



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 23 de septiembre de 2020

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad Neiva

El (Los) suscrito(s):

Adriana Amaya Vargas, con C.C. No. 1.075.262.626,

Jenny Carolina Cano Bustillo, con C.C. No. 1.019.047.023,

María Teresa Carrillo Rodríguez, con C.C. No. 1.075.269.384,

Sully Gisella Duero Gómez, con C.C. No. 1.080.362.891,

María Camila Varón Calderón, con C.C. No. 1.053.818.56,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o titulado “Factores de predicción para mortalidad por dengue en adultos” presentado y aprobado en el año 2020 como requisito para optar al título de Especialista en Epidemiología; Autorizamos al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

Adriana Amaya Vargas
1.075.262.626 Neiva

AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

Jenny Carolina Cano Bustillo
1.019.047.023 Neiva

AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

Maria Teresa Carrillo Rodríguez
1.075.269.384 Neiva

AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

Sully Gisella Duero Gómez
1.080.362.891 Suaza

AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

María Camila Varón Calderón
1.053.818.566 Manizales



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Factores de predicción para mortalidad por dengue en adultos

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
AMAYA VARGAS	ADRIANA
CANO BUSTILLO	JENNY CAROLINA
CARRILLO RODRÍGUEZ	MARÍA TERESA
DUERO GÓMEZ	SULLY GISELLA
VARÓN CALDERÓN	MARÍA CAMILA

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
TIRADO	MAICKOL JOHEL

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialistas en Epidemiología

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Epidemiología



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 3
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2020 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 33

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una **X**):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general **x**
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros **x**

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: Microsoft word

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|-----------------------|-------------------|
| 1. Dengue | Dengue |
| 2. Mortalidad | Mortality |
| 3. Dengue Severo | Severe Dengue |
| 4. Predictores | Predictors |
| 5. Fiebre Hemorrágica | Hemorrhagic fever |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

El dengue es una enfermedad viral transmitida por artrópodos, que representa alto impacto epidemiológico y social en áreas endémicas. Con el objetivo de identificar los factores asociados a la mortalidad por dengue, se realizó una revisión sistemática de la literatura las bases de datos MEDLINE, SCIELO y LILACS, que incluyera estudios que identificaran, analizaran y/o describieran los factores de predicción para la mortalidad por dengue en su título o en su contenido. La información obtenida está plasmada en estudios de corte transversal, casos y controles, y cohortes. Se encontró que los factores predictivos de la mortalidad por dengue en adultos, fueron: Alteración en la coagulación y manifestaciones hemorrágicas severas (hematemesis y melenas). Y presencia de comorbilidades como insuficiencia renal y cardíaca.



ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Dengue is a viral disease transmitted by arthropods, which has a high epidemiological and social impact in endemic areas. With the aim of identifying the factors associated with dengue mortality, a systematic review of the literature, using the MEDLINE, SCIELO and LILACS databases, which included studies that identified, analyzed and / or described the predictive factors for dengue mortality in its title or content. The information obtained is reflected in cross-sectional studies, cases and controls, and cohorts. It was found that the predictive factors of dengue mortality in adults were: Alteration in coagulation and severe hemorrhagic manifestations (hematemesis and melena). And presence of comorbidities such as kidney and heart failure.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: DOLLY CASTRO BETANCOURT

Firma:

FACTORES DE PREDICCIÓN PARA MORTALIDAD POR DENGUE EN
ADULTOS

ADRIANA AMAYA VARGAS
JENNY CAROLINA CANO BUSTILLO
MARIA TERESA CARRILLO RODRIGUEZ
SULLY GISELLA DUERO GOMEZ
MARIA CAMILA VARON CALDERON

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA- HUILA
2020

FACTORES DE PREDICCIÓN PARA MORTALIDAD POR DENGUE EN
ADULTOS

ADRIANA AMAYA VARGAS
JENNY CAROLINA CANO BUSTILLO
MARIA TERESA CARRILLO RODRIGUEZ
SULLY GISELLA DUERO GOMEZ
MARIA CAMILA VARON CALDERON

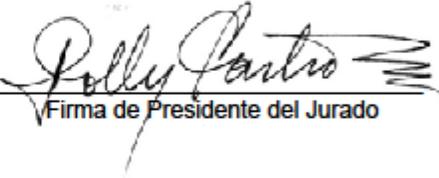
Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Epidemiología

Asesor:
MAICKOL JOHEL TIRADO
Enfermero
MSc Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA- HUILA
2020

Nota de aceptación

Aprobado mediante Acta de Sustentación
No. 007. del 19 de septiembre de 2020



Firma de Presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Neiva, 19 de septiembre de 2020

DEDICATORIA

Agradecimientos infinitos a Dios, por permitir realizar nuestros sueños.

A Nuestras Familias por el apoyo incondicional para la realización y culminación de este proyecto de vida.

Adriana
Jenny Carolina
María Teresa
Sully Gisella
María Camila

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos

A los docentes Jorge Ramos y a Maickol Tirado por su valioso soporte en las diferentes etapas del diseño de la revisión.

A la Docente Dolly Castro Betancourth, Coordinadora de la Especialización en Epidemiología, por su apoyo permanente en el desarrollo de la investigación.

A la Universidad Surcolombiana, Facultad de Salud, por ofertar esta Especialización.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	11
1. METODOLOGIA	13
2. RESULTADOS	25
3. DISCUSION	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29

LISTA DE FLUJOGRAMA

	pág.
Flujograma 1 Flujograma de los resultados de la búsqueda y selección de estudios	15

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Resultado de los estudios seleccionados	16

RESUMEN

El dengue es una enfermedad viral transmitida por artrópodos, que representa alto impacto epidemiológico y social en áreas endémicas. Con el objetivo de identificar los factores asociados a la mortalidad por dengue, se realizó una revisión sistemática de la literatura, empleando las bases de datos MEDLINE, SCIELO y LILACS, que incluyera estudios que identificaran, analizaran y/o describieran los factores de predicción para la mortalidad por dengue en su título o en su contenido.

La información obtenida está plasmada en estudios de corte transversal, casos y controles, y cohortes.

En estos estudios, la Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial, han sido las variables más asociadas en la predicción para mortalidad por dengue.

Palabras claves. Dengue, mortalidad, dengue severo, predictores, fiebre hemorrágica.

ABSTRACT

Dengue is a viral disease transmitted by arthropods, which has a high epidemiological and social impact in endemic areas. With the aim of identifying the factors associated with dengue mortality, a systematic review of the literature was carried out, using the MEDLINE, SCIELO and LILACS databases, which included studies that identified, analyzed and / or described the predictive factors for dengue mortality in its title or content.

The information obtained is reflected in cross-sectional studies, cases and controls, and cohorts.

In these studies, Diabetes Mellitus and Hypertension have been the most associated variables in the prediction of mortality from dengue.

Key Words. Dengue, mortality, severe dengue, predictors, hemorrhagic fever.

INTRODUCCIÓN

El Dengue es una infección de tipo viral, febril y aguda, transmitida por la picadura de un mosquito hembra infectada, perteneciente al género *Aedes*, vector principal de otras enfermedades como zika, Chikunguña y fiebre amarilla ⁽¹⁾. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el virus del dengue cuenta con cuatro serotipos (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4) y los síntomas asociados a ésta infección vírica incluyen fiebre elevada, cefaleas intensas, dolor retro ocular, muscular, articular, entre otros ⁽²⁾, que en ocasiones puede convertirse en dengue grave con cuadro severo y compromiso de órganos y sistemas. Según los síntomas y complejidad se define la clasificación del dengue. Los signos de alarma que se caracterizan por un cuadro febril inespecífico asociado a dolor abdominal intenso, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, caída abrupta de plaquetas, compromiso de diuresis, letargo, hipotensión postural entre otros, y dengue grave definido por afectación de órganos diana, choque extravasación de plasma, dificultad respiratoria, sangrado grave, frecuentemente daño hepático generando en el paciente riesgo inminente de muerte ⁽³⁾.

Dado que el dengue se presenta en climas tropicales y subtropicales de todo el mundo, en las últimas décadas ha aumentado su incidencia, “*según la distribución y carga del dengue se producen 390 millones de infecciones cada año de los cuales 96 millones (67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente*” (Organización Mundial de la Salud, 24 de Junio de 2020) ⁽⁴⁾. A pesar de los esfuerzos gubernamentales impartidos desde el marco de la Salud pública, el número de casos de dengue reportados siguen aumentando, y se evidencian por el alto número de casos de hospitalización y muertes en niños y adultos, atribuibles a éste virus que es altamente prevenible ⁽⁵⁾. El dengue grave puede asociarse a factores como el tipo de cepa circulante, ya que la reinfección con un serotipo diferente induce una reacción cruzada conduciendo a una enfermedad más grave; a su vez, influye el estado inmunitario del paciente y el desconocimiento de su patogenia ⁽⁶⁾, la oportunidad de diagnóstico que incluya características clínicas y hallazgos de laboratorio, como también el acceso a los servicios de salud ⁽⁷⁾.

En Colombia la tasa de incidencia de dengue ha sido fluctuante desde 1978 con tendencia al incremento a través del tiempo: para el año 2015 fueron reportados 96.444 casos de dengue y 115 casos letales; en el 2016 la cifra incrementó a 101.016 y 126 casos de mortalidad por dengue ⁽⁸⁾. En la semana epidemiológica 33 comprendida entre el 9 al 15 de Agosto de 2020, se notificaron 768 casos probables de dengue, de los cuales se han confirmado 34 muertes ⁽⁹⁾.

Un estudio de cohorte retrospectivo de Guilherme L Werneck y colaboradores en Brasil, determinó que el riesgo de morir por dengue fue 11 veces mayor en presencia de comorbilidades comunes subyacentes como la enfermedad renal, enfermedades infecciosas, pulmonares y diabetes ⁽¹⁰⁾. De manera similar en Malasia la diabetes y la hipertensión fueron comorbilidades comunes entre adultos y ancianos diagnosticados con dengue, donde el Síndrome de Choque por Dengue fue la causa más común de muerte (72,9%), seguida de la afectación orgánica grave (69%) y la hemorragia grave (29,7%) ⁽¹¹⁾.

En vista del contexto del dengue como enfermedad sistémica y dinámica, se considera necesaria la realización de la presente revisión, que tiene como objetivo identificar factores predictivos de mortalidad en personas cuyo diagnóstico es dengue grave.

1. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica tipo scoping review, cuyo objetivo fue identificar los factores de predicción para la mortalidad por dengue. Se hizo una búsqueda de la literatura científica, publicada en las bases de datos MEDLINE, SCIELO y LILACS. Adicional a las búsquedas anteriormente mencionadas, se realizó la búsqueda de literatura gris usando la estrategia de lista de referencias. Lo cual permitió la identificación de artículos científicos referentes a los factores de predicción para la mortalidad por dengue.

Se incluyeron artículos de casos y controles, cohortes, corte transversal con enfoque analítico y Literatura gris; donde se analizan los factores de predicción para la mortalidad por dengue en su título o en su contenido, fueron incluidos artículos publicados en español, inglés o portugués y durante los años 2003 y 05 de agosto de 2020.

Se Excluyeron los artículos que no se encontraron en texto completo, artículos duplicados y los artículos en los que su población estudio fuera población infantil. Para la búsqueda se utilizaron términos MeSh tales como: “Dengue”; “Mortality”; “Prognosis”. “Hemorrhagic Fevers”, Viral; “severe dengue”, “hemophagocytic syndrome”, “Dengue shock syndrome”, “dengue virus” “dengue hemorrhagic fever” “Signs and Symptoms Fever”, y operadores booleanos AND y OR.

La búsqueda fue realizada por AVA, CRMT, VCMC, CBJC y DGSG, los estudios fueron seleccionados de manera independiente por cada una de las integrantes del equipo, de igual forma se realizó la evaluación y extracción de información, los desacuerdos fueron resueltos mediante una discusión grupal.

Se realizó la revisión de los títulos y los resúmenes de cada uno de los artículos para identificar si cumplían con los criterios de inclusión de la revisión, si al hacer dicha verificación se generaba alguna duda si se debería incluir o no el artículo en la revisión se procedía a leer el artículo completo y posteriormente se tomaba la decisión definitiva.

Las razones más frecuentes para rechazar los artículos fueron: 1) los artículos no hablaban del dengue y mortalidad, 2) la población estudiada era infantil, 3) los artículos no se encontraron en texto completo, 4) artículos duplicados.

De cada estudio incluido en la revisión se recolectaron las siguientes variables: idioma en el que fue publicado, la revista y año de publicación, base de datos donde se encontró, título, autores, resumen, objetivo, tipo de estudio, variables de estudio, muestra, principales resultados, conclusiones, limitaciones del estudio y país.

Para facilitar el proceso redacción de resultados y discusión, se dividieron los artículos en tres grupos según el tipo de estudio que los artículos incluidos tenían: 1) biomarcadores 2) manifestaciones clínicas y 3) comorbilidades

Flujograma 1. Flujograma de los resultados de la búsqueda y selección de estudios.

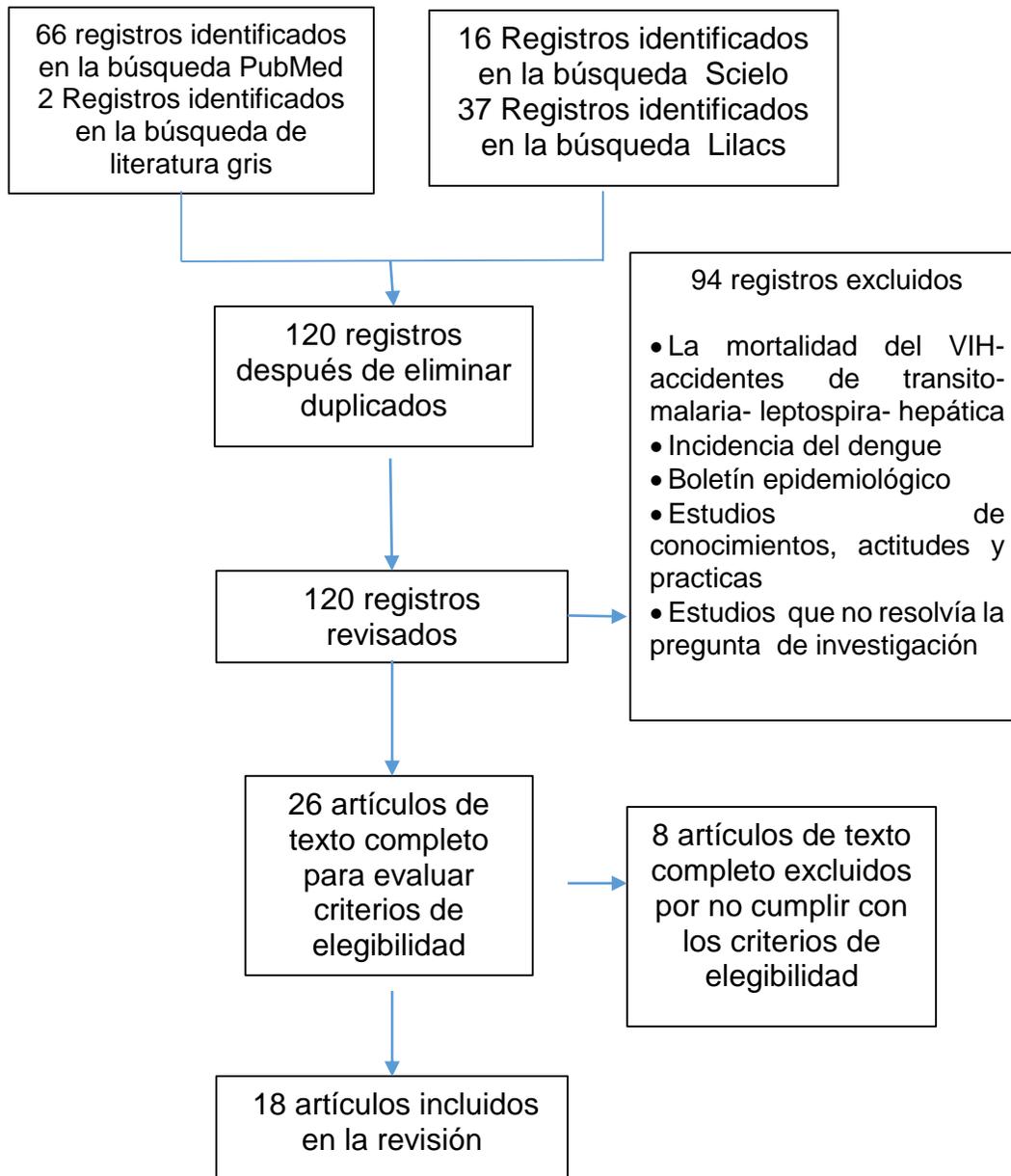


Tabla 1. Resultado de los estudios seleccionados.

Numero	Autor principal (año)	País	Título	Tipo de estudio	Participantes	Resultado principal
1	Chin-Ming Chen 2016	TAIWAN	Los resultados de los pacientes con dengue grave ingresados en unidades de cuidados intensivos	Estudio transversal analítico retrospectivo	4.787 pacientes con infecciones por dengue requirieron ingreso en UCI.	El análisis de regresión logística múltiple mostró que la mortalidad en la UCI se asoció significativamente de manera positiva con los siguientes predictores independientes: GCS más bajos, recuentos de plaquetas más bajos y más fallas de órganos antes del alta de la UCI
2	Diptyanusa 2009	TAILANDIA	Características y factores asociados de la lesión renal aguda en pacientes adultos con dengue: un estudio retrospectivo de un solo centro Ajib	Este estudio analítico transversal retrospectivo	De 1484 pacientes, 71 cursaban con lesión renal aguda	La edad avanzada, el sexo masculino, antecedentes de diabetes mellitus, obesidad, dengue grave y la presencia de infecciones bacterianas coexistentes fueron factores asociados para el desarrollo de lesiones renales agudas, encontraron que la insuficiencia renal aguda asociada al

						dengue también tuvo una mayor mortalidad en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal aguda
3	Hapugaswatta 2020	SRI LANKA	Expresión diferencial de microARN, miR-150 y potenciador del homólogo 2 de zeste (EZH2) en células sanguíneas periféricas como marcadores pronósticos tempranos de formas graves de dengue	Estudio retrospectivo de casos y controles	casos: 20 pacientes con fiebre del dengue controles: 20 pacientes con dengue severo	La insuficiencia cardíaca y renal y las alteraciones de coagulación son factores predictores de la muerte intrahospitalaria en los pacientes con dengue
4	Hsieh 2017	TAIWAN	Un estudio de cohorte de pacientes adultos con dengue grave en unidades de cuidados intensivos de Taiwán: los ancianos y la prolongación del TTPA son importantes	Estudio de cohorte observacional retrospectivo	625 pacientes hospitalizados con dengue confirmado por laboratorio	La insuficiencia orgánica (incluida la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal) y la alteración de la coagulación (prolongación del TTPA inicial) fueron factores predictivos independientes de muerte intrahospitalaria. Se necesitan más estudios

			para el pronóstico			para aclarar la relación y el mecanismo entre la prolongación del TTPA y la mortalidad hospitalaria en pacientes con fiebre del dengue
5	Chih-Cheng Hsieh ID 2019	TAIWAN	Los cambios dinámicos de los niveles de ST2 soluble predijeron la letalidad y estuvieron involucrados en la coagulación en el dengue en los ancianos.	Studio retrospectivo de casos y controles	Analizaron los registros de todos los pacientes infectados con DENV que, entre el 1 de julio de 2015 y el 31 de diciembre de 2015	Los niveles séricos de sST2 dieron resultados elevados en pacientes ancianos con infección por el virus del dengue reflejando la severidad de la infección
6	Wen-Chi Huang 1 2018	TAIWAN	Características y predictores de hemorragia gastrointestinal en pacientes adultos con infección por el virus del dengue: enfatizando el impacto de enfermedades comórbidas existentes	Estudio retrospectivo de casos y controles	De 1300 adultos con infección por el virus del dengue, analizaron retrospectivamente 175 (edad media, 56,5 ± 13,7 años) pacientes con hemorragia gastrointestinal y 1.125 (edad media, 49,2 ± 15,6 años) sin hemorragia gastrointestinal (controles)	La enfermedad renal en etapa terminal y el accidente cerebrovascular previo, con comorbilidades adicionales, se asociaron fuertemente con el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes con infección por el virus del dengue

7	Ing-Kit Lee1,2* 2016	TAIWAN	Desarrollo de una puntuación de riesgo clínico simple para la predicción temprana de dengue grave en pacientes adultos	Estudio de cohortes	1253 pacientes (1063 cohorte de derivación y 190 de la cohorte de validación)	La importancia de un seguimiento estrecho, reanimación oportuna del shock, incluido el ajuste de los líquidos intravenosos y la corrección temprana de las complicaciones relacionadas con el dengue para prevenir la gravedad progresiva del dengue. El riesgo simple se puede implementar fácilmente en países con recursos limitados para la predicción temprana de pacientes con dengue en riesgo de MS siempre que tengan pruebas rápidas confirmadas de dengue.
8	Ing-Kit Lee1,2 2012	TAIWAN	Fiebre hemorrágica del dengue mortal en adultos: enfatizando las manifestaciones clínicas y de laboratorio evolutivas pre-fatales	Estudio de casos y controles retrospectivos	De 309 adultos con dengue hemorrágico, analizaron retrospectivamente 10 pacientes mortales y 299 supervivientes (controles)	Existen algunos factores de riesgo que desencadenan riesgo de mortalidad desarrollo potencial de hemorragia digestiva masiva, particularmente en pacientes con alteración temprana de la conciencia,

						trombocitopenia profunda, TP prolongado y / o leucocitosis.
9	Saiful Safuan Md-Sani 1 2018	MALASIA	Predicción de la mortalidad en casos de dengue grave	Estudio de cohorte retrospectivo	Un total de 199 pacientes adultos diagnosticados de dengue grave	Gran proporción de dengue grave se presentó temprano, mientras que los pacientes aún estaban febriles. El mejor modelo de predicción para predecir la muerte en el momento del reconocimiento del dengue grave es un modelo que incorpora los niveles de bicarbonato sérico y ALT.
10	Joel Navarrete-Espinosa, MD,(1) 2005	MEXICO	Perfil clínico de los casos de dengue hemorrágico en México	Estudio de cohorte retrospectivo	977 casos de DHF (incluidas 79 muertes) y 438 pacientes con dengue (incluidos 109 casos de DFHM), para un total de 1415 personas de 21 regiones administrativas o delegaciones.	438 pacientes con dengue, incluidos 109 casos con manifestaciones hemorrágicas sin trombocitopenia y 977 casos con dengue hemorrágico, incluidas 79 muertes. Los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad fueron la hematemesis y melenas

11	Thanachartwet V 2016	TAILANDIA	Procalcitonina sérica y lactato venoso periférico para predecir el choque por dengue y / o la insuficiencia orgánica: un estudio observacional prospectivo	Cohorte Prospective observational study	160 adultos hospitalizados con infección viral del dengue confirmada.	Los pacientes en shock por dengue sin aclaramiento de PCT o PVL fallecieron durante la hospitalización. Estos hallazgos pueden ayudar a los médicos a predecir el shock del dengue y / o la falla orgánica más temprano entre los adultos hospitalizados con dengue, lo que lleva a un mejor manejo del paciente y reduce la mortalidad y morbilidad intrahospitalaria entre los pacientes con dengue.
12	Thomas L 2010	FRANCIA	Predictores de manifestaciones graves en una cohorte de pacientes adultos con dengue	estudio de corte transversal prospectivo con enfoque analítico	560 pacientes adultos con dengue	La trombocitopenia grave y hepatitis son patologías que generan mayor mortalidad en paciente adulto, también puede darse que la diarrea y la tos se consideran signos de alarma
13	Tukasan C 2017	BRASIL	Evaluación de la importancia de la fiebre con respecto al pronóstico del	Corte transversal	En este estudio, evaluaron 30,670 casos de dengue usando un ensayo de	la presencia de fiebre en pacientes con dengue puede ser un factor de riesgo de

			dengue según la clasificación de la OMS de 2009: un estudio retrospectivo		inmunoabsorción ligado a enzimas, detección de la proteína no estructural 1 o reacción en cadena de la polimerasa para la confirmación del diagnóstico	progresión a una enfermedad más grave
14	Yeh C 2017	TAIWAN	Síntomas asociados con pronósticos adversos de la fiebre del dengue en el momento de la notificación del brote de dengue de 2015 en Taiwán	Cohorte retrospectivo	Estudio realizado con 22.777 pacientes con dengue confirmados por laboratorio.	Los pacientes con dengue mayores de 65 años y aquellos con signos y síntomas graves e inespecíficos en el momento de la notificación tenían un mayor riesgo de ingreso en la UCI y de mortalidad
15	Arnaldo Fabián Aldama Negrete1 2015	PARAGUAY	Mortalidad en pacientes con dengue en la epidemia 2012-2013	Casos y controles	Incluyeron 258 pacientes, de los cuales 61 eran casos (fallecidos por dengue) y 197 eran controles (sobrevivieron a la enfermedad)	Los factores de riesgo asociados significativamente a la mortalidad por dengue fueron: presencia de comorbilidades, hemorragias, hepatitis, hipoproteïnemia e hipoalbuminemia. El choque por dengue fue la causa de óbito más frecuente (49%).

16	Fernando Rosso ^{1,2,3} 2016	COLOMBIA	Prevalencia y curso clínico de la infección por dengue en adultos mayores con cuadro febril agudo en un hospital de alta complejidad en Cali, Colombia	Estudio observacional descriptivo	Historias clínicas de 235 pacientes adultos mayores con cuadro febril agudo y confirmaron la infección en solo 43.	El dengue en adultos mayores se relaciona con una mayor morbimortalidad probablemente por la disminución progresiva de la actividad del sistema inmunológico debida a la edad, a la capacidad del virus de interferir con la producción de las células T y B, y a la disminución de la producción de citocinas
17	Montiel D* 2014	PARAGUAY	Causas de Óbito en pacientes con Dengue Internados en el Hospital Nacional. Epidemia 2013	Casos y controles	Casos 67 fallecidos a causa del Dengue 1. 487 fallecidos con Dengue	Unos de los factores predominantes para la mortalidad por dengue fueron el sangrado, sin embargo, en el grupo de fallecidos con Dengue, la causa fue sepsis, shock cardiogénico, ACV hemorrágico y en menor proporción edema pulmonar por sobrecarga, neumonía, hemorragia, ACV isquémico e insuficiencia renal crónica.

18	Adrian Ong a, * 2007	SINGAPORE	Fiebre hemorrágica del dengue mortal en adultos durante una epidemia de dengue en Singapur	casos y controles retrospectivo	Casos 7 Controles 35	Todos los casos de mortalidad por dengue tuvieron un deterioro clínico rápidamente progresivo en un promedio de 4 días de fiebre y el ingreso en cuidados intensivos ocurrió en una media de 5,6 días de fiebre. El síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la coagulopatía intravascular diseminada y la insuficiencia multiorgánica fueron las causas más frecuentes de muerte a pesar de la hospitalización temprana, la administración de líquidos por vía intravenosa y la administración de hemoderivados.
----	----------------------------	-----------	--	---------------------------------	-------------------------	--

2. RESULTADOS

Se obtuvieron 120 artículos de la búsqueda, de los cuales se seleccionaron 26 que en título y resumen presentaban los criterios de inclusión; realizando la evaluación de los artículos en texto completo se seleccionaron 18 que cumplían con los criterios de elegibilidad, 14 (77.77%) fueron de la base de datos PubMed, 2 (11.11%) de LILACS y 2 (11.11) de listado de referencia. Así mismo, según el tipo de estudio se incluyeron 7 cohortes (38.88%), 7 casos y controles (38.88%) y 4 corte transversal (22.22). Los estudios fueron publicados entre los años 2003 a agosto de 2020, realizados en Taiwán, Tailandia, Colombia, Brasil, México, Tanzania, Sri Lanka, Singapur, Malasia, Francia, y Paraguay, y en su mayoría (83.33%) escritos en inglés.

Respecto a los biomarcadores predictores de mortalidad más importantes, se encontró que la trombocitopenia fue la más asociada en 14 de los 18 estudios ^(5,12-24), seguido la leucopenia con 6 investigaciones ^(16,19,22,24-26) y la elevación de transaminasas con 5 referencias ^(5,13,17-19). En menor proporción se asoció el hematocrito y el lactato ^(13,19,21,22).

Con relación a las manifestaciones clínicas estudiadas en los artículos incluidos se evidencia que son predictores de mortalidad siendo la más relevantes las hemorragias digestivas, donde se mencionan síntomas como Hematemesis y melenas en 17 de los artículos ^(5,12-27); es importante mencionar entre los hallazgos clínicos las fallas multiorgánicas, las cuales se congregaron en dos grupos: Insuficiencia Renal e Insuficiencia Cardíaca, mencionadas en 9 artículos ^(5,12,15,17,20,22,26-28), seguido por insuficiencia respiratoria con 6 estudios identificados como disnea y derrame pleural ^(17-21,24), y finalmente la ascitis con 5 artículos ^(5,13,14,19,21).

Referente a las comorbilidades, en los 18 artículos revisados se evidenció que 12 asociaban diabetes Mellitus ^(5,12-18,20,26,28) como predictoras de severidad para el dengue, seguido por la hipertensión arterial con 11 estudios ^(5,12-18,20,26,28) y por último la enfermedad renal con 7 publicaciones ^(15,17-20,26,28).

En el presente estudio se evidenció que las escalas o scores no se tuvieron en cuenta en la mayoría de los estudios, sin embargo, la escala de coma de GLASGOW ⁽¹²⁾ la escala APACHE II y SOFA ⁽¹⁸⁾ se implementaron en 2 estudios, como escalas predictoras de mortalidad. En estas se evidencio que respecto a la escala de coma de Glasgow se obtuvieron puntajes promedio de 7.1 ± 4.7 asociados a mortalidad, en el caso de la Score APACHE II se observaron puntajes promedio de 28.0 ± 10.4

asociados a mortalidad, y en cuanto a la escala SOFA se obtuvieron puntajes promedio de 19 ± 11 asociados a mortalidad.

Por último se evidenció que la población con mayor riesgo para mortalidad por dengue fue el sexo masculino ^(12,15,17,21,23,25,26,28) con una edad mayor a 60 años con 10 publicaciones ^(12,14,17-20,23,24,26,28).

3. DISCUSIÓN

El dengue como enfermedad viral aguda, es una enfermedad de alto impacto epidemiológico y social; por lo tanto, los estudios incluidos en la presente revisión, responden al objetivo planteado, la identificación de los factores predictivos para mortalidad por dengue, donde los biomarcadores o parámetros físico-químicos, hallazgos clínicos, y comorbilidades fueron reportados como factores asociados a la severidad o mortalidad para dengue.

En lo referente a los biomarcadores de laboratorio, la trombocitopenia fue descrita como predictor de mortalidad en 14 de los 18 estudios incluidos, sin embargo, según la OMS la trombocitopenia se considera un signo mayor de alarma, en la fiebre del dengue con recuentos plaquetarios menores de $<100.000/\text{mm}^3$ ⁽²⁹⁾. Estas alteraciones de la hemostasia se deben a la respuesta inflamatoria, que consiste en la activación de células T provocando una gran liberación de citosinas que aumentan la permeabilidad vascular, traducida en extravasación del plasma, dando como resultado alteraciones de la coagulación ⁽³⁰⁾. Adicionalmente estas últimas alteraciones pueden darse por la acción cruzada de anticuerpos antivirales contra el plasminógeno y otras proteínas asociadas con la aparición de hemorragias espontáneas en pacientes con dengue, en particular el tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina; éstas anormalidades, en combinación con la trombocitopenia pueden llevar a una verdadera coagulación intravascular diseminada, y por consiguiente a la coagulopatía. Hallazgo concordante con el estudio realizado por Hsieh y colaboradores donde el TTPA prolongado asociado a sangrado fue un factor predictivo independiente de muerte intrahospitalaria en pacientes adultos con dengue ⁽¹⁸⁾.

En relación a los hallazgos clínicos, el dengue se caracteriza por su principal signo patognomónico, el cuadro febril sustentado en 17 de 18 artículos de dicha investigación ^(5,12,23,24,26–28,31,32,13,14,17–22), sin embargo el predictor más frecuentemente descrito fue la hemorragia digestiva, ^(5,12,22–24,26,27,31,32,13–15,17–21) la cual tiene relación con la alteración de los niveles de química sanguínea creando alteraciones metabólicas principalmente la trombocitopenia ^(13,15,17–19,22–24,32) que se correlacionan con falla hepática por la descomposición rápida de plaquetas en el hígado, generando daños en el hepatocito y llevando al aumento de las enzimas hepáticas ^(18,19) y la prolongación de los tiempos de coagulación ^(17,19) no obstante este daño puede llegar a generar falla multiorgánica con alteraciones predominantes para insuficiencia renal por la necrosis isquémica de los túbulos renales e insuficiencia cardiaca dada por isquemia ^(5,12,15,17,20,22,26–28), que es más frecuente en pacientes que cursan con antecedentes de lesiones renales y coronarias, debido al daño producido en el miocito por deterioro de la mioglobina como consecuencia del aumento de la CPK ^(15,20).

Dentro de las comorbilidades documentadas como predictores de severidad de la enfermedad, se identificó la diabetes mellitus, ^(5,12,32,13-15,17,18,20,26,28) patología que hace al paciente más propenso a cursar con infecciones oportunistas, disfunción inmunitaria y lesiones renales agudas medidas por el incremento de la creatinina e hipoalbuminemia, y adicionalmente llegando a cursar con falla inminente que inclusive requiera terapia de remplazo renal continuo, situación que se debe al aumento de la permeabilidad vascular y el paso de plasma al espacio extravascular facilitando la mortalidad del paciente ^(13,17,19,26). La hipertensión arterial ^(5,12,32,13-15,17,18,20,26,28), se relaciona con la diferencia en los rangos de presión arterial sistólica respecto a la diastólica de 20 mmHg, taquicardia, llenado capilar lento y frialdad distal ⁽²⁶⁾. También la insuficiencia renal ^(15,17-20,26,28) definida como el incremento acelerando de los niveles de creatinina o alteración de la tasa de filtración glomerular superior a 3 meses, ⁽¹⁹⁾ generando una modificación y llegando a estadios finales con requerimiento de terapia renal continua por pérdida del plasma llevando a la hipoperfusión tisular, sin embargo no en todos los pacientes es aplicable este criterio ya que la hemodiálisis no se realiza en paciente hemodinámicamente inestable ^(20,26,27).

Una de las ventajas identificadas, es la descripción consistente de severidad para la enfermedad, adicionalmente, literatura que documenta el estado de la patología en el continente asiático, europeo y americano, permitiendo tener una visión general acerca del tema de interés.

Las limitaciones, fue el no acceso libre a algunos artículos de investigación considerados relevantes para dar respuesta a la pregunta; la variedad de los diseños de investigación generando heterogeneidad en los resultados, y no permitiendo realizar asociación causal entre las variables de interés, y finalmente la inconsistencia en la utilización de escalas de medición para la severidad y/o mortalidad de la enfermedad como GLASGOW, APACHE II y SOFA.

En este orden de ideas, podemos concluir que los resultados presentados destacan los principales factores de predicción para influir en el desarrollo de formas graves de dengue y mortalidad (biomarcadores positivos, junto a comorbilidades y/o enfermedades subyacentes). De este modo, es importante realizar más investigaciones que permitan lograr un mayor conocimiento de los factores predictores de mortalidad, con el objetivo de reducir la morbilidad y la mortalidad por dengue, sabiendo que es una enfermedad endémica y prevenible; con la inclusión de estrategias preventivas y tratamientos específicos para la infección por dengue en personas mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS/OMS. Key messages for individuals and families regarding surveillance and control of *Aedes aegypti*: transmitter of dengue, chikungunya, Zika and other arbovirus diseases in the Americas. PANAMERICANA DE LA SALUD, ORGANIZACION [Internet]. 2016;www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=d. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-key-messages-aedes-aegypti.pdf>
2. Organización Mundial de la salud O. Temas de salud. Dengue [Internet]. Available from: <https://www.who.int/topics/dengue/es/#:~:text=El dengue es una infección,las zonas urbanas y semiurbanas.>
3. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: Información general [Internet]. 2020. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4493:2010-informacion-general-dengue&Itemid=40232&lang=es
4. Samir Bhatt, Peter W. Gething, Oliver J. Brady, Jane P. Messina¹, Andrew W. Farlow¹, Catherine L. Moyes, John M. Drake, John S. Brownstein, Anne G. Hoen, Osman Sankoh, Monica F. Myers, Dylan B. George, Thomas Jaenisch, G.R. William Wint, Cameron P. Simmon JJF and SIH. The global distribution and burden of dengue. HHS Public Access. 2013;496(7446):504–7.
5. Md-Sani SS, Md-Noor J, Han WH, Gan SP, Rani NS, Tan HL, et al. Prediction of mortality in severe dengue cases. BMC Infect Dis. 2018 May 21;18(1).
6. Torres EM. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. Rev Panam Salud Pública. 2006;20(1):60–74.
7. Chaparro-Narváez P, Nacional De Salud O, León-Quevedo W, Andrés Castañeda-Orjuela C. Mortalidad por dengue en Colombia. Biomédica [Internet]. 2016;36(2):125–59. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v36s2/v36s2a14.pdf>
8. Instituto Nacional de Salud - MINSALUD. DENGUE Código: 210 – 220 – 580. Protoc Vigil en Salud Pública [Internet]. 2017;1–19. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Dengue PROTOCOLO.pdf>
9. Instituto Nacional de Salud - MINSALUD. Boletín Epidemiológico. Mortalidad. Número de casos notificados al Sivigila por eventos de interés en Salud Pública. 2020.

10. Werneck GL, Macias AE, Mascarenas C, Coudeville L, Morley D, Recamier V, et al. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(8):1–5.
11. Woon YL, Hor CP, Hussin N, Zakaria A, Goh PP, Cheah WK. A Two-Year Review on Epidemiology and Clinical Characteristics of Dengue Deaths in Malaysia, 2013-2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):2013–4.
12. Navarrete-Espinosa J, Gómez-Dantés H, Celis-Quintal JG, Vázquez-Martínez JL. Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2005;47(3):193–200.
13. Thanachartwet V, Desakorn V, Sahassananda D, Jittmittraphap A, Oer-areemitr N, Osothsomboon S, et al. Serum Procalcitonin and Peripheral Venous Lactate for Predicting Dengue Shock and/or Organ Failure: A Prospective Observational Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Aug 26;10(8).
14. Montiel D, Aldama F. Causas de Óbito en pacientes con Dengue Internados en el Hospital Nacional . *Epidemia 2013 Causes of Deaths in inpatients diagnosed with Dengue at the National Hospital during the 2013 epidemic*. 2014;4:35–43.
15. Aldama Negrete AF, Montiel-Jarolín D, Real R. Mortalidad en pacientes con dengue en la epidemia 2012-2013. *Del Nac*. 2015;7(1):17–23.
16. Ong A, Sandar M, Chen MI, Yee L. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. 2007;0–4.
17. Chen CM, Chan KS, Yu WL, Cheng KC, Chao HC, Yeh CY, et al. The outcomes of patients with severe dengue admitted to intensive care units. *Med (United States)*. 2016 Aug 1;95(31).
18. Hsieh CC, Cia CT, Lee JC, Sung JM, Lee NY, Chen PL, et al. A Cohort Study of Adult Patients with Severe Dengue in Taiwanese Intensive Care Units: The Elderly and APTT Prolongation Matter for Prognosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jan 6;11(1).
19. Lee IK, Liu JW, Chen YH, Chen YC, Tsai CY, Huang SY, et al. Development of a simple clinical risk score for early prediction of severe dengue in adult patients. *PLoS One*. 2016 May 1;11(5).
20. Rosso F, Vanegas S, Rodríguez S, Pacheco R. Prevalencia y curso clínico de la infección por dengue en adultos mayores con cuadro febril agudo en un hospital de alta complejidad en Cali, Colombia. *Biomédica*. 2016;36:179.
21. Yeh CY, Chen PL, Chuang KT, Shu YC, Chien YW, Perng GC, et al. Symptoms associated with adverse dengue fever prognoses at the time of reporting in the 2015

dengue outbreak in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Dec 6;11(12).

22. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: Emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Feb;6(2).

23. Huang WC, Lee IK, Chen YC, Tsai CY, Liu JW. Characteristics and predictors for gastrointestinal hemorrhage among adult patients with dengue virus infection: Emphasizing the impact of existing comorbid disease(s). *PLoS One*. 2018 Feb 1;13(2).

24. Diptyanusa A, Phumratanaprapin W, Phonrat B, Poovorawan K, Hanboonkunupakarn B, Sriboonvorakul N, et al. Characteristics and associated factors of acute kidney injury among adult dengue patients: A retrospective single-center study. *PLoS One*. 2019 Jan 1;14(1).

25. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Dis*. 2007;11(3):263–7.

26. Toledo J, George L, Martinez E, Lazaro A, Han WW, Coelho GE, et al. Relevance of Non-communicable Comorbidities for the Development of the Severe Forms of Dengue: A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1):1–18.

27. Carabali M, Hernandez LM, Arauz MJ, Villar LA, Ridde V. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1058-x>

28. Rodriguez-Roche R, Gould EA. Understanding the dengue viruses and progress towards their control. *Biomed Res Int*. 2013;2013.

29. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2006;20(6):407–15.

30. Antulio Hoyos Rivera C, Antonio Pérez Rodríguez C, Edelsys Hernández Meléndrez C. Factores de riesgos asociados a la infección por dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2011;27(3):388–95.

31. Thomas L, Brouste Y, Najjioullah F, Hochedez P, Hatchuel Y, Moravie V, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol*. 2010 Jun;48(2):96–9.

32. Hsieh CC, Hong MY, Ho TS, Liu CC, Perng GC, Chuang CC. Dynamic changes of soluble ST2 levels predicted fatality and were involved in coagulopathy in dengue

fever in the elderly. PLoS Negl Trop Dis. 2019 Dec 26;13(12).

33. Rodríguez Cruz R. Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegypti* en las Américas. Rev Cuba med trop. 2002;54(3):189–201.

