

Artículo Original

Validez de herramientas diagnósticas en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico presuntivo de dengue en un Hospital de Referencia de Paraguay

Validity of diagnostic tools in pediatric patients hospitalized with a presumptive diagnosis of dengue in a Reference Hospital in Paraguay

 Agüero Echeverría, Wilson¹;  Arza Fernández, Sonia²;  Aguilar, Gloria³;
 Ríos González, Carlos³

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra y Servicio de Pediatría. San Lorenzo, Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Socioantropología. Asunción, Paraguay.

³Universidad Sudamericana, Facultad de Ciencias de la Salud. Pedro Juan Caballero, Paraguay.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Agüero Echeverría W, Arza Fernández S, Aguilar G, Ríos González C. Validez de herramientas diagnósticas en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico presuntivo de dengue en un Hospital de Referencia de Paraguay
An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción), Abril - 2024; 57(1): 26-36

RESUMEN

Introducción: El dengue es la enfermedad arboviral más común en los seres humanos. Un diagnóstico temprano y preciso del dengue puede respaldar el manejo clínico, la vigilancia y el control de la enfermedad y es fundamental, por ello en el diagnóstico del dengue es importante contar con pautas clínicas y epidemiológicas que permitan la identificación oportuna y una conducta terapéutica adecuada. **Objetivos:** Evaluar la validez de herramientas diagnósticas en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico presuntivo de dengue en un Hospital de Referencia de Paraguay durante los años de 2012 a 2020. **Materiales y métodos:** Estudio analítico de tipo observacional, retrospectivo correspondientes a pacientes pediátricos (0 a 18 años) internados en el Hospital de Referencia de Paraguay el periodo enero 2012 a julio 2020 con diagnóstico presuntivo de dengue al ingreso. Se realizó un análisis bivariado relacionando las frecuencias de 20 grupos de criterios diagnósticos combinados y 3 criterios diagnósticos aislados (OMS 2009, nexa epidemiológico y antigenemia NS1 para dengue) con el gold standard de diagnóstico que fue la conversión serológica. **Resultados:** Participaron del estudio 342 sujetos. EL 44% tenía edad escolar y 70% tenía 5 años o más. El 52,76% (191) fueron masculinos. Se encontraron desnutrición y sobrepeso en el 13% y 2%, respectivamente. La combinación de proteína C reactiva con plaquetopenia se encontró en 0.45% de los pacientes sin dengue y en el 6% de los pacientes con diagnóstico final de dengue ($p=0.004$).

Autor correspondiente: Prof. Dr. Wilson Martín Agüero Echeverría. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Pediatría. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: martinaguero72@gmail.com.

Editor responsable: Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez, Prof. Dra. Lourdes Talavera.
Fecha de recepción el 03 de julio del 2023; aceptado el 05 de marzo del 2024.

Conclusión: Este resultado aporta la alternativa de uso de una combinación sencilla de exámenes de laboratorio que puede replicarse en salas de urgencias como en salas de internación en un primer contacto con pacientes febriles con sospecha de fiebre dengue.

Palabras Clave: fiebre dengue, herramientas diagnósticas, proteína C reactiva, trombocitopenia, pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is the most common arboviral disease in humans. An early and accurate diagnosis of dengue can support the clinical management, surveillance and control of the disease and is essential, therefore in the diagnosis of dengue it is important to have clinical and epidemiological guidelines that allow timely identification and appropriate therapeutic conduct.

Objectives: To evaluate the validity of diagnostic tools in pediatric patients hospitalized with a presumptive diagnosis of dengue in a Reference Hospital in Paraguay during the years 2012 to 2020. **Materials and methods:** Analytical study of case and control type, observational, longitudinal, retrospective corresponding to pediatric patients (0 to 18 years) admitted to the Reference Hospital of Paraguay from January 2012 to July 2020 with a presumptive diagnosis of dengue at income. A bivariate analysis was performed relating the frequencies of 20 groups of combined diagnostic criteria and 3 isolated diagnostic criteria (WHO 2009, epidemiological link and NS1 antigenemia for dengue) with the gold standard of diagnosis, which was serological conversion. **Results:** 342 subjects participated in the study. 44% were school age and 70% were 5 years old or older. 52.76% (191) were male. Malnutrition and overweight were found in 13% and 2%, respectively. The combination of C-reactive protein with thrombocytopenia was found in 0.45% of patients without dengue and in 6% of patients with a final diagnosis of dengue ($p=0.004$). **Conclusion:** This result provides the alternative of using a simple combination of laboratory tests that can be replicated in emergency rooms and inpatient wards in a first contact with febrile patients with suspected dengue fever.

Keywords: dengue fever, diagnostic tools, C-reactive protein, thrombocytopenia, pediatrics.

Introducción

El dengue es una enfermedad de enorme importancia para la salud pública. Está causada por miembros de la familia Flaviviridae, con 4 serotipos relacionados, pero antigénicamente distintos, denominados DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4 en la literatura anglosajona ⁽¹⁾.

Los artrópodos vectores son del género *Aedes sp* (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*). La infección con un serotipo proporciona inmunidad duradera contra ese serotipo en particular, mientras que la inmunidad cruzada con los otros serotipos es temporal. Se ha descrito claramente un fenómeno de potenciación de la gravedad de la enfermedad dependiente de la inmunidad cruzada de

anticuerpos ^(1,2). El diagnóstico oportuno de los casos de dengue es especialmente relevante en los países donde la enfermedad es endémica. Sin embargo, la amplia gama de formas clínicas de la enfermedad y la presencia de otras infecciones con presentación clínica similar (leptospirosis, malaria, Chikungunya y Zika, entre otras) en las mismas zonas geográficas dificultan el diagnóstico preciso ^(3,4). Paraguay tiene una de las incidencias de dengue más altas de América ⁽⁵⁾.

En el Paraguay la primera epidemia de dengue se presentó en el año 1989 y se verificó la reintroducción del virus en el año 2007, a partir de ese momento las epidemias se mantuvieron con una periodicidad de 3 a 4 años y un aumento en la severidad de los

casos en los últimos 10 años ⁽⁶⁾. Estudios realizados en el país revelan características clínicas importantes como factores de riesgo para enfermedad grave y aumento de la mortalidad: grupo etario por debajo de 12 meses de edad, síndrome hemorragiparo, choque relacionado al dengue en sí y antecedentes de patologías de base. Los pacientes por debajo del año de edad tienen mayor tendencia a la hospitalización para el manejo de caso de dengue ⁽⁷⁾.

El impacto económico de una enfermedad endémica y con brotes epidémicos periódicos desde hace 17 años es enorme. Si tomamos como medida de comparación a una patología prevalente en adultos como es la neumonía adquirida en la comunidad que precisa manejo hospitalario, el costo diario para el sistema de salud pública es de 344 USD/día, versus un aproximado de 300 USD/día para un paciente con dengue ^(8,9). Esta similitud en costos individuales, sin embargo, tiene que interpretarse en el contexto epidemiológico de picos de incidencia de casos de dengue durante los brotes, lo que genera un impacto enorme en el presupuesto de salud a corto plazo (53.306 casos en la última epidemia de dengue, abarcado un total de 5 meses) ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico “al pie de cama del paciente” es un modelo de gestión de recursos de salud pública que abre la puerta a numerosas ventajas potenciales en los países del tercer mundo. La rapidez y la eficiencia en el establecimiento del diagnóstico del paciente pediátrico febril son hitos que marcan las fronteras, a menudo tenues, entre la buena y la mala atención sanitaria, especialmente cuando los recursos son más limitados. En este entendido, existe literatura internacional publicada que considera diferentes esquemas diagnósticos en dengue. El abordaje mixto que combina pruebas de laboratorio, imagenología y criterios clínicos se refleja en abundante evidencia científica ⁽¹¹⁾.

Considerando cierta escasez de datos específicos sobre la utilidad y validez de los

criterios diagnósticos combinados a partir de estudios en una población exclusivamente paraguaya, el presente estudio utiliza datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio para generar información sobre la validez de los criterios diagnósticos de dengue aplicados en un centro de atención terciaria.

En Sudamérica circulan los 4 serotipos de dengue, y a partir del 2019 con la llegada del serotipo 4 (DENV-4) a nuestro país existe una co-circulación permanente de todos los serotipos. Además, en 2018 y 2019 se observó claramente un aumento de la incidencia de la enfermedad a nivel país, en contraposición a una disminución de la incidencia de dengue en toda la región.

Los datos expuestos van en contra de la tendencia regional y colocan a Paraguay en una situación de particular interés en términos de salud pública. Hay que contextualizar la literatura disponible y se comprueba que la mayoría de los datos disponibles se limitan a estudios multicéntricos que incluyen datos de Paraguay entre los de otros países de la región ^(5,6).

En los brotes epidémicos, los sistemas sanitarios se ven a menudo desbordados en su capacidad de respuesta, tanto por el elevado número de casos de dengue como por el resto de patologías febriles prevalentes en los países tropicales. Los resultados obtenidos pueden ser útiles para elaborar protocolos de estudios prospectivos que certifiquen estas herramientas diagnósticas de aplicación sencilla y práctica en consultas externas pediátricas.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la validez de herramientas diagnósticas en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico presuntivo de dengue en un Hospital de Referencia de Paraguay durante los años de 2012 a 2020.

Materiales y Métodos

El presente estudio utilizó un diseño de estudio observacional, retrospectivo con componente analítico, a fin de lograr la validación de pruebas diagnósticas, utilizando como base de datos las historias clínicas archivadas en el Hospital de Clínicas de Asunción - Paraguay, pertenecientes a pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad, internados en salas del Servicio de Pediatría del Hospital de Clínicas de Asunción y con diagnóstico presuntivo de dengue al ingreso hospitalario, en el período comprendido entre enero de 2012 y julio de 2020. El Hospital de Clínicas de Asunción está adscrito a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCM-UNA).

A partir de la información recabada de las fichas clínicas se elaboró una base de datos, donde se obtuvieron las variables epidemiológicas (nexo epidemiológico en dengue), clínicas y de laboratorio (criterios OMS 2009 para diagnóstico de caso probable de dengue, solos o en combinación con otros criterios determinados en el estudio), se verificó la correlación con el diagnóstico final de dengue confirmado por estudios de laboratorio (por reacción en cadena de la polimerasa en sangre o serología Ig M específica de dengue, o por cuadruplicado de la serología Ig M específica del dengue, o por cuadruplicado de la serología Ig M específica del dengue), o por cuadruplicado de la Ig G sérica específica de referencia), y finalmente se validaron estos criterios determinando la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo de cada variable o conjunto de variables.

Según la clasificación de la OMS de 2009 (OMS 2009), las personas que vivan o viajen a zonas endémicas de dengue se considerarán casos probables si se presentan fiebre y dos o más de los siguientes criterios en combinación: anorexia o náuseas, exantema, dolores corporales, leucopenia, signo del torniquete

positivo y la presencia de cualquiera de los siguientes datos de alarma; dolor abdominal intenso o persistente, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos (en el tercer espacio), hemorragia mucosa y letargo. Otros criterios incluyen hepatomegalia y aumento del hematocrito con una rápida disminución del recuento de plaquetas ^(12,13,14).

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 0 y 18 años y un diagnóstico presuntivo de fiebre dengue. Los criterios de exclusión incluían una confirmación laboratorial de infección activa por Zika o Chikungunya, además de diagnósticos alternativos confirmados.

Las variables de estudio incluyeron sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó una tabla de contingencia de 2 x 2 con la cual se realizaron cálculos del siguiente modo: la sensibilidad de la variable dependiente fue el cociente entre los casos positivos y el total de casos positivos según el Gold standard diagnóstico ($a: (a + c)$). La especificidad de la variable dependiente fue la relación entre los casos negativos y el total de casos negativos según el Gold estándar diagnóstico ($d: (b + d)$).

El valor predictivo positivo se consideró como la probabilidad de ser un caso confirmado de dengue si la variable está presente y es igual a la relación entre los verdaderos positivos (a) y la suma de los verdaderos y falsos positivos ($a: (a + b)$). El valor predictivo negativo se consideró como la probabilidad de que se trate de un caso verdadero negativo de dengue si la variable está ausente y es igual a la proporción de verdaderos negativos (d) y la suma de verdaderos y falsos negativos ($d: (c + d)$). El valor predictivo positivo y las variables predictivas negativas en este caso se relacionaron con la prevalencia y los periodos epidémicos de la enfermedad.

El análisis de datos tuvo a la fiebre como criterio central con los siguientes grupos de asociaciones formados para comparar

con el Gold standard de casos de dengue confirmados por laboratorio: antigenemia NS1, nexo epidemiológico presente, criterios diagnósticos de la OMS 2009, combinaciones de variables diagnósticas ^(12,15,16).

Las combinaciones de criterios utilizadas fueron las siguientes: combinación 1: OMS 2009 + proteína C reactiva negativa; combinación 2: OMS 2009 + nexo epidemiológico presente; combinación 3: OMS 2009 + plaquetopenia; combinación 4: OMS 2009 + antigenemia NS1 positiva; combinación 5: OMS 2009 + proteína C reactiva negativa + nexo epidemiológico presente; combinación 6: OMS 2009 + proteína C reactiva negativa + plaquetopenia; combinación 7: OMS 2009 + proteína C reactiva negativa + antigenemia NS1 positiva; combinación 8: OMS 2009 + nexo epidemiológico presente + plaquetopenia; combinación 9: OMS 2009 + nexo epidemiológico presente + antigenemia NS1 positiva; combinación 10: OMS 2009 + plaquetopenia + antigenemia NS1 positiva; combinación 11: proteína C reactiva negativa + plaquetopenia; combinación 12: proteína C reactiva negativa + antigenemia NS1 positiva; combinación 13: proteína C reactiva negativa + nexo epidemiológico presente, combinación 14: plaquetopenia + antigenemia NS1 positiva; combinación 15: plaquetopenia + nexo epidemiológico presente; combinación 16: antigenemia NS1 + nexo epidemiológico presente; combinación 17: nexo epidemiológico presente + plaquetopenia + antigenemia NS1; combinación 18: nexo epidemiológico presente + plaquetopenia + proteína C reactiva negativa; combinación 19: plaquetopenia + antigenemia NS1 + proteína C reactiva negativa; combinación 20: nexo epidemiológico presente + antigenemia NS1 positiva + proteína C reactiva negativa. A los efectos de puntos de corte, se consideró una determinación de proteína C reactiva negativa si los niveles séricos eran inferiores a 30 mg/dL y para plaquetopenia se consideró una cifra inferior a 100.000/mm³ ^(12,15,16,17).

Se estimaron la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y los cocientes de probabilidad positivo y negativo con intervalos de confianza del 95%. Se realizó un análisis univariado para el grupo de edad, el sexo, el origen, el estado nutricional, las presentaciones clínicas con fiebre, anorexia, náuseas, erupción cutánea, dolores corporales, los datos de hemorragia y la aparición de tercer espacio. También se realizó unos análisis bivariado cruzando las frecuencias de 20 grupos de variables diagnósticas combinadas y 3 variables de criterios diagnósticos no combinados (OMS 2009, nexo epidemiológico presente y antigenemia NS1 para dengue) con el Gold standard diagnóstico en cada paciente. La validación diagnóstica se estableció en función del valor más alto encontrado en las tablas de contingencia consideradas individualmente. Se utilizó el programa estadístico Stata 15.0 para analizar los datos obtenidos, cruzando todas las combinaciones con el Gold estándar diagnóstico que finalmente fue la seroconversión serológica ya que en el hospital no se contaba con reacción en cadena de la polimerasa para búsqueda de material genético viral en sangre.

Para la estimación del tamaño de la muestra, se consideró como parámetro principal la sensibilidad esperada del algoritmo de diagnóstico de la OMS 2009 del 92%. Los otros parámetros utilizados fueron: relación enfermo / no enfermo de 2 y un nivel de confianza del 95%. Con estos parámetros, el tamaño de la muestra es de 342 sujetos. No se excluyó a ningún sujeto por no haberse encontrado datos sobre otros parvovirus concomitantes en el marco temporal considerado en este estudio. Además, para el control de calidad, se utilizó una base codificada para evitar errores en los datos, se eliminaron los datos duplicados y se comprobó la integridad de los datos para cada variable ⁽¹²⁾.

El permiso para realizar este estudio de investigación fue concedido por la Cátedra y

Servicio de Pediatría y se obtuvo por escrito el 15 de julio del 2020. Toda la investigación se realizó estrictamente de acuerdo con los cuatro principios éticos básicos, a saber: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. Se salvaguardó el anonimato de los pacientes identificando únicamente el número de historia clínica sin mencionar sus nombres. No hubo ningún perjuicio a los pacientes ya que el estudio era retrospectivo y presentaba potencialidades beneficiosas para la práctica médica. En cuanto al principio de justicia, este estudio se planificó con el objetivo de obtener conocimientos que posteriormente beneficiarán a la comunidad.

Resultados

Se presenta la distribución de casos por año de estudio (Tabla 1). Las características demográficas de los pacientes se presentan en la Tabla 2. Participaron del estudio 352 sujetos, con una relación 1:1 entre masculino y femenino. El 43,64% (158) pertenecieron al grupo de escolares. 52,76% (191) fueron de sexo femenino, el 55,76% (201) provino del área rural y el 35,36% (128) tenía un valor nutricional -2 DS a -1 DS.

Grupo de Edades	n	%
Recién nacidos (0-30 días)	8	2,21
Lactantes menores (1 mes – 12 meses)	21	5,80
Lactantes mayores (12 meses – 24 meses)	32	8,84
Preescolares (2 años – 5 años)	47	12,98
Escolares (5 años – 11 años 11 meses)	158	43,64
Adolescentes (mayores de 12 años)	96	26,51
Sexo		
Masculino	171	47,24
Femenino	191	52,76
Procedencia		
Rural	201	55,52
Urbana	161	44,48
Valoración nutricional basada en desvíos estándar*		
Debajo de - 2 DS	47	12,98
-2 DS a -1 DS	128	35,36
-1 DS a 0	93	25,69
0 a +1 DS	55	15,19
+ 1 DS a + 2 DS	32	8,84
Por encima de + 2 DS	7	1,93
Distribución anual de la muestra poblacional estudiada		
2012	67 (19%)	
2013	105 (30%)	
2014	26 (7,4%)	
2015	9 (2,6%)	
2016	44 (12,5%)	
2017	4 (1,1%)	

2018	12 (3,3%)
2019	31 (8,8%)
2020	54 (15,3%)

Tabulación basada en tablas de peso/edad (menos de 5 años de edad) o índice de masa corporal/edad (5 o más años de edad)

Tabla 1. Características generales de la muestra poblacional estudiada

El dolor abdominal persistente (de más de una hora de duración), los dolores corporales diversos (mialgias, artralgias, cefalea) y los vómitos fueron los tres parámetros de presentación clínica en más del 25% de los casos.

La rinorrea fue un parámetro a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las enfermedades respiratorias febriles de origen

vírico, que, aunque más frecuentes en los meses de invierno, pueden presentarse durante todo el año y coincidir con los periodos de brotes de dengue. Otros hallazgos clínicos fueron: convulsiones (1%), hemorragias (6%), diarrea (11%), visceromegalia (2%), letargia (4%), líquido en el tercer espacio (5%), exantema (10%), náuseas (10%), anorexia (12%). (Tabla 2).

Variables	Pacientes sin dengue	Pacientes con Dengue	p
Fiebre	99%	98%	1
Anorexia	11%	13%	0.608
Náuseas	11%	8%	0.455
Exantema	11%	8%	0.608
Mialgias	31%	35%	0.477
Dolor abdominal	24%	30%	0.207
Vómitos	35%	35%	0.908
Tercer espacio	4%	6%	0.438
Letargia	4%	4%	1
Hepatomegalia	2%	2%	1
Diarrea	11%	9%	0.719
Conjuntivitis	1%	0%	0.537
Rinorrea	3%	3%	1
Sangrado	4%	8%	0.231
Convulsiones	1%	0%	0.537
Ictericia	0%	0%	0
Combinación 1	6%	8%	0.661
Combinación 2	6%	5%	0.808
Combinación 3	17%	16%	0.767
Combinación 4	3%	6%	0.176
Combinación 5	4%	6%	0.419
Combinación 6	3%	6%	0.153
Combinación 7	4%	3%	1
Combinación 8	3%	4%	0.763

Combinación 9	3%	2%	0.479
Combinación 10	5%	4%	0.794
Combinación 11	0.45%	6%	0.004
Combinación 12	2%	1%	0.425
Combinación 13	1%	3%	0.060
Combinación 14	3%	5%	0.365
Combinación 15	5%	2%	0.060
Combinación 16	1%	2%	0.672
Combinación 17	3%	1%	0.267
Combinación 18	1%	0%	0.556
Combinación 19	1%	1%	1
Combinación 20	1%	0%	0.537
Criterios OMS 2009	16%	13%	0.436
Nexo epidemiológico	11%	2%	0.006
Antigenemia NS1	2%	5%	0.0178

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en pacientes con dengue y sin dengue.

El C11 y C13 tuvieron una especificidad de 99,77%, mientras que su valor predictivo positivo fue de 87,50% y 80% respectivamente.

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
C1: OMS I PCR (-)	7,87	93,75	41,67	64,22
C2: OMS I Nexo epid	4,72	94,20	31,58	63,55
C3: OMS + plaquetopenia	15,75	4,72	33,90	63,36
C4: OMS I NS1	6,3	96,88	53,33	64,58
C5: OMS + PCR neg + Nexo	5,51	96,41	46,67	64,18
C6: OMS + PCR neg + plaquetopenia	6,30	97,30	57,14	64,48
C7: OMS + PCR neg + NS1	3,15	96,43	33,33	63,72
C8: OMS + Nexo + plaquetopenia	3,94	96,88	41,67	64,01
C9: OMS + Nexo + NS1	1,57	96,88	22,22	63,45
C10: OMS I plaquetopenia I NS1	3,94	95,09	31,25	63,58
C11: PCR neg + plaquetonia	5,51	99,55	87,50	64,91
C12: PCR neg + NS1	0,79	97,77	16,67	63,66
C13: PCR neg + Nexo	3,15	99,55	80	64,45
C14: plaquetonia + NS1	4,72	97,31	50	64,20
C15: plaquetonia + Nexo	2,36	95,54	36,18	63,31
C16: NS1 I Nexo	2,36	98,66	50	64,06
C17: Nexo + plaquetonia + NS1	0,79	96,88	12,50	63,33
C18: Nexo + plaquetonia + PCR neg	0	98,66	0	63,31
C19: plaquetonia + NS1 + PCR neg	1,57	98,66	40	63,87
C20: Nexo + NS1 + PCR neg	0	99,11	0	63,31

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de variables combinadas.

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
NS1	37,62	64,40	29,92	71,88
Nexo	29,51	60,26	28,34	61,61
OMS 2009	91	69	71,65	30,80

C: COMBINACIÓN

S: SENSIBILIDAD **E:** ESPECIFICIDAD

VPP: VALOR PREDICTIVO POSITIVO

VPN: VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

NEXO: NEXO EPIDEMIOLÓGICO

NS1: ANTIGENEMIA NS1 PARA DENGUEVIRUS

OMS 2009: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DENGUE DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2009

Tabla 4. Variables de diagnósticos no combinadas.

Discusión

El objetivo de este estudio fue validar criterios diagnósticos para dengue en la población pediátrica paraguaya, utilizando como herramientas parámetros clínicos y paraclínicos combinados, algunas de estas combinaciones ya estudiadas en poblaciones pediátricas de otros países y otras aún no publicadas. La literatura médica muestra trabajos de investigación que buscan aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de esta patología de alta prevalencia en regiones tropicales⁽¹²⁾. No contamos con estudios propios en el país para validar los criterios diagnósticos sugeridos en la literatura internacional. Con este estudio se pretende cambiar paradigmas diagnósticos y generar nuevas preguntas para desarrollar proyectos de investigación prospectivos sobre la aplicación de puntuaciones predictivas de gravedad.

La conjuntivitis es una característica clínica importante en el diagnóstico diferencial de cuadros producidos otros arbovirus que se han vuelto prevalentes en las Américas: la fiebre por el virus Chikungunya y la fiebre por el virus Zika. En estas dos enfermedades, la conjuntivitis no purulenta suele presentarse en el 3-56% y más del 50% de los casos, respectivamente, mientras que no es un rasgo característico en los casos de dengue (en nuestro trabajo, se encontró en menos del 1% de los casos), por lo que puede considerarse un dato de valor para establecer el diagnóstico diferencial entre estas arbovirosis^(1,8,18,19).

Como hallazgo llamativo, mencionamos que se esperaba un valor predictivo positivo significativo para la presencia de un nexo epidemiológico para el diagnóstico de dengue, sin embargo, la asociación se invierte en nuestros resultados, siendo más frecuente en los casos febriles que ingresaron con sospecha de dengue pero que terminaron sin diagnóstico serológico de dengue (controles). Esto podría corresponder a un déficit en el registro de los datos en las historias clínicas, invitando a la realización de un futuro estudio prospectivo con una muestra poblacional mayor y en el que se incluya el estudio específico de estos datos de laboratorio.

El espíritu de la pregunta de investigación planteada para desarrollar este estudio fue determinar si en esta muestra poblacional hospitalaria existía una relación estadísticamente significativa para establecer un diagnóstico presuntivo de dengue en la sala de emergencias, en el primer contacto con el paciente y en una situación epidémica dada en la que un score o una combinación de datos de fácil acceso pudiera ser de utilidad para el médico de primer contacto. La utilidad buscada fue alcanzar a desarrollar una herramienta diagnóstica como opción para el pediatra general a fin de etiquetar como pacientes con “mayor sospecha” de dengue que otros pacientes febriles.

La plaquetopenia per se es un dato que se puede presentar en múltiples casos clínicos, no solamente en virosis, sino en situaciones infecciosas bacterianas (sepsis en cualquiera de sus estadios), situaciones no infecciosas

(freno medular por drogas quimioterapias en un paciente en tratamiento de una leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril). En consideración a ello se utilizaron combinaciones de datos y no datos aislados. Los puntos de corte referenciales establecidos de antemano se pensaron como para que pudieran generar un suficiente gap para evidenciar relación con el evento causal (dengue en este caso).

Como recomendación se añade la implementación de auditorías de las historias clínicas como control de calidad propio de los hospitales docentes. No existen estudios publicados que hayan encontrado datos similares y este hallazgo es el principal aporte del presente trabajo. Las dos determinaciones son relativamente accesibles al médico pediatra en hospitales de concentración de casos, y pueden reflejar resultados en pocas horas ⁽²⁰⁾.

Las limitaciones del presente estudio son múltiples: su carácter retrospectivo genera posibilidades de sesgos de selección, las particularidades del hospital que tiene históricamente problemas periódicos en cuanto a abastecimiento de insumos como los de laboratorio, establecen posibilidades de pérdidas de casos por falta de confirmación laboratorial. Además, al ser un hospital escuela existen posibilidades de errores en la captación de datos en las historias clínicas considerando que las mismas son realizadas por médicos residentes en proceso de formación.

A modo de conclusión, es posible indicar que la combinación 11 del estudio comprendía una proteína C reactiva negativa y plaquetopenia fue lo más relevante en el estudio, y presentó mayor validez como posible herramienta para el diagnóstico ⁽²⁰⁻²⁴⁾. Por ello se considera una opción atractiva para el diagnóstico presuntivo de dengue en la sala de urgencias en la que el paciente fue recibido.

Contribución de los autores:

Agüero: Concepción y diseño del estudio, recopilación de datos, análisis e interpretación.

Arza: Concepción del estudio.

Aguiar y Ríos: Análisis e interpretación de datos.

Conflicto de intereses: No hay conflicto de intereses.

Financiación: financiación propia.

Referencias Bibliográficas

1. Tang B, Xiao Y, Sander B, et al. Modelling the impact of antibody-dependent enhancement on disease severity of Zika virus and dengue virus sequential and co-infection. *R Soc Open Sci.* 2020;7(4):191749.
2. Waggoner J, Katzelnick L, Burger R, et al. Antibody-Dependent Enhancement of Severe Disease Is Mediated by Serum Viral Load in Pediatric Dengue Virus Infections. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1846-1854.
3. Batista, R. P., Hökerberg, Y. H. M., de Oliveira, R. V. C., & Lambert Passos, S. R. (2023). Development and validation of a clinical rule for the diagnosis of chikungunya fever in a dengue-endemic area. *PloS one*, 18(1), e0279970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279970>
4. Alves, A. D. R., Raposo, J. V., de Sousa, R. M. P., Cardoso, C. A. A., Costa, P. K. S. F., Araújo, J. M., Barreiro, S. T. A., Bressan, C. D. S., Calvet, G. A., de Souza, R. V., Brasil, P., Cubel Garcia, R. C. N., Pinto, M. A., de Paula, V. S., & Amado, L. A. (2022). Beyond arboviruses: A multicenter study to evaluate differential diagnosis of rash diseases and acute febrile illness cases in Rio de Janeiro, Brazil. *PloS one*, 17(7), e0271758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271758>
5. Araya S, Lovera D, Avalos C, et al. Incremento de la severidad del dengue en niños en epidemias sucesivas in Paraguay. *Rev. Inst. Med. Trop* 2015;10(2)4-12.
6. Martínez de Cuellar Celia. Dengue, una historia inacabada. *Pediatr. (Asunción)* [Internet]. 2021 Aug [cited 2023 Oct 22]; 48(2): 92-94.
7. Martínez de Cuellar Celia, Lovera Dolores, Arbo Antonio. Factores de riesgo asociados a mortalidad por Dengue en menores de 15 años. Paraguay,

- periodo 2010-2013. *Pediatr. (Asunción)*. 2017 Aug; 44(2): 136-142.
8. Cuellar Celia Martínez de, Lovera Dolores, Merlo Oscar, Arbo Antonio. Impacto económico del dengue en Paraguay. *Rev. chil. infectol.* 2020 Ago; 37(4): 356-361.
 9. Morínigo M, Ibarra M. Farmacoeconomía de la NAC en pacientes adultos internados en el INERAM durante el año 2016. Resúmenes del IX Congreso Paraguayo de Neumología (Asunción- Paraguay; noviembre, 2018). *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (1)
 10. https://dgvs.mspbs.gov.py/SE52_2020_Boletin
 11. Lovera D, Martínez C, Galeano F, et al. Clinical manifestations of primary and secondary dengue in Paraguay and its relation to virus serotype. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(12):1127-1134.
 12. Chaterji S, Allen J, Chow A, et al Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84:224-8.
 13. Macedo G, Gonin M, Pone S, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization dengue classification schemes for severe dengue assessment in children in Rio de Janeiro. *PLoS ONE.* 2014;9:e96314.
 14. Cavalcanti L, Mota L, Lustosa G, et al. Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the state of Ceará, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;109:93-8.
 15. Chen C, Lee I, Liu J, et al. Utility of C-reactive protein levels for early prediction of dengue severity in adults. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:936062.
 16. Diaz-Quijano F, Figueiredo G, Waldman E, et al. Comparison of clinical tools for dengue diagnosis in a pediatric population-based cohort. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2018; 00: 1–9
 17. Potts J, Rothman A. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health.* 2008 Nov;13(11):1328-40.
 18. Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, et al. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: Application of logistic regression analysis. *Journal of Clinical Virology* (2006); 35: 147–153
 19. Ramos M, Tomashek K, Argüello F, et al. Early clinical features of dengue infection in Puerto Rico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2008;103(9), 878–884.
 20. Chang K., Lu P, Ko W, et al. Dengue Fever Scoring System: New Strategy for the Early Detection of Acute Dengue Virus Infection in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, 108(11), 879–885
 21. Salgado, D. M., Rivera, G. M., Pinto, W. A., Rodríguez, J., Acosta, G., Castañeda, D. M., Vega, R., Perdomo-Celis, F., Bosch, I., & Narváez, C. F. (2023). Unique Immune Blood Markers Between Severe Dengue and Sepsis in Children. *The Pediatric infectious disease journal*, 42(9), 792–800. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003990>
 22. Thergarajan, G., & Sekaran, S. D. (2023). Diagnostic approaches for dengue infection. *Expert review of molecular diagnostics*, 23(8), 643–651. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2234815>
 23. Petphong, V., Kosoltanapiwat, N., Limkittikul, K., Maneekan, P., Chatchen, S., Jittmittraphap, A., Sriburin, P., Chattanadee, S., & Leaungwutiwong, P. (2023). Detection of Anti-ZIKV NS1 IgA, IgM, and Combined IgA/IgM and Identification of IL-4 and IL-10 as Potential Biomarkers for Early ZIKV and DENV Infections in Hyperendemic Regions, Thailand. *Tropical medicine and infectious disease*, 8(5), 284. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8050284>
 24. Giang, H. T. N., Sayed, A. M., Dang, T., Iqtadar, S., Tuan, N. M., Khiem, N. T., Viet, D. C., Van, T. T. K., Phuoc, N. T., Dung, T. T. K., Elhalwagy, E. A., Vien, L. H. L., Triet, N. M., Tong, N. T., Son, D. H., Hung, L. C., Tam, D. T. H., Hirayama, K., & Huy, N. T. (2021). Survey of knowledge, attitude and practice of healthcare professionals on dengue transmission, diagnosis and clinical classification. *BMC infectious diseases*, 21(1), 1130. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06816-y>