

Predictores clínicos tempranos de dengue hemorrágico en el Sureste de México

Baldómero Sánchez-Barragán,^{1,3} Alejandro Jiménez-Sastre,¹ Arturo Álvarez-Carrillo² Velio Sibilla-Priego,³ José Luis Oramas-Vargas,³ Ezio Flores,⁴ Adela Soto-Morales,⁵ Lucila Patricia Fernández-Hernández⁶

baldo.bsb@gmail.com

RESUMEN

Introducción. Las formas graves de dengue se han incrementado en la última década en el mundo, el diagnóstico temprano con asistencia eficiente reduce la mortalidad. **Objetivos.** Identificar predictores clínicos tempranos de dengue hemorrágico en pacientes febriles de la región sureste, a través de variables demográficas, clínico-epidemiológicas y de laboratorio, que nos permita predecir con alta certeza la evolución ulterior a partir de un cuadro inicial de fiebre por dengue. **Material y métodos.** Se revisó base de datos de historias clínico epidemiológicas de cohorte de 550 febriles con probable infección por dengue, del sureste mexicano, monitoreando variables desde las primeras 72 horas hasta 12 a 15 días después de iniciada la fiebre. Al 100% se practicó pruebas confirmatorias de dengue; algunos otros paraclínicos. El análisis se realizó con indicadores de predicción, RR, X2 M-H con 95% de confianza, IC 95% p1-p2. **Resultados.** Se confirmó infección por dengue en 125 (22.7%), evolucionando 96 (76.8%) a dengue clásico (DC), 29 (23.2%) fiebre hemorrágica por dengue (FHD); cumplieron el seguimiento 80 y 29 respectivamente. Se identificaron 10 variables tempranas con asociación significativa con FHD o grave ($p < 0.05$). Entre éstas hepatomegalia/hepatalgia, hepatomegalia, dolor abdominal intenso, escape de líquidos, anemia y fiebre alta ($p < 0.05$). **Discusión.** FHD es considerado forma grave, tomándose solo variables predictoras las presentes en fase inicial de la fiebre en contraste con otros trabajos, teniendo a la hepatomegalia/hepatalgia las de mayor fuerza de asociación RR 6.2 ($p < 0.05$), IC 95% p1-p2 0.2599,0.6846. **Conclusión.** Con estos predictores sencillo de detectar se

puede identificar tempranamente grupos de febriles con alto riesgo de desarrollar formas graves, establecer seguimiento estricto, diagnóstico y manejo oportuno reduciendo la gravedad y mortalidad.

Palabras claves: *Predictores tempranos, dengue hemorrágico, México.*

SUMMARY

Introduction. Severe forms of dengue have increased in the last decade in the world, early diagnosis with efficient assistance reduces mortality. Goals. To identify early clinical predictors of hemorrhagic dengue fever in febrile patients in the Southeast region, through demographic, clinical-epidemiological and laboratory variables, allowing us to predict with high certainty the subsequent evolution from an initial picture of dengue fever. **Material and methods.** A database of clinical epidemiological histories of 550 febrile cohorts with probable dengue infection in southeastern Mexico was monitored, monitoring variables from the first 72 hours to 12 to 15 days after the onset of fever. 100% were confirmed dengue tests; Some other paraclinics. The analysis was performed with predictive indicators, RR, X2 M-H with 95% confidence, IC 95% p1-p2. **Results.** Dengue fever was confirmed in 125 (22.7%), with 96 (76.8%) to classic dengue fever (CD), 29 (23.2%) dengue haemorrhagic fever (DHF); Followed the follow-up 80 and 29 respectively. We identified 10 early variables with significant association with HDF or severe ($p < 0.05$). Among these hepatomegaly / hepatalgia, hepatomegaly, severe abdominal pain, fluid leakage, anemia and high fever ($p < 0.05$). **Discussion.** FHD is considered

⁽¹⁾ División Académica Ciencias de la Salud Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México.

⁽²⁾ Jurisdicción Sanitaria Cunduacán, Secretaría de Salud de Tabasco, México.

⁽³⁾ Servicios Médicos Pemex Tabasco, México.

⁽⁴⁾ Servicios Médicos Pemex Campeche, México.

⁽⁵⁾ Servicios Médicos Pemex Chiapas, México.

⁽⁶⁾ Jurisdicción Sanitaria Cd del Carmen Campeche, México.

a severe form, with only those predictors being present in the initial phase of fever in contrast to other studies, with hepatomegaly / hepatalgia having the highest association strength RR 6.2 ($p < 0.05$), 95% CI p1-p2 0.2599 , 0.6846.

Conclusion. With these predictors, it is easy to identify groups of febrile individuals at high risk of developing severe forms, establish strict follow-up, diagnosis and timely management, reducing severity and mortality.

Key words: *Early predictors, hemorrhagic dengue, Mexico.*

INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad viral transmitida por vectores de mayor rapidez de propagación en el mundo, se estiman que anualmente ocurren 390 millones de infecciones, 96 millones casos de leves a severos, 500,000 casos severos, 2.5 % mueren, 40% población está expuesta.^{1,2,3,4,5} En el 2014, se reportaron en las Américas 1, 176,529 casos de dengue, 16,238 casos graves y 761 muertes, con tasa de letalidad de 0.06% e incidencia promedio de dengue 194 casos/100 mil habitantes, para incrementarse con 198 casos/100 mil en el 2015.⁵ La tasa promedio de letalidad para las Américas es de 0.04%. Brasil, Colombia y México han reportado la circulación simultánea de los 4 serotipos del virus,⁵ esto aunado a las condiciones sociales incrementa el riesgo de presentación explosiva de formas graves. A mediados del 2015, la sub-región de Norte y Centroamérica registran 1,415 (50%) casos graves del continente, seguido por la subregión del Cono Sur con 736 (26%) y la sub-región Andina con 647 (23%). No obstante que la mayoría de casos graves se observan en el hemisferio norte, es la sub-región del Cono Sur quien aporta el 82% de las defunciones, seguida por la sub-región Andina con el 11%.⁵ Resulta difícil saber que grupo pasará de la forma no grave a la grave, el manejo oportuno reduce la gravedad y mortalidad,^{3,4} un grupo de expertos de la OMS, señalaron que “el dengue siendo una sola enfermedad tiene formas clínicas diferentes y con frecuencia evolución clínica y resultados no predecibles.³ Por ello es prioridad identificar signos y síntomas predictores que señalen la magnitud de la probabilidad de evolución de no grave a grave de manera temprana para dar un manejo oportuno^{6,7} por lo que ha quedado demostrado que el diagnóstico temprano y el manejo oportuno de casos de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) o dengue grave (DG), reduce la gravedad de complicaciones y en consecuencia la mortalidad.^{3, 4,6, 7,8}

En los primeros brotes de FHD en México, la mortalidad era del 50%.⁹ La clave es el reconocimiento temprano y la instauración de intervenciones correctas y oportunas siendo un manejo relativamente sencillo y económico pero muy efectivo para salvar vidas.^{3,10} Puede ocurrir sangrado grave sin extravasación evidente o choque,^{3,11} haciéndose necesario reconocimiento precoz.^{3,8,10} En México en el periodo del

2009-2015 la incidencia general promedio de FHD o formas graves fue de 9.49, con máximos de 16.01 y 16.74 por cada 100 mil habitantes en el 2012 y 2013, para luego ser de 6.34 y 4.65 en los 2 años siguientes, mientras que para 2016 (12 de septiembre) es 1.70 por 100 mil.^{12,13} Por sexo en el periodo señalado 9.35 y 9.89 por cada 100 mil mujeres y hombres respectivamente, acentuándose esta diferencia por grupos de edad con máximos de excesos para los hombres de 114.79 y 48.01 por cada 100 mil de 15-19 y en menores de 1 año.¹³ Mientras que la fiebre por dengue (FD) predominó en mujeres, para el mismo periodo con una incidencia general de 61.52 y 51.86 por 100 mil mujeres y hombres.¹³ En el 2015 se presentaron 10,858 casos de fiebre por dengue (FD), 2,596 casos de FHD o casos graves, con 42 defunciones y una letalidad del 0.75%, mientras que para el 2016 al 12 de septiembre se registraron 6,894 casos de FD y 2, 081 casos de FHD, con 11 defunciones con una letalidad 0.53%. Por sexo 51% y 49% de casos graves son en mujeres y hombres respectivamente.¹² El mayor problema se tiene en los estados de Guerrero, Colima y Tabasco, ocupando los 3 primeros lugares de incidencia.¹² La tasa promedio de letalidad entre el 2009 y 2015 es de 0.91% muy superior a la de las Américas de 0.04%,^{5,14} con máximos en el 2011 y 2013 de 1.09 y 0.97%, con tendencia franca al incremento por lo que constituye grave problema que no se ha logrado abatir. Cabe señalar que para la Dirección General de Epidemiología (DGE) /Secretaría de Salud, dengue con signos de alarma y dengue grave son equivalentes a dengue hemorrágico previo al 2016.^{13,14} Encuestas seroepidemiológicas señalan que millones de mexicanos han sido infectados por uno o más serotipos, actualmente están circulando los cuatro,^{5,9,12} que aunado a las condiciones sociales conlleva alto riesgo de presentación de formas graves.

Se han descrito predictores de formas graves de dengue como FHD, entre estos el dolor abdominal, dolor retro ocular, vómitos persistentes, biomarcadores ST2, TRAIL y TNFa contribuyen a predecir complicaciones de la enfermedad.¹⁵⁻¹⁸ Un estudio preliminar indica que fiebre elevada, dolor abdominal, sangrado espontáneo entre otros como predictores,⁶ así como se han indicado anunciadores de choque, tales como, ascitis gingivorragia, hematemesis, trombocitopenia, siendo algunos no tempranos.^{3,18,19,20} En el presente trabajo se planteó la pregunta ¿qué variables clínicas presentes en las primeras 72 horas de iniciada la fiebre por dengue, sencillas de identificar, señalan con alta certeza evolución a formas graves de dengue como FHD?.

OBJETIVO

Identificar predictores clínicos tempranos de dengue hemorrágico en pacientes febriles de la región sureste, a través de variables demográficas, clínico-epidemiológicas y

de laboratorio que nos permita predecir con alta certeza la evolución ulterior a partir de un cuadro inicial de fiebre por dengue.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional de cohorte abierta para el reclutamiento y cerrada en el seguimiento sin permitirse reingreso con reposición del 100% hasta completar el tamaño de muestra de casos confirmados de infección por dengue con evaluación completa. Revisión histórica de una base de datos efectuada agosto- septiembre 2016.

El marco maestro estuvo constituido por pacientes febriles con probable infección por dengue que acudieron a las Unidades Médicas de Pemex, región sureste, Hospital Regional del ISSSTE, Villahermosa, Tabasco, y Centros de Salud de la Secretaría de Salud, Cd. del Carmen, Campeche, de julio 1997 a julio 2004. Correspondiendo 6 unidades de medicina familiar, 3 hospitales de 2do nivel y 1 regional que incluía el 2do y 3er nivel de atención. Con un tamaño de muestra de infección confirmada por dengue con evaluación de seguimiento completo (12 a 15 días a partir primeras 72 horas de iniciada la fiebre) de 109 casos, calculada a través de la fórmula.

Criterios de inclusión:

Pacientes con probable fiebre por dengue
Evolución de la fiebre no mayor de 72 horas que no reúnan criterios de fiebre hemorrágica por dengue

Criterios de no inclusión:

Febriles que no reúnan criterios de probable fiebre por dengue
Evolución de la fiebre de más de 72 horas

Criterios de exclusión:

No haberse efectuado alguna prueba confirmatoria de infección por dengue
Prueba confirmatoria negativa para infección por dengue
Historia clínica epidemiológica incompleta
Pérdida durante el seguimiento (periodo de seguimiento obligado 12 a 15 días)
Negarse a continuar con las evaluaciones.

Se ingresaron al estudio una cohorte de 550 pacientes febriles con cuadro clínico inicial de probable dengue, de las unidades médicas de la región sureste de México y periodo ya señalado. Se monitorearon 5 variables demográficas, 84 clínico-epidemiológicas y 8 de laboratorio, desde las primeras 72 horas de iniciada la fiebre hasta 12 a 15 días después, registrándose en una base de datos el seguimiento, de la cual se realiza revisión actual. Las evaluaciones fueron

realizadas al menos una vez en todos los pacientes por un epidemiólogo clínico con Infectología Tropical, las demás, las llevaron a cabo pediatras, internistas, médicos familiares, contando todos con el mismo formato de historia clínico epidemiológica con las variables demográficas, clínico epidemiológicas y de laboratorio y guía de llenado habiendo recibido previamente entrenamiento con coincidencia clínica inter-observadores del 95%. Efectuándose historia clínico-epidemiológica a todos, biometría hemática, transaminasas glutámico pirúvica (TGP), glutámico oxalacética (TGO) y bilirrubinas, IgM para *Rickettsia* sp, IgG microaglutinación en placa para *Leptospira interrogans*. A 4 se les tomo suero en los primeros 5 días de iniciada la fiebre para identificación viral, 3 aislamiento y uno reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a este último y el resto del total de pacientes se les realizo IgM dengue virus 1, 2, 3, 4 por ELISA entre el 10-15avo día. Inicialmente algunas de estas pruebas de IgM fueron efectuadas en el Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Todas las demás pruebas, así como las IgM posteriores fueron realizadas en el Laboratorio Regional de Salud Pública de Tabasco e Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE). Algunos casos con probables formas graves de dengue se les practico teleradiografía de tórax, radiografía simple, ultrasonido de abdomen y determinación de albúmina sérica. Los casos fueron clasificados según criterios de OMS y Dirección General de Epidemiología Secretaría de Salud México,^{8,9} donde para caso probable de dengue hemorrágico debía cumplir con 4 criterios; a) fiebre, b) evidencia de sangrado c) evidencia de fuga de plasma, d) plaquetas menores de 100 mil por decilitro.⁸ Para el análisis se empleó riesgo relativo (RR) como medida de asociación causal y de pronóstico, valor predictivo positivo (VP+) y valor predictivo negativo (VP-) y X² de Mantel-Haenszel (X²M-H), con nivel de confianza del 95%; IC95% para diferencia de proporciones (IC 95%p1-p2), todas las variables fueron consideradas nominales.

Bioética: Por tratarse de un estudio observacional tiene pocas implicaciones bioéticas, sin embargo, conto con la aprobación del comité de bioética del Hospital Regional Pemex de Villahermosa, y la aprobación de los pacientes o familiares de ese entonces.

RESULTADOS

De los 550 pacientes con probable fiebre por dengue en 125 (22.7%) se confirmó infección por dengue, de estos 96 (76.8%) evolucionaron con fiebre por dengue (FD) considerándose como dengue clásico (DC) y 29 (23.2%) evolucionaron a fiebre hemorrágica por dengue (FHD), como se indica tabla 1.

De los casos que cumplieron la observación 105 se confirmaron por IgM, 3 por aislamiento, 1 PCR más IgM,

ver tabla 2. Una adolescente de 17 años desarrollo síndrome de choque por dengue, habiéndose aislado en ella DEN-3. Los otros aislamientos y PCR correspondieron al serotipo DEN-2.

Cumplieron con los criterios de permanencia para las evaluaciones de seguimiento 109 casos de infección confirmada por dengue, 80 de los casos de DC y 29 de FHD, 60 mujeres y 49 hombres con edades de 2.5 a 65 años promedio 29 años, ver tabla 3.

Las variables demográficas como edad, sexo, residencia, color de la piel no hubo relación significativa para FHD ($p > 0.05$).

En 6/29 casos de FHD se encontró coinfección con leptospirosis y en 3/80 con FD o dengue clásico con RR de 5.5 ($p < 0.05$) encontrándose, *L. canina* y *L. pomona*. La coinfección con rickettsiosis se tiene en 1/29 para FHD y 2/80 para FD con RR 1.4 ($p > 0.05$) no siendo asociación significativa para FHD. Entre estos un niño de 2.5 años de edad de Cd. del Carmen, Campeche, que desarrollo FHD, persistiendo la fiebre y hepatomegalia por un mes, por confirmación tardía de rickettsiosis el cual tenía factores de riesgo para esta como la presencia de ratas en la vivienda.

De las 84 variables clínico epidemiológicas además de la coinfección señalada; presentes en las primeras 72 horas de iniciada la fiebre por dengue virus que más se relacionaron con la evolución ulterior hacia FHD, con significancia estadística, se encontraron 9 de índole puramente clínico y 1 de laboratorio siendo de tipo general, aparato digestivo, circulatorio y hematopoyético, como se indica en las tablas 4 y 5.

Entre las variables generales y del aparato digestivo que se asociaron con el desarrollo de FHD, se especifican en la tabla 4, señalándose las siguientes:

La fiebre ≥ 39.5 °C con 22/29 FHD y 30/73 para FD, con probabilidad de desarrollar FHD de 42.3% ($p < 0.05$) dado que tiene la variable lo que es igual a decir 42.3% de VP+ y un VP- o probabilidad de no desarrollar FHD en ausencia de la variable 86.0%, RR 3 (< 0.05), IC 95% 0.1553-0.5400 (< 0.05).

Fiebre > 39.5 °C 13/29 FHD y 14/73 para FD o DC, con VP+ de 48.1%, VP- 78.7% ($p < 0.05$) y probabilidad de desarrollar FHD en ausencia de esta variable de tan solo 21.3%, RR 2.3 ($p < 0.05$), IC 95% 0.0542-0.4588 ($p < 0.05$).

Dolor abdominal intenso 4/26 FHD y 1/80 FD, con probabilidad de desarrollar FHD de 80%, probabilidad de desarrollar FHD en ausencia de la variable de 21.8% y probabilidad de no desarrollar FHD en ausencia de la variable 78.2% ($< p < 0.05$), RR 3.7 ($p < 0.05$), IC95% 0.0005-0.2822 ($p < 0.05$).

Hepatomegalia 6/18 para FHD y 1/71 para DC, con un VP+ de 85.7%, probabilidad de desarrollar FHD en ausencia de la variable de 14.6% y una probabilidad de no desarrollar FHD en ausencia de la variable de 85.4%, ($p < 0.05$) con RR 5.9,

$p < 0.05$, IC 95% 0.0998-0.5387 ($p < 0.05$) ver tabla 4.

Entre las variables clínicas del sistema circulatorio y hematopoyético que se asociaron con FHD se indican en la tabla 5, tales como:

Tabla 1. Comportamiento de la cohorte de 550 febriles con fiebre probable por dengue.

Infeción confirmada de fiebre por dengue	125/550(22.7%)
Evolución de los casos confirmados:	
Fiebre por dengue o dengue clásico	96/125(76.8%)
Fiebre hemorrágica por dengue	29/125(23.2%)

Fuente: Base de datos de historias clínico-epidemiológica.

Tabla 2. Pruebas confirmatorias de infección por dengue en los que cumplieron la observación.

Tipo de prueba	FHD	FD	Subtotal
IgM	26	79	105
PCR más IgM	1		1
Aislamiento viral	2	1	3
Total	29	80	109

Fuente: Base de datos de historias clínico-epidemiológica.

FHD=Fiebre hemorrágica por dengue. FD=Fiebre por dengue o dengue clásico.

Tabla 3. Cumplimiento de criterios de inclusión y permanencia de los casos confirmados de infección por dengue

Dengue clásico o fiebre por dengue(FD)	80
Fiebre hemorrágica por dengue(FHD)	29
Mujeres	60
Hombres	49
Edad en años	2.5-65
Edad promedio en años	29

Fuente: Base de datos de historias clínico-epidemiológica.

Escape de líquidos estuvo presente en 24/107, de estos en 16/28 para FHD y 8/79 para DC, con probabilidad de desarrollar FHD de 66.7% dado que se tiene la variable presente y probabilidad de desarrollar FHD en ausencia de la variable de 14.5% ($p < 0.05$) con RR de tipo pronóstico de 4.6, $p < 0.05$, IC95% 0.2752-0.6652 ($p < 0.05$).

Petequias con VP+ de 57.1%, VP- de 79.1, RR 2.7 ($p < 0.05$),

IC95%0.0386-0.4146(p<0.05). Entre las 8 pruebas de laboratorio solo la hemoglobina baja(anemia) tuvo asociación estadística para la evolución hacia FHD con RR 2.8(p<0.05), IC95% 0.0452-0.5071(p<0.05), tabla 5. El RR para estas variables de las tablas 4 y 5 mide fuerza de asociación de tipo

pronóstico, es decir no es causal.

La presentación del cuadro de FHD o formas graves, a partir del inicio de la fiebre fue entre el tercer y noveno día, 52% el día 4 y 5, mientras que 79.6% entre el cuarto y séptimo día, como se indica en la tabla 6.

Tabla 4. Variables clínicas generales y del aparato digestivo asociadas con FHD, en 109 casos confirmados de infección por dengue (29 FHD y 80 DC).

Variables clínicas presentes en las primeras 72 horas de iniciada la fiebre por dengue virus que más se relacionaron con la evolución ulterior hacia FHD	FHD confirmado		Dengue clásico (DC) confirmado		Probabilidad % de desarrollar FHD dado que tiene la variable presente = (a/a+b)100 = VP+	Probabilidad % de desarrollar FHD en ausencia de la variable = (c/c+d)100	Probabilidad % de no desarrollar FHD en ausencia de la variable = (d/c+d)100 =VP-	RR= (a/a+b)/(c/c+d)	X ² M-H	IC 95% p ₁ ,p ₂
	Casos con variable	Total de casos	Casos con variable	Total de casos						
Fiebre ≥ 39.5 o C	22	29	30	73	42.3	14.0	86.0	3.0	p<0.05	0.1553, 0.5400
Fiebre > 39.5 o C	13	29	14	73	48.1	21.3	78.7	2.3	p<0.05	0.0542, 0.4588
Dolor abdominal intenso	4	26	1	80	80.0	21.8	78.2	3.7	p<0.05	0.0005, 0.2822
Hepatomegalia	6	18	1	71	85.7	14.6	85.4	5.9	p<0.05	0.0998, 0.5387
Hepatalgia	5	18	1	72	83.3	15.5	84.5	5.4	p<0.05	0.0552, 0.4726
Hepatomegalia y/o hepatalgia	11	22	2	72	84.6	13.6	86.4	6.2	p<0.05	0.2599, 0.6846

Fuente: Base de datos de historias clínico-epidemiológica

FHD = Fiebre hemorrágica por dengue, DC= Dengue clásico o fiebre por dengue, VP+= Valor predictivo positivo, VP-= Valor predictivo negativo

Tabla 5. Variables clínicas del sistema circulatorio y hematopoyetico asociadas con FHD, en 109 casos confirmados de infección por dengue(29 FHD y 80 DC)

Variables clínicas presentes en las primeras 72 horas de iniciada la fiebre por dengue virus que más se relacionaron con la evolución ulterior hacia FHD	FHD confirmado		Dengue clásico (DC) confirmado		Probabilidad % de desarrollar FHD dado que tiene la variable presente = (a/a+b) 100 =VP+	Probabilidad % de desarrollar FHD en ausencia de la variable = (c/c+d)100	Probabilidad % de no desarrollar FHD en ausencia de la variable = (d/c+d) 100=VP-	RR= (a/a+b)/(c/c+d)	X ² M-H	IC 95%p ₁ ,p ₂
	Casos con variable	Total de casos	Casos con variable	Total de casos						
Escape de líquidos	16	28	8	79	66.7	14.5	89.9	4.6	p<0.05	0.2752, 0.6652
Petequias	8	26	6	74	57.1	20.9	79.1	2.7	p<0.05	0.0386, 0.4146
Hemorragias espontáneas	10	27	12	80	45.5	20.0	80.0	2.3	p<0.05	0.0221, 0.4186
Hemoglobina baja(anemia)	6	18	2	35	75.0	26.7	73.3	2.8	p<0.05	0.0452, 0.5071

Fuente: Base de datos de historias clínico-epidemiológica

FHD = Fiebre hemorrágica por dengue, DC= Dengue clásico o fiebre por dengue, VP+= Valor predictivo positivo, VP-= Valor predictivo negativo

Tabla 6. Días de evolución de la fiebre al inicio del cuadro de fiebre hemorrágica por dengue (FHD).

Día	3	4	5	6	7	8	9	Total
Pacientes	2	6	9	2	6	0	4	29
%	6.9	21	31	6.9	20.7	0	14	100

Fuente: Base de datos de historias clínico-epidemiológica.

DISCUSIÓN

En el presente estudio FHD es considerada forma grave de dengue en base a los criterios con que fueron definidos los casos en ese entonces,^{8,9,13,14} los indicadores hacia formas graves de dengue deben ser tempranos, sencillos, rápidos no costosos con alta sensibilidad y especificidad.^{6,21} Para el presente trabajo de las variables que se asociaron con evolución ulterior a formas graves de dengue o FHD, solo se tomaron como predictores tempranos aquellas presentes al inicio de la fiebre por infección por dengue habiendo identificado 10 variables 9 clínicas y 1 de laboratorio con VP+ de 85.7% y VP- 85.4% RR 5.9(p<0.05) como asociación pronóstico para algunas (hepatomegalia) IC 95% 0.0998-0.5387 (p<0.05); la fiebre ≥ 39.5 y > 39.5 oC tuvo asociación RR 3 y 2.3 (p<0.05), en similitud con otros autores que señalan que la fiebre se asocia con la viremia y esta con la gravedad,^{22,23,24,25,26} dolor abdominal intenso con VP+ 80% VP-78.2% RR 3.7 (p<0.05), IC95% 0.0005-0.2822 (p<0.05), esto considerados signos de alarma de dengue grave, que se presentan a menudo con o después de la defervescencia de la fiebre en consecuencia por el aumento de permeabilidad capilar y líquido retroperitoneal, que anuncian la inminencia del choque por dengue o dengue grave,^{3,8,10,18,19} un estudio reciente en México, también el dolor abdominal fue predictor de forma grave aunque no temprano al igual que en otros países,^{23,24,25,26} en el presente trabajo se presentaron en fase febril inicial sin progresión rápida al choque o forma grave, en consonancia con otro estudio.⁶ Como ya se indicó la hepatomegalia temprana tuvo una fuerte asociación para FHD en especial cuando agrupamos hepatomegalia y/o hepatalgia con VP+ 84.6%, VP-86.4%, RR 6.2 (p<0.05), IC 95% p1-p2 0.2599-0.684⁶ también señalada como predictor en población pediátrica²⁶ sin precisar la anticipación. Algunos autores consideran predictores de dengue grave como la plaquetopenia y hemoconcentración que se presentan al 5to día de iniciada la fiebre en un grupo con signos de alarma,¹⁹ en contraste en el presente trabajo que deberían estar presentes en fase inicial. Escape de líquidos tuvo asociación significativa con FHD con VP+ 66.7% y VP-89.9 RR 4.6 (<0.05), IC 95% 0.2752-0.6652 (<0.05), las petequias y el sangrado espontáneo con RR 2.7 y 2.3 (p<0.05) también con asociación temprana, en concordancia

con otros autores²³ pero sin indicar esta temporalidad. La trombocitopenia $< 100/\text{mm}^3$, no hubo asociación temprana, otros trabajos han señalado asociación con dengue grave en especial con recuento de plaquetas $< 50,000/\text{mm}^3$.^{23,24,25,26} La hemoglobina baja (anemia) también con asociación temprana significativa con VP+ 75%, VP- 73.3% y una probabilidad de desarrollar FHD en ausencia de la variable de solo 26.7% RR 2.8 (p<0.05), IC 95% 0.0452-0.5071 (p<0.05), parece ser es el primer trabajo que hace esta asociación temprana. Esto pudiera ser explicable por la comorbilidad que conlleva la anemia, pero no hubo comorbilidad positiva en el presente trabajo, excepto coinfección con *Leptospira interrogans* y *Rickettsia sp.*, con asociación para FHD la primera (p<0.05) en similitud con otro trabajo en Tabasco.⁶ Esta coinfección incluyendo rickettsiosis no es infrecuente en México.^{27,28} En el estudio no hubo ninguna embarazada, y los casos de diabetes fueron escasos por ello no tuvo asociación con formas graves. No se registraron defunciones. En niños con dengue severo la epistaxis y vómitos persistentes se han asociado con mortalidad.²⁹ Los signos y síntomas encontrados en el presente estudio como predictores tempranos, permite identificar y predecir con alta certeza quienes evolucionaran hacia FHD o dengue grave, seleccionando de esta manera aquellos que requieren un seguimiento estricto para el diagnóstico temprano y manejo oportuno, ya que esto es una de las mejores estrategias que permiten la reducción de la mortalidad.^{3,4} El presente estudio cuantifica desde la fase febril la magnitud de la posibilidad de ocurrencia de formas graves en presencia o ausencia de los predictores, en contraste con otros trabajos,^{15,16,17,18,19,20} algunos de estos más que predictores tempranos señalan signos de alarma anunciadores de choque inminente a la presencia de ascitis, gingivorragia, hematemesis y trombocitopenia¹⁸ y por lo regular centros hospitalarios. Al incluir en el presente estudio unidades de primer nivel, disminuye el sesgo de selección en virtud que los casos de mayor gravedad acuden a los hospitales, no siendo así con los leves y posiblemente refleje más lo que acontece en la comunidad, toda vez que el tamaño de muestra se calculó en base a la incidencia o proporción de infección confirmada esperada de dengue en grupos de febriles de 0.28, teniéndose 0.227 próxima al valor esperado. Para algunos autores señalan que es difícil determinar qué grupo de la forma no grave progresan a la grave de la

enfermedad, generando preocupación ya que el tratamiento apropiado puede evitar que se desarrollen condiciones clínicas más graves y la muerte.³ El presente trabajo parece resolver parte de esta preocupación al identificar de manera temprana quienes progresarán a formas graves e instalar el manejo oportuno. La presentación de FHD o dengue grave a partir del inicio de la fiebre oscilo del 3ero al 9no día, la mayoría del 4to al 7mo día. Para México, la literatura sobre predictores tempranos de formas graves de dengue/FHD, es limitada,^{6,18,23} en especial para el sureste. En México parece ser que el presente trabajo ha identificado los predictores más tempranos algunos desde el primer día de iniciada la fiebre por dengue. Dado la circulación simultanea de los 4 serotipos de dengue virus y el arribo a nuestro país de los virus de fiebre Zika y Chikungunya y compartir el mismo escenario con malaria, leptospirosis y rickettsiosis, aunado a las condiciones sociales, se espera se incrementen las formas graves de dengue y el abanico en el diagnóstico diferencial en febriles se amplía.

CONCLUSIÓN

Los casos de FHD y FD o dengue clásico del presente estudio tienen correspondencia con dengue grave y dengue no grave de la actual guía de clasificación de la OMS.³ Se identificó 10 signos y síntomas en fase febril inicial que predicen la posible evolución a formas graves de dengue con una anticipación por lo regular 4 a 7 días previos al evento con alta sensibilidad y especificidad significativa ($p < 0.05$), de tal manera que podemos detectar desde el inicio de la enfermedad que enfermos se complicarán y quiénes no. Entre estas variables con mayor fuerza de predicción temprana se tiene a hepatomegalia/hepatalgia, dolor abdominal intenso, escape de líquidos, anemia y fiebre alta ($p < 0.05$). Al incorporar estos conocimientos como parte de las estrategias y guías de atención de pacientes febriles, se reduce la gravedad de complicaciones y mortalidad, está documentado que el reconocimiento temprano y manejo inmediato eficiente de formas graves reduce la mortalidad de mayor de 20% a menos 1%.⁴ Así como también ahorro por concepto de atención médica evitando dispendio de recurso en grupos de febriles con poca posibilidad de desarrollar formas graves. La aplicación de estos preceptos permite referir oportunamente los enfermos en especial en lugares muy apartados. No obstante contar con vacuna, la mejor estrategia sigue siendo la lucha contra el vector, diagnóstico precoz y asistencia inmediata eficiente de enfermos.^{3,4,6,7,30}

REFERENCIAS

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of

dengue. *Nature*, 496(2013), pp.504–507. Se encuentran en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>.

2. World Health Organisation. Dengue and severe dengue. Factsheet No. 117, 2013. Geneva, Switzerland. (Fecha de acceso 21-09-2016) Se encuentra en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>.

3. OPS/OMS. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ed. 2015. Washington, DC: OPS, 2016. (Fecha de acceso 02/12/2016). Se encuentra en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

4. OMS. Dengue y dengue grave. Nota descriptiva, agosto 2016. (Fecha de acceso 2/12/2016). Se encuentra en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>.

5. OPS/OMS. Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas. Reunión en la sede central de la OPS/OMS en Washington DC, mayo 2015. (Fecha de acceso 21-09-2016) Se encuentra en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494:descripcion-situacion-epidemiologica-actual-dengue-americas&Itemid=2481&lang=es.

6. Sánchez-BB. Predictores Clínicos Tempranos de Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue. Tesis Doctoral, mayo 2005, Pacific Western University, Los Ángeles CA, 2005.

7. WHO. Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. *Weekly epidemiological record*. No 30, 2016, 91, 349-364. (Fecha de acceso 01/12/2016). Se encuentra en: <http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>.

8. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed. Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1997.

9. Dirección General de Epidemiología/ Secretaría de Salud.- Manual para la Prevención, Vigilancia y Control del Dengue en México. Versión preliminar 1997.

10. Pavlicich V. Dengue : Revisión y experiencia en pediatría. *Arch Pediatr Urug* 2016; 87(2):143-156. (Fecha de acceso 02/12/16). Se encuentra en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v87n2/v87n2a11.pdf>.

11. OPS/OMS. Guía de Bolsillo: Diagnóstico y manejo de casos de dengue. Versión 2013. (Fecha de acceso 29/11/2016). Se encuentra en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/173289/1/Guia_bolsillo.pdf?ua=1

12. DGE/SINAVE/Secretaría de Salud. Panorama Epidemiológico del Dengue 2016. Información publicada en la semana 36, actualizada 12 de septiembre 2016. (Fecha de acceso 21-09-2016) Se encuentra en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/panodengue/PANORAMAS_2016/Pano_dengue_sem_36_2016.pdf.

13. DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos. Anuario de morbilidad 1984-2015: Incidencia de FD y FHD por grupo de edad y entidad federativa 2009-2015.

- (Fecha de acceso 15-09-2016)Se encuentra en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/inicio_anuarios.html.
14. Dirección General de Epidemiología (DGE)/Secretaría de Salud. Panoramas históricos del dengue 2008-2015. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles/DGE/Secretaría de Salud, 07 enero 2016. (Fecha de acceso 15-09-2016)Se encuentra en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/panodengue/historicos_dengue.html
15. Díaz-QF, Waldman EA. Factors Associated with Dengue Mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: An Ecological Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Feb 1;86(2):328–34.
16. Villar LA, Gélvez RM, Rodríguez JA, Salgado D, Parra B, Osorio L, Bosch I. Biomarcadores pronósticos de gravedad del dengue. *Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud*, vol 33(2013). (Fecha de acceso 15-09-2016) Se encuentra en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/733/227>.
17. Balasubramanian S, Ramachandran B, Amperayani S. Dengue viral infection in children: a perspective. *Archives of disease in childhood.* 2012;97(10):907-12.
18. Ramírez-ZM, Velasco-MH; Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-CM. Murillo-LJ, Rivas LR, Chaín CR. Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue: experiencia del Hospital General de Culiacán, Sinaloa, México. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(1) Washington Jan. 2009.(Fecha de acceso 15-09-2016)Se encuentra en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892009000100003.
19. Lugo S, Pavlicich V. Indicadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados. *Pediatr. (Asunción) [serial o Internet].* 2014 Aug [cited 2016 Sep 21]; 41(2): 113-120. Se encuentra en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032014000200003&lng=en.
20. Lovera D, Araya S, Mesquita MJ, Avalos C, Ledesma S, Arbo A. Prospective Applicability Study of the New Dengue Classification System for Clinical Management in Children. *The Pediatric infectious disease journal.* 2014;33(9):933-5.
21. Vasanwala F, Puvanendran R, Fook CS, 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.
22. Wang WK, Chao DY, Kao CL, Wu HC, Liu YC, Li CM, et al. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: Implications for pathogenesis. *Virology* 2003;20;305:330-338.
23. Alvarado CV, Ramirez HE, Paredes SS. Legorreta J, Saldaña HV, Salas FL, et al. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México.* 2016 jul-aug;73():237-242. (Fecha de acceso 15-09-2016)Se encuentra en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665114616300703>
24. Lam PK, Hoai Tam DT, Dung NM, Hanh Tien NT, Thanh Kieu NT, Simmons C, et al. A prognostic model for development of profound shock among children presenting with dengue shock syndrome. *PLoS ONE.*, 10 (2015), p. e0126134 (Fecha de acceso 21-09-2016).Se encuentra en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126134>.
25. Zhang H, Zhou YP, Peng HJ, Zhang XH, Zhou FY, Liu ZH, et al. Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever: A meta-analysis. *BioMed Res Int.* (2014), p. 359308. (Fecha de acceso 21-09-2016). Se encuentra en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/359308>.
26. Pongpan S., Wisitwong A, Tawichasri C., Patumanond J., Namwongprom S. Development of dengue infection severity score. *ISRN Pediatr.* (2013), p. 845876. (Fecha de acceso 21-09-2016). Se encuentra en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/845876>.
27. Dircio-MA, González FE, Verdalet GS, Soler-HE. Rivas SB, Altazur AV, Navarrete EJ. Leptospirosis Prevalence in Patients with Initial Diagnosis of Dengue. *J Trop Med.* 2012; 2012: 519701.(Fecha de acceso 05/12/16)Se encuentra: <https://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/519701/>
28. Navarrete EJ, Rivas SB, Grajales MC, González BC, Marín-PC. et al. Prevalencia de dengue, leptospirosis y rickettsiosis en pacientes sospechosos de dengue atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012. *Rev Cubana Med Trop vol.67 no.2 Ciudad de la Habana mayo.-ago. 2015.*(Fecha de accesos 05/12/16).Se encuentra en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000200002.
29. Branco MDRFC, Luna EJDA, Junior B, Lopes L, Oliveira RVBD, Rios LTM, et al. Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case-control study. *Clinics.* 2014;69:55-60.(Fecha de accesos 04-12-2016). Se encuentra: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322014000100055&script=sci_arttext&tlang=pt.
30. Bhave S, Rajput CS, Bhave S. Clinical profile and outcome of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in paediatric age group with special reference to WHO guidelines (2012) on fluid management of dengue fever. *Int J Adv Res.* 2015;3:196-201.