidas como manifestaciones de sangrado de mucosas. La presencia de llenado capilar >2 segundos y/o extremidades distales frías, y/o pulsos distales débiles sin hipotensión, fueron considerados como signos precoces de shock. Hipotensión fue definida como presión arterial $<$ percentil 5 para la edad. Hepatomegalia, se interpreta como hígado palpable mayor a 2cm del reborde costal derecho (RCD). Comorbilidad, la trisomía 21, cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica, epilepsia y patologías neurodegenerativas.

En la variable grupo etario o riesgo por edad, se incluyeron a los niños menores de 2 años de edad. Como riesgo social, fueron agrupadas las siguientes condiciones: difícil acceso a los servicios de salud

(vivir lejos del hospital), madre adolescente, ausencia de cuidadores responsables, pobreza extrema.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa Epi Info 2007 versión 3.4.3 (Atlanta, CDC) 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).

Para identificar los aspectos asociados a la evolución a Dengue Grave se realizó el análisis univariado de las variables clínicas y laboratoriales. Se utilizó el test de chi cuadrado no corregido para las variables nominales y dicotómicas, el test Yates si la relación era menor a 5 y de Fisher exacto según corresponda. Para las variables numéricas se utilizó la prueba t de student para poblaciones homogéneas y en caso contrario se utilizó el test de Mann-Whitney - Wilcoxon. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

De todas las variables que arrojaron significación estadística, en cuanto a la progresión a dengue grave se aplicó el análisis multivariado de regresión logística. El análisis se realizó en forma retrospectiva entre los dos grupos analizados. Se realizó el análisis de VPP y VPN, sensibilidad y especificidad a la variable que resultó más significativa en el análisis multivariado.

Este estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional. Por ser un estudio de no intervención, fue liberado el consentimiento informado.

RESULTADOS

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^(13,14).

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

De 217 niños con DSA, 57 pacientes fueron clasificados como "casos" (26,2%) debido a que evolucionaron a la forma grave durante la hospitalización mientras que 160 fueron a la resolución clasificados como "controles" (73,7%).

La media de edad de los pacientes fue de 11 años en ambos grupos, con una mínima de un mes de vida y máxima de 18 años (p: 0,719).

No hubo diferencia significativa entre los casos y controles en las características demográficas (edad, sexo y procedencia). Tampoco existieron diferencias en los días de enfermedad al ingreso siendo 3,4 días en DSA, versus 3,6 días en quienes progresaron a DG (p: 0,643) (Tabla 1).

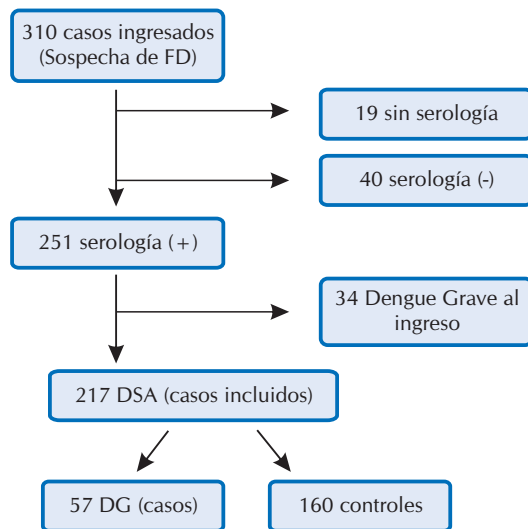


Figura 1. Número de pacientes DSA incluidos en el estudio y sus dos grupos evolutivos: DG (casos) y Curados (controles).

Tabla 1. Características demográficas de ambos grupos.

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
Genero			
Masculino	81 (50,6%)	25 (43,9%)	0,38
Femenino	79 (49,4%)	32 (56,1%)	
Co-morbilidad	1		0,367
Procedencia n (%)			
Urbana	146 (91,2%)	52 (91,2%)	0,127
Sub-urbana	14 (8,7%)	5 (8,7%)	
Edad, media en meses \pm DS	3,6 \pm 1,6	3,4 \pm 1,2	0,643

Comparación entre los casos y controles en relación a datos clínicos al ingreso:

En el análisis univariado el antecedente de vómitos

fue significativamente mayor en el grupo con Dengue Grave, 45/57 (78,9%), odd ratio 3,5 intervalos confianza 95% 1,7-7,2 (p: 0,0002).

No hubo diferencias al comparar otros signos y síntomas al ingreso (Tabla 2). Analizando los motivos de ingreso la presencia de vómitos persistentes fue mayor en los casos que en los controles (66,6%) 38/57 vs (33,7%) 54/160, odd ratio de 2,0 intervalos de confianza 95% 1,0 - 3,7 (p: 0,024) (Tabla 3).

Tabla 2. Comparación de signos y síntomas al ingreso entre casos y controles.

Signos y síntomas Análisis univariado	Controles n: 160	Casos n: 57	p
Días de enfermedad al ingreso <i>media DS</i>	3,6 \pm 1,6	3,4 \pm 1,2	0,643
Fiebre \geq 38°C	159 (99%)	56 (99%)	0,443
Dolor retrocular	33 (20,6%)	17 (29,8%)	0,156
Dolor articular	53 (33,1%)	20 (35%)	0,787
Exantema	28 (17,5%)	4 (7%)	0,08
Faringe congestiva	8 (5%)	1 (1,7%)	0,291
Dolor abdominal	94 (58,7%)	40 (70%)	0,127
Nauseas	25 (15,6%)	12 (21%)	0,349
Vómitos	82 (51,2%)	45 (78,9%)	0,0002
Días de evolución	1,8	1,7	0,790
Alteración de la conciencia	-	1 (1,7%)	0,262
Decaimiento/astenia	41 (25,6%)	18 (31,5%)	0,385
Petequias	13 (8,1%)	3 (5,2%)	0,477
Diarrea	27 (16,8%)	9 (15,7%)	0,821
Presión arterial sistólica mmHg <i>media DS</i>	114,3 \pm 11	111,3 \pm 10,9	0,09
Presión arterial diastólica mmHg <i>media DS</i>	71,8 \pm 11,2	70,8 \pm 12	0,764
Frecuencia Cardiaca <i>media DS</i>	94,2 \pm 20	95,7 \pm 21	0,374
Frecuencia Respiratoria <i>media DS</i>	23,2 \pm 4,2	26,6 \pm 14,4	0,940
Temperatura axilar °C	37,2 \pm 0,86	37,4 \pm 0,7	0,075
<i>Media DS</i>			

P < 0,05 fue significativa por el test de Mann-Whitney Wilcoxon o Yates. Fisher exact test la relación < 5.
DS: desvío estándar típico

Tabla 3. Comparación de motivo de ingreso hospitalario entre casos y controles

Motivo de ingreso Análisis univariado	Controles n: 160	Casos n: 57	p
Dolor abdominal intenso	90 (56,2%)	38 (66,6%)	0,169
Vómitos persistentes	54 (33,7%)	29 (50,8%)	0,024
Sangrado de mucosas (gingivorragias, epistaxis)	25 (15,6%)	11 (19,2%)	0,522
Hepatomegalia \geq 2cm RCD	1 (0,6%)	1 (1,7%)	0,446
Signos precoces de shock	88 (55%)	29 (50,8%)	0,591
Co-morbilidad	7 (4,3%)	1 (1,7%)	0,367
Grupo etario	6 (3,75%)	3 (5,2%)	0,622
Aumento de hematocrito y descenso de plaquetas	11 (6,8%)	15 (26,3%)	0,0001
Riesgo Social	1	-	

P < 0,05 fue significativa por el test de chi cuadrado y test de Yates. Prueba exacta de Fisher para frecuencias esperadas < 5.

Así como la hemoconcentración y descenso de plaquetas 15 (26,3%) de los casos versus 11 (6,8%) de

los controles, odd ratio de 4 intervalos de confianza del 95% 1,6-9,8 (p: 0,001).

Comparación entre datos laboratoriales al ingreso y clasificación final:

El recuento de plaquetas fue afectado más frecuentemente en el grupo que desarrolló dengue grave; $164 \pm 108 \times 10^3/\mu\text{l}$ versus $193 \pm 80 \times 10^3/\mu\text{l}$ (p: 0,003) (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de datos laboratoriales al ingreso entre casos y controles.

Datos laboratoriales Análisis univariado	Controles n: 160	Casos n: 57	p
Hematocrito % media DS	40,1±4,5	40,1±4,6	0,947
Hemoglobina g/dl media DS	13,1±1,5	13,2±1,5	0,881
Plaquetas recuento $\times 10^3/\mu\text{l}$ media DS	193±80	164±108	0,003
Glóbulos Blancos cel. / μl media DS	4431±1885	4407±2031	0,936
GOT UI/L elevado media DS	118/160 88±82	51/57 186±579	0,02
GPT UI/L elevado media DS	118/160 49±50	51/57 86±252	0,155

DS: desvío estándar. p < 0,05 fue significativa por el test de Mann-Whitney Wilcoxon.

De las variables que arrojaron significancia estadística en el momento del ingreso se procedió a efectuar la regresión logística (Tabla 5); siendo la hemoconcentración y descenso de plaquetas estadísticamente significativo (p: 0,027), con un odd ratio de 3,3 (intervalo de confianza del 95% 2,0-11,3) y los vómitos en la historia clínica en menor medida con un odd ratio de 3,2 intervalo de confianza del 95% 1,7-7,2 (p: 0,007).

Tabla 5. Análisis multivariado en relación a la progresión a dengue grave

Análisis multivariado	Signos de Alarma	Dengue Grave	p:	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Aumento y hematocrito y descenso de plaquetas	11 (6,8%)	15 (26,3%)	0,027	3,3	2,0	11,3
Plaquetas recuento $\times 10^3/\mu\text{l}$ media DS	193±80	164±108	NS			
Historia de vómitos	82 (51,2%)	45 (78,9%)	0,007	3,2	1,7	7,2

IC: Intervalo de confianza 95%

OR: Odd ratio.

DS: desviación estándar.

Se midió la capacidad de actuar como un test pronóstico de la hemoconcentración con descenso simultáneo de plaquetas resultando una sensibilidad de 26%, especificidad de 93%, VPP 57,7% y VPN 78%.

La presencia de vómitos, tuvo una sensibilidad del 78,9% y especificidad del 48,8%, con un VPP 35,4 % y VPN 86%. La extravasación se produjo entre el 3º y 6º día de enfermedad con una media de $5,3 \pm 0,9$ días, y en el tercer día de internación.

DISCUSIÓN

Estudios anteriores, han intentado explicar porqué un grupo de pacientes evoluciona a formas graves de dengue, y si existen indicadores clínicos o laboratoriales que nos permitan definir en forma temprana qué niños desarrollarán dengue grave⁽¹⁵⁻²⁴⁾.

Una vez pasada la primera etapa de clasificar al paciente, se debe decidir el nivel de complejidad de la institución en la que se lo tratará. La observación de progresión a cuadros severos a pesar de la aplicación de los protocolos de atención nos lleva a pensar que cuando se asigna un lugar donde referir a los pacientes sería de utilidad contar con elementos específicos de riesgo, para así optimizar la utilización de los servicios en tiempos de epidemia, garantizando el cuidado adecuado de los pacientes más graves.

Se conocen factores individuales de riesgo que determinan la gravedad de la enfermedad tales como: la infección secundaria⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, edad, raza y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus). Los niños pequeños, en particular, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y, por consiguiente, están en mayor riesgo de choque por dengue. También han sido identificados como factores de riesgo el sexo femenino, el índice alto de masa corporal, la cepa viral y variantes del Complejo Humano Mayor de histocompatibilidad tipo I^(18,19).

En nuestra casuística 22 pacientes tenían antecedentes de dengue en epidemias previas, dato obtenido por interrogatorio. El haber padecido Dengue con anterioridad no fue incluido en el análisis por ausencia de serología IgG cuantitativa para determinar infecciones anteriores, siendo esta una de las limitaciones de este estudio. Es una realidad en el manejo de los pacientes con Dengue que no siempre conocemos el antecedente de haber padecido la enfermedad, o disponemos de dosajes

de IgG para definir este aspecto, motivo por el cual se intentaron determinar factores predictores de gravedad con los elementos habitualmente disponibles en el momento de la consulta.

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⁽²⁰⁾. En nuestro estudio la disminución brusca de plaquetas fue predictora de Dengue Grave, no así la elevación aislada del hematocrito, cuando se analizaron como variables independientes. Cuando se tomó la combinación de ambas variables, aumento del hematocrito con disminución de plaquetas, como una prueba diagnóstica, fue posible predecir gravedad con alta especificidad. Sin embargo la ausencia de este factor no permitió descartarla. La baja sensibilidad de esta combinación de factores laboratoriales nos permite al menos preguntarnos si no se realizan excesivas determinaciones basadas en las actuales guías con la intención de encontrar este signo de alarma.

De los 57 pacientes que desarrollaron formas graves estando hospitalizados uno falleció por falla hepática fulminante y nueve requirieron ingresar a cuidados intensivos. En un estudio multicéntrico publicado en el 2004, Wichmann y cols, han planteado la elevación de las enzimas hepáticas como un indicador de enfermedad severa⁽²¹⁾. Otros autores sostienen que el aumento del hematocrito y la elevación de enzimas hepáticas son suficientes para el diagnóstico precoz de dengue hemorrágico^(23,24). Observamos un aumento de la enzima Transaminasa Glutámico-oxalacética (GOT) en el laboratorio de ingreso de los pacientes que posteriormente desarrollaron dengue grave. Este dato no se incluyó en el análisis multivariado porque no se contaban con determinaciones de todos los pacientes debido a no ser parte de la evaluación laboratorial pautada para DSA. Este resultado orienta futuras investigaciones para determinar el peso predictivo de esta manifestación.

En otro estudio buscando factores de riesgo para desarrollar síndrome de shock por dengue los autores concluyen que el sangrado, la infección secundaria y la hemoconcentración superior al 22%

del hematocrito basal, han sido asociados al shock⁽²²⁾. En nuestro trabajo no fueron asociados con la evolución a shock ni las hemorragias ni la hemoconcentración aislada.

En un estudio de cohorte realizado en San Salvador por Marón y cols⁽²⁵⁾, con una muestra de 74 casos de shock por dengue, concluyen que el descenso brusco de plaquetas y el dolor abdominal se asociaron significativamente a la progresión al shock (VPP 90%), siendo los vómitos menos asociados al dengue grave (VPP 33%). Sin embargo en nuestros hallazgos el dolor abdominal no fue factor pronóstico de Dengue Grave, siendo el descenso brusco de plaquetas y los vómitos persistentes predictores de evolución a shock. Los vómitos tuvieron un valor predictivo negativo considerable.

Existen pacientes que se hospitalizan por signos de alarma en los que a pesar de aplicar los protocolos terapéuticos vigentes evolucionan a formas Graves de Dengue requiriendo cuidados más estrictos. Según nuestro estudio no parece existir suficientes elementos clínico-laboratoriales para predecir que pacientes de los hospitalizados por signos de alarma desarrollaran dengue grave. Las únicas variables asociadas en forma independiente a la progresión a Dengue Grave en el momento del ingreso hospitalario, fueron la hemoconcentración con descenso de plaquetas y los vómitos. El aumento de hematocrito con descenso de plaquetas es una situación que aumentó 3,3 veces la posibilidad de tener Dengue Grave en el grupo estudiado cuando está presente pero su ausencia no implicó que no lo desarrollaran.

Es importante determinar si existen otros elementos en el momento de la atención en el Servicio de Urgencia que puedan alertar sobre una evolución desfavorable en el grupo de riesgo estudiado.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos la revisión de este trabajo a la doctora Mirta Mezquita, coordinadora del Comité de Investigación del Hospital Pediátrico Niños de Acosta Ñu.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Impact of dengue. Accessed 29 September 2008. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>.
2. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization;2009.
3. Balasubramanian S, Ramachandran B, Amperayani S. Dengue viral infection in children: a perspective. *Arch Dis Child*. 2012;97:907-12.
4. Pan American Organization. Situación del dengue en las Américas. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/et/dengue/documentos/bolSitDenAmer20090300.pdf>
5. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Historia del dengue en Paraguay. Disponible en: http://vigisalud.msps.gov.py/index.php?option=com_content&view=article&id=445&catid=85&Itemid=151
6. Martina BE, Korata P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):564-81.
7. Rodenhuis-Zybert IA, van der Schaar HM, da Silva Voorham JM, van der Ende-Metselaar H, Lei HY, Wilschut J, et-al. Immature dengue virus: a veiled pathogen? *PLoS Pathog*. 2010;6(1):e1000718.
8. Halstead SB, Ann NY. Antibodies determine virulence in dengue. *Acad Sci*. 2009;171 Suppl 1:E48-56.
9. Pierson TC. Modeling antibody-enhanced dengue virus infection and disease in mice: protection or pathogenesis? *Cell Host Microbe*. 2010;7(2):85-86.
10. Zellweger RM, Prestwood TR, Shresta S. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease. *Cell Host Microbe*. 2010;7(2):128.
11. Dejnirattisai W, Jumnainsong A, Onsirakut N, Fitton P, Vasanawathana S, Limpitjulk W, et-al. Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans. *Science*. 2010;328(5979):745-48.
12. Thomas L, Verlaeten O, Cabié A, Kaidomar S, Moravie V, Martial J, et-al. Influence of the Dengue Serotype, Previous Dengue Infection, and Plasma Viral Load on Clinical Presentation and Outcome During a Dengue-2 and Dengue-4 Co-Epidemic. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(6):990-98.
13. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato E, Da Cunha R, Salgado D, Martinez E, et-al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:106.
14. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et-al. DENCO Study Group. 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.
15. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, et-al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand I, The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*. 1984;120(5):653-69.
16. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38:172-80.
17. Kouri GP, Guzmán MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ*. 1989;67:375-80.
18. Avirutnan P, Zhang L, Punyadee N, Manuyakorn A, Puttikhunt C, Kasinrerak W, et-al. Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interactions with heparan sulfate and chondroitin sulfate. *E PLoS Pathog*. 2007;3(11):e183.
19. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, Wills B. Current Concepts Dengue, Review article. *N Engl J Med*. 2012;366:1423-32.
20. Kalayanaroop J, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et-al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Disease*. 1997;176:313-21.
21. 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;9:1022-29.
22. Tantracheewathorn T, Trantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med*

Assoc Thai. 2007;90:272-77.

23. 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;18:282-85.

24. Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Thomas SJ, Supradish PO, et-al. Prediction of Dengue

Disease Severity among Pediatric Thai Patients Using Early Clinical Laboratory Indicators. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(8):e769.

25. Marón GM, Escobar GA, Hidalgo EM, Clara AW, Minniear TD, Martinez E, et-al. Characterization of Dengue Shock Syndrome in Pediatric Patients in El Salvador. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:449-50.