

Factores predictores de mortalidad en paciente con dengue grave

Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue

Guillermo Arana-Morales^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2979-0088>

Katherine Ángeles-López¹ <https://orcid.org/0009-0003-3430-6139>

Hermes Fernández-Huaccha¹ <https://orcid.org/0009-0003-0090-1570>

Karen Vásquez-Santos¹ <https://orcid.org/0009-0001-0279-5279>

Melina Villegas-Vidal¹ <https://orcid.org/0009-0005-7047-2585>

¹Facultad de Ciencias. Universidad Nacional del Santa. Áncash, Perú.

*Autor para la correspondencia: 0201524009@uns.edu.pe

RESUMEN

Introducción: El dengue tiene un amplio espectro clínico que va desde la infección asintomática hasta formas graves con alto riesgo de mortalidad.

Objetivo: Determinar los predictores clínicos, bioquímicos e imagenológicos de la mortalidad en pacientes con dengue grave.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos de SciELO, Science Direct, PubMed y Google Académico, además, se hizo una revisión de los repositorios de las sociedades científicas y de las referencias de los documentos incluidos. El protocolo del estudio se construyó siguiendo la guía PRISMA-ScR.

Resultados: La mortalidad por dengue grave está asociada en los pacientes menores de 10 años y en los adultos mayores de 45 años (OR = 0,141, IC 95 %: 0,034-0,585, $p = 0,007$). Los factores predictores significativo en la enfermedad son la hipertensión arterial (16,7 % del total) y la diabetes (OR = 13,42 IC 1,51-118,62). En los exámenes de laboratorio como la trombocitopenia y las leucocitosis también están relacionadas con altas tasas de mortalidad. La presencia de derrame pericárdico y de derrame pleural ($p < 0,001$) en los estudios imagenológicos son factores pronóstico de mortalidad bastante significativo.

Conclusiones: Se determinaron los predictores clínicos bioquímicos e imagenológicos de la mortalidad en los pacientes con dengue grave como son las comorbilidades de (diabetes, hipertensión arterial), la administración de fármacos, el sangrado, el *shock*, el derrame pleural y el pericárdico.

Palabras clave: dengue grave; factores de riesgo; mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Dengue has a wide clinical spectrum, ranging from asymptomatic infection to severe forms with a high risk of mortality.

Objective: To determine the clinical, biochemical and imaging predictors of mortality in patients with severe dengue.

Methods: A systematic review of the literature was carried out in SciELO, Science Direct, PubMed and Google Scholar databases, and a review of the repositories of scientific societies and the references of the included documents was also carried out. The study protocol was built following the PRISMA-ScR guidelines.

Results: Age 45 years and older is associated with mortality from severe dengue (OR = 0.141, 95% CI: 0.034-0.585, $p = 0.007$). Patients under 10 years of age are also at risk of mortality from severe dengue. On the other hand, arterial hypertension is a significant predictor of mortality from severe dengue (16.7% of the total), as well as diabetes (OR = 13.42 CI 1.51-118.62). Laboratory predictors such as thrombocytopenia and leukocytosis were associated with high mortality rates from severe dengue. Among the imaging factors, pericardial effusion is a significant predictor of mortality as well as pleural effusion ($p < 0.001$).

Conclusions: The clinical, biochemical and imaging predictors of mortality in patients with severe dengue were determined. Patients > 45 years old, presence of comorbidities (diabetes, arterial hypertension), drug administration, bleeding and shock; laboratory: leukocytosis, thrombocytosis, decreased albumin, hematocrit and increased creatinine; imaging: pleural and pericardial effusion.

Keywords: dengue; severe dengue; mortality factors; risk factors.

Recibido: 27/03/2023

Aceptado: 02/09/2023

Introducción

El dengue es una enfermedad transmitida por artrópodos más común, y es un importante problema económico y de salud pública. El patógeno asociado es un virus perteneciente a la familia de los flavivirus, consta de 4 serotipos principales y es transmitido principalmente por el mosquito hembra de la especie *Aedes aegypti*, el cual es también un vector común de transmisión de la fiebre por chikunguña, el virus del Zika y la fiebre amarilla.^(1,2)

El dengue se puede clasificar según su gravedad en 3 grupos: dengue no grave sin signos de alarma, dengue no grave con signos de alarma y dengue grave, antiguamente conocido como dengue hemorrágico. Los síntomas de la forma no grave suelen ser náuseas, vómitos, erupción cutánea, molestias y dolores, además de presentar prueba de torniquete positiva y leucopenia.^(3,4)

Los signos de alarma incluyen dolor abdominal intenso o a la palpación, vómitos persistentes, acumulación de líquidos, letargia o agitación, sangrado de mucosas, dolor precordial, hepatomegalia y signos laboratoriales como el aumento del hematocrito con rápida disminución del número de plaquetas. La forma grave está asociada a la extravasación del plasma, la cual puede conducir a *shock* por dengue o insuficiencia respiratoria, además de hemorragias y compromiso orgánico.^(5,6)

La incidencia de dengue y dengue grave ha aumentado en las últimas dos décadas en los países de América tropical (América Central y América del Sur). Entre los años 2001 y 2005, Brasil y Colombia reportaron la mayor cantidad de casos de dengue en la región, con 1 852 330 y 243 019 casos, respectivamente.^(3,7,8)

En Perú, tan solo en los primeros 5 meses del año 2023, según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades a nivel nacional, se han registrado más de 37 mil casos de niñas, niños y adolescentes afectados por esta enfermedad (entre más de 120 000 casos en general), lo que genera la necesidad de enfatizar acciones de prevención y control para el cuidado de todas las familias.^(4,9,10)

Si bien las regiones del norte del Perú son las más afectadas, en la Amazonía y Lima Metropolitana también se presentan muchos casos. En Piura, hasta el 1 de junio se habían presentado un total de 20 603 casos, las zonas con mayor cantidad de personas víctimas del virus de dengue son Castilla, Chulucanas y Sullana.^(4,11,12)

En Lima Metropolitana registraron alrededor de 13 500 casos, y los distritos con mayor número de afectados son San Juan de Lurigancho, San Juan de Miraflores, Ate y Comas. Otra de las regiones más afectadas es Ucayali con aproximadamente 6 500 casos, y donde entre enero y mayo del presente año se registraron 5 fallecimientos de menores de edad.⁽⁴⁾

El dengue tiene un amplio espectro clínico, que va desde la infección asintomática (65 %-90 %) hasta las formas graves con alto riesgo de mortalidad.^(5,13) El reconocimiento temprano de los signos y síntomas es importante para evitar un desenlace fatal.^(14,15) Sin embargo, hasta el momento no existen indicadores clínicos fiables relacionados con la aparición de complicaciones y mortalidad de esta enfermedad.^(16,17)

Los estudios de factores asociados con la mortalidad por dengue, generalmente se han centrado en los hallazgos de laboratorio y complicaciones como hemorragia y

shock. Varias características demográficas y clínicas, como la edad avanzada, el género femenino, la residencia rural, el bajo nivel educativo y los antecedentes de enfermedades crónicas, se asociaron con la mortalidad por dengue. Sin embargo, aún existen pocos estudios que evalúen la asociación entre variables demográficas y clínicas y la mortalidad por dengue grave.^(18,19,20)

De acuerdo a todo lo mencionado, el presente estudio tuvo como objetivo identificar los factores asociados a la mortalidad de pacientes con dengue grave.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de los factores predictores de la mortalidad en los pacientes con dengue grave. El protocolo de este estudio se construyó siguiendo la guía PRISMA-ScR. Para el estudio se consultaron las bases de datos de SciELO, Science Direct, PubMed y Google Académico.

Se tuvieron en cuenta los estudios que evaluaron los pacientes con diagnóstico de dengue grave, los factores de la mortalidad y la población no pediátrica. Por otra parte, fueron descartados para su selección los estudios que no evaluaran los pacientes con diagnóstico de dengue grave, y las formas graves del dengue sin incluir los factores de la mortalidad, y aquellos que evaluaron a pacientes pediátricos, además investigaciones realizadas en modelos de animales, y artículos que no fueran español e inglés.

Se utilizaron las palabras clave en español: dengue grave, factores de riesgo, mortalidad, así como sus equivalentes en idioma inglés como *severe dengue*, *risk factors* y *mortality*. Del mismo modo, se emplearon operadores como "+", "AND", y "OR" para filtrar la búsqueda, se filtró estudios desde el año 2018 al 2023.

Para su exclusión, se emplearon operadores como "-", "NOT" para filtrar la búsqueda que se puso antes de las palabras en español "pediátrico", "pediátricos", "niños" y en inglés "*pediatric*", "*children*" debido a que el objetivo de estudio no era evaluar a la población pediátrica. Además, la búsqueda inicial en bases de datos se realizó el 26 de junio de 2023 y la búsqueda final se realizó el 24 de agosto de 2023.

El proceso de selección de los estudios: Los registros fueron seleccionados por dos revisores mediante lectura de título y resumen con el propósito de excluir aquellos irrelevantes para el objetivo de la revisión.

Para el proceso de extracción de los datos: La extracción de datos de los documentos incluidos fue realizada por dos revisores de forma independiente, extrayendo el nombre de los autores, objetivos, año, país, población estudiada del

estudio además de los factores de riesgo que sí tenían relación con la mortalidad. En los casos que hubo discordancia se tomó la decisión final en consenso.

Resultados

La revisión de la literatura científica identificó un total de 570 registros no duplicados. De estos, 524 fueron excluidos durante la lectura de título y resumen; 46 artículos fueron revisados a texto completo. De estos 46 artículos, se excluyeron 24 a texto completo y 7 artículos, que no incluían los objetivos planteados para la presente revisión sistemática, por lo que cumplieron con los criterios de selección 15 artículos para la ejecución del proyecto (fig.).

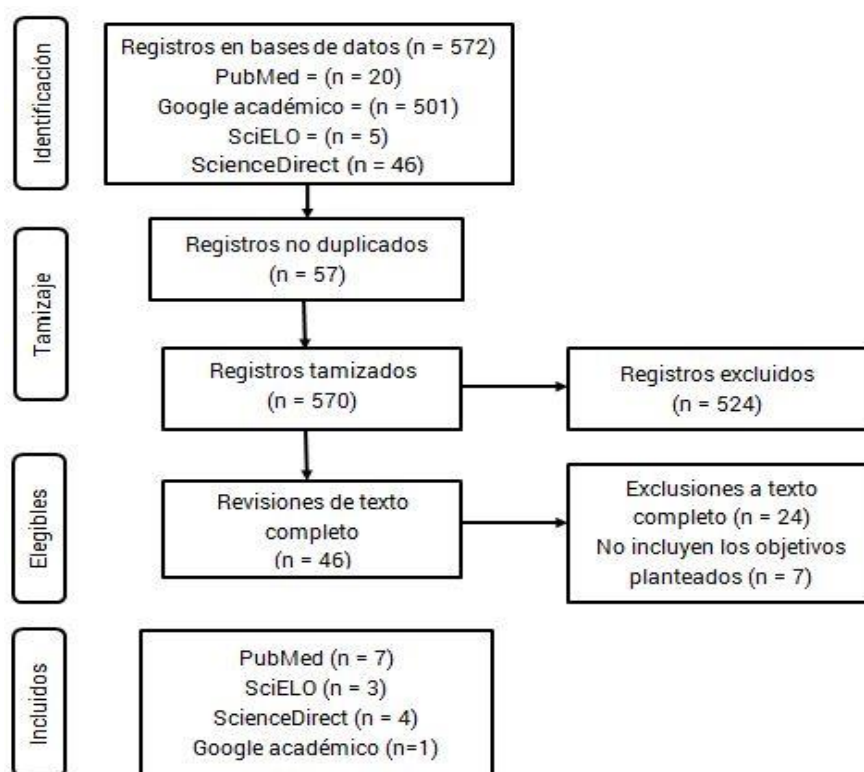


Fig.1- Diagrama de flujo PRISMA.

Se tuvieron en cuenta para el presente artículo las características de los estudios incluidos en la revisión como autores, años, objetivos de la investigación, los participantes de cada muestra estudiada, los métodos utilizados y los resultados de las investigaciones (tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión

Autor - Año	Objetivo	Participantes	Método	Resultados
Mahmood y otros, ⁽¹¹⁾ 2023	Determinar los predictores clínicos y bioquímicos de mortalidad en pacientes con dengue	115 pacientes ingresados para el manejo de dengue	Estudio analítico transversal	La edad > 45 años [(OR: 0,141, IC: 95 %: 0,034-0,585, $p = 0,007$), leucocitosis (> 11 000/mcL) (OR: 0,187, IC 95 %: 0,049-0,719, $p = 0,015$) y lesión renal aguda (creatinina > 1,5 mg/dL) (OR 0,124, IC 95 %: 0,029-0,531, $p = 0,005$)] en el momento del ingreso redujeron la probabilidad de sobrevivir. La leucocitosis y la lesión renal aguda siguieron siendo predictores independientes significativos de mortalidad
Apaza, ⁽²⁰⁾ 2013	Estudiar factores de riesgo asociados para desarrollar la forma clasificada con signos de alarma de la infección	272 pacientes residentes en Madre de Dios con síntomas de dengue confirmado por laboratorio y fichas de investigación epidemiológica completos	Estudio descriptivo	Se identificó como factores de riesgo para desarrollar dengue con signos de alarma: el haber estado en zona no urbana hace 14 días o menos antes del inicio de síntomas (OR: 2,2; IC 1,11-4,23) y la vacunación contra la fiebre amarilla (OR: 2,03; IC: 1,04-3,95).
Pimentel y otros, ⁽⁹⁾ 2021	Identificar factores demográficos y clínicos asociados con la mortalidad por dengue grave en cinco departamentos de Colombia.	179 pacientes con dengue grave (58 casos y 121 controles)	Análisis secundario de un estudio de casos y controles	Cuatro factores fueron asociados con la mortalidad por dengue: administración hospitalaria de dipirona (RMa = 6,38 IC: 95 % 2,41-16,86) y de acetaminofén (RMa= 0,25 IC: 95 % 0,10-0,61) y presencia

				de comorbilidad (RMa = 3,52 IC: 95 % 1,51-8,18)
Griñán y otros, ⁽¹²⁾ 2018	Identificar variables clínicas, biológicas e imagenológicas asociadas a la probabilidad de morir en pacientes con dengue grave en la UCI del Hospital Dr. Agostinho Neto entre enero y noviembre de 2014	90 pacientes con diagnóstico de dengue grave y con confirmación serológica	Estudio retrospectivo de casos y controles	En el análisis multivariado, mostraron asociación con la mortalidad el gasto urinario y la presión arterial media, la glucemia, 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
Chagas y otros, ⁽²¹⁾ 2022	Investigar los factores de riesgo de mortalidad en el dengue	25 851 pacientes de 18 artículos	Revisión sistemática y metaanálisis	La hepatitis grave (OR: 29,222, IC: 95 % 3,876-220,314), el síndrome de <i>shock</i> por dengue (OR: 23,575, IC: 95 % 3,664-151,702), el estado mental alterado (OR: 3,76, IC: 95 % 1,67-8,42), diabetes <i>mellitus</i> (OR: 3,698, IC 95 % 1,196-11,433) y la frecuencia del pulso más alta (OR: 1,039, IC: 95 % 1,011-1,067) se asocian con mortalidad en pacientes con dengue
Yuan y otros, ⁽²²⁾ 2022	Identificar factores de riesgo para el pronóstico de dengue grave y buscar factores predictivos potenciales para el dengue y dengue grave	87 estudios	Revisión sistemática y metaanálisis	Se identificaron 64 factores incluyendo características de la población y del virus, síntomas y signos clínicos, biomarcadores de laboratorio, citocinas y quimiocinas; de estos factores 34 fueron

				significativamente distintos entre dengue y dengue grave. 9 factores estuvieron positivamente asociados con el dengue grave dentro de los 7 días posteriores a la enfermedad
Saroch y otros, ⁽²³⁾ 2017	Identificar predictores de mortalidad por dengue	172 pacientes con dengue	Estudio retrospectivo	El sensorio alterado, los niveles bajos de hemoglobina y hematocrito, la creatinina sérica y transaminasa sérica alta y los niveles de albúmina sérica bajos se identificaron como predictores independientes de mortalidad por dengue.
Rojas y otros, ⁽¹³⁾ 2021	Analizar los factores asociados a la evolución a dengue grave en un hospital de tercer nivel de atención de Paraguay durante los años 2019 a 2020	146 pacientes hospitalizados con diagnóstico de dengue y dengue grave	Estudio de casos y controles	De 146 pacientes, se halló significancia estadística en el sexo femenino (OR = 0,47 IC: 0,22-0,99 $p < 0,045$), leucopenia (OR: 0,06 IC: 0,006-0,66 $p < 0,007$), padecer diabetes <i>mellitus</i> (OR = 13,42 IC 1,51-118,62 y $p < 0,003$), presentar dolor abdominal intermitente (OR = 2,67 IC: 1,10-6,48 $p < 0,02$), y tos (OR = 21,79, IC: 5,93-80,05 y $p < 0,00$)
Luque y otros, ⁽¹⁴⁾ 2023	Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes fallecidos por dengue durante el 2017 en Piura	24 historias clínicas	Estudio retrospectivo	La diabetes (12,5 %) y la hipertensión (16,7 %) fueron las comorbilidades más frecuentes
Syed y otros, ⁽¹⁸⁾	Reconocer	104 pacientes con	Estudio	El análisis univariado

2020	determinantes tempranos de mortalidad por dengue	dengue grave	retrospectivo	mostró 14 variables independientes significativas que incluyen diabetes <i>mellitus</i> , enfermedad renal crónica, área de brote, letargo, glóbulos blancos (WBC), lactato sérico, potasio, urea y creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa y aspartato aminotransferasa. El análisis multivariado mostró leucocitos con OR = 0,644, $p = 0,002$ (IC: 95 0,489-0,849) y creatinina con OR = 0,992, $p = 0,015$ (IC: 95 %: 0,986-0,999) como predictores significativos de mortalidad entre los pacientes con dengue grave
Fonseca, Martínez y otros, ⁽¹⁶⁾ 2021	Identificar los factores de riesgo asociados con el aumento del ingreso hospitalario y la mortalidad por dengue (DF), y estimar la magnitud del riesgo asociado con cada variable individual	24 496 pacientes diagnosticados con dengue	Estudio de cohorte retrospectivo	Los pacientes menores de 10 años y mayores de 60 años tenían un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad por DF. Las comorbilidades asociadas con un mayor riesgo de ingreso hospitalario incluyen cirrosis, ERC, inmunosupresión, diabetes e hipertensión. Para la mortalidad, la ERC, la diabetes y la hipertensión fueron identificadas como factores de riesgo,

				junto con el embarazo
Karunakaran, ⁽¹⁷⁾ 2014	Identificar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con dengue ingresados en el Medical College Hospital, Thiruvananthapuram durante el período 2005-2008	50 pacientes con dengue ingresados en el Colegio Médico de Thiruvananthapuram durante el período 2005-2008.	Estudio de casos y controles	Las características clínicas asociadas fueron alteración sensorial (OR = 15,6, IC: 95 %; 12,575-19,197), reflejos anormales (OR - 8,5, IC: 95 %; 1,833-39,421) y edema (OR - 13,22, IC 95 %; 2,651-65,951). La mortalidad también fue mayor en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> (OR - 26, IC: 95 %; 2,47-273,674) e hipertensión (OR - 44, IC: 95 %; 6,23-315,499).
De Francesco y otros, ⁽¹⁵⁾ 2023	Analizar la presencia de ERC como factor de riesgo de muerte en pacientes con infección por el virus del dengue	Pacientes notificados al Sistema de Información de Notificación de Reclamaciones (SINAN) entre enero y diciembre de 2021, con infección confirmada por el virus del dengue (433, 802)	Casos y controles, retrospectivo	Se observó que los individuos con ERC tuvieron mayores tasas de hospitalización (10 % vs. 4,4 %) y que la ERC se asoció con mayores tasas de letalidad (RR 9,47; IC: 95 % 5,18-17,32; $p < 0,01$)
Baitha y otros, ⁽¹⁹⁾ 2020	Evaluar el cambio reciente en las tendencias de las características clínicas y los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria en adultos con dengue	232 registros, historias clínicas de pacientes confirmados con dengue ingresados entre enero de 2011 y diciembre de 2016	Estudio retrospectivo	Entre los 17 casos de mortalidad, la disnea (47 %), taquipnea (86,7 %), leucocitosis (58,8 %), elevación de urea (80 %) y creatinina sérica elevada (52,9 %) en el momento de la presentación se asociaron significativamente con la mortalidad ($p < 0,001$). El <i>shock</i> en cualquier momento durante la estancia hospitalaria (58,8 %) también se asoció

				significativamente con la mortalidad ($p < 0,001$).
Sani y otros, ⁽²⁴⁾	Identificar factores en el momento del diagnóstico de dengue grave que predicen la mortalidad y evaluar modelos predictivos basados en estos factores identificados	Se incluyeron en el estudio 199 pacientes con dengue grave	Estudio de cohorte retrospectivo	El análisis multivariado encontró letargo, OR: 3,84 (IC: 95 %: 1,23-12,03); sangrado, OR: 8,88 (IC: 95 %: 2,91-27,15); frecuencia del pulso, OR 1,04 (IC: 95 %: 1,01-1,07); el bicarbonato sérico, OR: 0,79 (IC: 95 %: 0,70-0,89) y el lactato sérico OR: 1,27 (IC: 95 %: 1,09-1,47), fueron predictores de muerte estadísticamente significativos

A partir de los artículos que cumplieron con los criterios de selección para el presente estudio, se tuvo en cuenta el año de publicación y el país en el estudio para observar los factores asociados a la mortalidad (tabla 2).

Tabla 2- Factores asociados a la mortalidad

Autores	Año	País	Factores asociados
Factores clínicos			
Mahmood y otros ⁽¹¹⁾	2023	Pakistán	Edad > 45 años
Griñan y otros ⁽¹²⁾	2018	México	Presión arterial media
Pimentel y otros ⁽⁹⁾	2020	Colombia	Administración de dipirona, acetaminofén, presencia de comorbilidades
Rojas y otros ⁽¹⁴⁾	2021	Paraguay	Sexo femenino, diabetes <i>mellitus</i> , dolor abdominal intermitente, tos
Luque y otros ⁽¹⁵⁾	2023	Perú	Diabetes, hipertensión arterial
De Francesco y otros ⁽¹⁵⁾	2023	Brasil	Enfermedad renal crónica, insuficiencia respiratoria, taquicardia

Fonseca y otros ⁽¹⁶⁾	2021	México	Edad (< 10 años, > 60 años), diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, embarazo
Karunakaran y otros ⁽¹⁷⁾	2014	India	Edad (< 40 años), diabetes, hipertensión arterial
Yuan y otros ⁽²²⁾	2022	China	Edad, diabetes, infección secundaria, días de enfermedad, letargo, vómitos, vómitos persistentes, diarrea, dolor abdominal, hepatomegalia, petequias, sangrado, ascitis, hipotensión
Apaza y otros ⁽²⁰⁾	2012	Perú	14 días o menos previos al inicio de síntomas de los pacientes
Baitha U y otros ⁽¹⁹⁾	2020	India	Disnea, taquipnea, <i>shock</i>
Chagas y otros ⁽²¹⁾	2022	Brasil	Hepatitis grave, síndrome de <i>shock</i> por dengue, diabetes <i>mellitus</i>
Saroch y otros ⁽²³⁾	2017	India	Sensorio alterado
Sani y otros ⁽²⁴⁾	2018	Malasia	Letargo, sangrado y frecuencia cardíaca
Factores de laboratorio			
Mahmood y otros ⁽¹¹⁾	2023	Pakistán	Leucocitosis, lesión renal aguda
Karunakaran y otros ⁽¹⁷⁾	2014	India	Trombocitopenia
Griñán y otros ⁽¹²⁾	2018	Cuba	Gasto urinario, glucemia, acidosis metabólica con DB ≥ -8 mmol/L
Yuan y otros ⁽²²⁾	2022	China	SeroDENV-1, SeroDENV-2, SeroDENV-3, HCT alto, PLT, trombocitopenia, ALT alta, CK, albúmina baja, proteína total baja, proteinuria, BUN, LDH, TP, TTPA, IL-10, IL-8, sVCAM-1, IP-10
Rojas y otros ⁽¹³⁾	2021	Paraguay	Leucopenia
Baitha y otros ⁽¹⁹⁾	2020	India	Leucocitosis, elevación de urea, creatinina elevada

Saroch y otros ⁽²³⁾	2017	India	Niveles bajos de hemoglobina y hematocrito, creatinina sérica alta, transaminasas séricas altas y niveles bajos de albúmina sérica
Sani y otros ⁽²⁴⁾	2018	Malasia	Lactato sérico
Factores imagenológicos			
Yuan y otros ⁽²²⁾	2022	China	Derrame pleural
Griñán y otros ⁽¹²⁾	2018	Cuba	Derrame pericárdico

HCT: hematocrito; PLT: plaquetas; ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatina cinasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; LDH: deshidrogenasa láctica; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de protrombina parcial activado; IL-10: interleucina 10; IL-8: interleucina 8; sVCAM-1: moléculas de adhesión celular soluble; IP-10: proteína 10 inducida por INF

De los estudios encontrados se hallaron un total de 40 factores de riesgo significativamente asociados a la mortalidad por dengue grave de los cuales 18 son factores de riesgo clínico, 20 son factores de laboratorio y 2 son imagenológicos. Entre los factores clínicos se encuentran la edad,^(17,23) presión arterial (PAM e hipotensión),^(12,23) medicamentos (dipirona y acetaminofén),⁽⁹⁾ comorbilidades (diabetes,^(21,23) hipertensión arterial,^(14,16,17) enfermedad renal crónica,^(15,16) insuficiencia respiratoria,^(15,16) infección secundaria,⁽²³⁾ hepatitis grave,⁽²¹⁾ dolor abdominal,^(13,23) tos,⁽¹³⁾ taquicardia,^(15,24) embarazo,⁽¹⁶⁾ sensorio alterado (letargo),^(22,23) vómitos,⁽²³⁾ diarrea,⁽²³⁾ hepatomegalia,⁽²³⁾ petequias,⁽²³⁾ sangrado,^(23,24) ascitis,⁽²³⁾ taquipnea,⁽¹⁹⁾ disnea⁽¹⁹⁾ y *shock*.^(19,21)

Entre los factores de laboratorio se encontraron la leucocitosis,^(11,19) lesión renal aguda,⁽¹¹⁾ trombocitopenia^(17,23) gasto urinario,⁽¹²⁾ glucemia,⁽¹²⁾ acidosis metabólica con DB \geq 8 mmol/L,⁽¹²⁾ serotipo de virus del dengue (SeroDENV-1, SeroDENV-2, SeroDENV-3),⁽²³⁾ hematocrito,^(22,23) recuento plaquetario,⁽²³⁾ niveles de transaminasas (ALT, AST) elevados,^(22,23) creatina cinasa, niveles bajos de albúmina,^(22,23) proteína total baja,⁽²³⁾ proteinuria,⁽²³⁾ BUN,⁽²³⁾ lactato deshidrogenasa,⁽²³⁾ tiempo de protrombina,⁽²³⁾ tiempo parcial de tromboplastina activado,⁽²³⁾ citocinas (IL-10, IL-8, sVCAM-1, IP-10),⁽²³⁾ leucopenia,⁽²³⁾ elevación de los niveles de urea,⁽²²⁾ niveles bajos de hemoglobina⁽²²⁾ y lactato sérico.⁽²⁴⁾ Entre los factores imagenológicos solo hubo asociación significativa con el derrame pericárdico⁽²²⁾ y el derrame pleural.⁽²³⁾

Los factores clínicos que se encuentran asociados a la mortalidad por dengue grave son variados, por ello, se realizó este estudio donde muchos autores coinciden que el factor edad es uno de los prevalentes, Mahmood y otros⁽¹¹⁾ mencionan que a partir de los 45 años, el paciente se predispone a morir con dengue grave (OR = 0,141, IC 95 %: 0,034 - 0,585, $p = 0,007$), también Karunakaran y

otros⁽¹⁷⁾ afirmaron que la edad mayor de los 40 años es un factor de riesgo significativo, al igual que otros autores como Yuan y otros⁽²³⁾ que también consideraron la edad como un factor predisponente, por otro lado, Fonseca y otros⁽¹⁶⁾ en su estudio de cohortes consideraron que los pacientes menores de 10 años también tienen una asociación con la mortalidad por dengue grave.

Otro factor clínico que tuvo gran significancia fue la presencia de las comorbilidades, como son la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus*, Griñan y otros⁽¹²⁾ en un estudio retrospectivo de casos y controles encontraron una gran relación entre mortalidad en pacientes con dengue, que presentaban presión arterial media alta. Luque y otros⁽¹⁴⁾ consideraron que también un factor predisponente es la hipertensión, ya que en el estudio se encontró una relación significativa (16,7 % del total), de igual forma con la diabetes se encontró una buena relación (12,5 % del total), resaltante frente a otros factores; Rojas y otros⁽¹³⁾ consideraron que la diabetes es un factor relevante (OR = 13,42 IC 1,51-118,62 y $p < 0,003$), así mismo, Fonseca y otros⁽¹⁶⁾ determinaron que la diabetes resalta como uno de los factores más determinantes.

Existen otros factores predictores, por ejemplo, el dolor abdominal intermitente y tos, estos factores fueron descritos por Rojas y otros,⁽¹³⁾ los cuales tuvieron un OR = 2,67 IC: 1,10-6,48 $p < 0,02$, y OR = 21,79, IC: 5,93-80,05 y $p < 0,00$, respectivamente.

También se encontró una asociación a la administración de fármacos, Pimentel y otros⁽⁹⁾ en su estudio encontraron una asociación entre la administración de dipirona (RMa = 6,38 IC: 95 % 2,41-16,86) y de acetaminofén (RMa = 0,25 IC: 95 % 0,10-0,61), con mortalidad en pacientes con dengue grave. Asimismo, se encontró asociación con el sangrado en Yuan y otros⁽²³⁾ y Sani y otros⁽²⁴⁾ con OR: 8,88 (IC: 95 %: 2,91-27,15).

Los factores de laboratorio que están asociados a la mortalidad por dengue encontramos que dentro de los más significativos está la leucocitosis,^(11,19) como aparecen en los estudios de Mahmood y otros⁽¹¹⁾ y Baitha y otros⁽¹⁹⁾ en el cual indican que la leucocitosis (OR: 0,148, IC: 95 %: 0,026-0,857, $p = 0,033$) es un predictor significativo de mortalidad.

Por otra parte Karunakaran y otros⁽¹⁷⁾ y Yuan y otros⁽²³⁾ dan mención en sus artículos que otro factor es la trombocitopenia^(17,23) (OR = 8,146, IC 95 %: 3,374-19,665, $p < 0,001$). Baitha y otros⁽¹⁹⁾ y Saroch y otros⁽²²⁾ indicaron en sus revisiones que la elevación de creatinina^(19,22) está asociada significativamente con la mortalidad en el dengue y por último Baitha y otros,⁽¹⁹⁾ Saroch y otros⁽²²⁾ y Yuan y otros⁽²³⁾ encontraron una disminución significativa de albúmina y hematocrito.^(22,23)

Los factores imagenológicos asociados a la mortalidad por dengue fueron el derrame pleural⁽²³⁾ y el derrame pericárdico.⁽¹²⁾ Yuan y otros⁽²³⁾ encontraron una

asociación significativa después de revisar 19 estudios en los cuales se investigaba el factor de derrame pleural (OR = 15,836; IC: 95 % 6,974-35,967); hallazgo que contrasta con los observados por Griñán y otros,⁽¹²⁾ donde la asociación no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$). En este último estudio,⁽¹²⁾ además, se demostró mediante un análisis multivariado que el derrame pericárdico es un factor pronóstico de mortalidad ($p < 0,001$).

Esta revisión sistemática abordó los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con dengue grave. De acuerdo a los resultados obtenidos de los diferentes estudios se pudo observar que la enfermedad por dengue es una enfermedad que a pesar de los años sigue presente en diferentes países del mundo, se encontraron estudios en continentes como en Asia, el caso de países como Pakistán,⁽¹¹⁾ Malasia,⁽²⁴⁾ India^(17,22) y China,⁽²³⁾ del mismo modo en el continente Americano en países como México,^(12,16) Colombia,⁽⁹⁾ Paraguay,⁽¹³⁾ Brasil,⁽²¹⁾ Cuba⁽¹²⁾ y se incluyen estudios llevados a cabo en nuestro propio país, Perú.⁽²⁰⁾

Se concluye que dentro de los factores clínicos predictores de mortalidad más resaltantes y con mayor grado de asociación fueron: edad > 45 años, presencia de comorbilidades (diabetes e hipertensión arterial), administración de fármacos, sangrado y *shock*; dentro de los factores de laboratorio los más relevantes fueron: leucocitosis, trombocitosis, disminución de albúmina, hematocrito y elevación de la creatinina; y en los factores imagenológicos se encontraron el derrame pleural y el derrame pericárdico.

Referencias bibliográficas

1. Castañeda-Orjuela C, Díaz H, Alvis-Guzman N, Olarte A, Rodriguez H, Camargo G, *et al.* Burden of Disease and Economic Impact of Dengue and Severe Dengue in Colombia, 2011. *Value Heal Reg Issues.* 2012;1(2):123-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2012.09.014>
2. Torres JR. The health and economic impact of dengue in Latin America. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(1):23-31. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001300004>
3. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Ginebra: WHO. 2009 [acceso 31/03/2020]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf
4. Albrecht C. Más de 37 mil niñas, niños y adolescentes enfermaron de dengue en los primeros cinco meses de 2023. UNICEF para cada infancia. Perú. 2023 [acceso

20/11/2023]. Disponible en: <https://www.unicef.org/peru/comunicados-prensa/mas-37-mil-ninas-ninos-adolescentes-enfermaron-de-dengue-primeros-meses-2023-recomen>

5. Díaz-Quijano FA, Waldman EA. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: an ecological study. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(2):328-34. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0074>

6. Srikiatkachorn A, Green S. Markers of dengue disease severity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;338(1):67-82. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-02215-9_6

7. Moraes GH, Fátima Duarte E de, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(4):670-6. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.11-0774>

8. Lee I-K, Liu J-W, Yang KD. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(2):149-53 [acceso 31/03/2020]. Disponible en: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2008.79.149>

9. Pimentel J, Zuluaga G, Borrero E, Andersson N. Factores clínicos y demográficos asociados con la mortalidad por dengue en Colombia: estudio de casos y controles. *Salud Publica Mex.* 2020 [acceso 03/03/2025];63:42-50. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11193>

10. Kaagaard MD, Matos LO, Evangelista MVP, Wegener A, Holm AE, Vestergaard LS, *et al.* Frequency of pleural effusion in dengue patients by severity, age and imaging modality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2023;23(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08311-y>

11. Mahmood A, Haq AU, Amin S, Rahim F, Noor M, Gul H, Zafar S, Ahmed Qureshi S, Batul K, Haq M. Predictors of Mortality in Patients With Dengue Fever: Insights From a Comparative Analysis. *Cureus.* 2023;15(3):e36040. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.36040>

12. Griñán Garrido Y, Plasencia Columbié Y, Díaz Ortiz DA. Predicción de mortalidad en pacientes con dengue grave en Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Inf Científica.* 2018 [acceso 10/07/2023];97(3):584-95. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6501464>

13. Rojas Mosqueira M, Ríos CM. Factors associated with the evolution to severe dengue in a third-level care hospital in Paraguay, 2019 to 2020. *An Univ Nac Asunción.* 2021 [acceso 05/08/2023];54(2):79-88. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S181689492021000200079&script=sci_abstract&tlng=es

14. Luque N, Cilloniz C, Pons MJ, Donaires F, Alborno R, Mendocilla-Risco M, *et al.* Características clínicas y epidemiológicas de las muertes por dengue durante un brote en el norte del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2023 [acceso 23/08/2023];40(1):67-72. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342023000100067&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Francesco Daher E de, Braz B, Fernandes de Souza Mourão feita A, Carvalho Sobreira JN de, Andrezza Machado G, Holanda de Morais Pinho H, *et al.* WCN23-1247 ckd associated with increased mortality in dengue fever. *Kidney Int Rep*. 2023 [acceso 08/07/2023];8(3Suppl):S39-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024923001407>
16. Fonseca-Portilla R, Martínez-Gil M, Morgenstern-Kaplan D. Risk factors for hospitalization and mortality due to dengue fever in a Mexican population: a retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021 [acceso 08/07/2023];110:332-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221006172>
17. Karunakaran A, Ilyas WM, Sheen SF, Jose NK, Nujum ZT. Risk factors of mortality among dengue patients admitted to a tertiary care setting in Kerala, India. *J Infect Public Health*. 2014 [acceso 08/07/2023];7(2):114-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034113001470>
18. Syed Omar S, Abdul Ghani MT, Mohd Hairi F. Predictors of dengue mortality among severe dengue patients in University Malaya Medical Centre (UMMC), Kuala Lumpur, Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;101(1). Disponible en: <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2820%2932356-0>
19. Baitha U, Halkur Shankar S, Kodan P, Singla P, Ahuja J, Agarwal S, *et al.* Leucocytosis and early organ involvement as risk factors of mortality in adults with dengue fever. *Drug Discov Ther*. 2020 [acceso 10/08/2023];14(6):313-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390410/>
20. Apaza-Salas GM. Factores asociados al dengue con signos de alarma en el Hospital Santa Rosa de Puerto Maldonado de enero a diciembre de 2012. [Arequipa]: Universidad Nacional de San Agustín; 2013 [acceso 10/08/2023]. Disponible en: <https://repositorio.unsa.edu.pe/server/api/core/bitstreams/7f267e85-ffe3-4929-a586-e0b09d5ffe82/content>
21. Chagas GCL, Rangel AR, Noronha LM, Veloso FCS, Kassar SB, Oliveira MJC, *et al.* Risk factors for mortality in patients with dengue: A systematic review and

meta-analysis. Trop Med Int Health. 2022;27(8):656-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.13797>

22. Yuan Chen, Meifeng Zhong, Yongping Lin, Lidong Liu. Factores de riesgo y predictivos para la infección grave por dengue: una revisión sistemática y metanálisis. Plos One. 2022;17(4). DOI: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0267186>

23. Saroch A, Arya V. Clinical and laboratory factors associated with mortality in dengue. Trop Doct. 2017;47(2):141-5. DOI: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0049475517693993>

24. Sani SS, Noor J, Han WH, Gan SP, Rani NS, Tan HL, *et al.* Prediction of mortality in severe dengue cases. BMC Infect Dis. 2018;18(1):232. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3141-6>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.