



RAÚL DORTICÓS TORRADO

**HOSPITAL PEDIÁTRICO PAQUITO GONZÁLEZ CUETO**

**PROTOCOLO DE TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
DE PRIMER GRADO EN MEDICINA INTENSIVA Y EMERGENCIA,  
PEDIÁTRICAS**

**Título**

**Factores asociados al dengue grave en Hospital Pediátrico  
Universitario Paquito González durante el alza endémica del  
año 2022**

**Autora:** Dra. Elizabeth Clavelo Suárez

**Tutor:** Dra. Alnilam Fernández González

**Asesor:** Dr. Ariel Efrén Uriarte Méndez

**Año 62 de la Revolución**

## RESUMEN

**Introducción:** La identificación de factores de riesgo de evolución grave del dengue, es decisivo para el manejo exitoso de casos individuales y para la reorganización de los servicios de salud. Por tanto, es necesario seguir investigando para su mejor comprensión y utilidad. **Objetivo:** identificar factores de riesgo de dengue grave en niños. **Método:** estudio retrospectivo, de casos y controles, utilizando una muestra correspondiente a los ingresos en el Hospital Pediátrico Paquito González durante el alza endémica de dengue de 2022. Los casos, fueron los pacientes graves según los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2009, y los controles, los no graves. Todos los pacientes incluidos tuvieron IgM positiva para dengue. Las variables fueron: edad, sexo, color de la piel, procedencia, antecedentes de dengue previo, antecedentes de COVID-19 y comorbilidad. **Resultados:** Los pacientes con alergia sin especificar y la alergia, incluyendo el asma bronquial, tuvieron un riesgo más elevado de sufrir dengue grave (OR: 6,60, IC: 1,012-43,036 y OR: 5,54, IC: 1,622-18,94), respectivamente. La hipotensión, trombocitopenia, ascitis, derrame pleural, vómitos y postración, constituyeron variables con asociación independiente al dengue grave ( $p < 0,05$ ). La trombocitopenia y la ascitis son frecuentes en los casos no graves, por lo que pudieran ser sensibles, pero no específicos para predecir el dengue grave. **Conclusiones:** el antecedente de enfermedades alérgicas puede constituir un riesgo importante de progresión a la gravedad del dengue. Los signos de alarma son útiles para identificar a los pacientes graves, aunque poco específicos.

**Palabras claves:** dengue; dengue con signos de alarma; dengue grave

## Introducción

El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica, de etiología viral, transmitida por los mosquitos del género *Aedes*, siendo esta una de las principales enfermedades virales transmitidas de forma vectorial y con gran repercusión epidemiológica a nivel mundial. <sup>(1)</sup>

Esta enfermedad es hoy la arbovirosis humana más frecuente e importante en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica. La descripción clínica original de la fiebre del dengue se realizó en Filadelfia en 1779 por Benjamín Rush; los brotes esporádicos ocurrieron en el sur de los EE.UU., el Caribe y ciudades costeras de América del Sur en los siglos XIX y XX. También desde 1780 Australia presentó una elevada actividad continua de dengue hasta la segunda guerra mundial. <sup>(2)</sup>

Los brotes epidémicos de dengue representan un gran desafío para los sistemas de salud en los países en vías de desarrollo. Actualmente en el mundo 3,6 miles de millones de habitantes se encuentran en peligro de contraer este morbo. Cada año, 390 millones de personas son infectadas por este virus, con una tasa de incidencia entre el 2 y el 5 % de los individuos en riesgo. <sup>(3, 4)</sup>

Se estima una incidencia anual de 100 millones de casos de dengue y 96 millones de casos presentan manifestaciones clínicas o subclínicas de dengue grave con una mortalidad anual de 25 000 casos, especialmente en niños. <sup>(4, 5)</sup>.

En general, la tasa de letalidad del dengue grave en América es de 1,4 %, sin embargo, esta puede elevarse al 10-20% si el personal de la salud no conoce el manejo adecuado de la enfermedad. <sup>(6)</sup> La mortalidad por síndrome de choque por dengue, está determinada en gran parte por su diagnóstico tardío y las medidas terapéuticas adecuadas no aplicadas precozmente.

En Cuba, en el período de mayo a octubre de 1981, ocurre la primera gran epidemia de la forma clínica conocida como dengue hemorrágico. Se notificaron 344 203 casos de dengue, 10 312 de dengue hemorrágico y 158 muertes, de ellos 101 niños fundamentalmente de 4 a 5 años, y 58 adultos. El responsable de esta epidemia fue el DENV-2, el que fue introducido en el país

después de haber sufrido una extensa epidemia del virus serotipo 1 (DENV-1) cuatro años antes. <sup>(7)</sup> Tras la epidemia de 1981, Cuba ha detectado algunos casos importados cada año, pero durante muchos años no notificó ningún caso de transmisión autóctona del dengue hasta enero de 1997, momento en que la provincia de Santiago de Cuba fue afectada por una epidemia. Posteriormente en el 2000, en La Habana, ocurre un episodio que afectó a dos áreas de salud en las que se detectaron 138 casos de dengue sin ninguna defunción por esta causa y nuevamente es atacada por una nueva epidemia de DENV-3, donde los informes oficiales registraron más de 14 000 casos, de ellos 81 con la forma de dengue hemorrágico y tres fallecidos. Todos los casos graves se presentaron en adultos. <sup>(8)</sup>

Actualmente existen diferencias en nuestro país desde el punto de vista epidemiológico respecto a años anteriores pues se ha identificado la cocirculación de varios serotipos, principalmente el serotipo 3 y algunos casos del serotipo 2 asociados ambos potencialmente a la aparición de formas graves de la enfermedad. Lo anterior nos obliga a mantener una vigilancia clínica continua en la población pediátrica, sobre todo durante la fase crítica del dengue, que es cuando generalmente evolucionan a dengue grave.

De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1997, tradicionalmente se reconocían varias formas clínicas del dengue: fiebre indiferenciada, fiebre del dengue (FD) o dengue clásico y fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD), también identificada como dengue hemorrágico <sup>(9)</sup> pero teniendo en cuenta que dicha tipificación fue cuestionada por numerosos expertos en términos de aplicabilidad, complejidad y utilidad, en 2009 esa misma organización publicó una nueva clasificación revisada sobre el mencionado proceso viral que, debido a las dificultades observadas con la anterior, incluyó entonces 2 categorías: dengue (sin signos de alarma y con signos de alarma), y dengue grave. <sup>(10)</sup>

A partir de esa segunda categorización, que permite aplicar un adecuado tratamiento a los pacientes con formas no graves de la infección en el nivel primario de salud, y remitir a los que presentan signos de alarma o formas graves a los hospitales o institutos de investigación para que reciban una

atención especializada, se comenzó a conferir suma importancia a los signos de alarma, que presagian el agravamiento de la enfermedad y posibilitan establecer una correcta y oportuna intervención terapéutica.<sup>(10)</sup>

Como complemento de las novedades en ese contexto, las organizaciones Panamericana y Mundial de la Salud (OPS/OMS) divulgaron en 2010 las guías de atención para enfermos en la región de las Américas,<sup>(11)</sup> basadas en la clasificación clínica y de laboratorio para el tratamiento de portadores del virus y en la gravedad de su estado clínico.

La población cubana ha sufrido varios brotes epidémicos de dengue en los últimos decenios; sin embargo, se considera llamativo que a pesar de la función primordial desempeñada por prestigiosos profesionales de la salud del país en las investigaciones sobre la infección transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* y a los avances científicos en ese sentido, escasean los estudios publicados donde se utiliza la clasificación revisada de la OMS, atribuible presumiblemente al hecho de que aunque cuenta con innegables defensores en su favor, también tiene detractores.<sup>(12)</sup>

Desde hace algunos años, la provincia de Cienfuegos ha experimentado un incremento en el número de pacientes sospechosos de arbovirosis, y el comportamiento clínico se ha tornado diferente, debido al aumento de las tasas de incidencia y a la complejidad de los casos.<sup>(13)</sup>

Sin embargo, existe muy poca evidencia científica sobre el tema en Cienfuegos. Existen tres trabajos publicados sobre dengue en los últimos años, dos realizados en el Hospital "Gustavo Alderreguía Lima"<sup>(14,15)</sup> y otro en Hospital Paquito González<sup>(16)</sup>, pero todos ellos se refieren a características clínicas y epidemiológicas. A criterio de los autores, el valor de los factores de riesgo de una evolución grave, incluyendo comorbilidades, factores sociodemográficos y signos clínicos de alarma, no ha sido lo suficientemente estudiado.

En el año 2022 la provincia de Cienfuegos estuvo afectada por un alza endémica de dengue, que en términos de número de pacientes, casos graves y defunciones, no había tenido precedentes, excepto con la epidemia de 1981. El año anterior, la provincia, así como todo el país, también había sufrido muy

duramente la epidemia de COVID-19 que trajo consigo colapso de los servicios, extenuación del personal sanitario, gasto de recursos, morbilidad crítica. Para muchos, fue un año difícil de volver a vivir, sin embargo, al año siguiente, en 2022, la provincia fue afectada muy duramente por dengue, y que requirió una labor organizativa intensa y fue responsable de 15 casos graves y 4 fatales. Por tanto, a propósito de esta alza endémica, los autores creyeron necesario, convertir en evidencia científica el quehacer diario y la experiencia vivida, sobre todo, en lo que concierne a los factores relacionados con la evolución desfavorable. Esto tiene el gran valor de predecir la gravedad y anticiparnos a ella, y de conllevar a un tratamiento individual más efectivo y a la toma de decisiones en la reorganización de los servicios.

## **Justificación**

Ya hace más de una década que nuestro país está siendo afectado por brotes de dengue los cuales han llegado a ser importantes en número de casos, fallecimientos, carga asistencial, crisis de infraestructura y costos hospitalarios. Sin embargo, desde el punto de vista investigativo no se han abordado varios aspectos de gran importancia clínica como los relacionados con los factores de riesgo de una evolución grave, incluyendo comorbilidades, factores sociodemográficos y signos clínicos de alarma. Existe solamente una publicación sobre dengue en nuestra institución en los últimos 10 años. Por tanto, es un deber de los profesionales de la salud obtener evidencia científica sobre los problemas médicos que nos afectan y que a diario tratamos. Además, era necesario obtener resultados específicos referentes al alza endémica de 2022, estos datos propios de la provincia de Cienfuegos, ofrecen un respaldo científico a la labor asistencial y a las acciones de salud.

## MARCO TEÓRICO

El dengue es una enfermedad viral endemo-epidémica transmitida por mosquitos, principalmente el *Aedes aegypti*, que puede ser causada por cuatro serotipos del virus, <sup>(17)</sup> (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Estos mosquitos circulan principalmente en países de América Latina y el Caribe, sudeste asiático e islas del Pacífico occidental. Aunque el dengue se considera una enfermedad tropical, se han notificado casos autóctonos en el sur de los EE.UU. y algunos países en Europa como Italia, Francia, Grecia y España. **B**

El dengue representa un serio problema para la salud pública, especialmente si se tiene en cuenta que más de 2.500 millones de personas viven en zonas en riesgo y más de 100 países han informado la presencia de esta enfermedad en sus territorios y se calcula que se infectan alrededor de hasta 400 millones de personas cada año. La región de las Américas es una de las más afectadas por el dengue y su presentación clínica más grave lo constituye el dengue hemorrágico. <sup>(18)</sup>

Los virus del dengue se transmiten a los humanos a través de las picaduras de la hembra del mosquito. Después de la incubación del virus de 8 a 10 días, un mosquito infectado es capaz, durante el sondeo y la alimentación de sangre, de transmitir el virus a individuos susceptibles por el resto de su vida. Los mosquitos hembras infectados también pueden transmitir el virus a su descendencia por transmisión transovarial (a través de los huevos). Los humanos son el principal huésped amplificador del virus, aunque los estudios han demostrado que, en algunas partes del mundo, los monos pueden infectarse y quizás servir como fuente de virus para los mosquitos no infectados. El virus circula en la sangre de humanos infectados durante 2 a 7 días, aproximadamente al mismo tiempo que tienen fiebre. <sup>(18)</sup>

### Fisiopatología de la infección

El mosquito inyecta el virus en el ser humano, se propaga a los ganglios linfáticos regionales y los órganos retículoendoteliales, se multiplica y entra al torrente sanguíneo. Los principales cambios fisiopatológicos que determinan la gravedad de la enfermedad en la fiebre hemorrágica dengue y la diferencian de

la fiebre dengue son la pérdida de plasma (permeabilidad capilar con hipovolemia resultante) y la hemostasia anormal. Estos problemas conducen, a su vez, a valores crecientes de hematocrito, trombocitopenia moderada a marcada y grados variables de manifestaciones hemorrágicas. <sup>(19)</sup>

Las células dendríticas (DC) en los tejidos internalizan el virus, donde reside en las vacuolas quísticas, las vesículas y el retículo endoplásmico. Después de la fagocitosis y el procesamiento del antígeno, las DC liberan una serie de citocinas, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF) - $\alpha$  y el interferón (IFN) -I  $\pm$ , que conducen a la activación de otras DC infectadas por virus y no infectadas por virus en una manera paracrina. El IFN- $\gamma$  es una segunda señal importante para la secreción de IL-12 bioactiva de las DC además de su efecto sobre la expresión de moléculas que están involucradas en la estimulación de la respuesta de células T específicas de antígeno. <sup>(20)</sup>

Durante una infección secundaria por dengue, las células T de memoria producen IFN- $\gamma$  y CD40L tempranos en el microambiente DC, lo que conduce a una mayor activación de DC y posterior estimulación de células T y liberación de citoquinas, especialmente IL-12. La viremia puede desaparecer, pero la cascada de eventos iniciados por la respuesta de citocinas tipo 1 temprana y mal controlada contribuye a la patogénesis de fiebre hemorrágica dengue y síndrome de shock por dengue. La activación del complemento mediada por la proteína viral no estructural NS1 conduce a la generación local y sistémica de anafilatoxinas y SC5b-9, lo que puede contribuir a la patogénesis de la fuga vascular que ocurre en pacientes con fiebre hemorrágica dengue / síndrome de shock por dengue. Las citocinas están implicadas en la patogénesis del compromiso vascular y la hemorragia en la infección por el virus del dengue. <sup>(21)</sup>

La liberación de citocinas en respuesta a la infección viral por dengue incluye citocinas tanto inflamatorias como inhibitoras, y el resultado neto dependerá del equilibrio entre varias acciones de citoquinas. Se produce un aumento general en los niveles de marcadores de activación de células T, así como aumentos en las monocinas, y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y estos niveles son consistentemente más altos en aquellos con fiebre hemorrágica dengue y el síndrome de shock por dengue



que en aquellos con fiebre dengue. Las células endoteliales también sufren apoptosis, lo que provoca la interrupción de la barrera celular endotelial, lo que lleva al síndrome de fuga vascular generalizada. <sup>(22)</sup>

Los mastocitos pueden desempeñar un papel en el inicio de las respuestas del huésped dependientes de quimiocinas a la infección por el virus del dengue. La infección viral por dengue se asocia comúnmente con trombocitopenia; un mecanismo postulado es la mímica molecular. <sup>(23)</sup>

Los anticuerpos contra las proteínas del virus del dengue, especialmente NS1, reaccionan de forma cruzada con las proteínas de la superficie de las plaquetas y, por lo tanto, causan trombocitopenia. Estos anticuerpos, además de causar lisis plaquetaria a través de la activación del complemento, también inhiben la agregación plaquetaria inducida por difosfato de adenosina. <sup>(24)</sup>

La infección por el virus del dengue también puede activar la coagulación sanguínea y las vías fibrinolíticas. La coagulación intravascular diseminada leve (CID), la lesión hepática y la trombocitopenia juntas contribuyen a la tendencia hemorrágica. La participación del sistema nervioso central (SNC) también se ha identificado y se ha atribuido al efecto neurotrópico directo del virus del dengue. <sup>(25)</sup>

## **Clasificación**

Los grupos expertos de consenso en América Latina (Habana, Cuba, 2007), Asia Suroriental (Kuala Lumpur, Malasia, 2007), y en las oficinas principales de la OMS en Ginebra, Suiza en 2008 acordaron que: “el dengue es una sola enfermedad con presentaciones clínicas diferentes y a menudo con evolución clínica y resultados impredecibles”, por lo cual se decidió realizar una clasificación de casos de dengue en base a la gravedad de la misma. <sup>(26)</sup>

### Criterios clínicos para dengue sin signos de alarma.

La OMS en su última guía de manejo reconoce que el paciente que se encuentre con signos y síntomas de dengue probable, es aquel que viva en áreas endémicas de dengue o ha viajado a ella o presente fiebre y cumpla con dos o más de los siguientes criterios:

- Náuseas, vómitos, erupción cutánea, molestias y dolor además de prueba de torniquete positiva, leucopenia, cualquier signo de alarma. Si cumplen con lo anterior será necesario solicitar a estos pacientes estudios de laboratorio entre los que se pedirá determinación de NS1, así como IgG e IgM. <sup>(26)</sup>

### Signos de alarma y criterios para dengue grave

Entre los signos de alarma que se presentan en el dengue se encuentran: dolor abdominal intenso, abdomen doloroso a la palpación, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos, sangrado de mucosas, letargia, agitación además de hepatomegalia >2 cm. **B**

También el aumento del hematocrito concurrente con una rápida disminución del número de plaquetas constituye un signo de alarma. Estas alteraciones deben ser observadas y tratadas en un ámbito hospitalario dado el peligro de presentar dengue grave. Este último se presenta cuando existe extravasación grave de plasma que conduce a choque, acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria, sangrado intenso, y compromiso orgánico grave a nivel de hígado, sistema nervioso central, corazón y otros órganos. <sup>(26,27)</sup>

### **Investigaciones de laboratorio**

Para confirmar la infección por dengue es necesaria la demostración del virus del dengue en cultivo o la demostración de anticuerpos contra el virus del dengue. Se recomienda el aislamiento viral si la muestra de sangre se toma dentro de los 5 días posteriores al inicio de la fiebre, mientras que los métodos serológicos se usan si se toman muestras de sangre después de la defervescencia o durante la convalecencia <sup>(28)</sup>. Se debe prestar una atención meticulosa a la recolección de muestras y al transporte de muestras clínicas para el aislamiento del virus. Las muestras pueden inocularse en ratones lactantes o en diversos cultivos de tejidos de origen mamífero o mosquito. **B**

### Pruebas de período

Dentro de los primeros 5 días del inicio de la fiebre se realiza aislamiento viral de la sangre (inoculado en ratones lactantes o en varios cultivos de tejidos de origen mamífero o mosquito) <sup>(29)</sup>

Después de defervescencia / en fase convaleciente se realizan las pruebas serológicas:

IgM: MAC ELISA, prueba de tira

IgG: prueba de inhibición de la hemaglutinación, prueba de tira

IgM, inmunoglobulina M; MAC-ELISA, ensayo inmunosorbente ligado a enzimas de captura de anticuerpos IgM; IgG, inmunoglobulina G. <sup>(30)</sup>

Las pruebas serológicas usadas comúnmente para detectar anticuerpos incluyen la prueba de inmunosorción enzimática de captura de anticuerpos IgM (MAC-ELISA) y la prueba de inhibición de la hemaglutinación. La prueba MAC-ELISA mide los anticuerpos IgM específicos contra el dengue y sugiere una infección reciente con el virus del dengue. La prueba de inhibición de la hemaglutinación mide los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG). Es una prueba simple, sensible y reproducible, pero requiere sueros emparejados recolectados en un intervalo de 1 a 2 semanas. Los resultados positivos de las pruebas indican una infección reciente debido a un flavivirus, pero se produce reactividad cruzada en este grupo de virus. Una prueba de tira disponible comercialmente requiere una gota de suero y da resultados en pocos minutos. La cuantificación de los anticuerpos IgG e IgM puede ayudar a diferenciar entre las infecciones por el virus del dengue primario y secundario. Los anticuerpos IgG serán abundantes en la infección secundaria pero no en la infección primaria. <sup>(31)</sup>

El uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede acortar el tiempo requerido para el resultado <sup>(32)</sup>. La PCR también puede detectar virus inactivados por almacenamiento inadecuado o formando complejos con anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, la prueba de PCR aún es experimental. **B**

### Otras investigaciones

Durante el curso de la enfermedad, los niños con DHF / DSS muestran hematocrito creciente, recuentos disminuidos de plaquetas y recuentos aumentados de glóbulos blancos con linfocitosis relativa; sin embargo, pueden

tener leucopenia. El frotis periférico puede mostrar linfocitos transformados / atípicos. En enfermedades graves con shock prolongado, la evidencia de laboratorio puede mostrar DIC. Las pruebas de química sanguínea pueden mostrar niveles reducidos de proteína total y albúmina. Estas alteraciones son más marcadas en pacientes con shock. Los niveles de transaminasas se elevan con frecuencia. Un aumento mayor en los niveles de AST que ALT sugiere la posibilidad de DHF en lugar de hepatitis debido a otro virus. En casos más graves, pueden estar presentes hiponatremia, acidosis y un aumento de la urea y la creatinina en la sangre. <sup>(33)</sup>

Las radiografías de tórax pueden mostrar diversos grados de derrame pleural, comúnmente en el lado derecho, ocasionalmente bilateral. El índice de derrame pleural (la proporción del ancho del hemitórax derecho ocupado por un derrame pleural visto en una radiografía de tórax tomada en la posición de decúbito lateral derecho) puede usarse como una medida objetiva de la fuga de plasma. La ecografía del abdomen puede mostrar una vesícula biliar agrandada debido al edema de la pared y ascitis debido a fugas vasculares generalizadas. También se han informado electrocardiogramas anormales y disfunción miocárdica en el ecocardiograma. <sup>(34)</sup>

#### Importancia de la enfermedad para el intensivista

Las formas graves de dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue requieren gestión en un entorno de cuidados críticos. Los niños afectados requieren un control muy cuidadoso y una terapia intensiva con fluidos para mejorar sus resultados. En vista de una fuga capilar significativa, la fluidoterapia es un desafío y requiere modificaciones frecuentes. La dificultad respiratoria, debido a derrames pleurales extensos, disfunción miocárdica o sangrado extenso, es potencialmente mortal. La falla multiorgánica puede ocurrir en algunos niños. Dada la ocurrencia de estas infecciones en una gran parte del mundo y el aumento de los viajes internacionales, los intensivistas pediátricos en partes endémicas y no endémicas del mundo deben ser capaces de reconocer y manejar la fiebre hemorrágica dengue y el síndrome de shock por dengue. <sup>(34)</sup>

La OMS en 2009 integró su guía para manejo de pacientes con dengue, en ella se diferencian en tres grupos (grupos A, B y C).

El grupo A es conformado por pacientes que pueden ser manejados de manera ambulatoria y que no tienen signos de alarma, además de tolerar volúmenes adecuados de líquidos vía oral y presentando diuresis con un intervalo mínimo de 6 horas, deben ser controlados diariamente para seguir la evolución de la enfermedad (disminución del número de leucocitos, disminución de la fiebre y presencia de signos de alerta) hasta que estén fuera del período crítico, del período crítico, quedando proscripto todo AINE con especial cuidado en el uso de aspirina por el riesgo de síndrome de Reye, se recomienda el uso de paracetamol para fiebre alta si el paciente se presenta con incomodidad y/o dolor sin exceder la dosificación a más de cada 6 horas al día.<sup>(34, 35)</sup>

Los pacientes del grupo B están conformados por aquellos que presentan signos de alarma y necesitan de manejo intrahospitalario, incluye a los pacientes con signos de alerta, a aquellos con condiciones coexistentes que pueden complicar el dengue o su manejo (como embarazo, infancia, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, falla renal, enfermedades hemolíticas crónicas) se debe medir el hematocrito previo a la terapia de líquidos, usando cristaloides a 5-7 ml por kilogramo hora durante las primeras 2 horas, a continuación se debe reducir a 3-5 ml por kilogramo por 4 horas y por último reducir 2 a 3 ml por kg por hora dependiendo de la respuesta clínica, secundario a esto se debe de reevaluar el hematocrito total, si este se presenta igual o el aumento es mínimo se debe continuar con la misma tasa de aplicación (2–3 ml/kg por hora) durante otras 2 a 4 horas. Si los signos vitales están empeorando y el hematocrito está subiendo rápidamente, aumentar la tasa a 5–10 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, esperando un índice urinario mínimo de 0.5ml/kg por hora.<sup>(36,37)</sup>

En el grupo C se encuentran pacientes que requieren tratamiento de emergencia y remisión urgente cuando tienen dengue grave, necesitan por ende tratamiento intrahospitalario con acceso a unidades de cuidados intensivos y banco de sangre, la reanimación con líquidos es la medida esencial en los pacientes, realizando una estimación de requerimiento de

líquidos de forma individualizada, recordando que en pacientes con obesidad es necesario hacer el cálculo en base del peso ideal y no del real, se debe iniciar la reanimación con líquidos intravenosos con soluciones isotónicas de cristaloides, 5 a 10 ml/kg por hora durante una hora, luego, se debe evaluar nuevamente la condición del paciente (signos vitales, tiempo de llenado capilar, hematocrito, producción de orina), si existe mejoría clínica se deben reducir gradualmente a 5–7 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, luego a 3–5 ml/kg por hora durante 2 a 4 horas, luego a 2–3 ml/kg por hora, y luego según el estado hemodinámico, el cual puede mantenerse hasta por 24–48 horas .<sup>(38-41)</sup>

## **OBJETIVOS**

### **General**

Identificar factores de riesgo de dengue grave en los pacientes que ingresaron en el Hospital Pediátrico Universitario Paquito González durante el alza endémica de 2022.

### **Específicos**

- 1- Determinar la asociación de las variables edad, sexo, procedencia, color de la piel, comorbilidad, antecedentes de dengue previo y antecedente de COVID-19, con la evolución del dengue a la gravedad.
- 2- Caracterizar a los pacientes de la muestra, desde el punto de vista sociodemográfico, epidemiológico y clínico.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **Tipo de diseño**

Estudio retrospectivo, analítico, de casos y controles.

### **Escenario**

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos.

### **Período de estudio**

Del primero de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022.

### **Universo**

El universo lo constituyó todos los pacientes admitidos en el Hospital Pediátrico Paquito González con diagnóstico de dengue, desde el 1 de enero de 2022 hasta el 31 de diciembre del propio año.

### **Muestra**

Para el diseño de casos y controles, se seleccionó una muestra que incluyó, para los "casos", la totalidad de pacientes con diagnóstico de dengue grave que ingresaron en la UCIP durante el año 2022, que fueron 18. El diagnóstico aceptado fue el que habían realizado los médicos de la UCIP, que según sus protocolos, coincide con los criterios de la OMS <sup>(10)</sup> (shock, disfunción orgánica grave, hemorragia grave). Los controles fueron todos aquellos niños que ingresaron en la institución pero que no tuvieron los criterios de dengue grave. Se escogieron de forma aleatoria, sin parear, 4 controles por cada caso, de la base de datos de los resultados de la prueba IgM para dengue, la cual se le realiza solamente a los pacientes que ingresan. Luego, se buscaron los expedientes clínicos de esos pacientes en el Departamento de Estadística.



## **Obtención de los datos**

La información se obtuvo de los expedientes clínicos, y de las bases de datos del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología (CPHEM), donde se revisaron los resultados de la IgM para dengue, y de la prueba de reacción de la reverso transcriptasa y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rRT-PCR). Esta última, usada para definir los antecedentes de COVID-19 en los casos seleccionados.

## **Criterios de inclusión**

Como criterio de inclusión, tanto para casos como para controles, además del cuadro clínico, se usó la positividad de la prueba de IgM en suero. Se accedió a los resultados de esta prueba a través de la revisión de la base de datos computarizada del CPHEM.

Para el diagnóstico de dengue no grave con signos de alarma, los pacientes debieron cumplir con alguno de los criterios de dengue con signos de alarma según la bibliografía actual <sup>(10, 11,18)</sup>.

Además, fue criterio de inclusión, tener expedientes clínicos completos y legibles, que dieran posibilidad de recoger todos los datos necesarios.

Los controles no se parearon por edad o sexo, ya que estos constituyeron variables independientes a investigar.

Fueron excluidos 5 casos que previamente se habían seleccionado al azar de la base del CPHEM, porque faltaban datos importantes de las variables en las historias clínicas o estas no estaban archivadas.

## **Consideraciones éticas**

Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos que son documentos legales del hospital y que pueden ser utilizados para investigaciones científicas siempre que éstas sean aprobadas por el Comité Científico de la institución, por lo que no fue necesario desde el punto de vista ético pedir autorización a los familiares de los pacientes. Además, los resultados no hacen alusión a datos de identidad personal ni a personas vinculadas a la atención médica.

## Diseño estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS, versión 15.0. La relación de dependencia entre las variables independientes y la dependiente (dengue grave/dengue no grave) se determinó con el estadístico  $\chi^2$  en un esquema de 2 X 2, y se aceptó una asociación estadísticamente significativa con el valor  $p < 0,05$ . Mediante análisis bivariado, a las variables con resultado significativo se les halló el Odds ratio (OR) como medida de la fuerza de riesgo, calculando el intervalo de confianza al 95 %. Para las variables descriptivas se usaron frecuencias y porcentajes.

## Descripción de las variables

| Variable         | Tipo de variable                     | Operacionalización                                                                                                                                                     |                                         |
|------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                  |                                      | Escala                                                                                                                                                                 | Descripción                             |
| Edad             | Cualitativa<br>Ordinal<br>Politómica | <ul style="list-style-type: none"><li>• Menores de 1 año</li><li>• De 2 a 4 años</li><li>• De 5 a 9 años</li><li>• De 10 a 14 años</li><li>• De 15 a 18 años</li></ul> | Según fecha de nacimiento               |
| Sexo             | Cualitativa<br>nominal<br>dicotómica | <ul style="list-style-type: none"><li>• Masculino</li><li>• Femenino</li></ul>                                                                                         | Según sexo fenotípico                   |
| Color de la piel | Cualitativa<br>nominal<br>dicotómica | <ul style="list-style-type: none"><li>• Blanca</li><li>• No blanca</li></ul>                                                                                           | Según peso al nacer recogido en la HC * |

|               |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                      |
|---------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Comorbilidad  | Cualitativa<br>nominal<br>dicotómica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma bronquial</li> <li>• Alergia de otro tipo</li> <li>• Cardiopatía</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• PCI</li> <li>• Nefropatía</li> <li>• Epilepsia</li> <li>• Drepanocitosis</li> <li>• Enfermedad del colágeno</li> <li>• Otra</li> </ul> | De acuerdo a lo reflejado en la HC                   |
| Dengue previo | Cualitativa<br>nominal<br>politómica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> <li>• Desconocido</li> </ul>                                                                                                                                                                                                   | De acuerdo a lo reflejado en la HC                   |
| COVID-19      | Cualitativa<br>nominal<br>dicotómica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          | De acuerdo al registro en la base de datos del CPHEM |

|                  |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Signos de alarma | Cualitativa politómica         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangramientos leves</li> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Ascitis</li> <li>• Derrame pleural</li> <li>• Derrame pericárdico</li> <li>• Síncope</li> <li>• Postración</li> <li>• Caída brusca de la fiebre</li> <li>• Aumento brusco del hematocrito</li> <li>• Vómitos intensos</li> <li>• Dolor abdominal</li> </ul> | De acuerdo a lo reflejado en la HC. En el caso de la extravasación de líquido el diagnóstico deberá ser hecho mediante la ecografía. Para la trombocitopenia se considerarán valores de plaquetas inferiores a $150 \times 10^9/L$ |
| Evolución        | Cualitativa nominal dicotómica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución satisfactoria</li> <li>• Evolución a dengue grave.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               | El dengue grave se definirá conforme a la literatura actual: shock, hemorragia grave y disfunción de órganos.                                                                                                                      |

## RESULTADOS

El análisis descriptivo de las variables demográficas revela que el grupo de edad de mayor incidencia, tanto de dengue grave como no grave, fue el de 5 a 9 años. (tabla 1) También se vio un mayor número de casos, en relación al resto de los grupos etarios, en los rangos de edades de 1-4 años (segundo en número de casos graves) y de 10-14 años. Hubo una baja incidencia en las edades pediátricas extremas como el grupo de 15 a 18 años y los menores de un año. Además, estos últimos no tuvieron casos graves.

La frecuencia de hembras y varones fue similar, tanto para dengue grave como no grave. En relación al color de la piel, se observó una mayor incidencia en blancos en las dos formas de dengue. Se registraron más casos de negros que de mestizos.

El análisis estadístico de estas variables demográficas, no arrojó una asociación estadísticamente significativa, con la posibilidad de desarrollar dengue grave (valor  $p > 0.05$ ).

**Tabla 1. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS CON DENGUE GRAVE**

|                      | <b>Dengue no grave<br/>No (%) n=68</b> | <b>Dengue grave<br/>No (%)n=18</b> | <b>p</b> |
|----------------------|----------------------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>Edad</b>          |                                        |                                    |          |
| Menos de 1 año       | 6 (8,8)                                | 0 (0)                              | -        |
| 1-4 años             | 17 (25)                                | 5 (27,7)                           | 0,9493   |
| 5-9 años             | 22 (32,3)                              | 10 (55,5)                          | 0,1244   |
| 10-14 años           | 18 (26,4)                              | 1 (5,6)                            | 0,1136   |
| 15-18 años           | 5 (7,3)                                | 2 (11,1)                           | 0,9730   |
| <b>Sexo</b>          |                                        |                                    |          |
| Femenino             | 37 (54,4)                              | 9 (50)                             | 0,9458   |
| Masculino            | 31 (45,6)                              | 9 (50)                             |          |
| <b>Color de piel</b> |                                        |                                    |          |
| Blanca               | 54 (79,4)                              | 14 (77,8)                          | 0,8617   |
| Negra                | 11 (16,2)                              | 2 (11,1)                           | 0,4880   |
| Mestiza              | 3 (4,4)                                | 2 (11,1)                           | 0,6075   |

**Fuente:** Historias clínicas y base de datos computarizada del CPHEM

Los antecedentes patológicos personales, relacionados a la gravedad del dengue, se presentan en la tabla 2. La presencia de dengue grave no se asoció de forma dependiente a aquellos pacientes con antecedentes de COVID-19 y con historia de dengue previo. Esta última variable presentó el inconveniente de que, en la mayoría de casos, la condición de dengue previo, se desconocía. Los asmáticos tuvieron una incidencia llamativa de dengue grave, de 9 casos registrados con esta enfermedad crónica, 4 evolucionaron a la gravedad. Sin embargo, la asociación entre estas dos variables no llegó a ser significativa (valor  $p=0.067$ ). El antecedente de alergia sí resultó estar asociado a dengue grave (OR: 6,60, IC: 1,012 - 43,036). Ambas variables, el antecedente de alergia sin especificar y el de asma bronquial, se analizaron juntas como una variable independiente. El análisis estadístico reveló asociación significativa con la posibilidad de desarrollar dengue grave (OR= 5,54, IC: 1,622 - 18,94).

**Tabla 2. ASOCIACIÓN DE LOS ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES CON DENGUE GRAVE**

| <b>Antecedentes patológicos</b> | <b>Dengue no grave<br/>No (%)<br/>n=68</b> | <b>Dengue grave<br/>No (%)<br/>n=18</b> | <b>p</b> | <b>OR(95% IC)</b>    |
|---------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------|----------------------|
| COVID-19 previo                 | 11(16,2)                                   | 1 (5,5)                                 | 0,439    | -                    |
| Dengue previo                   | 14(20,6)                                   | 3 (16,7)                                | 0,969    | -                    |
| Dengue previo desconocido       | 37 (54,4)                                  | 12(66,7)                                | -        | -                    |
| Asma bronquial                  | 5 (7,4)                                    | 4 (22,2)                                | 0,067    | -                    |
| Alergia sin especificar         | 2 (2,9)                                    | 3 (16,7)                                | 0,027    | 6,60(1,012 - 43,036) |
| Asma + otra alergia             | 7 (10,3)                                   | 7 (38,9)                                | 0,010    | 5,54(1,622 - 18,94)  |

**Fuente:** Historias clínicas y base de datos computarizada del CPHEM

La incidencia de dengue, según las diferentes áreas de salud del municipio de Cienfuegos, tuvo un comportamiento bastante homogéneo. En el extremo

superior de la curva de frecuencia se ubicó el área V, con 9 casos. No obstante, no se observaron diferencias importantes en las frecuencias obtenidas de la relación de esta variable, con la variable dependiente "dengue grave/dengue no grave" ( $p < 0,05$ ) (tabla 4).

**Tabla 3. ASOCIACIÓN DE LA INCIDENCIA POR AREAS DE SALUD CON DENGUE GRAVE.**

| Áreas de salud | Dengue grave<br>No (%) n=18 | Dengue no grave<br>No (%) n=68 | p      |
|----------------|-----------------------------|--------------------------------|--------|
| Área I         | 2 (11.1)                    | 6 (8.8)                        | 0,8599 |
| Área II        | 2 (11.1)                    | 7 (10.3)                       | 0,7397 |
| Área III       | 2 (11.1)                    | 4 (5.9)                        | 0,7994 |
| Área IV        | 1 (5.6)                     | 5 (7.4)                        | 0,7994 |
| Área V         | 1 (5.6)                     | 9 (13.2)                       | 0,6239 |
| Área VI        | 0 (0)                       | 1 (1.5)                        | -      |
| Área VII       | 0 (0)                       | 5 (7.4)                        | -      |
| Área VIII      | 2 (11.1)                    | 4 (5.9)                        | 0,7994 |

**Fuente:** Historias clínicas y base de datos computarizada del CPHEM

El análisis de la variable dependiente (dengue grave/dengue no grave), según los municipios de la provincia de Cienfuegos, no reveló que hubiera asociación estadística con ninguno de ellos, o sea, la probabilidad de desarrollar dengue grave no tuvo preferencia por ningún municipio (tabla 5). Cienfuegos fue el que registró la mayor cantidad de pacientes graves (10), pero esto se debió a una incidencia general elevada, 51 casos en total, 41 de ellos no graves ( $p = 0,9250$ ).

**Tabla 4. ASOCIACIÓN DE LA INCIDENCIA POR MUNICIPIOS CON DENGUE GRAVE**

| Municipios  | Dengue grave<br>No (%) n=18 | Dengue no grave<br>No (%) n=68 | p      |
|-------------|-----------------------------|--------------------------------|--------|
| Cienfuegos  | 10 (55.6)                   | 41 (60.3)                      | 0,9250 |
| Rodas       | 2 (11.1)                    | 8 (11.8)                       | 0,7365 |
| Abreus      | 1 (5.6)                     | 7 (10.3)                       | 0,8735 |
| Aguada      | 2 (11.1)                    | 4 (5.9)                        | 0,7994 |
| Palmira     | 1 (5.6)                     | 3 (4.4)                        | 0,7009 |
| Cumanayagua | 2 (11.1)                    | 1 (1.5)                        | 0,2077 |
| Cruces      | 0 (0)                       | 3 (4.4)                        | -      |
| Lajas       | 0 (0)                       | 1 (1.5)                        | -      |

**Fuente:** Historias clínicas y base de datos computarizada del CPHEM

La hipotensión, trombocitopenia, ascitis, derrame pleural, vómitos y postración, se observaron con mayor frecuencia en los casos graves, y constituyeron variables con asociación independiente al dengue grave ( $p < 0,05$ ). El derrame pericárdico, edema perivesicular, dolor abdominal, síncope y sangramiento leve, no tuvieron una relación estadísticamente significativa, aunque la trombocitopenia y la ascitis también se presentaron en los pacientes no graves con una elevada frecuencia, (52,9 %) ambas. El aumento brusco del hematocrito se registró solamente en los graves, y no se hizo el cálculo estadístico al estar presente el valor 0 en el cálculo de la razón de producto cruzada (tabla 5).



**Tabla 5. ASOCIACIÓN DE LOS SIGNOS DE ALARMA CON DENGUE GRAVE.**

| <b>Signos de alarma</b> | <b>Dengue grave<br/>No (%)<br/>n=18</b> | <b>Dengue no grave<br/>No (%)<br/>n=68</b> | <b>p</b> | <b>OR (95% IC)</b> |
|-------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|----------|--------------------|
| Hipotensión             | 10 (55,5)                               | 5 (7,3)                                    | 0,001    | 15,75 (4,28-57,87) |
| Trombocitopenia         | 17 (94,4)                               | 36 (52,9)                                  | 0,010    | 15,1 (1,90-120,02) |
| Ascitis                 | 15 (83,3)                               | 36 (52,9)                                  | 0,028    | 4,44 (1,18-16,77)  |
| Derrame pleural         | 13 (72,2)                               | 21 (30,8)                                  | 0,003    | 5,82 (1,84-18,42)  |
| Derrame pericárdico     | 1 (5,5)                                 | 2 (2,9)                                    | 0,597    | -                  |
| Edema perivesicular     | 7 (38,8)                                | 25 (36,7)                                  | 0,868    | -                  |
| Aumento brusco del Hto  | 3 (16,6)                                | 0                                          | -        | -                  |
| Dolor abdominal         | 6 (33,3)                                | 11 (16,1)                                  | 0,112    | -                  |
| Vómitos                 | 3 (16,6)                                | 2 (2,9)                                    | 0,048    | 6,60 (1,01-43,04)  |
| Síncope                 | 3 (16,6)                                | 3 (4,4)                                    | 0,090    | -                  |
| Postración              | 5 (27,7)                                | 5 (7,3)                                    | 0,025    | 4,85 (1,22-19,18)  |
| Sangramiento leve       | 4 (22,2)                                | 11 (16,1)                                  | 0,549    | -                  |

**Fuente:** Historias clínicas y base de datos computarizada del CPHEM

## DISCUSIÓN

El estudio de los factores de riesgo asociados al desarrollo de dengue grave ha sido tema de numerosas investigaciones. Como en otras enfermedades, la identificación anticipada de los pacientes con mayor probabilidad de evolucionar a la gravedad, permite trazar estrategias asistenciales y organizativas, cuyo objetivo fundamental es mejorar el pronóstico.

La edad, como variable independiente asociada al dengue grave, ha sido estudiada por otros autores. El presente trabajo encontró una mayor incidencia de casos graves en grupo etario de 5 a 9 años, pero esta variable no tuvo significación estadística. El estudio de una amplia serie de casos de dengue en Arabia Saudita, que incluyó pacientes de todas las edades, concluyó que los niños tenían un riesgo significativamente mayor de evolucionar a dengue grave, con un pico de incidencia de 12,1 y desviación estándar (DE) de 4,5. <sup>(42)</sup> Un metaanálisis llevado a cabo en Australia, que analizó 143 artículos, concluyó que la edad pediátrica se asociaba a un mayor riesgo para desarrollar dengue grave. <sup>(43)</sup> También, un estudio de la epidemia de dengue de 2010 en Perú, arrojó que tener menos de 15 años constituía un factor de riesgo para la gravedad. <sup>(44)</sup> Pero ninguno de estos trabajos incluyó grupos etarios.

El hecho de que la edad sea considerada como un factor de riesgo para desarrollar dengue grave, viene de la observación de que la respuesta inmune a la infección difiere con la edad, y se relaciona también con los diferentes serotipos. <sup>(20)</sup> Desafortunadamente, esta investigación, al ser retrospectiva, no pudo incluir los serotipos que afectaron a los pacientes.

El sexo también ha sido objeto de estudio en numerosas investigaciones. Un metaanálisis que revisó 6643 estudios y finalmente incluyó 150 artículos, concluyó que las mujeres tenían un mayor riesgo de dengue grave que los hombres, con una razón de probabilidades (OR) de 1,13 (95 % IC 1·01–1·26), pero en el análisis no se incluyeron subgrupos de estudios con niños. <sup>(45)</sup>

En cuanto al color de la piel, se vio que la enfermedad grave se cuantificó más en los blancos, aunque esto se debió a la incidencia general que fue mayor en este grupo de niños, porque no hubo asociación independiente de variables.

Como antecedente del estudio de este aspecto demográfico, existe la investigación realizada sobre los niños fallecidos en la epidemia cubana de dengue hemorrágico de 1981, donde se observó que la mayoría eran blancos (85 %) <sup>(46)</sup> El estudio de esta variable no se observa mucho en la literatura, numerosos trabajos revisados no la incluyeron. Algunos autores consideran al color blanco de la piel como un riesgo para contraer dengue. <sup>(47)</sup>

Los antecedentes patológicos personales y las comorbilidades, como factores de riesgo para desarrollar dengue grave, ha sido demostrado en numerosos estudiados. **B** Este trabajo solo encontró como antecedente patológico y variable independiente asociada de forma significativa al dengue grave, el antecedente de alergia sin especificar. El análisis estadístico como una sola variable, de las frecuencias de alergia sin especificar y el asma bronquial, también resultó en una asociación significativa. Es probable que en muchas historias clínicas de niños con síntomas de asma se registrara "antecedente de alergia" y no asma bronquial, por eso se analizaron las frecuencias unidas, de ambas variables.

Investigaciones previas han analizado la alergia en un intento por establecer si existe una relación entre la alergia y la infección grave por dengue. Una revisión sistemática rigurosa y un metaanálisis, que de entre un gran número de trabajos, finalmente incluyó 255 artículos, obtuvo resultados diversos en la relación de la enfermedad grave por dengue y los diferentes tipos de alergia que manifestaban los pacientes. A pesar de la activación de mastocitos y otros mediadores que ocurren en el dengue, el estudio no logró identificar una relación entre la gravedad del dengue y la alergia no especificada ( $p=0.05$ ). Sin embargo, la positividad sérica de IgE sí se asoció con dengue grave, más que con el dengue no grave. Los autores, a pesar de los resultados heterogéneos, concluyen que la alergia juega un papel importante en la infección por dengue, ya que está presente con mayor frecuencia en personas con enfermedad grave; y sugieren agregar síntomas alérgicos como el asma y la positividad de IgE, a la clasificación del dengue, lo que mejoraría la capacidad de los médicos para predecir el desarrollo de la enfermedad grave. <sup>(48)</sup> Una investigación, llevada a cabo en el hospital Hospital Tan Tock Seng de Singapur, analizó una serie de 6300 pacientes de todas las edades,

que ingresaron con dengue desde el 2005 al 2008. Dentro de los resultados del trabajo, se hace referencia a que los pacientes con asma preexistente, tenían un riesgo 2,14 veces mayor de evolucionar a dengue grave, que aquellos con dengue sin asma. <sup>(49)</sup>

Estudios cubanos también han establecido relación del dengue grave con el asma bronquial. Por ejemplo, Bravo JR y colaboradores, en un estudio sobre la epidemia de dengue en Cuba de 1981, identificaron al asma bronquial, además de la diabetes y la drepanocitosis, como factores de riesgo que contribuyeron significativamente al desarrollo de dengue hemorrágico y shock por dengue. <sup>(50)</sup> González Cortiñas M y colaboradores, en un trabajo descriptivo sobre una serie de 200 pacientes con dengue grave en Santiago de Cuba, correspondiente al brote epidémico de 1997, encontraron que la comorbilidad más frecuente fue el asma bronquial, presente en el 16,5 % de los pacientes. <sup>(51)</sup>

La relación de las enfermedades alérgicas con el dengue grave tiene su base en la condición proinflamatoria de origen genético, que es común en ambos trastornos. Un estudio con controles, que incluyó pacientes de varias regiones del mundo (Latinoamérica y Asia), analizó variantes genéticas previamente asociadas a dengue grave en otras investigaciones, <sup>(52)</sup> obtuvo como resultado un fuerte riesgo genético, de desarrollar dengue hemorrágico y shock por dengue, cuando se hizo la comparación con controles. Además, se observó un efecto de dosis, aumentando la razón de probabilidades con un número creciente de alelos de riesgo. <sup>(53)</sup>

El antecedente de COVID-19 no constituyó un riesgo para desarrollar dengue grave. Como antecedente del estudio de este factor de riesgo, existe un trabajo realizado en la India. En él, se encontró que los niños hospitalizados con dengue grave, tenían una mayor seroprevalencia de anticuerpos contra la COVID-19 (92,3 %) en comparación con los niños con dengue no grave (44,4 %) ( $p= 0.0059$ ). Los autores consideraron, por lo tanto, que la presencia de anticuerpos de COVID-19 (infección previa de COVID-19) puede ser un predictor de enfermedad grave en niños con dengue. Este trabajo tuvo la limitación de incluir solo a 31 niños. <sup>(54)</sup>

Sin embargo, la infección previa por SARS-CoV-2, no ha sido muy analizada como factor de riesgo para la gravedad del dengue, según las búsquedas de bibliografía en internet. Algunos autores han especulado sobre la posible interacción entre el SARS-CoV-2 y el virus del dengue (DENV). Hay similitudes inmunológicas en los mecanismos de unión al receptor entre dos virus de ARN genéticamente diversos, como el DENV y SARS-CoV-2. Pero se requeriría un análisis detallado de la secuencia del receptor, para corroborar la posibilidad de reactividad cruzada entre los anticuerpos contra ambos, y para establecer las relaciones inmunológicas entre los anticuerpos provocados por una infección y su impacto en la otra. <sup>(55)</sup>

Un metaanálisis que revisó 330 artículos sobre la relación entre COVID-19 y dengue, concluyó que la coinfección de ambas enfermedades se asociaba a una mayor mortalidad, pero los autores no se refieren a una infección por SARS-CoV-2 previa, sino concomitante. <sup>(56)</sup>

El antecedente de dengue previo no constituyó un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedad grave. El estudio de esta variable tuvo la limitación de que en la mayoría de los pacientes no se pudo conocer si habían tenido dengue antes. Otros autores tampoco encontraron en su investigación, relación entre la gravedad y las infecciones secundarias. <sup>(57)</sup>

Sin embargo, la infección secundaria por DENV heterotípicos se considera un factor de riesgo importante que impulsa la gravedad de la enfermedad. Los anticuerpos producidos por la infección primaria tienen la capacidad de unirse al virus, pero carecen de la capacidad de neutralizarlo. Estos anticuerpos de reacción cruzada forman complejos virus-anticuerpo infecciosos que pueden unirse y entrar en los monocitos, macrófagos y células dendríticas, por lo tanto, aumentan la producción viral que conduce a cargas virales más altas. <sup>(58, 59, 60, 61)</sup>

Las investigaciones que han estudiado el plasma de niños infectados con DENV, han demostraron que la gravedad de la enfermedad se relacionaba con una mayor carga viral debido a una infección secundaria. <sup>(62)</sup>

En el diseño de la presente investigación se tuvieron en cuenta más comorbilidades, pero los pacientes de la muestra estudiada no las presentaron. De forma clásica, varias enfermedades crónicas, diferentes del asma bronquial, han sido consideradas predictivas de dengue grave. <sup>(63)</sup> Numerosas investigaciones han determinado que la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades renales crónicas, cardiopatías, entre otras, constituyen factores de riesgo significativos para el desarrollo de dengue hemorrágico o shock por dengue. <sup>(49, 64-66)</sup>

La mayor cantidad de casos detectados en Cienfuegos, independientemente de ser un municipio cabecera, con mayor población, es un reflejo de la mayor incidencia en zonas urbanas. Las zonas urbanas, son tradicionalmente, las más afectadas por el dengue. <sup>(42,67)</sup> Las áreas de procedencia de los pacientes no se relacionaron significativamente con el dengue grave. Esta variable fue utilizada, para de forma indirecta, establecer la probabilidad de asociación entre la enfermedad severa y los 4 serotipos del virus, que pudieran variar según las regiones. La determinación de los serotipos del DENV por el laboratorio, no se hace en la provincia de Cienfuegos, siendo esto una limitación de la investigación al no poder incluirlos como un factor de riesgo.

Los serotipos con mayor capacidad de replicación desencadenan una mayor producción de anticuerpos y pueden estar asociados con resultados más graves. <sup>(68)</sup> Un metaanálisis de 150 artículos sobre el tema encontró que el DENV-2 se relacionaba con los cuadros de mayor gravedad. <sup>(65)</sup> Este tema, ha sido estudiado en varias regiones del mundo donde el dengue es endémico, como América del Sur y Asia. <sup>(69, 70)</sup>

Los resultados de estos trabajos sobre los serotipos del dengue, sugieren que la identificación temprana de los mismos, podría ser beneficiosa para prevenir desenlaces graves durante los períodos de alza endémica, al predecir el apoyo de salud necesario y realizar intervenciones tempranas.

En 2009, se introdujo la nueva clasificación de casos de dengue de la OMS <sup>(10)</sup> que enmarcó al dengue en las categorías de dengue no grave y dengue grave. El dengue no grave a su vez, con signos de alarma y sin signos de alarma.

El análisis estadístico del valor de los signos de alarma para predecir la probabilidad de desarrollar dengue grave, dio como resultado que la mayoría de estos se asociaron de manera independiente a la gravedad, excepto: síncope, edema perivesicular, derrame pericárdico, dolor abdominal y sangramiento leve. El aumento del hematocrito no se procesó estadísticamente porque su frecuencia fue 0 en los pacientes no graves, pero se le atribuye importancia, pues se registró en 3 de los 18 casos graves. Es posible que los síntomas recogidos como síncope no se hayan relacionado a hipotensión sino a crisis vagal en contexto de una enfermedad aguda. El edema perivesicular parece no ser un reflejo importante de fuga de plasma. Por otra parte, el derrame pericárdico se observó solamente en tres casos, lo que contribuye al sesgo estadístico. En cuanto al dolor abdominal, es difícil valorar, siendo este un estudio retrospectivo, si cumplía realmente los criterios de signo de alarma, pues debe ser intenso para que resulte considerado como tal. Hay que señalar, que la ascitis y la trombocitopenia fueron frecuentes en los casos de dengue no grave, por lo que estos signos de alarma no son muy específicos. Este criterio se apoya de lo que el autor del presente trabajo vio en la práctica asistencial.

La mayoría de los signos de alarma se explican por la pérdida de líquido del espacio vascular. La disfunción endotelial que se produce, conduce a la permeabilidad vascular y a la fuga de plasma, lo cual es característico del dengue grave. El dengue grave se caracteriza por sangrado intenso, pérdida de plasma y/o deterioro de órganos. Dado que los síntomas graves se desarrollan generalmente después de que el virus se haya eliminado de la sangre, una respuesta inmunitaria desregulada a la infección, a menudo denominada "tormenta de citoquinas", conduce a la permeabilidad vascular que se cree que contribuye de manera clave a la patogénesis de la enfermedad. <sup>(71)</sup>

El endotelio vascular es la interfaz entre la sangre circulante y los órganos terminales y, por lo tanto, tiene un papel fundamental en la preservación de la función de los órganos. El endotelio está revestido por una glucocálix rica en glicanos que contribuye de manera única a la función endotelial mediante la regulación de las interacciones de leucocitos y plaquetas con la pared del vaso, la

permeabilidad vascular, la coagulación y la vasorreactividad. La degradación de la glucocálix endotelial puede promover la disfunción vascular, la propagación de la inflamación y la lesión de órganos. La glucocálix endotelial y su papel en la fisiopatología vascular han ganado una atención cada vez mayor durante la última década. (72-74)

La trombocitopenia es otro hallazgo frecuente en el dengue y ha sido usada como marcador predictivo de gravedad. Existen varios mecanismos propuestos por los investigadores que explican la caída en el recuento plaquetario. Entre ellos están la supresión selectiva de la médula ósea, el aumento del consumo periférico y eliminación mediada por inmunocomplejos. Por otra parte, la infección por DENV no solo afecta el número de plaquetas, sino que también afecta su funcionalidad y, en consecuencia, se pueden inducir alteraciones en la hemostasia. (75,76)

En agosto de 2013, en La Habana, en el Instituto Pedro Kouri, se llevó a cabo un consenso de expertos sobre dengue, y se profundizó en el conocimiento de la enfermedad, y se volvió a resaltar la importancia de la nueva clasificación para identificar la gravedad de los casos en tiempo real, tomar decisiones, hacer comparaciones de morbilidad y mortalidad entre países, y activar planes de contingencia tempranos. (77)

Las ventajas de esta clasificación se han demostrado en muchos estudios. Una de ellos, fue una revisión sistemática que incluyó estudios clínicos prospectivos que comparaban la actual clasificación con la anterior de 1997. (78) Más recientemente, se han publicado varios trabajos cuyos resultados ofrecen fortaleza a los signos de alarma como predictores de dengue grave. Por ejemplo, Castro Peraza O y colaboradores, estudiaron 1439 pacientes adultos que ingresaron en el Instituto Pedro Kouri, Cuba durante las epidemias de dengue de 2001, 2002, 2006 y 2012, y obtuvieron resultados positivos a favor de la utilidad de los signos de alarma para predecir el shock. El sangrado de las mucosas, el dolor abdominal y los vómitos frecuentes, fueron los signos de mayor sensibilidad para predecir el shock, en tanto que,



los cambios mentales, hepatomegalia y lipotimia, aunque no tuvieron buena sensibilidad, sí mostraron elevada especificidad. <sup>(79)</sup>

También existen estudios cubanos en niños, como el de Consuegra Otero A y colaboradores, que estudiaron 195 casos admitidos en la UCIP del Hospital Pediátrico Docente del Cerro. Los resultados mostraron, que el dolor abdominal intenso y mantenido, los sangrados de mucosas y los vómitos frecuentes, fueron los signos de alarma que se presentaron con mayor reiteración, pero solo resultaron significativos estadísticamente, el dolor abdominal intenso y la postración extrema. <sup>(80)</sup>

Varios estudios extranjeros han usado regresión logística para evaluar el grado de asociación de los signos de alarma con la progresión del dengue a la gravedad. Huy BV y colaboradores, encontraron como predictivos de progresión del dengue, la trombocitopenia, el descenso de la albumina sérica por debajo de 35 g/L y el aumento de las transaminasas. <sup>(81)</sup> Para Sreenivasan P y colaboradores, los signos con mayor significación fueron el aumento del hematocrito por encima de 40 %, el sangrado mucoso y los vómitos persistentes. <sup>(82)</sup>

Un estudio colombiano sobre 200 niños, encontró que presentar derrame pleural, alteraciones cardiovasculares, dolor abdominal y hepatomegalia, incrementaron la probabilidad de ingreso en la UCIP. <sup>(83)</sup> Otro estudio, en Rio de Janeiro, Brasil, sobre una muestra de 445 niños, los autores encontraron que la edad superior a 5 años, el dolor abdominal, la hepatomegalia y una prueba del torniquete positiva, fueron las variables que se relacionaron significativamente con la gravedad. <sup>(84)</sup>

Finalmente, en una revisión sistemática y metaanálisis reciente, que incluyó 40 artículos, proveniente fundamentalmente de la India y Asia, los autores concluyeron, que las alteraciones de los recuentos de plaquetas y los niveles de AST (aspartato aminotransferasa) dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la fiebre, se asociaron con el desarrollo de dengue grave. De manera similar, la presencia de dolor abdominal, vómitos y hepatomegalia, sugirieron un mayor riesgo

de progresión grave del dengue, pero con una solidez excepcionalmente baja de la evidencia. <sup>(85)</sup>

Como se ha podido apreciar, los signos de alarma, considerados como una herramienta para identificar a los pacientes con riesgo de progresión del dengue a la gravedad, han tendido una asociación fuerte desde el punto de vista estadístico como variable independiente, según los estudios. Sin embargo, existe variación entre los diferentes autores en cuanto al tipo de signo más observado o más relevante estadísticamente.

Por otra parte, el presente trabajo, a pesar de tener como resultado, que los signos de alarma tuvieron una relación significativa con el dengue grave ( $p < 0,05$ ), esta asociación fue muy débil, siendo la razón de productos cruzadas baja para todas las variables. La interpretación de este resultado se enriquece de la práctica asistencial, donde se ha visto que los signos de alarma están presentes también con frecuencia, en pacientes que no se deterioran clínicamente. Por ejemplo, la trombocitopenia, la ascitis y el derrame pleural, fueron muy frecuentes en casos no graves. Por tanto, se puede concluir que los signos de alarma ofrecen muy buena sensibilidad, pero no son específicos. Este análisis coincide con el trabajo cubano de Castro Peraza O y colaboradores, <sup>(79)</sup> donde se observó que la mayoría de los signos de alarma tenían un valor predictivo negativo elevado, pero un valor predictivo positivo bajo.

A pesar de que la utilidad y predictibilidad de los signos de alarma en el dengue, han sido demostrados en muchos estudios, los autores de la presente investigación valoraron la importancia de tener resultados específicos referentes al alza endémica de 2022, a la vez que se obtendrían datos propios de la provincia de Cienfuegos, que aportarían un respaldo científico a la labor asistencial y a las acciones de salud.

## **CONCLUSIONES**

El conocimiento de los factores de riesgo para el dengue grave puede ser de gran importancia para enfrentar con éxito una epidemia o alza endémica, porque ello significa ganar tiempo y desarrollar estrategias. Las enfermedades alérgicas en general, incluida el asma bronquial, pueden constituir una comorbilidad que eleva sensiblemente las probabilidades de evolución a la gravedad. Los signos de alarma para el dengue grave, representan una herramienta útil para identificar a los pacientes con probabilidad de evolución desfavorable, estando presente con mayor frecuencia en los casos graves; pero carecen de especificidad, pudiéndose observar también en aquellos con buena evolución. La hipotensión, el derrame pleural, el aumento brusco del hematócrito y la postración, son más específicos para predecir gravedad, que el resto de los signos de alarma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guzman MG, Harris E. Dengue. Lancet 2015;385(9966):453-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60572-9.
2. Schmidt-Chanasit J, Emmerich P, Tappe D, Günther S, Schmidt S, Wolff D, et al. Autochthonous dengue virus infection in Japan imported into Germany, September 2013. Euro Surveill. 2014 [citado 24/09/2017]; 19(3). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-917.ES2014.19.3.20681>
3. Zambrano B, San Martin JL. Epidemiology of dengue in Latin America. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014;3(3). Access: 2015/09/21. Available at: <http://www://10.1093/jpids/piu071>
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496:504-7. doi: 10.1038/nature 12060 PMID: 23563266.
5. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2da ed. Washington, D. C.: OPS; 2016.
6. Organización Mundial de la Salud. DENGUE-OMS. Dengue y Dengue Hemorrágico. Nota descriptiva N0 117. Marzo 2014. Ginebra: OMS; 2104. Acceso: 25/08/2016. Disponible en: <http://cubadengue.impela.net/?s=Dengue+y+dengue+hemorragico+numero+117+marzo+2014>.
7. Kouri G, Guzman MG, Bravo J. Dengue hemorrágico en Cuba. Crónica de una epidemia. Bol of Sanit Panam 1986 (accedido el 09-06-2023);100(3):322'29. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/15825/v100n3p322.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Peláez O, Guzmán MG, Kouri G, Pérez R, San Martin JL, Vázquez S, et al. Dengue 3 epidemic, Havana, 2001. Emerg Infect Dis. 2004;10(4). Access: 2015/09/28. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/4/pdfs/03-0271.pdf>

9. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. 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.
10. World Health Organization. (2009). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>
11. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas. La Paz:OPS/OMS;2010.
12. Kalayanaroj S. Dengue classification: current WHO vs the newly suggested classification for better clinical application? J Med Assoc Thai. 2011; 94(3):74-84.
13. Espinosa-Brito A. Fiebre hemorrágica dengue. Estudio clínico en pacientes adultos hospitalizados. Medisur [revista en Internet]. 2014 [cited 20 Sep 2018]; 12 (4):[aprox. 32p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2014000400003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000400003).
14. García Gómez CA, Sánchez Sánchez S, Pantoja Fonseca D, Rodríguez Morales O, Navarro Baldellot AL, García Mantecón C, et al. Comportamiento clínico-epidemiológico de pacientes con dengue. Estudio comparativo de dos series de casos. MediSur 2021 [accedido el 27 de octubre de 2021]; 19 (3): 421-428. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1800/180068641010/html/>.
15. García Gómez CA, Rodríguez Morales O, Fernández González CT. Evolución clínico-epidemiológica de pacientes con diagnóstico de dengue. Enero-junio 2017. Medisur [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Oct 27]; 17( 6 ): 790-796. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2019000600790&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000600790&lng=es).
16. Rodríguez-Buergo D, Delgado-Acosta H, Valladares-Vílchez M, Rojas-Fernández N, Díaz-Brito A. Repercusión de eventos de arbovirosis sobre indicadores hospitalarios seleccionados, Hospital Pediátrico de

Cienfuegos (2014-2018). Medisur [revista en Internet]. 2020 [citado 2020 May 29]; 18(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4480>.

17. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. *Viruses*. 2020;12(8):829. doi: 10.3390/v12080829.

18. OPS/OMS. Actualización Epidemiológica Dengue. [En línea] Organización Panamericana de la Salud. 2019. URL Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=dengue-2158&alias=47785-22-de-febrerode-2019-dengue-actualizacion-epidemiologica-Itemid=270&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=47785-22-de-febrerode-2019-dengue-actualizacion-epidemiologica-Itemid=270&lang=es) Transmisión

19. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *J Travel Med*. 2019 Oct 14;26(7):taz062. doi: 10.1093/jtm/taz062.

20. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1279. doi: 10.12688/f1000research.19197.1.

21. Chen RE, Diamond MS. Dengue mouse models for evaluating pathogenesis and countermeasures. *Curr Opin Virol*. 2020 Aug;43:50-58. doi: 10.1016/j.coviro.2020.09.001. Epub 2020 Sep 17.

22. Halstead SB, Dans LF. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Oct;3(10):734-741. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30205-6.

23. Nadeev AP, Maltseva YG, Shishkina EY, Porotnikova EV, Khokhlova NI. Likhordka dengue s letal'nym iskhodom [Fatal dengue fever]. *Arkh Patol*. 2020;82(1):52-55. Russian. doi: 10.17116/patol20208201152.

24. Thisyakorn U, Tantawichien T. Dengue vaccine: a key for prevention. *Expert Rev Vaccines*. 2020 Jun;19(6):499-506. doi: 10.1080/14760584.2020.1775076.
25. Chia PY, Thein TL, Ong SWX, Lye DC, Leo YS. Severe dengue and liver involvement: an overview and review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Mar;18(3):181-189. doi: 10.1080/14787210.2020.1720652.
26. Sahassananda D, Thanachartwet V, Chonsawat P, Wongphan B, Chamnanchanunt S, Surabotsophon M, Desakorn V. Evaluation of Hematocrit in Adults with Dengue by a Laboratory Information System. *J Trop Med* 2021;2021:8852031. doi: 10.1155/2021/8852031.
27. Alvaré-Alvaré L, Salvato-Dueñas A, Melo-Victores M, Lobato-Pastrana D, Porta-Díaz M, González-Concepción I, González-Pérez D. Infección por dengue en niños. *Investigaciones Médicoquirúrgicas* 2021 [citado 25 Oct 2021]; 13 (3) Disponible en: <http://revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/view/731>
28. Lee H, Ryu JH, Park HS, Park KH, Bae H, Yun S, Choi AR, Cho SY, Park C, Lee DG, Lim J, Lee J, Lee S, Shin S, Park H, Oh EJ. Comparison of Six Commercial Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus Non-Structural-1 Antigen and IgM/IgG Antibodies. *Ann Lab Med*. 2019 Nov;39(6):566-571. doi: 10.3343/alm.2019.39.6.566.
29. Ali Q, Kalam I, Mabood F, Imran M. An Attempt Towards Lab And Clinical Combine Appraised, Including Future Concerns Regarding Dengue Infection. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020 Jan-Mar;32(1):115-123.
30. Seok Y, Batule BS, Kim MG. Lab-on-paper for all-in-one molecular diagnostics (LAMDA) of zika, dengue, and chikungunya virus from

human serum. *Biosens Bioelectron.* 2020 Oct 1;165:112400. doi: 10.1016/j.bios.2020.112400. Epub 2020 Jun 20.

31. Nader Raafat, Stuart D Blacksell, Richard J Maude, A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 113, Issue 11, November 2019, Pages 653–660, <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz068>
32. Muhammad Haroon, Hasnain Jan, Shah Faisal, Nasir Ali, Muhammad Kamran, Farhan Ullah, Dengue Outbreak in Peshawar: Clinical Features and Laboratory Markers of Dengue Virus Infection, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 12, Issue 2, 2019, Pages 258-262, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.10.138>.
33. David A. Muller, Alexandra C. I. Depelsenair, Paul R. Young, Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 215, Issue suppl\_2, 1 March 2017, Pages S89–S95, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649>
34. Anwar E. Ahmed, Bassam Dahman, Asmaa Altamimi, Donna K. McClish, Hamdan AL-Jahdali, The aspartate aminotransferase/platelet count ratio index as a marker of dengue virus infection: Course of illness, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 13, Issue 7, 2020, Pages 980-984, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.009>.
35. Ahmad, M.H.; Ibrahim, M.I.; Mohamed, Z.; Ismail, N.; Abdullah, M.A.; Shueb, R.H.; Shafei, M.N. The Sensitivity, Specificity and Accuracy of Warning Signs in Predicting Severe Dengue, the Severe Dengue Prevalence and Its Associated Factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijerph15092018>
36. Dondorp, A.M., Hoang, M.N.T., Mer, M. et al. Recommendations for the management of severe malaria and severe dengue in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 43, 1683–1685 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4602-2>



37. Teparrukkul P, Hantrakun V, Day NPJ, West TE, Limmathurotsakul D (2017) Management and outcomes of severe dengue patients presenting with sepsis in a tropical country. *PLoS ONE* 12(4): e0176233. doi: 10.1371/journal.pone.0176233
38. Lee TH, Lee LK, Lye DC, Leo YS. Current management of severe dengue infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 Jan;15(1):67-78. doi: 10.1080/14787210.2017.1248405. Epub 2016 Oct 27.
39. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019 ;393(10169):350-363. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32560-1.
40. Wong PF, Wong LP, AbuBakar S. Diagnosis of severe dengue: Challenges, needs and opportunities. *J Infect Public Health*. 2020 Feb;13(2):193-198. doi: 10.1016/j.jiph.2019.07.012. Epub 2019 Aug 10.
41. Kellstein D, Fernandes L. Symptomatic treatment of dengue: should the NSAID contraindication be reconsidered? *Postgrad Med*. 2019 Mar;131(2):109-116. doi: 10.1080/00325481.2019.1561916. Epub 2019 Jan 16.
42. Hegazi MA, Bakarman MA, Alahmadi TS, Butt NS, Alqahtani AM, Aljedaani BS, Almajnuni AH. Risk Factors and Predictors of Severe Dengue in Saudi Population in Jeddah, Western Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(3):613-621. doi: 10.4269/ajtmh.19-0650
43. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021 Oct 9;10(1):123. doi: 10.1186/s40249-021-00908-2.
44. Suárez-Ognio L, Arrasco J, Casapía M, Sihuincha M, Ávila J, Soto G, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010-2011. *Revista Peruana de Epidemiología* [en línea]. 2011, 15(1), 17-23[fecha de Consulta 27 de Mayo de 2023]. ISSN: Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203119644003>.

45. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):1014-1026. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30601-0.
46. Pantoja Pereda O, González Rubio D, Guzmán Tirado MG, Castro Peraza O, Martínez Torres E. Descripción clínica de niños fallecidos por dengue hemorrágico durante la epidemia cubana de 1981. *Rev Cubana Pediatr* 2022 (accedido el 30-05-2022);94 (2). Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1995/1038>.
47. Hoyos Rivera A, Pérez Rodríguez A, Hernández Meléndrez E. Factores de riesgos asociados a la infección por dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela. *Rev. Cub Med Gen Integr.* 2011 [acceso 30/05/2023];27(3):388-95. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252011000300009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000300009&lng=es)
48. Karimzadeh S, Hirayama K, Huy NT. Correction to: Association of Allergic Symptoms with Dengue Infection and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Virol Sin.* 2020;35(1):124. doi: 10.1007/s12250-019-00180-7. Erratum for: *Virol Sin.* 2020 Feb;35(1):83-92.
49. Pang J, Hsu JP, Yeo TW, Leo YS, Lye DC. Diabetes, cardiac disorders and asthma as risk factors for severe organ involvement among adult dengue patients: A matched case-control study. *Sci Rep.* 2017;7:39872. doi: 10.1038/srep39872.
50. Bravo JR, Guzmán MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81(5):816-20. doi: 10.1016/0035-9203(87)90041-1.
51. González Cortiñas M, Vidal Gonzále D, Cepero Cordero J, Lashley Oliveras ML. Dengue hemorrágico. Estudio clínico de 200 pacientes. *Rev Cubana Med* 1999 (accedido el 30-05-2023);38(1):13-18.

52. Khor CC, Chau TN, Pang J, Davila S, Long HT, Ong RT, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. *Nat Genet.* 2011 ;43(11):1139-41. doi: 10.1038/ng.960.
53. Pare G, Neupane B, Eskandarian S, Harris E, Halstead S, Gresh L, et al. Genetic risk for dengue hemorrhagic fever and dengue fever in multiple ancestries. *EBioMedicine.* 2020;51:102584. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.045.
54. Balasubramani S, Govindaraj V, Agarwal R, Pathania A, Vij A. COVID-19 Antibodies as Predictor of Severe Dengue among Hospitalized Children with Dengue Illness in the Post-third-wave Period of COVID-19 Infection in India. *J Assoc Physicians India.* 2022 Sep;70(9):11-12. doi: 10.5005/japi-11001-0092.
55. Harapan H, Ryan M, Yohan B, Abidin RS, Nainu F, Rakib A, et al. Covid-19 and dengue: Double punches for dengue-endemic countries in Asia. *Rev Med Virol.* 2021;31(2):e2161. doi: 10.1002/rmv.2161.
56. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: A systematic review and meta-analyses. *J Med Virol.* 2021;93(4):2385-2395. doi: 10.1002/jmv.26740.
57. Lovera D, Martinez de Cuellar C, Araya S, Amarilla S, Gonzalez N, Aguiar C, Acuña J, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(12):1294-1299. doi: 10.1097/INF.0000000000001308.
58. Wang WH, Urbina AN, Chang MR, Assavalapsakul W, Lu PL, Chen YH, Wang SF. Dengue hemorrhagic fever - A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(6):963-978. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.007.

59. Rathore AP, Farouk FS, St John AL. Risk factors and biomarkers of severe dengue. *Curr Opin Virol.* 2020 ;43:1-8. doi: 10.1016/j.coviro.2020.06.008.
60. Fernandes-Santos C, Azeredo EL. Innate Immune Response to Dengue Virus: Toll-like Receptors and Antiviral Response. *Viruses.* 2022;14(5):992. doi: 10.3390/v14050992.
61. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol.* 2021;67(10):687-702. doi: 10.1139/cjm-2020-0572.
62. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al.. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis.* 2000 ;181(1):2-9. doi: 10.1086/315215.
63. Toledo J, George L, Martinez E, Lazaro A, Han WW, Coelho GE, et al. Relevance of Non-communicable Comorbidities for the Development of the Severe Forms of Dengue: A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(1):e0004284. doi: 10.1371/journal.pntd.0004284.
64. Fonseca-Portilla R, Martínez-Gil M, Morgenstern-Kaplan D. Risk factors for hospitalization and mortality due to dengue fever in a Mexican population: a retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021;110:332-336. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.062.
65. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanarooj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):1014-1026. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30601-0.
66. Rojas M, Rios González CM. Factores asociados a la evolución a dengue grave en un hospital de tercer nivel de atención del Paraguay, 2019 a 2020. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción),* 2021; 54(2): 79-88.
67. Nguyen-Tien T, Do DC, Le XL, Dinh TH, Lindeborg M, Nguyen-Viet H, Lundkvist Å, Grace D, Lindahl J. Risk factors of dengue fever in an urban area in Vietnam: a case-control study. *BMC Public Health.*

- 2021;21(1):664. doi: 10.1186/s12889-021-10687-y. Erratum in: BMC Public Health. 2022 Jun 2;22(1):1103.
- 68.Khanam A, Gutiérrez-Barbosa H, Lyke KE, Chua JV. Immune-Mediated Pathogenesis in Dengue Virus Infection. *Viruses*. 2022;14(11):2575. doi: 10.3390/v14112575.
- 69.Vicente CR, Herbinger KH, Fröschl G, Malta Romano C, de Souza Areias Cabidelle A, Cerutti Junior C. Serotype influences on dengue severity: A cross-sectional study on 485 confirmed dengue cases in Vitória, Brazil. *BMC Infect. Dis*. 2016;16:320. doi: 10.1186/s12879-016-1668-y.
- 70.Fried JR, Gibbons RV, Kalayanarooj S, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Yoon IK, et al. Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: An analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2010;4:e617. doi: 10.1371/journal.pntd.0000617.
- 71.Aguilar-Briseño JA, Moser J, Rodenhuis-Zybert IA. Understanding immunopathology of severe dengue: lessons learnt from sepsis. *Curr Opin Virol*. 2020 Aug;43:41-49. doi: 10.1016/j.coviro.2020.07.010.
- 72.Richter RP, Payne GA, Ambalavanan N, Gaggar A, Richter JR. The endothelial glycocalyx in critical illness: A pediatric perspective. *Matrix Biol Plus*. 2022 Mar 9;14:100106. doi: 10.1016/j.mbplus.2022.100106.
- 73.Lien TS, Sun DS, Wu CY, Chang HH. Exposure to Dengue Envelope Protein Domain III Induces Nlrp3 Inflammasome-Dependent Endothelial Dysfunction and Hemorrhage in Mice. *Front Immunol*. 2021;12:617251. doi: 10.3389/fimmu.2021.617251.
- 74.Calderón-Peláez MA, Coronel-Ruiz C, Castellanos JE, Velandia-Romero ML. Endothelial Dysfunction, HMGB1, and Dengue: An Enigma to Solve. *Viruses*. 2022;14(8):1765. doi: 10.3390/v14081765.
- 75.Quirino-Teixeira AC, Andrade FB, Pinheiro MBM, Rozini SV, Hottz ED. Platelets in dengue infection: more than a numbers game. *Platelets*. 2022;33(2):176-183. doi: 10.1080/09537104.2021.1921722.
- 76.Losada PX, DeLaura I, Narváez CF. Dengue Virus and Platelets: From the Biology to the Clinic. *Viral Immunol*. 2022;35(5):349-358. doi: 10.1089/vim.2021.0135.

- 77.Horstick O, Martinez E, Guzman MG, Martin JL, Ranzinger SR. WHO dengue case classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathog Glob Health*. 2015;109(1):19-25. doi: 10.1179/2047773215Y.000000000.
- 78.Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, Kroeger A, See LLC, Farrar J, Ranzinger SR. Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: a systematic literature review. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(3):621-634. doi: 10.4269/ajtmh.13-0676.
- 79.Castro Peraza O, Martínez Torres E, Martínez-Rodríguez A, González Rubio D, Guzmán Tirado MG Utilidad de los signos de alarma en la atención de pacientes con dengue. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2022 (accedido el 05-06-2023);74(2):e782. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602022000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602022000200005).
- 80.Consuegra Otero A, Martínez Torres E, González Rubio D, Castro Peraza M. Caracterización clínica y de laboratorio en pacientes pediátricos en la etapa crítica del dengue. *Revista Cubana de Pediatría*. 2019 (accedido el 05-06-2023);91(2):e645. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752015000100007](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000100007).
- 81.Huy BV, Toàn NV. Prognostic indicators associated with progresses of severe dengue. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262096. doi: 10.1371/journal.pone.0262096.
- 82.Sreenivasan P, Geetha S, Kumar AS. WHO 2009 Warning Signs as Predictors of Time Taken for Progression to Severe Dengue in Children. *Indian Pediatr*. 2020 (accedido el 05-06-2023);57(10):899-903. Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/oct2020/899.pdf>.
- 83.Rojas Hernández JP, Bula SP, Cárdenas Hernández V, Pacheco R, Álzate Sánchez RA. Factores de riesgo asociados al ingreso a unidad de cuidados intensivos en pacientes pediátricos hospitalizados por dengue en Cali, Colombia. *Rev CES Med* 2020; 34(2): 93-102. DOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.2>.
- 84.Ferreira RAX, Kubelka CF, Velarde LGC, Matos JPS, Ferreira LC, Reid MM, Setúbal S, Oliveira SA. Predictive factors of dengue severity in

hospitalized children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(6):753-760. doi: 10.1590/0037-8682-0036-2018.

85. Thach TQ, Eisa HG, Hmeda AB, Faraj H, Thuan TM, Abdelrahman MM, Awadallah MG, Ha NX, Noeske M, Abdul Aziz JM, Nam NH, Nile ME, Dumre SP, Huy NT, Hirayama K. Correction: Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(1):e0010164. doi: 10.1371/journal.pntd.0010164. Erratum for: *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Oct 5;15(10):e0009808.