

ARTÍCULO ORIGINAL

Predicción de mortalidad en pacientes con dengue grave en Unidad de Cuidados Intensivos

Prediction of mortality in patients with severe dengue in the Intensive Care Unit

Yunieski Griñán Garrido¹, Yariusbi Plasencia Columbié², Argelio Díaz Ortiz³

¹ Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Hospital General Docente "Octavio de la Concepción y de la Pedraja", Baracoa. Guantánamo. Cuba. Email: juniorg21.gtm@infomed.sld.cu

² Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Hospital Pediátrico Docente "General Pedro Agustín Pérez". Guantánamo. Cuba. Email: yaritapc@infomed.sld.cu

³ Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Máster en Urgencias Médicas. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. Email: adortiz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: el dengue constituye un importante problema de salud pública para las regiones endémicas. **Objetivo:** identificar variables clínicas, biológicas e imaginológicas asociadas a la probabilidad de morir en pacientes con dengue grave ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" entre enero y noviembre de 2014. **Método:** se realizó un estudio epidemiológico, caso-control, retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes ingresados en el escenario investigacional con diagnóstico de dengue grave y que fueron confirmados serológicamente, en dicho período de estudio. Se emplearon estadígrafos descriptivos y análisis univariado, bivariado y de regresión logística para determinar la asociación de las variables seleccionadas con la mortalidad. Se analizaron 90 casos, 10 fallecidos y 80 egresados vivos. **Resultados:** En el análisis univariado resultaron tener diferencias significativas la

presión arterial media, el gasto urinario y el conteo plaquetario, la glicemia, la acidosis metabólica y el derrame pericárdico. En el análisis multivariado, mostraron asociación con la mortalidad el gasto urinario y la presión arterial media, la glicemia, la acidosis metabólica y el derrame pericárdico. El derrame pericárdico y la acidosis metabólica tienen aceptables medidas de validez y seguridad diagnósticas de la probabilidad de morir. **Conclusiones:** La presión arterial media y el gasto urinario 3, la glicemia 2 y 3, la acidosis metabólica con $DB \geq -8$ mmol/l en el momento 1 y 2, y el derrame pericárdico en el momento 3 resultaron ser variables con capacidad predictiva de mortalidad en pacientes con dengue grave.

Palabras clave: dengue grave; mortalidad; predicción

ABSTRACT

Introduction: dengue is an important public health problem for endemic regions. **Objective:** to identify clinical, biological and imaging variables associated with the probability of dying in patients with severe dengue admitted to the intensive care unit of the General Teaching Hospital "Dr. Agostinho Neto" between January and November 2014. **Method:** a study was conducted epidemiological, case-control, retrospective study in which all patients were admitted to the research scenario with a diagnosis of severe dengue and whom were confirmed serologically in this studied period. Descriptive statistics and univariate, bivariate and logistic regression were used to determine the association of the selected variables with mortality. It were analyzed 90 cases, 10 deaths and 80 alive. **Results:** In the univariate analysis, mean blood pressure, urinary output and platelet count, glycaemia, metabolic acidosis and pericardial effusion were found to have significant differences. In the multivariate analysis, that shown an association with mortality, urinary output and mean arterial pressure, glycemia, metabolic acidosis and pericardial effusion. Pericardial effusion and metabolic acidosis have acceptable measures of diagnostic validity and safety of the probability of dying. **Conclusions:** Mean arterial pressure and urinary output 3, glycemia 2 and 3, metabolic acidosis with $DB \geq 8$ mmol / l at time 1 and 2 and pericardial effusion at time 3 were found to be variables with predictive capacity of mortality in patients with severe dengue.

Keywords: severe dengue; mortality; prediction

INTRODUCCIÓN

El dengue es la infección por un arbovirus en humanos que causa mayor morbilidad y mortalidad en el mundo¹ y constituye un importante problema de salud pública para las regiones endémicas. Es una de las enfermedades infecciosas reemergentes más importantes en el mundo actual² y provoca entre 50 y 100 millones de casos anuales en más de 100 países. Durante las epidemias, la tasa de ataque del dengue puede llegar a afectar hasta a 90 % de las personas susceptibles, con un índice de letalidad de hasta 5 %.³

El agente etiológico del dengue es un virus RNA (ácido ribonucleico), de la familia (*Flaviviridae*), género *Flavivirus*; existen cuatro serotipos de este virus, la infección por un serotipo solo produce inmunidad específica para este, existe evidencia a favor de una mayor severidad de la enfermedad cuando ocurren infecciones secuenciales por distintos serotipos. Son transmitidos por mosquitos del género *Aedes* (*aegypti* y *albopictus*), siendo *A. aegypti* el de mayor importancia en el continente americano.⁴

La infección por virus del dengue produce un amplio espectro clínico, que va desde el paciente oligosintomático hasta aquel que presenta síndrome de choque por dengue con amplia variedad clínica, la fase aguda de la enfermedad (de 4 a 7 días de duración) se inicia con un episodio febril similar para todas las personas, e inclusive indistinguible de la etapa inicial de otras enfermedades infecciosas febriles agudas.⁵

A pesar del interés de la comunidad científica en buscar alternativas de laboratorio que permitan superar las dificultades diagnósticas del dengue, en la actualidad aún no se dispone de pruebas de laboratorio que, en tiempo real, permitan con satisfactoria sensibilidad y especificidad establecer el diagnóstico de dengue cuando el paciente va a consulta por fiebre.⁶

En el dengue, la tarea de reducir la tasa de letalidad se ve limitada por barreras del conocimiento y la carencia de instrumentos aplicables a los escenarios de la salud pública, entre ellos: la carencia de vacuna efectiva y por tanto protección específica, no existe un tratamiento antiviral específico capaz de reducir el tiempo y/o la severidad de la enfermedad e impactar la tasa de letalidad.

Por todo lo anterior, la estrategia general para disminuir la mortalidad en dengue está basada en el reconocimiento temprano de la enfermedad, la detección de sus manifestaciones más severas y el

manejo adecuado de sus complicaciones; lo cual pone a los médicos de asistencia y a los investigadores de cara a la necesidad de identificar las variables de caracterización clínica, biológica o de obtención de imágenes que tienen asociación con el desenlace fatal.

A partir de lo enunciado nos proponemos identificar variables clínicas de obtención de imágenes o biológicas para predecir la probabilidad de morir en pacientes con dengue grave que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto.

MÉTODO

Se realizó un estudio epidemiológico, de tipo caso-control, retrospectivo, en la Unidad de Cuidados Intensivos polivalente del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" de la provincia Guantánamo, tomándose como período de estudio el comprendido entre enero–noviembre de 2014.

La población estuvo conformada por todos los pacientes ingresados con sospecha de dengue grave y que fueron confirmados serológicamente como portadores de la enfermedad en el Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de la provincia Guantánamo y/o en el Instituto Nacional de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

El tamaño de la muestra se calculó aplicando la fórmula de J. Fleiss para estudios de casos y controles, con una población a estudiar de 10 casos y 80 controles.

Los controles fueron seleccionados al azar, desechándose aquellos que en su expediente clínico no tenían documentados todas las variables seleccionadas.

Definición de "caso": todos los pacientes que fallecieron y que tuvieron confirmación serológica con la muestra obtenida al sexto día de comienzo de los síntomas o en muestras obtenidas en la necropsia.

Definición de "control": aquellos pacientes con confirmación serológica y que fueron egresados vivos.

La significación estadística se obtuvo a partir del uso de la prueba de Chi cuadrado (X^2) o la prueba de T modificada por L'Angelino para muestras mayores de 30. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman-Pearson. Se aplicó la prueba T para comparación de medias

de datos sistemáticos, en relación a si fallecieron o no. Además, se utilizó el test de Yates y de Fisher exacto según correspondió.

Se consideró significativa una $p < 0,05$. Para las variables numéricas se utilizó la prueba T para poblaciones homogéneas y el test de Mann-Whitney Wilcoxon.

RESULTADOS

El análisis univariado de las variables clínicas reveló la presión arterial media (PAM) con una media y dispersión de $35,2 \pm 18,4$ mmHg en el grupo de casos contra $81,3 \pm 19,7$ mmHg en los controles ($p=0,001$); mientras que para el GU se registró $0,31 \pm 0,21$ y $0,89 \pm 0,21$ ml/kg/hora para casos y controles, respectivamente ($p=0,0001$). Ambos en su tercera determinación mostraron diferencias significativas (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis univariado de variables de monitorización clínica en pacientes con dengue grave

VARIABLES	n	Casos (Media \pm DS)	n	Controles (Media \pm DS)	P según prueba T*
PAM 1	10	79,3 \pm 25,1	80	88,3 \pm 27,2	0,421
PAM 2	10	62,6 \pm 19,5	80	82,3 \pm 26,4	0,067
PAM 3	10	35,2 \pm 18,4	80	81,3 \pm 19,7	0,001
GU 1	10	0,75 \pm 0,06	80	0,84 \pm 0,12	0,630
GU 2	10	0,78 \pm 0,11	80	0,95 \pm 0,14	0,254
GU 3	8	0,31 \pm 0,21	80	0,89 \pm 0,21	0,0001
FC 1	10	111,0 \pm 21,0	80	96,0 \pm 16,0	0,094
FC 2	10	135,0 \pm 32,0	80	112,0 \pm 20,0	0,067
FC 3	10	137,0 \pm 39,0	80	119,0 \pm 18,0	0,065

PAM: presión arterial media calculada por fórmula= $PAS+(2 \times PAD)/3$, en (mmHg).

GU: gasto urinario medido en ml/kg/hr.

FC: frecuencia cardiaca en latidos por minuto.

*: estadístico T de Student para poblaciones semejantes.

El derrame pericárdico (Tabla 2), especialmente en los fallecidos, arrojó una notable diferencia presentándose este en el 87,5; 57,1 y 60 % de

los casos y solo en el 12,8; 13,7 y 11,9 % (los tres momentos de las mediciones) de los egresados vivos.

Tabla 2. Análisis univariado de variables imaginológicas en pacientes con dengue grave

Variables	n	Casos n (%)	n	Controles n (%)	P según prueba T*
Derrame pericárdico 1	8	7 (87,5)	70	9 (12,8)	< 0,0001
Derrame pericárdico 2	7	4 (57,1)	51	7 (13,7)	0,0065
Derrame pericárdico 3	5	3 (60,0)	42	5 (11,9)	0,0034
Derrame pleural 1	10	5 (50,0)	74	24 (32,4)	0,076
Derrame pleural 2	7	3 (42,8)	54	26 (48,1)	0,469
Derrame pleural 3	6	3 (50,0)	42	12 (28,6)	0,296
LL en abdomen 1	10	8 (80,0)	72	41 (56,9)	0,073
LL en abdomen 2	7	6 (85,7)	72	52 (72,2)	0,051
LL en abdomen 3	6	5 (83,3)	69	37 (53,6)	0,067

LL: Líquido libre.

*: estadístico T de Student para poblaciones semejantes.

Puede observarse que resultaron tener diferencias relevantes el conteo plaquetario medido en el tercer momento, fue de 97 ± 32 ($\times 10^9/l$) plaquetas en el grupo de los casos 149 ± 28 ($\times 10^9/l$) plaquetas en el grupo de los controles ($p=0,016$); así como la glicemia y la acidosis metabólica, ambas en los tres momentos de determinación (Tabla 3).

La glicemia fue una variable testigo que sorprendió por la persistencia de una diferencia significativa entre casos y controles en los tres momentos evaluados con $9,1 \pm 2,6$; $10,3 \pm 2,9$ y $10,9 \pm 3,1$ mmol/l para los casos y $6,8 \pm 1,9$; $7,1 \pm 1,3$ y $6,9 \pm 1,9$ mmol/l para los controles, en los momentos 1, 2 y 3 y pruebas de significación de 0,004; 0,003 y 0,001, respectivamente.

En cuanto al déficit de bases en el grupo de los casos con el 50, 75 y 100 % y los controles 5,1; 17,6 y 6.8 %, respectivamente, para un valor de $p=0,0001$ en el primer momento y $p<0,0001$ en los momentos 2 y 3 de las mensuraciones.

Tabla 3. Análisis univariado de variables biológicas en pacientes con dengue grave

Variables	n	Casos (Media ± DS)	n	Controles (Media ± DS)	P según prueba T*
Plaquetas 1	10	189,2±49	80	206,4±51	0,384
Plaquetas 2	9	155 ± 32	80	169±39	0,089
Plaquetas 3	7	97 ± 39	80	149 ± 28	0,016
Glicemia 1	10	9,1 ± 2,6	80	6,8 ± 1,9	0,004
Glicemia 2	8	10,3 ± 2,9	79	7,1 ± 1,3	0,003
Glicemia 3	6	10,9 ± 3,1	79	6,9 ± 1,9	0,001
		n (%)		n (%)	
Ac. Metab/DB≥-8)1	10	5 (50)	77	4 (5,1)	0,0001
Ac.Metab/DB≥- 8)2	8	6 (75)	51	9 (17,6)	< 0,0001
Ac. Metab/ DB≥-8)3	6	6 (100)	44	3 (6,8)	< 0,0001

*: estadístico T de Student para poblaciones semejantes.

Luego de la realización del análisis multivariado (Tabla 4) a aquellas variables que resultaron ser significativas en los análisis univariados previos, resultaron tener capacidad predictiva la PAM (3), con una razón de disparidad de 4,4 ($p=0,0016$; IC: 2,7-14,6); el gasto urinario (3), con RD de 3,9 ($p=0,0016$; IC: 2,7-14,6); la glicemia (2) y (3), con RD de 4,5 ($p=0,0043$; IC: 1,8-21,4) y 5,7 ($p=0,001$; IC: 2,4-18,2), respectivamente.

También con capacidad predictiva se encontraron la acidosis metabólica (1) y (2), con RD de 18,2 ($p=0,018$; IC: 4,0-82,6) y 14,0 ($p=0,0015$; IC: 2,7-71,6), respectivamente, y el derrame pericárdico (2) y (3), por último, con RD de 8,4 ($p=0,0019$; IC: 1,7-40,9) y 11,4 ($p=0,0001$; IC: 1,8-72,1), respectivamente.

Tabla 4. Análisis multivariado (regresión logística) de variables significativas en análisis univariado en relación con la mortalidad de pacientes con dengue grave

Variables significativas en el univariado.	RD	P	Intervalo de confianza	
			Mínimo	Máximo
PAM 3	4,4	0,0016	2,7	14,6
GU 3	3,9	0,021	1,9	17,3
Plaquetas 3	-	NS	-	-
Glicemia 1	-	NS	-	-
Glicemia 2	4,5	0,0043	1,8	21,4
Glicemia 3	5,7	0,001	2,4	18,2
Ac. Metab/DB \geq -8) 1	18,2	0,018	4,0	82,6
Ac. Metab/DB \geq -8) 2	14,0	0,0015	2,7	71,6
DP 2	7,9	0,0019	1,7	40,9
DP 3	11,4	0,0001	1,8	72,1

DP: derrame pericárdico.

Solo tres variables mostraron asociación fuerte con la mortalidad, siendo la acidosis metabólica en los momentos 1 y 2 y el derrame pericárdico en el momento 3 (Tabla 5). De estas tres mensuraciones, la mayor sensibilidad la mostró la acidosis metabólica medida en el segundo momento (0,75), mientras que la mayor especificidad cayó en la acidosis metabólica medida en el primer momento (0,91).

Tabla 5. Medidas de validez y seguridad diagnósticas de las variables con asociación severa con la mortalidad de pacientes con dengue grave

Variables con RD mayor de 8. Estadígrafos	Ac. Metab/DB \geq -8) 1	Ac. Metab/DB \geq -8) 2	DP 3
Sensibilidad	0,5	0,75	0,6
Especificidad	0,91	0,82	0,88
Valor predictivo positivo	0,56	0,4	0,38
Valor predictivo negativo	0,9	0,95	0,95
Cociente de probabilidad para un test positivo (LR+)	5,56	4,17	5
Cociente de probabilidad para un test negativo (LR-)	0,55	0,3	0,45
Prevalencia	0,18	0,14	0,11

DISCUSIÓN

Son muchas las variables clínicas que pueden servir para monitorizar la perfusión de órganos y tejidos, a los efectos de esta investigación se escogieron algunas (PAM, GU, FC). Siendo el dengue una infección viral, el choque es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial.⁷ El único trabajo encontrado en la literatura corriente, que versa sobre predicción de gravedad y mortalidad en pacientes con dengue grave, no consideró variables clínicas, solo analíticas e imaginológicas, de manera que el autor no puede hacer comparaciones con otros resultados.

Aunque con respecto al gasto urinario Laoprasopwattana⁸ encontró que la insuficiencia renal aguda causada por dengue se estimó clínicamente a 0,9 % (25/2893) de los ingresos, con una alta tasa de mortalidad de 64,0 %, precisándose nuevos estudios para definir el verdadero valor de estas variables clínicas como predictoras de mortalidad en los pacientes con formas graves del dengue.

Los derrames serosos son encontrados en la fase crítica de la enfermedad y se han correlacionado con la gravedad de la misma; el derrame pericárdico, con una frecuencia inesperada, especialmente en los fallecidos, arrojó una notable diferencia cuando se compararon casos y controles. En otros trabajos⁹ la efusión pericárdica fue incluida en el modelo de regresión junto con la hepatomegalia, la ascitis y el derrame pleural, sin que demostraran tener asociación con la mortalidad.

En diferentes cohortes, se ha encontrado compromiso miocárdico de diferente severidad incluida la miocarditis fulminante.¹⁰ Otros trabajos no incluyeron la evaluación de variables imaginológicas en la modelación predictiva, por lo que es un campo con vacío del conocimiento y donde queda mucho por investigar.¹¹

La disminución del conteo plaquetario se ha constituido en variable "testigo" del agravamiento del dengue y anuncian con frecuencia la aparición de complicaciones, fatales a veces. Con el empleo del análisis ANOVA se encontró que la plaquetopenia es el único predictor de mortalidad⁹ y otros autores¹² hallaron plaquetas entre 50 000 y 100 000 como factor asociado a mortalidad.

En la serie actual que se discute, solo el conteo de plaquetas en el tercer momento de su medición tuvo diferencias significativas entre casos y controles. Llamó la atención la glicemia medida en los tres tiempos por su persistencia significativa, pero ninguno de los estudios encontrados

incluyó esta variable como candidata a la asociación con la variable dependiente, lo cual crea un referente para próximas investigaciones.

No existe en la literatura ningún informe sobre la utilización del déficit de base como predictor de mortalidad en pacientes con dengue grave, de manera que este estudio se convierte en un referente para abordar en el futuro, teniendo en cuenta las diferencias significativas en los momentos de su medición y su fuerte asociación con la mortalidad.

Luego de la aplicación del análisis multivariado, solo aquellas variables con fuerte asociación con la mortalidad (el $DB \geq -8$ meq/l) en los momentos 1 y 2 y el derrame pericárdico en el momento 3 fueron definidas en términos de seguridad y validez diagnóstica lo cual nos permite determinar las probabilidades de evolución desfavorable; así como tomar decisiones clínicas y transmitir información a pacientes y familiares.

CONCLUSIONES

La PAM y el GU 3, la glicemia 2 y 3, la acidosis metabólica con $DB \geq -8$ mmol/l en el momento 1 y 2, y el derrame pericárdico en el momento 3 resultaron ser las variables con capacidad predictiva de mortalidad en pacientes con dengue grave, lo que proporcionó una guía de criterios para aplicar en este tipo de pacientes de manera que estos puedan recibir intervenciones diagnósticas y terapéuticas en momentos adecuados para prevenir el desenlace fatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez Rodríguez O, Suarez Silva N, Junco López M. Caracterización Clínico Epidemiológica del Dengue en Cooperantes Cubanos Estado Trujillo. Diciembre 2008-Diciembre 2009. Arc Hosp Univ "General Calixto García" [Internet]. 2014 [citado 13 Abr 2018]; 2(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/56>
2. who.int [Internet]. World Health Organization: Global alert and response (GAR): impact of dengue; [actualizado 20 May 2014; citado 19 abr 2018]. Disponible en: www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html
3. Figueroa CL, Gélvez M, Niederbacher J. Reguladores de integridad endotelial como posibles predictores de severidad en dengue.

- Biomédica [Internet].2016 [citado 13 Abr 2018]; 36(Suppl 2):148-55. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v36s2/v36s2a16.pdf>
4. Laiton Donato KD. Análisis de determinantes genéticos de virulencia en cepas del virus dengue tipo 2 [tesis]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2015. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/51827/7/katherinedlaitond.2015.pdf>
 5. González DR. Caracterización del dengue hemorrágico en adultos. Epidemia de dengue 3. 2001-2002 [tesis]. Ciudad de La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2009.
 6. Rodríguez Salazara CA, Recalde Reyes DP, González MM, Padilla Sanabria L, Quintero Álvarez L, Gallego Gómez JC, et. al. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue. Infectio [Internet].2016 [citado 13 Abr 2018]; 20(2):84-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939215000909>
 7. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J Infect Disease [Internet]. 1997 [citado 13 Abr 2018]; 176(2):313-321. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9237695>
 8. Laoprasopwattana K, Binsaai J, Pruekprasert P, Geater A. Prothrombin Time Prolongation was the Most Important Indicator of Severe Bleeding in Children with Severe Dengue Viral Infection. J Trop Ped [Internet]. Ago 2017 [citado 13 Abr 2018]; 63(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177091>
 9. Meneses Liendo VH. Dengue in critically ill patients. Intensive care unit. Hospital of Pucallpa. Rev Fac Med Hum Univ Ricardo Palma [Internet]. 2013 [citado 13 Abr 2018]; 13(1):3-6. Disponible en: <http://aulavirtual1.urp.edu.pe/ojs/index.php/RFMH/article/viewFile/160/119>
 10. Bich Chau TN, Anders KL, Lien LB, Hung NT, MinhHieu LT. Clinical and Virological Features of Dengue in Vietnamese Infants. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2010 [citado 13 Abr 2018]; 4(4):e657. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405057>
 11. Picollo JF, Oliveira Burdmann EA. Dengue-associated acute kidney injury. Clin Kidney J [Internet]. 2015 [citado 13 Abr 2018]; 8(6):681-685. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4655808/>

12. Moraes GH, de Fátima Duarte E, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 [citado 13 Abr 2018]; 88(4):670-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400577>

Recibido: 22 de enero de 2018

Aprobado: 18 de marzo de 2018