

Orientaciones clínicas para el diagnóstico temprano y predicción de la severidad del dengue

Luis Angel Villar Centeno. MD, MSc.

Centro de Investigaciones Epidemiológicas

**Grupo de Epidemiología Clínica
Línea: Enfermedades Infecciosas**

Universidad Industrial de Santander

OMS - Definición operativa de dengue

Criterios clínicos

Enfermedad febril aguda de 2-7 días de duración con 2 o más de los siguientes signos o síntomas:

- **Cefalea**
- **Dolor retro-ocular**
- **Artralgias**
- **Manifestaciones hemorrágicas**
- **Rash**
- **Mialgias**
- **Leucopenia**

OMS - Confirmación del dengue

Criterios de laboratorio

Uno o más de los siguientes:

- Aislamiento viral de suero, plasma, leucocitos o muestras de autopsia.
- Cambio en los títulos de Ac. recíprocos de IgG o IgM \geq a cuatro veces, contra uno o más de los Ag. del dengue en muestras séricas pareadas por EIA
- Detección de secuencia genómica viral en tejido de autopsia, suero por PCR

OMS- CLASIFICACIÓN DE CASO DE DENGUE

- **Sospechoso**

Caso compatible con la descripción clínica

- **Probable**

Caso compatible con la descripción clínica con uno o más de los siguientes :

1. Soporte serológico (IgM +)
2. Ocurrencia de casos confirmados de FD en la misma localidad y tiempo.

- **Confirmado**

Caso compatible con la descripción clínica y laboratorio confirmatorio.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE DH-OMS

- Cuadro febril agudo
- M. H. o prueba de torniquete positiva.
- Plaquetas $<100000/\text{mm}^3$
- Extravasación de plasma.
 - **Hemoconcentración $>20\%$.**
 - **Hematocrito $> 20\%$ del correspondiente para la edad sexo y población.**
 - **Hipoalbuminemia y/o hipoproteinemia.**
 - **Derrame pleural o ascitis.**

¿Porqué es importante diagnosticar tempranamente el dengue?

- La hospitalización temprana puede reducir la mortalidad por dengue.
- La administración de abundantes líquidos en los primeros días de enfermedad disminuye el número de casos severos.
- El uso de algunos medicamentos (ASA, dipirona) en los primeros días de enfermedad pueden aumentar el riesgo de las complicaciones.

Ingesta de líquidos y severidad dengue

La ingesta de más de 5 vasos de líquido se asoció a una menor frecuencia de complicaciones: trombocitopenia, hemoconcentración, hipotensión, choque

<15 años OR: 0,14 (0,08 – 0,25)

≥15 años OR: 0,16 (0,06 – 0,43)

Harris E, Perez L, Phares CR, et al.

Emerging Infectious Diseases 2003;9:1003-6

Riesgo de desarrollar DH según los analgésicos usados tempranamente

Medicamento	RR	IC 95%	Valor p
Dipirona	7	1.56 a 31.34	0.004
Diclofenac	0.5	0.06 a 4.11	0.507
Ibuprofeno	0	.	0.28

Díaz FA, Villar LA, Martínez RA.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 593-7.

Diagnóstico “temprano” de laboratorio

IgM en suero único agudo (<96 h):

Sensibilidad: 29,9%; Especificidad: 99,1%;

VPP: 96,2%; VPN: 65,6%.

**Díaz FA, Martínez RA, Ocazonez RE, Villar LA.
Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24:90-2.**

Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue

- **Diseño:** Estudio de Cohorte Prospectiva.
- **Población:** Individuos mayores >5 años de edad con SFA sin etiología evidente al examen físico, que consultaron en las primeras 72 horas de enfermedad.
- **Sitio:** FOSCAL
- **Periodo:** Enero - diciembre de 2004.
- **Criterios de inclusión:** SFA acompañado de dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroorbitario, mialgia, artralgia, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia.

Resultados

- **Se evaluaron 168 individuos**
- **En 29 de ellos (17,3%) se consideró el diagnóstico de dengue en la consulta inicial de urgencias, sólo a 6 se les confirmó la infección.**
- **En los 139 restantes, que fueron reportados con otras impresiones diagnósticas, se detectaron 48 casos de dengue.**

Diagnóstico clínico inicial y de laboratorio

Dx de laboratorio:	Impresión diagnóstica inicial		Valor p
	Dengue (n=29)	Otros (n=139)	
Dengue confirmado	6 (20,7)	48 (34,5)	0,15
SFA no dengue	23 (79,3)	91 (65,5) †	

† Porcentaje de acuerdos = $(6+91)/168 = 57,7\%$.
(esperado por el azar 61,7%). Kappa= -0,1

Conductas Iniciales según el Dx Clínico Inicial

Conducta	Dx clínico de Dengue (n=29)	Otro Dx (n=139)	RR	<i>p</i>
CH	16 (55,2)	42 (30,2)	1,83	0,01
LEV	2 (6,9)	1 (0,7)	9,59	0,02

Martínez RA, Díaz FA, Villar LA.
Rev Med Chile 2006; en prensa.

Exactitud de los manifestaciones que conforman la definición de caso de DENGUE de la OMS

Manifestación	DEN (n=101)	NODEN (n=89)	SEN %	ESP %	VPP %	VPN %
Cefalea	97	84	96	6	54	56
Mialgias	95	73	94	11	55	63
Artralgias	86	72	85	19	54	53
Dolor retro-ocular	72	57	71	36	56	52
Exantema	48	17	48	81	74	58
M hemorrágica	53	33	52	63	62	53
Leucopenia (<5000)	89	47	88	47	65	78

Martínez RA, Díaz FA, Villar LA.
Biomédica 2005; 25: 412-6.

OMS - Definición operativa de dengue

Criterios clínicos

Enfermedad febril aguda de 2-7 días de duración con 2 o más de los siguientes signos o síntomas:

- **Cefalea**
- **Dolor retro-ocular**
- **Artralgias**
- **Manifestaciones hemorrágicas**
- **Rash**
- **Mialgias**
- **Leucopenia**

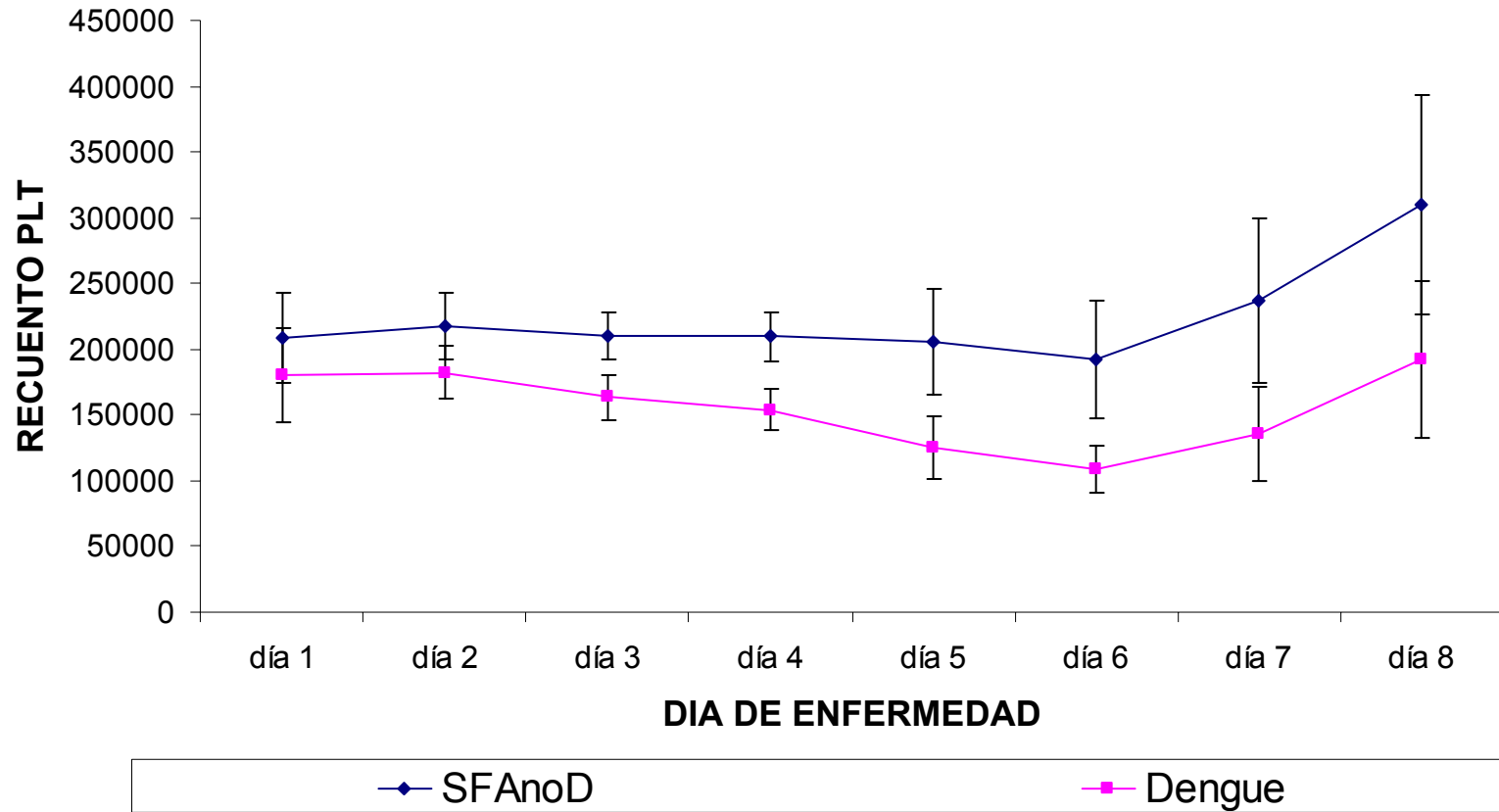
Exactitud de la descripción clínica de DENGUE de acuerdo al número de manifestaciones

Número de manifestaciones	SEN %	ESP %	VPP %	VPN %
≥ 2 (OMS)	99	1	53	50
≥ 3	97	9	55	73
≥ 4	92	17	56	65
≥ 5	51	72	67	56
6 o 7	49	85	79	59

Martínez RA, Díaz FA, Villar LA.
Biomédica 2005; 25: 412-6.

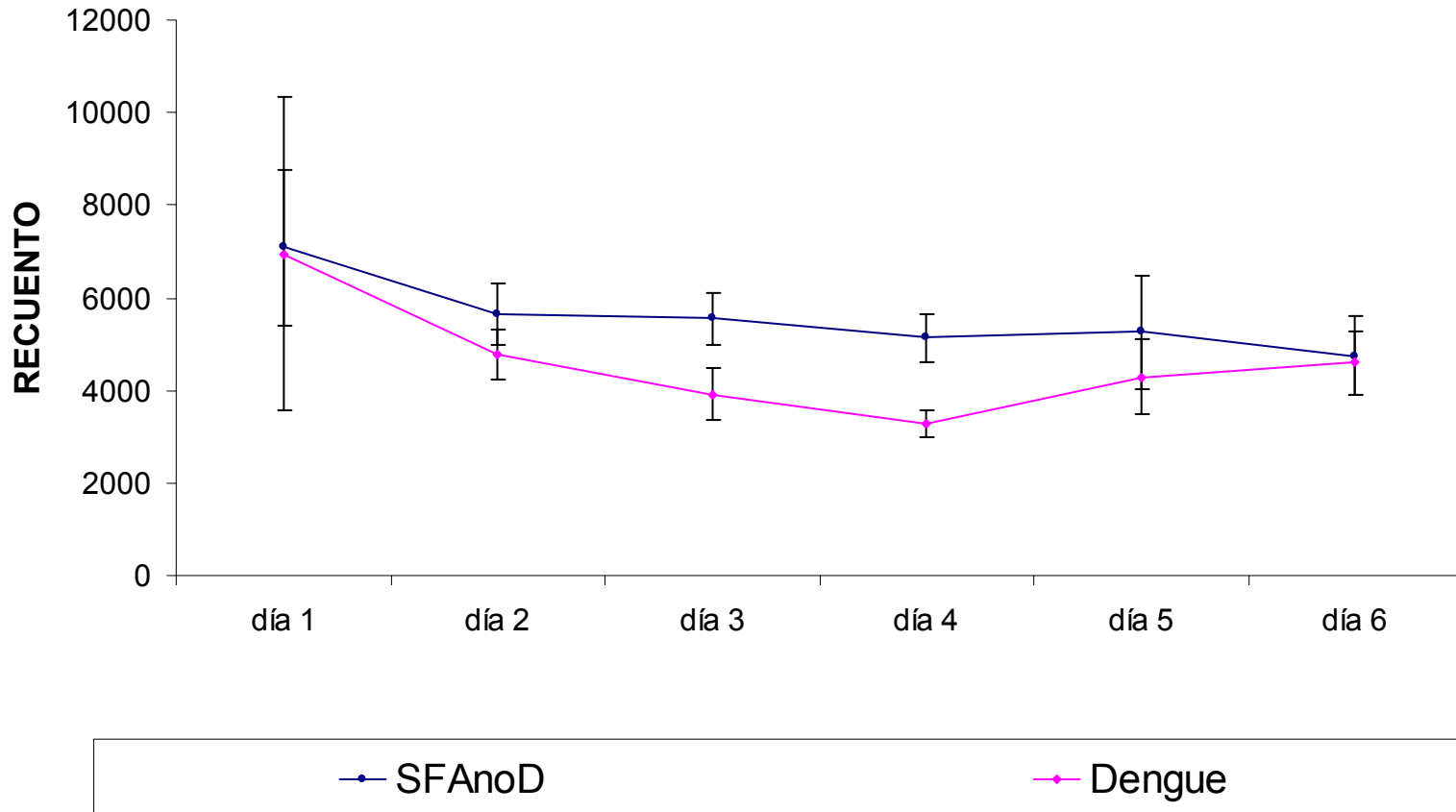
Se requiere de herramientas mas precisas para el diagnóstico temprano del dengue, basadas en los síntomas, hallazgos al examen físico y alteraciones en las pruebas convencionales de laboratorios.

RECuento de plaquetas en ptes con dengue y en otras causas de SFA



Martínez RA, Villar LA, Díaz FA.
Infectio 2004; 8: 141

RECuento de leucocitos en pacientes con Dengue y en otras causas de SFA



**Martínez RA, Villar LA, Díaz FA.
Infectio 2004; 8: 141**

Escala de puntuación propuesta para el diagnóstico de dengue

Manifestación	Puntos
Leucocitos <4000	3
Plaquetas <180000	2
Exantema	1
Artralgias	1
Prueba Torniquete (+)	1
Ausencia de Rinorrea	1
Ausencia de Diarrea	1

Criterios clínicos para el diagnóstico temprano del dengue

Cohorte de pacientes >12 años con SFA sin causa aparente

➤ **Captados en los primeros 4 días de enfermedad (con CH el día 3 o 4)**

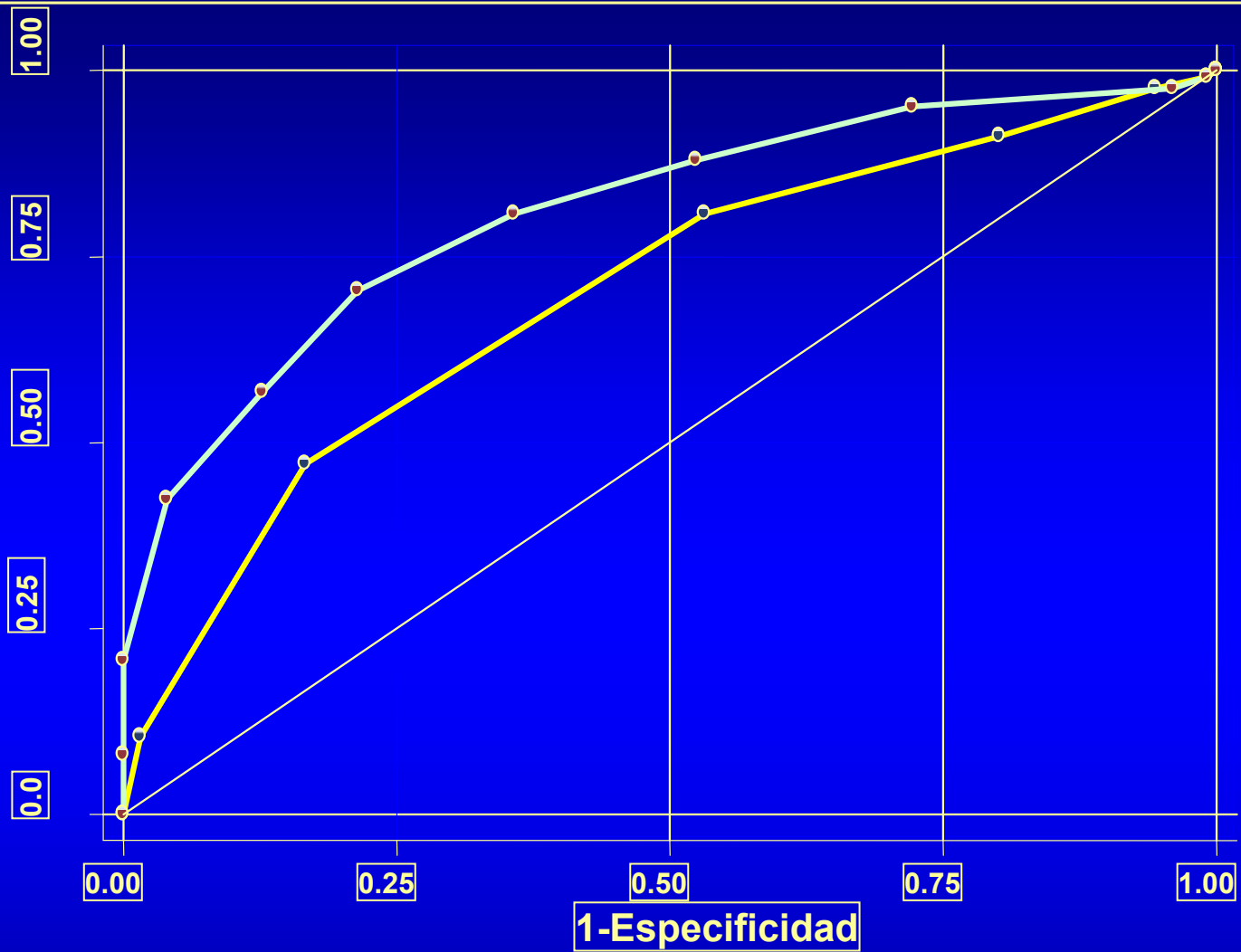
➤ **Seguimiento prospectivo para confirmar el diagnóstico etiológico.**

➤ **Se determinaron las manifestaciones tempranas útiles para el Dx.**

**Díaz FA, Martínez RA, Villar LA.
Biomédica 2006; 26: 22-30.**

Evaluación de diferentes escalas de puntuación para el diagnóstico temprano de dengue

Componentes de cada escala	Área ROC% (IC 95%)		Valor p
Criterios de la definición de la OMS	69,96	64 – 76	-
PI<180, Leu<4, Exant, PT, norino	76,69	71 – 82	0,02
Leu<4 (3 p), PI<180 (2 p), Exant, PT, Norino, artralgias y NoDiarr.	81,04	76 – 86	0,0003



● Propuesta área: 0.8104

● OMS área: 0.6996

— Referencia

Características operativas de la escala propuesta para el diagnóstico clínico del dengue según el puntaje obtenido en las primeras 96 horas de enfermedad

Puntos	Sen (%)	Esp (%)	VPP	VPN	Correct clasificados (%)
≥ 3	95,2	27,8	56,7	85,4	61,4
≥ 6	70,4	78,6	76,5	72,8	74,5
9 o 10	20,8	100	100	56	60,6

**IDENTIFICACIÓN DE
MARCADORES TEMPRANOS DE
SEVERIDAD EN DENGUE**

Objetivo

Establecer el valor pronóstico de los siguientes hallazgos para predecir tempranamente la severidad del dengue:

- Clínicos: Dolor abdominal, vómito, diarrea, hígado palpable
- Hemodinámicos: TA y FC
- Hemostáticos: P. Torniquete, hemorragias, recuento de plaquetas, TP y TPT.
- Bioquímicos: PCR, Albúmina, AST, ALT, amilasas, LDH, CPK y Perfil lipídico (Colesterol, HDL y LDL).

Resultados

- Se siguieron 504 individuos
- El diagnóstico se aclaró en 456 pacientes:

No Dengue: 255 (55,9%)

Dengue confirmado: 201(44,1%)

DH: 30 (14,8%)

- El desenlace de DH no se asoció a las variables de edad, sexo y tiempo de evolución de los síntomas al ingreso ($p > 0,2$).

Características de laboratorio iniciales según la severidad del dengue

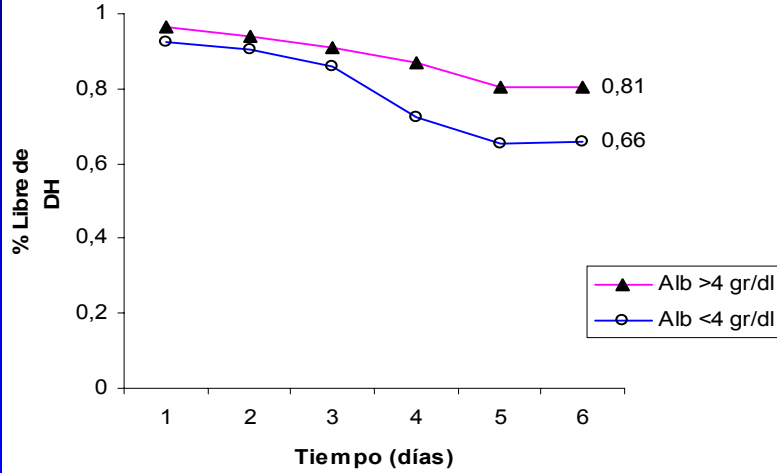
Característica	Dengue	DC (n = 171)	DH (n = 30)	p
Leucocitos/ $\mu\text{L} \pm \text{DE}$	3771 \pm 2176	3938 \pm 2279	2817 \pm 1057	0,009
Leu $\leq 3600/\mu\text{L}$ – No(%)	121 (60,2)	96 (56,1)	25 (83,3)	0,005
Plaq $\times 10^3/\mu\text{L} \pm \text{DE}$	163 \pm 62,6	172 \pm 60,8	113 \pm 47,6	<0,0001
Plaq $< 140000/\mu\text{L}$ – No(%)	78 (38,8)	53 (31)	25 (83,3)	<0,0001
TP (seg) $\pm \text{DE}$	14,1 \pm 1,3	14,3 \pm 1,6	14,1 \pm 1,2	0,38
TPT (seg) $\pm \text{DE}$	30,4 \pm 3,4	30,2 \pm 3,5	31,8 \pm 2,3	0,01
TPT $\geq 30,62$ seg – No(%)	103 (53,4)	78 (47,9)	25 (83,3)	0,0003

Predictores clínicos de DH

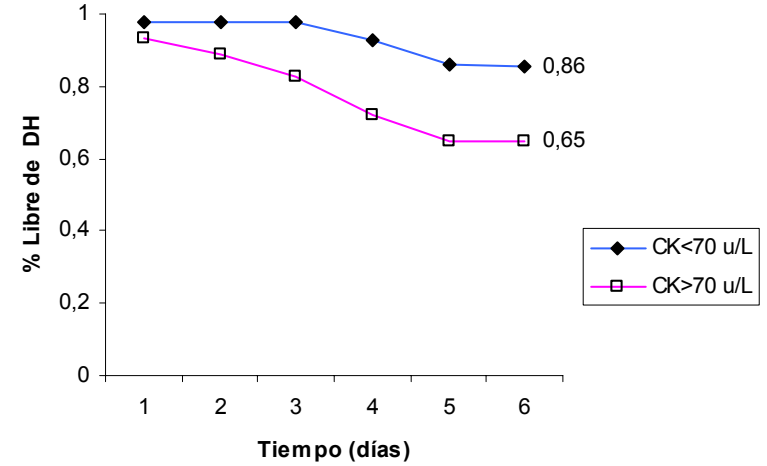
Análisis de regresión binomial

Hallazgo	RR	IC 95%	p
Rinorrea	0,44	0,16 – 1,19	0,11
Vómito	1,09	1,09 – 1,09	<0,001
Exantema	1,44	0,7 – 2,95	0,32
Hemorragias espontáneas	1,97	1,26 – 3,09	0,003
Taquicardia ortostática	1,48	0,53 – 4,09	0,45
Plaquetas $\leq 140.000/\mu\text{L}$	6,87	2,04 – 23,06	0,002
Leucocitos $\leq 3600/\mu\text{L}$	1,31	0,46 – 3,7	0,61
TPT >30,62 segundos	2,5	1,09 – 5,69	0,03

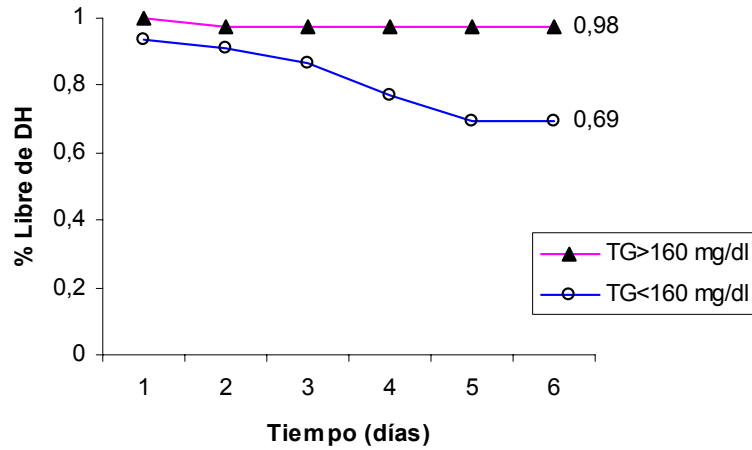
Albúmina y DH



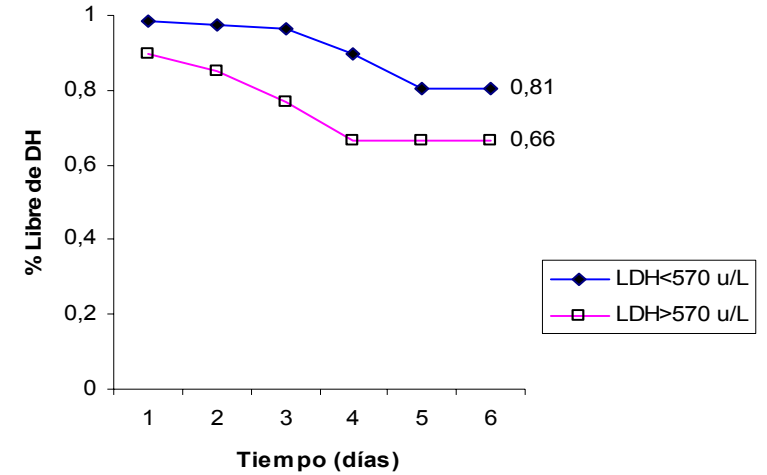
CK y DH



TG y DH



LDH y DH



Alteraciones bioquímicas tempranas asociadas a la severidad del dengue

M. Bioquímico	Hazard Ratio	IC 95%	Valor p
PCR >6 mg/L	1,49	0,62 – 3,56	0,37
LDH >570 U/L*	3,19	1,01 – 10,12	<0,05
CK elevada †	6,98	2,34 – 20,85	0,001
AST >105 U/L *	1,61	0,48 – 5,4	0,44
Albumin >4 g/dL	0,39	0,17 – 0,92	0,03
Colesterol >140	2,11	0,56 – 7,91	0,27
LDL >80 mg/dL	0,45	0,12 – 1,63	0,23
TAG >160 mg/dL	0,07	0,01 – 0,59	0,01

Modelos para predecir DH

Clínico-Hematológico (área ROC=0,84)

- Plaquetas $<140.000/\mu\text{L}$ + al menos uno de los siguientes: vómito, alguna hemorragia espontánea y TPT $\geq 30,62$ seg.:
- SEN=80%; ESP=76,6%; VPP=37,5% y VPN=95,6%.

Incluyendo alteraciones Bioquímicas:

- Plaquetas $\leq 140.000/\text{mm}^3$ + ≥ 2 de los siguientes hallazgos:
TPT $>30,62$ seg, CK elevada y TG <160 mg/dL.
- Con esta combinación hay un riesgo 9,86 veces mayor de desarrollar DH (IC95%: 4,25 – 22,87; $p < 0,0001$).
- SEN=80%; ESP=80,1%; VPP=41,4% y VPN=95,8%.

Conclusiones

En los primeros días del SFA producido por dengue, existen alteraciones clínicas, hematológicas y bioquímicas que predicen un desenlace severo de la enfermedad.

Gracias