

SHOCK POR DENGUE: FACTORES DE RIESGO

* Omar Naveda; ** Andrea Naveda.

PALABRAS CLAVE: Dengue. Shock. Factores de riesgo.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El dengue es en la actualidad la enfermedad viral más importante transmitida por mosquitos, con más de 2.500 millones de personas expuestas. **METODOLOGÍA:** Para identificar factores de riesgo para shock por dengue, se diseñó un estudio observacional, analítico, prospectivo, con 392 niños con dengue con criterios de alarma; divididos en dos grupos, 51 que evolucionaron hasta shock; y 341 que no presentaron shock. En el grupo con shock, se registraron los datos en las 24 horas previas a su presentación; en el grupo sin shock, los datos registrados fueron los de mayor alteración durante el período crítico de la enfermedad. **RESULTADOS:** Mediante regresión logística binaria se identificó como factores de riesgo para síndrome de shock dengue: infección anterior por dengue [RO: 4,7 IC 95% (2,6 – 8,7) $p = 0,001$], diferencia de presión arterial sistólica menos diastólica menor de 20 mm de Hg. [RO: 3,1 IC 95% (1,3 – 5,9) $p = 0,049$], hemoconcentración mayor del 20% [RO: 4,1 IC 95% (2,7 – 7,3) $p = 0,031$], y leucocitos mayores de 7.000/mm³ [RO: 3,3 IC 95% (2,9 – 8,1) $p = 0,037$]. **CONCLUSIÓN:** La atención a la diferencia entre tensión arterial sistólica y diastólica, la hemoconcentración, y el recuento leucocitario, con antecedente de infección anterior por dengue, debe alertar al médico sobre el alto riesgo para síndrome de shock por dengue.

DENGUE SHOCK: RISK FACTORS

KEY WORDS: Dengue. Shock. Risk Factors.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Dengue is currently the most important viral disease transmitted by mosquitoes, with more than 2,500 million people exposed. **METHODOLOGY:** To identify risk factors associated with dengue shock, we designed an observational, analytical, prospective study, with 392 children with dengue and alarm criteria, divided into two groups, 51 who progressed to shock, and 341 who did not have shock. In the shock group, data were recorded in the 24 hours before presentation of shock, in the group without shock, the recorded data were the most affected during the critical period of the disease. **RESULTS:** Through Binary logistic regression was identified as risk factors for dengue shock syndrome: previous dengue infection [OR: 4.7 95% CI (2.6 - 8.7) $p = 0.001$], difference of systolic minus diastolic blood pressure below 20 mm Hg. [OR: 3.1 95% CI (1.3 - 5.9) $p = 0.049$], hemoconcentration more than 20% [OR: 4.1 95% CI (2.7 - 7.3) $p = 0.031$], and leukocytes over 7.000/mm³ [OR: 3.3 95% CI (2.9 - 8.1) $p = 0.037$]. **CONCLUSION:** Attention to the difference between systolic and diastolic blood pressure, hemoconcentration, and the leukocyte count, with a previous history of dengue infection, should alert the clinician to the high risk for dengue shock syndrome.

* Pediatra Intensivista. Médico Adjunto del Servicio de Trauma Shock y Estabilización. Hospital Universitario de Pediatría “Dr. Agustín Zubillaga”.

** Estudiante de pregrado.

* Dirección: Servicio de Trauma Shock y estabilización. Hospital Universitario de Pediatría “Dr. Agustín Zubillaga”. Avenida Las Palmas con Avenida Andrés Bello. Barquisimeto. Estado Lara. Teléfono: 0251 – 5145395
e-mail: omarnavedamd@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El dengue es actualmente la más importante arbovirosis que afecta al hombre en el mundo (1,2). Su agente etiológico son 4 serotipos del virus del dengue. Se transmite entre humanos mediante la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Se estima que el 40% de la población mundial vive en áreas de riesgo para esta enfermedad (3).

El dengue ha mantenido una tendencia ascendente en los últimos 10 años, con un incremento del número de casos anuales (4,5). En Venezuela, se han registrado varias epidemias de dengue desde la década de los 80, y han surgido por lo menos tres epidemias en los últimos doce años, con una tasa de letalidad del 0,4 por 1.000 habitantes entre los años 2001 y 2012 (6). Además, se ha evidenciado un incremento en las formas graves de dengue en los últimos brotes, que sumado a una serie de factores como la intensa migración desde áreas endémicas hacia áreas libres del vector y las características propias del virus, han desencadenado nuevos escenarios para esta infección.

La clasificación recomendada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud en el 2010, es la llamada clasificación revisada (7,8), la cual surgió a partir de los resultados del estudio DENCO (9), que incluyó casi 2.000 casos confirmados de dengue de ocho países y dos continentes, y establece dos formas clínicas de la enfermedad: Dengue y Dengue Grave. El dengue con signos de alarma es parte del dengue, pero se le describe de manera más compleja, por ser de extrema importancia para decidir conductas terapéuticas y hacer labores de prevención; en lo posible, del dengue grave y del síndrome de shock por dengue.

Se conoce que la presencia de anticuerpos preexistentes frente a una segunda infección por otro serotipo, es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la forma clínica más grave de la enfermedad (10). Pero este no es el único factor, ya que los estudios actuales muestran una serie de factores asociados a la severidad del dengue: hiperendemicidad, mayor circulación del virus, infecciones secundarias o anteriores por el dengue virus (DENV 1 – DENV 2), inmunoestimulación, y alta virulencia, como factores epidemiológicos y virales (11,12,13). También se han descrito factores asociados al virus, relacionados con la severidad:

variabilidad genética, carga viral, infecciones secuenciales y mutaciones puntuales. La relación de todos estos factores, determinan mayor riesgo de gravedad, shock, falla multiorgánica y muerte.

Sin duda alguna, la identificación temprana de signos clínicos previos a la aparición del shock por dengue y la acción terapéutica oportuna, en muchos casos podría anular el desarrollo de la hipoperfusión, e incluso de la expresión más grave de la enfermedad; y por ende, el riesgo de muerte. Los signos de alarma más importantes descritos en la literatura son los vómitos frecuentes y el dolor abdominal intenso, o que aumenta de forma progresiva (14,15,16,17). También, se han descrito manifestaciones neurológicas, hepáticas, y cardiovasculares. El aumento progresivo en el hematocrito y la disminución progresiva del número de plaquetas, constituyen signos de laboratorio a tener en cuenta.

De esta forma, identificar los factores clínicos o de laboratorio, que posean evidencia suficiente para ser reevaluados constantemente y comenzar con la administración de una mayor cantidad de fluidos endovenosos, podría disminuir las probabilidades de shock o en su defecto, disminuir la gravedad del mismo y la refractariedad a fluidos. Así, se puede elaborar de una forma sencilla, un criterio de fácil entendimiento para los médicos, que puedan poner en práctica en centros de salud, aumentando la administración de fluidos en niños con dengue con criterios de alarma, a una mayor tasa de los que ha recibido previamente y modificar el curso de la enfermedad.

Tomando en cuenta que las manifestaciones de dengue, no son en sí mismas factores predictores de shock (18,19,20,21); el deber del clínico es la evaluación continua, periódica y sistemática del paciente, para orientar en base a la clínica, y a la modificación de la historia natural de la enfermedad, un criterio pronóstico de riesgo de shock, que le permita una conducta agresiva en la reanimación hídrica, evitando refractariedad del shock, complicaciones severas, daño multiorgánico y finalmente la muerte.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, prospectivo, con muestreo no probabilístico, que incluyó 392 pacientes pediátricos entre 1 año y 12 años de edad

con diagnóstico de dengue con signos de alarma y/o dengue grave ingresados en el Hospital Universitario de Pediatría “Dr. Agustín Zubillaga”, Estado Lara, Venezuela, entre los años 2009 y 2012.

Fuente de datos: Casos con diagnóstico de dengue con signos de alarma o dengue grave y shock fueron identificados. Fue creada una base de datos con los informes de las historias médicas. Los datos seleccionados fueron los descritos en los registros médicos, según la evolución clínica y de laboratorio de los pacientes incluidos, fáciles de utilizar y de uso común en la práctica clínica diaria. Estos datos fueron codificados para proteger la confidencialidad. El estudio fue aprobado por el Comité de bioética del Hospital Universitario de Pediatría “Dr. Agustín Zubillaga”.

Fueron enrolados todos los pacientes con los siguientes criterios de inclusión: ambos sexos, entre 1 año y 12 años de edad, cualquier procedencia, diagnóstico de dengue con signos de alarma y dengue grave según los criterios de la clasificación recomendada por OPS/OMS del 2010 (7), esquema de hidratación endovenosa inicial por Holliday. Los criterios de exclusión fueron: sospecha de una enfermedad febril hemorrágica diferente al dengue, dengue sin criterios de alarma, sobreinfección bacteriana o con co-infecciones, pacientes con patología de base asociadas y fallecidos.

Para el año 2008, según el Boletín epidemiológico del Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela (22), en Venezuela se presentaron 48.048 casos de dengue. En el Estado Lara se presentaron 3753 casos de fiebre dengue y 1193 casos de dengue hemorrágico (antes de la reclasificación sugerida del dengue por OMS/OPS). Se estima que en el grupo con dengue hemorrágico el 50% de los casos cursaron con shock (597 casos). Para un error absoluto del 5%, con un nivel de confianza del 95% ($Z = 1,96$), la muestra se estimó en 291 individuos. Sin embargo, se reclutaron 392 individuos.

Dengue con criterios de alarma fue definido como la presencia de fiebre, exantema, trombocitopenia (recuento plaquetario menor a $150.000/\text{mm}^3$), IgM positiva para dengue o positividad del antígeno NS1 y al menos un criterio de alarma:

- Dolor abdominal
- Vómitos

- Sangrado de mucosas
- Letargia o irritabilidad
- Hepatomegalia
- Aumento del hematocrito asociado a descenso plaquetario.

Dengue grave fue definido como el dengue con criterios de alarma más, al menos uno de los siguientes criterios:

- Shock
- Sangrado grave
- Daño orgánico grave (TGO o TGP mayor de 500 U/L, o Insuficiencia respiratoria, o alteración del estado de conciencia, o insuficiencia cardíaca).

El shock por dengue fue definido como el dengue grave con disfunción cardiovascular, dada por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- Tras la administración endovenosa de fluidos isotónicos en volúmenes mayores o iguales a 60 cc/Kg de peso en una hora: presión arterial media menor al percentil 50 para la edad.
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener presión arterial media por encima del percentil 50.
- Dos de los siguientes criterios: acidosis metabólica inexplicable, oliguria menor de 0,5 cc/Kg/hora; lactato sérico mayor de 2,5 mmol/L, llenado capilar mayor de 5 segundos.

El índice de hemoconcentración se calculó mediante la relación entre el hematocrito real del paciente y el hematocrito básico esperado según edad, de las tablas de valores normales hematológicos de Nathan y Oski (23). Los valores de tensión arterial normales para niños y adolescentes fueron definidos desde las Tablas de Horan y Bonita del Second Task Force on Blood Pressure Control in Children, 2001 (24).

Los 392 niños que cumplieron con los criterios de inclusión fueron evaluados según la presencia de signos de estado de shock o hasta que presentaron signos de mejoría, sin la presencia de shock, hasta su egreso. Se dividieron en dos grupos, de acuerdo a su evolución, uno que evolucionó hasta un estado de shock y otro que no presentó shock en su evolución. Se evaluaron características demográficas, clínicas y de laboratorio. En ambos grupos se registraron los

datos clínicos y de laboratorio diariamente, en el grupo con shock se utilizaron solo los registrados en las 24 horas previas a la presentación del shock; en el grupo sin shock, los datos registrados fueron los de mayor alteración durante la etapa crítica de la enfermedad.

La reanimación hídrica de los pacientes con dengue se hizo en base a las recomendaciones de la OPS/OMS (7), en todos los casos; así como también, quedó a cargo del equipo médico, el tratamiento de las complicaciones y las indicaciones de: ventilación mecánica, vía venosa central, uso de hemoderivados y drogas vasoactivas.

Se registró de cada uno: edad, sexo, desnutrición, procedencia (rural o urbana), infección anterior por dengue virus (IgG positiva), dolor abdominal, ascitis, hepatomegalia, vómitos persistentes, palidez cutáneo-mucosa, dolor torácico, derrame pleural, episodio de sangrado, disnea, somnolencia o agitación, y diferencia de presión arterial sistólica menos diastólica menor de 20 mm de Hg. sin estado de shock. Además, se registró: porcentaje de hemoconcentración, conteo de plaquetas, conteo de leucocitos, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina.

Fueron evaluadas la contabilización de las variables en el tiempo de estudio, las asociaciones entre los resultados y las características de los pacientes. Este análisis fue realizado mediante pruebas de diferencia de proporciones para datos

cualitativos y medianas para datos cuantitativos, así como χ^2 y t de Student, según las variables a analizar; además, los factores potencialmente predictores y la fuerza de asociación fueron reportados como ratio de Odds con 95% de intervalo de confianza, en análisis de datos univariable y bivariable. Finalmente, los ratios de Odds ajustados de factores potencialmente predictores independiente para shock por dengue (variable de desenlace), se estimaron mediante análisis de multivarianza con modelo de regresión logística binaria, en el que se incluyeron todos los factores que mostraron asociación con shock en los análisis bivariable. La significancia estadística fue establecida como $p \leq 0,05$. Se calculó además: R cuadrado de Nagelkerke y prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow.

RESULTADOS

Se incluyeron 392 niños con dengue con criterios de alarma, de los cuales 51 evolucionaron a dengue grave, específicamente a síndrome de shock por dengue. Estos pacientes con dengue con criterios de alarma evaluados según los grupos con y sin estado de shock, fueron homogéneos en cuanto a sus características generales de sexo, edad, procedencia y desnutrición; no mostrando diferencias significativas (Tabla 1). Sin embargo, hubo mayor proporción de pacientes con infección anterior por virus de dengue en el grupo que evolucionó a shock dengue [58,8% vs. 23,2% - RO: 4,7 IC 95% (2,6 – 8,7) $p = 0,00001$].

Tabla 1. Características generales en niños con dengue con criterios de alarma según shock.

CARACTERÍSTICA	SHOCK		<i>p</i>
	SI	NO	
	n = 51	n = 341	
Edad (años)	5,4 ± 2,7	4,4 ± 3,9	0,292
Sexo Masculino	35 (68,6)	224 (65,7)	0,637
Desnutrición	1 (1,9)	8(2,3)	0,975
Medio rural	20 (39,2)	140 (41,0)	0,731
<i>Infección anterior por dengue</i>	30 (58,8)	79 (23,2)	0,00001

La ascitis [50,9% vs. 25,5% - RO: 3,1 IC 95% (1,7 – 5,5) $p = 0,0001$], el dolor torácico [33,3% vs. 19,4% - RO: 2,1 IC 95% (1,1 – 4,0) $p = 0,023$], y la diferencia de presión sistólica menos diastólica menor de 20 mm de Hg. [39,2% vs. 23,2% - RO: 2,2 IC 95% (1,2 – 4,0) $p = 0,014$], fueron significativamente más frecuentes en el grupo de

niños que evolucionó a estado de dengue shock (Tabla 2). El dolor abdominal, la hepatomegalia, los vómitos persistentes, la palidez extrema, el derrame pleural, episodios de sangrado, la disnea y alteraciones del estado de conciencia como somnolencia o agitación psicomotriz, fueron similares en ambos grupos.

Tabla 2. Signos clínicos en niños con dengue con criterios de alarma según shock.

SIGNO	SHOCK		RADIO DE ODDS RO IC 95%	P
	SI	NO		
	n = 51 f (%)	n = 341 f (%)		
Dolor abdominal	27 (52,9)	173 (50,7)	1,1 (0,6 – 1,9)	0,769
Ascitis	26 (50,9)	87 (25,5)	3,1 (1,7 – 5,5)	0,0001
Hepatomegalia	46 (90,2)	320 (93,8)	0,3 (0,1 – 0,9)	0,917
Vómitos persistentes	16 (31,4)	133 (39,0)	0,7 (0,4 – 1,3)	0,295
Palidez cutáneo-mucosa	11 (21,6)	80 (23,5)	0,9 (0,4 – 1,8)	0,765
Dolor torácico	17 (33,3)	66 (19,4)	2,1 (1,1 – 4,0)	0,023
Derrame pleural	43 (84,3)	289 (84,8)	1,0 (0,4 – 2,2)	0,936
Episodio de Sangrado	13 (25,5)	79 (23,2)	1,1 (0,6 – 2,2)	0,715
Disnea	13 (25,5)	79 (23,2)	1,1 (0,6 – 2,2)	0,715
Somnolencia o agitación	15 (29,4)	82 (24,0)	1,3 (0,7 – 2,5)	0,408
PAS-PAD < 20 mm Hg. sin shock	20 (39,2)	79 (23,2)	2,2 (1,2 – 4,0)	0,014

PAS: Presión arterial sistólica PAD: Presión arterial diastólica

La hemoconcentración mayor del 20% [43,1% vs. 22,9% - RO: 2,6 IC 95% (1,4 – 4,7) $p = 0,002$] y los leucocitos mayores de 7.000/mm³ [43,1% vs. 23,5% - RO: 2,5 IC 95% (1,4 – 4,6) $p = 0,003$] fueron las alteraciones de laboratorio que se presentaron en mayor proporción, en el grupo de niños con dengue con criterios de alarma que evolucionó a shock

(Tabla 3), estas diferencias entre ambos grupos resultaron significativas. No hubo diferencias significativas en cuanto a la hemoconcentración 10 – 20%, la trombocitopenia menor de 20.000/mm³ y la prolongación en los tiempos de coagulación (TP y TPT).

Tabla 3. Alteraciones de laboratorio en niños con dengue con criterios de alarma según shock.

ALTERACION DE LABORATORIO	SHOCK		RADIO DE ODDS RO IC 95%	p
	SI	NO		
	n = 51 f (%)	n = 341 f (%)		
Hemoconcentración > 20%	22 (43,1)	78 (22,9)	2,6 (1,4 – 4,7)	0,002
Hemoconcentración 10 – 20%	16 (31,4)	117 (34,3)	0,9 (0,5 – 1,7)	0,679
Trombocitopenia < 20.000/mm ³	25 (49,0)	165 (48,4)	1,0 (0,6 – 1,9)	0,933
Leucocitos > 7.000/mm³	22 (43,1)	80 (23,5)	2,5 (1,4 – 4,6)	0,003
TP > 20 seg.	25 (49,0)	165 (48,4)	1,0 (0,6 – 1,9)	0,933
TPT > 80 seg.	37 (72,5)	270 (79,2)	0,7 (0,4 – 1,4)	0,284

TPT: Tiempo parcial de tromboplastina TP: Tiempo de Protrombina

Para identificar los factores de riesgo para shock en niños con dengue con criterios de alarma, se realizó inicialmente un análisis bivariable para determinar aquellas variables asociadas al shock por dengue. Se encontró como factores asociados: infección anterior por virus de dengue (RO = 4,7; IC 95%: 2,6 – 8,7), ascitis (RO = 3,1; IC 95%: 1,7 –

5,5), dolor torácico (RO = 2,1; IC 95%: 1,1 – 4,0), diferencia de presión sistólica menos diastólica menor de 20 mm de Hg. (RO = 2,2; IC 95%: 1,2 – 4,0), hemoconcentración mayor del 20% (RO = 2,6; IC 95%: 1,4 – 4,7) y leucocitos mayores de 7.000/mm³ (RO = 2,5; IC 95%: 1,4 – 5,6).

Posteriormente, se realizó el análisis de regresión logística binaria (Tabla 4), considerando las variables potencialmente predictores que fueron significativas como factores asociados en el análisis bivariado. Ajustando el modelo de regresión según una hemoconcentración mayor del 20% y con shock por dengue como variable de desenlace, los factores de riesgo encontrados fueron: infección anterior por virus de dengue (RO = 3.3; IC 95%: 2.1 – 6.7), diferencia de presión sistólica menos diastólica menor de 20 mm de Hg. (RO = 3.1; IC 95%: 1.3 – 5.9), hemoconcentración mayor del 20% (RO = 4.1; IC 95%: 2.7 – 7.3) y leucocitos mayores de

7.000/mm³ (RO = 3.3; IC 95%: 2.9 – 8.1). El modelo clasifica correctamente al 77,9% de los casos. La R cuadrado de Nagelkerke fue de 0.856, indicando que el 85,6% de la variación en los pacientes con shock por dengue es explicado por las variables independientes incluidas en el modelo. La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow mostró un valor de $p = 0.891$, lo que permite definir un modelo de buena capacidad predictiva (no se detectan diferencias significativas entre la presencia de shock por dengue observada y la presencia de shock por dengue predicha por la regresión).

Tabla 4. Análisis de factores de riesgo para síndrome de shock por dengue.

FACTOR	ANÁLISIS BIVARIABLE			ANÁLISIS DE REGRESIÓN**		
	Radio de Odds (IC 95%)	<i>p</i>	<i>p</i>	Radio de Odds (IC 95%)	<i>p</i>	<i>p</i>
Infección anterior por virus de dengue	4,7	2,6 – 8,7	0,00001	3,3	2,1 – 6,7	0,001
Ascitis	3,1	1,7 – 5,5	0,0001	0,3	0,1 – 0,6	0,091
Dolor torácico	2,1	1,1 – 4,0	0,023	0,5	0,3 – 0,9	0,105
PAS - PAD < 20 mm Hg. sin shock	2,2	1,2 – 4,0	0,014	3,1	1,3 – 5,9	0,049
Hemoconcentración >20%	2,6	1,4 – 4,7	0,002	4,1	2,7 – 7,3	0,031
Leucocitos > 7.000/mm ³	2,5	1,4 – 5,6	0,003	3,3	2,9 – 8,1	0,037

*El modelo clasifica correctamente al 77,9% de los casos.
 †R cuadrado de Nagelkerke = 0,856. Prueba de Hosmer y Lemeshow = 0,891

DISCUSIÓN

Desde la epidemia de dengue de Cuba de 1981, se ha documentado que los niños son un grupo de riesgo de enfermedad grave y muerte (1). Se ha propuesto, que la mayor permeabilidad capilar en niños con respecto a los adultos, es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que favorecen la extravasación de plasma, y por ende, de formas más graves de la enfermedad (20).

De acuerdo con los factores epidemiológicos asociados a infecciones graves por dengue, se ha descrito que las infecciones secundarias por dengue virus; es decir, la presencia de infecciones anteriores por dengue, tienen como consecuencia, una mayor probabilidad de infecciones graves (1,6,10,11,12,13,14). Se ha reportado que aquellos pacientes, que fueron infectados por un serotipo de virus de dengue, y tienen anticuerpos contra él, al sufrir una nueva infección, llevarían a la formación

de inmunocomplejos con el virus infectante, desencadenando una enfermedad de mayor severidad. Se encontró una mayor proporción de pacientes con infección anterior por virus de dengue en el grupo que evolucionó a shock dengue. Estas observaciones son concordantes con estos hallazgos, donde en diferentes epidemias, la ocurrencia de pacientes con dengue grave fue más frecuente en aquellos casos con infecciones secundarias (17,18,19,20).

Las diferencias en sexo, promedios de edad, desnutrición y procedencia de los pacientes, no constituyeron factores relevantes, asociados a una evolución al shock en los pacientes con dengue con criterios de alarma. De la misma manera, signos clínicos como: dolor abdominal, vómitos, hepatomegalia, palidez cutánea, derrame pleural, disnea o alteraciones del estado de conciencia; y signos de laboratorio: hemoconcentración 10% – 20%, trombocitopenia, prolongación de los tiempos

de coagulación (TP y TPT); son hallazgos clínicos frecuentes en los pacientes con dengue con criterios de alarma y dengue grave, pero no constituyeron eventos asociados al síndrome de shock por dengue. Estos hallazgos son concordantes con lo reportado en otros estudios (1,3,9,12). Dado que el dengue produce diversas manifestaciones clínicas y de laboratorio, estas observaciones podrían evidenciar que la evolución de los casos de dengue a forma más graves de la enfermedad, incluyendo el shock; no está asociada a cifras bajas en el recuento de plaquetas o leucocitos, ni al alargamiento de los tiempos de coagulación. Las alteraciones en el coagulograma de los pacientes con dengue grave pueden relacionarse con coagulación intravascular diseminada, y a pesar de que la coagulopatía de consumo puede participar en la patogénesis de la enfermedad grave, su papel no parece ser crucial en su evolución, pues se ha informado que el uso de heparina para tratar los casos severos de hemorragia en dengue grave y shock por dengue no han sido exitosos (11,15,6).

Al realizar el análisis de multivarianza con regresión logística binaria, la infección anterior por virus dengue (infección secundaria, IgG positivo), la diferencia de la presión arterial sistólica menos diastólica menor de 20 mm de Hg., la hemoconcentración mayor del 20% y el conteo de leucocitos superior a $7.000/\text{mm}^3$, constituyeron factores asociados a una evolución hacia el síndrome de shock por dengue. Estas observaciones son similares a lo reportado en la literatura (19,20,21). En estas investigaciones, también se destaca la presencia de episodios de sangramiento, fuertemente asociado a evoluciones más graves, incluso shock; sin embargo, los hallazgos obtenidos no muestran tal asociación. Así mismo, la edad menor de 6 años, es descrita como factor de riesgo para shock por dengue (21), dato no observado en esta investigación.

La diferencia de presión arterial sistólica menos diastólica es un signo frecuentemente observado en los estados previos al shock, o durante la presentación de signos de hipoperfusión sistémica; sin embargo, su valor como signo previo asociado al shock puede estar subestimado, si se evalúa como un elemento único o de búsqueda una vez que el paciente se encuentra en estado de shock evidente (3,5,15,16,17). La presencia de una diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica menor de 20 mm

de Hg., en las evaluaciones clínicas del niño con dengue con criterios de alarma, sin otros signos de shock, estuvo asociada significativamente a una evolución hacia estados de shock. Este signo, refleja la pérdida de fluidos hacia un tercer espacio, con un grave compromiso de la volemia efectiva, lo que produce un acercamiento de las tensiones vasculares sistólica y diastólica, antes de que aparezcan otros signos de hipoperfusión sistémica (15).

El dolor torácico y la ascitis fueron signos asociados a la presencia de dengue shock, en el análisis bivariado, describiéndose esta asociación en algunas investigaciones (10,13,15). Son signos importantes, no relacionados exclusivamente a la presencia de transudados en el espacio pleural o intrabdominal, o a la vasculopatía del dengue. Sin embargo, en la regresión logística no fueron significativos. La hemoconcentración mayor del 20%, y la presencia de variación en el número de leucocitos, donde la leucopenia fue sustituida por valores de leucocitos mayores de $7.000/\text{mm}^3$, antes de la aparición del estado de shock, fueron signos asociados a evoluciones del dengue con criterios de alarma hacia un estado de shock por dengue. Factores similares han sido reportados (19,20,21). Este incremento del conteo de leucocitos, podría ser explicado por el estado de estrés metabólico y bioquímico que afecta al paciente en los momentos previos al shock; así como también, a la exposición a las citoquinas inflamatorias y reactividad cruzada (20,21). La hemoconcentración, refleja el aumento de la viscosidad sanguínea, sin que se haya producido un aumento en la cantidad de células; causado por la disminución del volumen plasmático y la deshidratación extracelular (2,3,15,16).

Los resultados descritos pueden tener algunas limitaciones propias del diseño de investigaciones observacionales; además de la carencia de investigaciones mucho más específicas en los pacientes con dengue, como el recuento de linfocitos T CD4, empleados actualmente como marcadores de gravedad, o la identificación de los serotipos virales involucrados en las infecciones. Sin embargo, constituyen un aporte para la vigilancia periódica y rutinaria de la evaluación del niño con dengue con signos de alarma, al considerar la posibilidad de presentar shock, de acuerdo al riesgo involucrado, por la presencia de una asociación de factores de riesgo clínicos y de laboratorio, para así incrementar el aporte de fluidos endovenosos y evitar la

evolución hacia una forma más grave de la enfermedad. Por otra parte, pueden contribuir en la preparación de los servicios de salud, para la atención de casos de dengue grave y del síndrome de shock por dengue, que podrían presentarse en el contexto de potenciales epidemias, principalmente en escenarios donde la población ya estuvo expuesta al virus dengue.

Es necesario la realización de estudios poblacionales, con investigaciones de otras variables que puedan influir en el pronóstico y evolución de los niños con dengue con criterios de alarma, como los fluidos endovenosos empleados o la administración de hemoderivados; así como también, de las características moleculares, bioquímicas y fisiopatológicas relacionadas en la patogenia del dengue.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASTRO O, GONZÁLEZ D. Dengue y dengue hemorrágico en Cuba, aportes a la clínica y manejo de casos. *Rev Panam Infectol* 2004; 6(2): 39 – 42.
- World Health Organization. Clinical Management of DF/DHF. In: *Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: A comprehensive guideline*. WHO Regional Office for South-East Asia. New Delhi, 1999, 21 – 30.
- FINIZOLA Cf .Basic standars in handling patients with dengue fever, hemorrhagic dengue and dengue shock. *Acta Cient Venez* 1998; 49 Suppl 1: 18 – 24.
- Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Guías de atención para enfermos en la región de américas [internet]. 2009. Available from: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ndeng31482.pdf>
- OPS. Boletín Epidemiológico. El dengue en Brasil: Situación Actual y Actividades de Prevención y Control. Marzo 2002; 23: 8 – 12.
- Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría: <http://www.svpediatricia.org/publicaciones/articulos-de-interes/590-guia-de-atencion-clinica-integral-del-paciente-con-dengue>
- Organización mundial de la salud. Dengue. Guía para diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2011.
- QUIJANO FA, MARTÍNEZ O. Evaluación de la prueba de IgM en suero agudo para el diagnóstico del dengue en un área endémica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 90 – 2.
- JAENISCH T, WILLS B. Resultado del estudio DENCO. TDR/WHO Reunión de Expertos en la Clasificación y Manejo de casos de Dengue. Implicaciones del Estudio DENCO. WHO, Ginebra, Sep. 30 - Oct. 1/2008.
- AÑEZ G. Molecular evolution of dengue virus: a necessary field of research. *Invest clin*. 2007 sep; 48(3): 273 – 276.
- LUCAS GN, AMERASINGHE A and SRIRANGANATHAN S. Dengue haemorrhagic fever in Sri Lanka. *Indian J Paediatr*, 2000, 67(7): 503 – 504.
- VILLAR LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. *Biomédica* 2005; 25: 412 – 6.
- RODRÍGUEZ MB, FREIRE HB. Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81: 209 – 15.
- MARTINEZ E. Preventing deaths from dengue: a space and challenge for primary health care. *Pan American Journal of Public Health*, 2006, 20: 60 – 74.
- WILLS BA et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353: 877 – 889.
- LATEEF A, FISHER DA, TAMBYAH PA. Dengue and relative bradycardia. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 650 – 1.
- SUÁREZ L, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011. *Rev. Perú. epidemiol*. Vol 15 No 1 Abril 2011.

18. WICHMANN O, HONGSIRIWON S, BOWONWATANUWONG C. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop. med.int. health.* 2004 sep; 9(9): 1022 – 1029.
19. FRIED J, GIBBONS R, KALAYANAROOJ S, 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(3): e617.
20. GAMBLE J, BETHELL D, et al. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock? *clin. sci.* 2000 feb; 98 (2): 211 – 216.
21. SURANGRAT P, APICHAR W, et al. Prognostic Indicators for dengue infection severity. *International Journal of clinical pediatrics.* 2013 jun; 2 (1): 14 – 16 www.bvs.org.ve/boletin_epidemiologico/2012/Boletin_05_2011.pdf
22. NATHAN and OSKI. *Hematology of infancy and childhood.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2008: 413 – 50.
23. HORAN M. J. BONITA F. KIMM SYS et al. Report on the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children.-1 1987. *Pediatrics* 1987; 79: 1 – 25.