

# Factores predictivos de mortalidad en niños con dengue severo hospitalizados en unidades de cuidados intensivos

## *Predictive factors of mortality in children with severe dengue hospitalized in intensive care units*

Hassel Jimmy Jiménez<sup>2,3</sup> , Fernando Galeano<sup>1,2</sup> , Cinthya Adorno<sup>3</sup> , Dolores Lovera<sup>1</sup> , Lorena Delgadillo<sup>2,3</sup> , Sara Amarilla<sup>1,2</sup> , Debora Nuñez<sup>3</sup> , Jaime Torres<sup>4</sup> , Celia Martínez de Cuellar<sup>1,2</sup>  Antonio Arbo<sup>1+</sup> 

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Asunción, Cátedra de Pediatría. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>3</sup>Universidad Nacional de Asunción, Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>4</sup>Universidad Central de Venezuela, Instituto de Medicina Tropical, Departamento de Enfermedades Infecciosas. Caracas, Venezuela.

### RESUMEN

**Introducción:** El dengue es un importante problema de salud pública a nivel mundial. El dengue grave es una complicación potencialmente mortal, por lo cual comprender los factores de riesgo del dengue grave es fundamental para mejorar la atención de los pacientes. **Objetivo:** Identificar predictores de mortalidad en niños con dengue grave ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). **Materiales y Métodos:** Se evaluaron las variables clínicas y de laboratorio, el resultado del tratamiento de niños con dengue ingresados en la UCIP de dos centros de referencia en Paraguay, y se identificaron los factores relacionados con un pronóstico desfavorable. **Resultados:** Se incluyeron pacientes  $\leq 15$  años de edad ingresados en la UCIP durante un período de cinco años (2013-2018). Se registraron los datos demográficos de los pacientes, así como los hallazgos clínicos y de laboratorio. La mediana de duración de la estancia en la UCIP fue de 5,2 días (RIC, 3 – 7 días). Se empleó un modelo de regresión logística binaria multivariante para identificar las variables predictivas de mortalidad en pacientes con dengue grave. Los hallazgos más destacados revelaron que la coinfección, una puntuación SOFA  $\geq 8$  y la necesidad de ventilación mecánica fueron los principales factores relacionados con

### ABSTRACT

**Introduction:** Dengue is a major public health problem worldwide. Severe dengue is a life-threatening complication, so understanding the risk factors for severe dengue is critical to improving patient care. **Objective:** To identify predictors of mortality in children with severe dengue admitted to the pediatric intensive care unit (PICU). **Materials and Methods:** Clinical and laboratory variables and treatment outcomes were evaluated in children with dengue admitted to the PICU at two referral centers in Paraguay, and factors associated with poor prognosis were identified. **Results:** Patients  $\leq 15$  years of age admitted to the PICU over a five-year period (2013–2018) were included. Patient demographics, as well as clinical and laboratory findings, were recorded. The median PICU length of stay was 5.2 days (IQR, 3–7 days). A multivariate binary logistic regression model was used to identify predictors of mortality in patients with severe dengue. Key findings revealed that coinfection, a SOFA score  $\geq 8$ , and the need for mechanical ventilation were the main factors associated with an increased risk of mortality in this cohort of patients. The high ICU mortality observed in this series of pediatric dengue patients reflects the severity of dengue in pediatrics. **Conclusion:** In this cohort, coinfection, a SOFA score  $\geq 8$ , and mechanical

**Correspondencia:** Celia Martínez de Cuellar correo: zhelia.martinez@yahoo.com

**Conflicto de intereses:** las autoras declaran no tener conflictos de interés

**Fuente de Financiamiento:** Fondos propios

**Editor responsable:** Leticia Ramírez Pastore  Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Pediátrica, Medicina Interna. San Lorenzo, Paraguay.

**Recibido:** 05/05/2025 **Aceptado:** 30/07/2025

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.52022025005>.

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

un mayor riesgo de mortalidad en esta cohorte de pacientes. La alta mortalidad en la UCI observada en esta serie de pacientes pediátricos con dengue refleja la gravedad del dengue en pediatría. **Conclusión:** En esta cohorte, la coinfección, una puntuación SOFA  $\geq 8$  y la ventilación mecánica fueron predictores independientes de mortalidad, lo que resalta la necesidad de una identificación e intervención oportunas en el dengue grave pediátrico.

**Palabras clave:** Dengue severo. factores de riesgo, niños, unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

## INTRODUCCIÓN

El dengue representa una carga creciente para la salud pública global, con más de la mitad de la población mundial en riesgo y un marcado incremento de casos y formas graves en los últimos años. Según la Organización Mundial de la Salud, para abril de 2024 se habían notificado más de 7,6 millones de casos de dengue en el año, incluyendo más de 16.000 casos graves y más de 3.000 muertes, con una afectación particularmente pronunciada en la Región de las Américas<sup>(1)</sup>. La vigilancia epidemiológica y los análisis contemporáneos del peso global de la enfermedad confirman una expansión sostenida del dengue, tanto en incidencia como en su severidad, reforzada por la dinámica de transmisión y factores ambientales y demográficos<sup>(2,3)</sup>.

Aunque la mayoría de las infecciones por dengue son asintomáticas o de curso leve, una proporción significativa progresa a dengue grave (DG), caracterizado por fuga plasmática severa, hemorragia grave o disfunción orgánica, condiciones que pueden evolucionar rápidamente hacia un desenlace fatal si no se reconocen y tratan oportunamente<sup>(1)</sup>. La mortalidad por dengue grave ha disminuido en las últimas dos décadas gracias a mejoras en el manejo clínico, pero sigue siendo importante en entornos con alta carga de enfermedad y recursos limitados, especialmente en población pediátrica<sup>(1,4)</sup>.

La identificación temprana de los factores predictivos de mortalidad en pacientes con dengue grave es crucial para priorizar intervenciones terapéuticas y optimizar la asignación de recursos<sup>(5)</sup>. Estudios

ventilation were independent predictors of mortality, highlighting the need for timely identification and intervention in severe pediatric dengue.

**Keywords:** Severe dengue, risk factors, children, pediatric intensive care unit (PICU).

recientes en cohortes pediátricas han señalado como predictores independientes de mortalidad la gravedad de la enfermedad al ingreso (incluyendo puntajes de disfunción orgánica como SOFA y sus adaptaciones para dengue), la necesidad de soporte vasoactivo múltiple, la sobrecarga de fluidos, la ventilación mecánica y la coinfección o infecciones secundarias que complican el curso clínico<sup>(4,5,6,7)</sup>.

A pesar de estos avances, son escasos los estudios que integran de manera sistemática las características clínicas y de laboratorio con el análisis de predictores de mortalidad en niños con dengue grave hospitalizados en unidades de cuidados intensivos pediátricos en América Latina. El objetivo del presente estudio fue identificar predictores de mortalidad en niños con dengue grave ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño y población de estudio.** Este es un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico, incluyó pacientes pediátricos de dos centros de referencia (Instituto de Medicina Tropical y Hospital Materno-Infantil de la Universidad Nacional de Asunción). Fueron elegibles pacientes  $\leq 15$  años con dengue confirmado por laboratorio ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) mencionadas, entre el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2018. Se excluyeron aquellos casos con criterios clínicos, pero sin confirmación laboratorial. Se incluyeron a todos

los pacientes con diagnóstico de egreso de Dengue Severo, en el período comprendido mencionado previamente.

### Definiciones:

**Caso de Dengue Confirmado:** paciente con al menos uno de los siguientes resultados positivos de laboratorio: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para dengue, inmunoglobulina M (IgM) para dengue y/o prueba de antígeno de proteína no estructural 1 (NS1) para dengue. El laboratorio clínico realizó ELISA IgM utilizando la prueba Panbio, Brisbane, Australia. Para la detección de NS1, se utilizó el ensayo Platelia dengue NS1 Ag (Bio-Rad). La PCR se realizó mediante RT-PCR con cebadores y la metodología descrita anteriormente por Lanciotti et al.<sup>(9)</sup>.

### Serotipo circulante

El serotipo circulante en cada epidemia se determinó mediante vigilancia centinela en centros de referencia. En cada centro centinela, se obtuvieron muestras del 10% de los pacientes que cumplían los criterios de casos sospechosos de dengue, así como de todos los pacientes críticos que requirieron ingreso hospitalario. Las muestras se enviaron al Laboratorio Nacional Central de Salud Pública, donde se realizó la determinación del serotipo de DENV circulante mediante un método de RT-PCR convencional.

### Casos primarios y secundarios

Los casos de dengue se definieron como primarios cuando los pacientes al ingreso exhibían una RT-PCR positiva o una prueba de captura de antígeno NS1 con IgM anti-DENV positiva e IgG anti-DENV negativa. En ausencia de una RT-PCR positiva o una prueba de antígeno NS1, la nueva detección de IgM anti-DENV con IgG anti-DENV negativa también se consideró una infección primaria. Los pacientes con una RT-PCR positiva o una prueba de antígeno NS1, con IgG anti-DENV positiva (con o sin IgM anti-DENV positiva), se consideró que tenían una infección secundaria por DENV.

### Factores predictores de mortalidad:

Los factores analizados como potenciales predictores de un pronóstico de mortalidad: edad, sexo, síntomas

de dengue, presencia de choque, signos de fuga de plasma, comorbilidades, necesidad de ventilación mecánica, coinfección bacteriana, uso de antibióticos y transfusión de plaquetas.

**Recolección de datos.** Se utilizó un cuestionario estructurado para recopilar las variables del estudio. Las variables del estudio incluyeron características sociodemográficas y parámetros clínicos como fiebre, cefalea, mialgias/artralgias, dolor retroorbitario, erupción cutánea, vómitos y dolor abdominal. Se recopilaron signos clínicos como alteración del estado mental, sangrado, hipotensión e insuficiencia circulatoria. También se tomaron como variables las comorbilidades como enfermedades cardíacas, trastornos hematológicos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y desnutrición. Entre los parámetros bioquímicos, se incluyeron hemoglobina, hematocrito, leucocitos, recuento de plaquetas, función hepática y renal, electrolitos, pruebas de coagulación y albúmina. La trombocitopenia se definió como un recuento de plaquetas inferior a 100.000 en cualquier momento durante el curso de la enfermedad; la hipoalbuminemia se definió como niveles de albúmina sérica por debajo de 3,5 g/dL; el compromiso se definió como la presencia de taquicardia o bradicardia, o hipotensión según la edad, tiempo de llenado capilar prolongado (> 2 segundos), pulsos periféricos débiles o indetectables, extremidades frías o moteadas, y disminución del gasto urinario (<1 mL/kg/h), y el choque se definió como el compromiso hemodinámico, la alteración del estado mental (letargo, irritabilidad o confusión), y niveles elevados de lactato (>2 mmol/L).

**Criterios de hospitalización en la UCI.** Los pacientes con dengue que presentaron al ingreso o durante la hospitalización choque compensado o descompensado, compromiso respiratorio debido a fuga grave de plasma, sangrado grave que requirió intervención o afectación grave de órganos, como lesión renal aguda definida por creatinina sérica elevada (dependiendo de los niveles específicos de género), miocarditis o encefalopatía, fueron hospitalizados en la UCI.

Para calcular el riesgo de mortalidad y gravedad, cada paciente fue evaluado mediante el Índice Pediátrico de Mortalidad-2 (PIM-2), así como mediante la

puntuación de Evaluación Secuencial de Fallo Orgánico (SOFA), un sistema de puntuación para el fallo orgánico. La puntuación SOFA pediátrica (pSOFA) se calculó en las primeras 24 h después del ingreso. Esta escala evalúa 6 órganos o sistemas: respiratorio, hematológico, hepático, cardiovascular, neurológico y renal. Para cada componente, se calcula una puntuación de 0 a 4 puntos. La puntuación total resulta de sumar las puntuaciones más bajas de cada componente en las primeras 24 h después del ingreso. En el caso de un componente normal, se asignó una puntuación de 0. Los pacientes se agruparon en aquellos que murieron y aquellos que sobrevivieron.

**Análisis estadístico.** Las variables categóricas, que incluían características demográficas, manifestaciones clínicas (síntomas y signos) e intervenciones terapéuticas, se presentaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas, como los parámetros de laboratorio, se resumieron utilizando valores medios y sus desviaciones estándar asociadas (media  $\pm$  DE). Las diferencias entre  $\leq 12$  meses y  $> 12$  meses, así como de sobrevivientes y no sobrevivientes al alta hospitalaria se examinaron utilizando análisis univariante. Se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup> para evaluar la significación estadística de las posibles asociaciones entre las variables categóricas investigadas y el resultado del paciente.

En base a la información recopilada, se determinaron las variables predictoras de mortalidad en pacientes con dengue grave utilizando un modelo de regresión logística binaria multivariante, en el cual la probabilidad de progresión del paciente hacia la muerte se expresó en función del conjunto de variables identificadas como predictoras del evento de salud de interés (mortalidad). Se utilizó el software IBM SPSS Statistics 22 para el análisis de datos.

Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre las variables clínicas y de laboratorio y la mortalidad. Las variables con significancia estadística o relevancia clínica fueron

incluidas en un modelo multivariado para identificar predictores independientes de mortalidad. Los resultados se expresaron como odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) y valor de *p*. La bondad de ajuste del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer–Lemeshow y su capacidad discriminativa se determinó calculando el área bajo la curva ROC (AUC).

**Aspectos éticos.** El comité de revisión institucional del Instituto de Medicina Tropical aprobó el estudio. Todos los registros examinados fueron anonimizados.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, se incluyó a la totalidad de los pacientes con Dengue Severo hospitalizados en las UCI. Durante el periodo de estudio fueron hospitalizados 131 pacientes, ninguno de los cuales había recibido la vacuna contra el dengue, de los cuales 69 pacientes fueron admitidos a la UCI del Instituto de Medicina Tropical y 62 pacientes en la UCI del Hospital Materno-Infantil de San Lorenzo – Hospital de Clínicas.

La edad media de los pacientes fue de  $6,7 \pm 5,4$  años, 29,7% (39/131) de ellos menores de 12 meses, 7,6% (10/131) entre 13 a 59 meses, y 62,6% (82/131) mayores de 60 meses (Tabla 1). La distribución por género fue aproximadamente igual entre los pacientes seleccionados (masculino/femenino 53,4% / 46,6%, *p* = 0,5). Las comorbilidades estaban presentes en casi un tercio de los pacientes; las más frecuentes fueron desnutrición 4,5% (6/131), leucemia 4% (5/131), obesidad 3,0% (4/131), enfermedad cardíaca crónica y epilepsia 2% (3/131) cada una, asma bronquial 1,5% (2/131), diabetes tipo I, linfangioma y parálisis flácida 0,8% (1/131) cada una.

**Tabla 1.** Datos demográficos, clínicos y laboratoriales de los pacientes

Características demográficas	Pacientes N=131	Porcentaje (%)
Edad en meses	6.7 ± 5.43	
0 -12 meses	39	29,7
> 13 - 59 meses	10	7,6
≥ 60 meses	82	62,6
<b>Características clínicas</b>		
Fiebre	130	99
Vómitos	84	64
Dolor Abdominal	79	60
Sangrados	49	37
Cefalea	45	34
Erupciones	38	29
Mialgia	32	24
Epistaxis	23	18
Gingivorragia	13	10
Hematemesis	3	2
<b>Laboratorio</b>		
Hemoglobina (gr / dl)	12.6 ± 3.7	
Hematocrito (%)	38.1 ± 8.7	
Leucocitos (media ± DS) (mm <sup>3</sup> )	7037 ± 4522	
Plaquetas (media ± DS) (mm <sup>3</sup> )	50172 ± 57286	
Plaquetas 100.000 mm <sup>3</sup>	116	88.5
Plaquetas 50.000 mm <sup>3</sup>	87	66.4
Plaquetas 10.000 mm <sup>3</sup>	15	11.4
Antígeno NS1 positivo	75	57.3
IgM anti-Dengue positivo	61	46.5
IgG anti-Dengue positivo	39	29.7
RT-PCR*	56	42.3
Serotipo 1	30	23.0
Serotipo 2	101	77.0

\*RT-PCR= Reacción de Polimerasa en Cadena en tiempo real.

De los participantes del estudio, 32 fueron identificados durante la epidemia causada por el serotipo 2 del dengue, mientras que un grupo significativamente más grande de 99 pacientes fue diagnosticado durante el período caracterizado por el serotipo 1.

Las características clínicas y los parámetros de laboratorio de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Los síntomas más frecuentes al ingreso fueron fiebre en el 99% (130/131) de los pacientes, vómitos en el 64% (84/131) y dolor abdominal en el 60% (79/131) de ellos. Entre las manifestaciones de sangrado, la epistaxis y la gingivorragia fueron las más frecuentes, observadas en el 18% y 10% de los pacientes, respectivamente.

Entre los datos de laboratorio, los niveles de hematocrito estaban elevados en el 34,4% (45/131) de los pacientes, según los rangos de referencia específicos por edad. La leucopenia estaba presente en el 23,7% (31/131) de los casos. Los recuentos de plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup> se observaron en el 88,5% (116/131) de los pacientes, <50.000/mm<sup>3</sup> en el 66% (86/131), y <10.000/mm<sup>3</sup> en el 13% (17/131). Con respecto a las pruebas de función hepática, el 7,6% (10/131) de los pacientes exhibieron niveles de aspartato transaminasa ≥1000 U/L, y el 4,6% (6/131) tenían niveles de alanina transaminasa ≥1000 U/L. El bicarbonato sérico estaba anormal (<21 mmol/L) en el 86,2% (25/29) de los pacientes. La creatinina sérica estaba elevada en el 10,7% (14/131) de los casos. La bacteriemia se documentó en el 3,1% (4/131) de los pacientes. Los hemocultivos arrojaron *Escherichia coli*

(n=2), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (n=1) y *Streptococcus pyogenes* (n=1).

La mediana de duración de la estancia en la UCI fue de 5,2 días (RIC: 3-7 días). El 80,2% (105/131) pacientes presentaron signos de extravasación, 80,2% (105/131) ascitis; 72.5% (95/131) engrosamiento de la

vesícula biliar y 70,2% (92/131) efusión pleural. Por otro lado, el 76,3% (100/131) presentaron choque. Afectación visceral, 8,4% (11/131) miocarditis; 7,6% (11/131) hepatitis y 4,5% (6/131) encefalitis). El 47% (62/131) requirió antibiótico, 22% (29/131) ventilación mecánica y 21% (28/131) inotrópicos. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Tratamiento y evolución de pacientes hospitalizados en UCIP.

Tratamiento y evolución	Pacientes N=131	Porcentaje (%)
Ascitis	105	80.2
Choque	100	76.3
Engrosamiento de la pared de la vesícula biliar	95	72.5
Efusión Pleural	92	70.2
Miocarditis	11	8.4
Hepatitis	10	7.6
Encefalitis	6	4.5
Tratamiento Antibiótico	62	47
Ventilación Mecánica	29	22
Inotrópicos	28	21
Transfusión de Plaquetas	12	9.2
Óbito	18	13.7

Se observaron diferencias en las características del dengue grave al comparar pacientes menores de 12 meses de edad con aquellos mayores de 12 meses. Aunque la frecuencia de fiebre y erupción cutánea era similar en ambos grupos (35% vs. 26%), la frecuencia de vómitos era significativamente mayor en aquellos mayores de 12 meses (71% vs. 47,5%,  $p < 0,01$ ). Los pacientes mayores de 12 meses exhibieron epistaxis con mayor frecuencia (23% vs. 5%,  $p < 0,05$ ). Por otro lado, aunque no hubo diferencias en el recuento de leucocitos entre los dos grupos, la frecuencia de trombocitopenia grave ( $< 50.000/mm^3$ ) fue significativamente mayor en aquellos mayores de 12 meses (55% vs. 35%,  $p < 0,05$ ).

Clínicamente, la presencia de choque fue similar en

ambos grupos de edad. Sin embargo, los signos de fuga de líquido capilar, como derrame pleural, ascitis y engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, fueron más prevalentes en pacientes mayores de 12 meses (Tabla 3).

Con respecto a los métodos diagnósticos de laboratorio, la frecuencia de pruebas positivas de antígeno NS1 fue significativamente mayor en lactantes (82,5%) en comparación con aquellos mayores de 12 meses (46%,  $p < 0,001$ ). En contraste, la frecuencia de anticuerpos IgG anti-dengue positivos fue significativamente mayor en aquellos mayores de 12 meses ( $p < 0,001$ ), aunque la frecuencia de anticuerpos IgM positivos no difirió significativamente entre los grupos de edad (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características del dengue severo según edad.

Variables	≤12 meses	>12 meses	OR	IC 95
	N=39 (%)	N=92 (%)		
<b>Sexo</b>				
Masculino	23 (60)	47 (51)	1.38	0.65-2.94
<b>Síntomas</b>				
Fiebre	39 (100)	91 (99)	0.42	0.03-6.85
Erupción	14 (36)	24 (26)	1.59	0.71-3.54
Vómitos	18 (46)	66 (72)	0.35	0.16-0.73
Sangrados	11 (28)	38 (41)	0.56	0.25-1.26
Epistaxis	2 (5)	21 (23)	0.18	0.04-0.82
<b>Laboratorio</b>				
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	3983 ± 5202	4000± 5171		
Hematocrito aumentado	7 (18)	38 (41)	0.31	0.12 – 0.78
Plaquetas				
<100000/mm <sup>3</sup>	33 (85)	83 (90)	0.60	0.20-1.81
<50000/mm <sup>3</sup>	22 (56)	65 (71)	0.54	0.25-1.17
<10000/mm <sup>3</sup>	3 (8)	12 (13)	0.56	0.15 – 2.09
Dengue NS1 (+)*	35 (90)	42 (46)	10.42	3.42 - 31.70
Anti-dengue IgG	3 (8)	36 (39)	0.13	0.04-0.45
Anti – dengue IgM	14 (36)	47 (51)	0.54	0.25-1.16
<b>Evolución</b>				
Ascitis	27 (69)	78 (85)	0.40	0.17-0.98
Efusión Pleural	22 (56)	70 (76)	0.41	0.18-0.90
Engrosamiento de la pared de la vesícula biliar	22 (56)	73 (79)	0.34	0.15-0.76
Choque	26 (67)	74 (80)	0.49	0.21-1.13
Óbito	7 (18)	11 (12)	1.61	0.57-4.52
<b>Tratamiento</b>				
Ventilación Mecánica	9 (23)	19 (21)	1.15	0.47-2.83
Transfusión de sangre	9 (23)	10 (11)	2.46	0.91-6.64
Antibióticos	23 (59)	39 (42)	1.95	0.91-4.18

\*Ns1= Non-Structural Protein 1

Al comparar los parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes que murieron, 13,7% (18/131) con aquellos que sobrevivieron, 86,3% (113/131), no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de fiebre, erupción cutánea, dolor abdominal o vómitos entre los dos grupos. Notablemente, la frecuencia de choque y signos de fuga de plasma, incluido derrame pleural, ascitis, engrosamiento de

la pared de la vesícula biliar y derrame pericárdico, no difirió significativamente entre los pacientes que murieron y aquellos que sobrevivieron. De manera similar, la edad menor de 12 meses no se asoció con tasas de mortalidad más altas. Además, no hubo diferencias significativas en el recuento de leucocitos, o la presencia de antígeno NS1 positivo entre los dos grupos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Características de pacientes con dengue que fallecieron en la UCIP

Variables	Fallecidos	Sobrevivientes	OR	IC 95%
	N=18 (%)	N= 113 (%)		
<b>Sexo</b>				
Masculino	9 (50)	61 (54)		
Femenino	9 (50)	52 (46)	0.85	0. -2.30
<b>Edad (meses)</b>				
≤ 12 meses	7	32		
>12 meses	11	81	1.61	0.57 – 4.52
<b>Síntomas</b>				
Fiebre	18 (100)	113(100)	0.15	0.00-2.54
Dolor abdominal	8 (14)	71 (63)	0.47	0.17-1.29
Erupción	4 (22)	34 (30)	0.66	0.20-2-16
Vómitos	9 (50)	75 (66)	0.51	0.19-1.38
Sangrados	8 (44)	41 (36)	1.76	0.65-4.78
Epistaxis	2 (11)	21 (19)	0.54	0.11-2.57
<b>Comorbilidades</b>	7 (33)	17 (13)	3.59	1.22 -10.17
<b>Laboratorio</b>				
<b>Plaquetas (mm3)</b>				
<100.000	17 (94)	99 (88)	2.41	0.29-19.49
<50000	11 (61)	75 (66)	0.79	0.28-2.21
<10000	6 (33)	11 (8)	4.63	1.33 – 13.27
<100.000/mm3 al ingreso	17 (94)	1 (0.8)	10.16	1.31 – 78.72
Hematocrito*	10 (56)	60 (53)	0.95	0.61-1.49
Ns1 dengue (+)**	11 (61)	64 (57)	1.20	0.43-3.33
<b>Evolución</b>				
Encefalitis	4 (22)	2 (2)	10.48	2.12 – 51.73
Miocarditis	5 (28)	8 (7)	5.50	1.42 – 17.58
Hepatitis	4 (40)	6 (5)	5.10	1.28 – 20.30
Ascitis	14 (78)	91 (81)	0.85	0.25 - 2.82
Efusión Pleural	14 (78)	78 (69)	1.57	0.48 - 5.11
Engrosamiento pared de la vesícula	16 (89)	79 (70)	3.85	0.75 – 15.81
Shock	18 (100)	82 (72.5)	6.42	0.82 - 50.36
Co-infecciones	14 (78)			
<b>SOFA***</b>				
<8	3 (17)	107 (95)		
≥8	15 (83)	6 (5)	89.17	20.14 – 394.67
<b>Tratamiento</b>				
Ventilación Mecánica	14 (78)	14 (12)	24.75	
Transfusión de Plaquetas	7 (39)	5 (4)	22.75	7.13 - 85.89
Antibióticos	14 (78)	42 (36)	5.92	5.64 – 88.90
<b>Serotipo</b>				
Den - 1	4 (22.2)	28 (24.7)		
Den - 2	14 (77.7)	85 (75.2)	0.87	0,6 - 2,85

\*Hematocrito Elevado de acuerdo a la edad

\*\* NS1: Non-Structural Protein 1

\*\*\* SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Los factores asociados con la muerte en pacientes diagnosticados con dengue grave incluyeron la presencia de comorbilidades (OR=3,59; IC 95%=1,22-10,57;  $p<0,01$ ), trombocitopenia con recuentos de plaquetas por debajo de  $10.000/\text{mm}^3$  (OR=4,63; IC 95%=1,33-13,27;  $p<0,00001$ ), recuentos de plaquetas por debajo de  $100.000/\text{mm}^3$  al ingreso (OR=10,16; IC 95%= 1,31 – 78,72,  $p<0,007$ ); encefalitis por dengue (OR=10,48; IC 95%=2,12-51,73;  $p<0,0006$ ), miocarditis (OR=5,50; IC 95%=1,42-17,58;  $p<0,0006$ ), hepatitis (OR=5,10; IC 95%=1,28-20,30;  $p<0,01$ ), coinfecciones (OR=7,19; IC 95%=2,21-23,36;  $p<0,00002$ ), puntuación SOFA  $\geq 8$  (OR=89,17; IC 95%=20,14 - 394,67;  $p<0,000001$ ), la necesidad de ventilación mecánica (OR=24,75; IC 95%=7,13-75,89;  $p<0,0001$ ), la administración de transfusiones de plaquetas (OR=22,75; IC 95%=5,64-88,90;  $p<0,00002$ ), y el uso de antibióticos (OR=5,92; IC 95%=1,83-19,16;  $p<0,001$ ).

El dengue pudo ser clasificado como primario o secundario en 69 pacientes (52,6%), con 30 casos (43,5%) siendo primarios y 39 (56,5%) secundarios. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de fiebre, sangrado, dolor abdominal o vómitos entre los dos grupos, ni en la gravedad de la trombocitopenia. Sin embargo, la frecuencia de infección secundaria fue significativamente mayor en el grupo de pacientes mayores de 12 meses (47%) en comparación con

aquellos menores de 12 meses (15%) ( $p<0,05$ ).

Entre los valores de laboratorio, la determinación del antígeno NS1 fue significativamente más sensible en casos primarios (93% vs. 44%; OR=2,1, IC 95%=1,5-3,1,  $p<0,05$ ) (Tabla 4). La ocurrencia de choque fue mayor en casos de dengue secundario (82% vs. 53,3%) (OR=0,3, IC 95%=0,1-0,7,  $p=0,01$ ). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la mortalidad entre los casos de dengue primario y secundario.

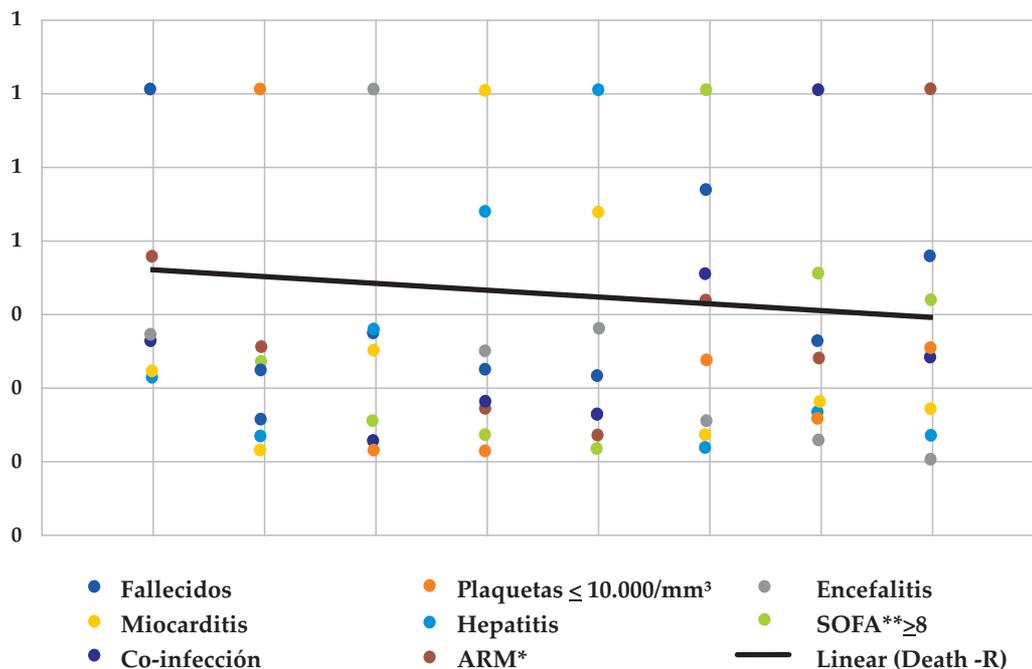
Las variables predictoras de mortalidad en pacientes con dengue grave se obtuvieron utilizando un modelo de regresión logística binaria multivariante, en el cual la probabilidad de progresión del paciente hacia la muerte se expresó en función del conjunto de variables identificadas como predictoras del evento de salud de interés (mortalidad). Los factores clave asociados con un mayor riesgo de mortalidad en esta población de pacientes fueron la coinfección, una puntuación SOFA  $\geq 8$  y la necesidad de soporte ventilatorio mecánico, como se ilustra en la Tabla 5. La Figura 1 ilustra la agrupación de variables que predicen la mortalidad en pacientes con dengue grave (coinfección, la puntuación SOFA  $\geq 8$  y la necesidad de soporte ventilatorio mecánico).

**Tabla 5.** Predictores de Mortalidad – Análisis Binario Multivariado de regresión logística.

Variable	Coefficiente	Error Estándar	p
ARM*	-2.837	0.983	0.000
Coinfección	-1.530	0.676	0.024
SOFA** $\geq 8$	-4.194	0.893	0.000
Constante	0.527	0.827	0.004

\*ARM: Asistencia respiratoria mecánica

\*\* SOFA: Sequential Organ Failure Assessment



\* ARM: Asistencia respiratoria mecánica

\*\* SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

**Figura 1.** Agrupación de Variables Asociadas con Mortalidad en Pacientes con Dengue Grave.

## DISCUSIÓN

La identificación temprana de factores predictores de mortalidad en dengue grave es fundamental para orientar el manejo clínico oportuno y optimizar los recursos UCI. Estos predictores permiten estratificar el riesgo, priorizar intervenciones y reducir complicaciones, contribuyendo a disminuir la mortalidad asociada a esta enfermedad, que continúa siendo un importante problema de salud pública, en el Paraguay.

En el presente estudio, se evaluaron diversos parámetros clínicos, de laboratorio y de soporte terapéutico como posibles predictores de mortalidad. Los hallazgos muestran tanto coincidencias como discrepancias con la literatura previa, lo que aporta un marco comparativo valioso para el contexto local y regional.

En este estudio, no se encontró que la edad estuviera significativamente asociada con la mortalidad. Entre los niños que murieron, el 8% tenía menos de 12 meses de edad, mientras que se observó una tasa de mortalidad del 12% en pacientes mayores. Estos hallazgos son consistentes con los reportados por

Moraes et al.<sup>(10)</sup> en un estudio de casos y controles basado en población realizado en Brasil, donde no se observó asociación significativa entre la edad y la mortalidad debido al dengue grave. Sin embargo, nuestros resultados difieren con un estudio previo, que incluyó 57.488 casos pacientes, de los cuales 3.475 eran lactantes menores de 12 meses. En ese estudio, observamos una tasa de mortalidad del 0,03% entre lactantes menores de 12 meses, que fue significativamente mayor que la observada en niños mayores de 12 meses<sup>(10,11,12)</sup>.

Un recuento bajo de plaquetas es un indicador de la gravedad del dengue. En nuestro estudio, el 48,8% de los pacientes tenía un recuento de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>, y el 13% de ellos tenía un recuento igual o inferior a 10.000/mm<sup>3</sup>. Observamos que los recuentos de plaquetas iguales o inferiores a 10.000/mm<sup>3</sup> se asociaron con mortalidad; sin embargo, este factor no sirvió como predictor confiable de muerte del paciente. Tsheten et al. encontraron que la progresión a dengue grave se asoció significativamente con un aumento simultáneo en el hematocrito

y una disminución en el recuento de plaquetas en comparación con los valores normales<sup>(12)</sup>. Yuan K et al.<sup>(13)</sup> reportaron que la trombocitopenia estaba fuertemente asociada con dengue grave (DG). Los hallazgos de Tsheten et al.<sup>(12)</sup> y Yuan et al.<sup>(13)</sup> enfatizan el papel crucial de los parámetros hematológicos, particularmente el recuento de plaquetas, en la estratificación de riesgo y el manejo clínico de pacientes con dengue. Estos resultados destacan la importancia del reconocimiento temprano y la atención de apoyo agresiva en el manejo del dengue grave. La utilización de la trombocitopenia como biomarcador predictivo para la gravedad de la enfermedad tiene el potencial de facilitar la identificación oportuna de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves de dengue.

La transfusión de plaquetas fue requerida (9,1%) en niños con infección grave por dengue que tenían sangrado significativo y shock en el contexto de trombocitopenia grave. El sangrado no determina la necesidad de transfusión de plaquetas, ya que puede producirse en niños con recuento de plaquetas normales y el recuento de plaquetas no siempre predice el sangrado en la infección por dengue, particularmente en casos no graves<sup>(14)</sup>. Pothapregada et al. realizaron un estudio sobre 261 casos de fiebre dengue, observaron que las manifestaciones de sangrado no siempre se correlacionaban con el recuento de plaquetas en la infección por dengue no grave, en contraste con la infección por dengue grave<sup>(14)</sup>.

Los pacientes ingresados en la UCIP también exhibieron una alta prevalencia de requerir ventilación mecánica. En el presente estudio, el 22% de los pacientes requirió soporte respiratorio mecánico. Ranjit et al.<sup>(15)</sup> realizaron un estudio sobre el manejo del dengue grave y encontraron que el 53,3% de los pacientes en el subgrupo de tratamiento estándar requirió ventilación mecánica.

Finalmente, este estudio destaca la complejidad y naturaleza multifacética del dengue grave en la población pediátrica. La identificación de predictores claves de mortalidad, como la coinfección, una puntuación SOFA  $\geq 8$  y la necesidad de soporte ventilatorio mecánico, subraya la importancia del reconocimiento temprano y el manejo agresivo de estos pacientes de alto riesgo.

El presente estudio tiene limitaciones. Primero, el estudio fue retrospectivo y utilizó solo la información que estaba registrada en las historias clínicas. Por lo tanto, ciertos determinantes cruciales de mortalidad no pudieron ser estudiados. Además, ambos hospitales son públicos, lo que puede no ser representativo de la población con dengue ingresada en la UCI durante el período estudiado. Finalmente, hay falta de información sobre el tratamiento administrado antes del traslado a hospitales con UCI. La mayoría de los pacientes son tratados inicialmente en unidades de salud primarias o secundarias antes de ser trasladados a hospitales terciarios donde hay camas de UCI disponibles. En las unidades de salud secundarias, la información reportada no es muy precisa.

## CONCLUSIONES

Este estudio proporciona información valiosa sobre los predictores de mortalidad en niños con dengue grave ingresados en una UCI. Notablemente, no se encontró que síntomas clínicos específicos, parámetros de laboratorio o complicaciones como hepatitis, miocarditis o encefalitis que fueran predictores significativos de mortalidad en esta población de pacientes.

Sin embargo, nuestros hallazgos indican que la presencia de coinfecciones, una puntuación SOFA de 8 o más alta y el requerimiento de soporte ventilatorio mecánico se identificaron como predictores claves de mortalidad relacionada con dengue en el grupo de edad pediátrica. Estos resultados subrayan la importancia del reconocimiento temprano y el manejo precoz de estos factores críticos en niños con dengue grave.

Los hallazgos de este estudio contribuyen a un mejor entendimiento de los factores que influyen en la mortalidad en niños con dengue grave y destacan la necesidad de intervenciones dirigidas y estrategias de manejo. La investigación futura debe enfocarse en desarrollar herramientas de estratificación de riesgo y optimizar los protocolos de tratamiento basados en estos predictores identificados para reducir la mortalidad relacionada con dengue en la población pediátrica.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

**Hassel Jimmy Jiménez:** idea original y revisión del artículo.

**Fernando Galeano:** recolección y sistematización de datos del IMT.

**Cinthya Adorno:** recolección y sistematización de datos del IMT.

**Dolores Lovera:** revisión del documento.

**Lorena Delgadillo:** revisión del documento.

**Sara Amarilla:** recolección y sistematización de datos del IMT.

**Debora Nuñez:** recolección y sistematización de datos del IMT.

**Jaime Torres:** revisión del artículo.

**Celia Martínez de Cuellar:** análisis de datos, redacción, revisión final y ajuste final del artículo.

**Antonio Arbo:** idea original, análisis y redacción del documento.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. EPI-WIN digest 12 - Dengue: current epidemiological situation and response [Internet]. Ginebra: OMS; [citado 2025 jul 20]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/epi-win-digest-12-dengue-current-epidemiological-situation-and-response>
2. Zhang WX, Zhao TY, Wang CC, He Y, Lu HZ, Zhang HT, et al. Assessing the global dengue burden: incidence, mortality, and disability trends over three decades. *PLoS Negl Trop Dis*. 2025;19(3):e0012932. doi: 10.1371/journal.pntd.0012932
3. World Health Organization. Dengue and severe dengue [Internet]. 2024 [citado 2025 jul 20]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. McBride A, Vuong NL, Van Hao N, Huy NQ, Chanh HQ, Chau NTX, et al. A modified Sequential Organ Failure Assessment score for dengue: development, evaluation and proposal for use in clinical trials. *BMC Infect Dis*. 2022 Sep 3;22:722. doi: 10.1186/s12879-022-07705-8
5. Sachdev A, Pathak D, Gupta N, Simalti A, Gupta D, Gupta S, et al. Early predictors of mortality in children with severe dengue fever: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Sep;40(9):797–801. doi: 10.1097/INF.0000000000003179
6. Dao CX, Dang TQ, Luong CQ, Manabe T, Nguyen MH, et al. Predictive validity of the sequential organ failure assessment score for mortality in patients with acute respiratory distress syndrome in Vietnam. *Sci Rep*. 2025;15:7406. doi: 10.1038/s41598-025-92199-y
7. Thanh NT, Luan VT, Viet DC, Tung TH, Thien V. A machine learning-based risk score for prediction of mechanical ventilation in children with dengue shock syndrome: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2024;19(12):e0315281. doi: 10.1371/journal.pone.0315281
8. Lovera D, Araya S, Mesquita MJ, Avalos C, Ledesma S, Arbo A. Prospective applicability study of the new dengue classification system for clinical management in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):933-5. doi: 10.1097/INF.0000000000000340.
9. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1992;30(3):545-51. doi: 10.1128/jcm.30.3.545-551.1992.
10. 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*. 2013;88(4):670–6. doi: 10.4269/ajtmh.11-0774
11. Martínez de Cuellar C, Lovera D, Arbo A. Factores de riesgo asociados a mortalidad por dengue en menores de 15 años, Paraguay, periodo 2010–2013. *Pediatr (Asunción)*. 2017;44(2):136–42. doi: 10.18004/ped.2017.agosto.136-142
12. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of

- severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):123. doi: 10.1186/s40249-021-00908-2
13. Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267186. doi: 10.1371/journal.pone.0267186
14. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Role of platelet transfusion in children with bleeding in dengue fever. *J Vector Borne Dis*. 2015;52(4):304–8
15. Ranjit S, Ramanathan G, Ramakrishnan B, Kisson N. Targeted interventions in critically ill children with severe dengue. *Indian Crit Care Med*. 2018 Mar;22(3):154–61. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_413\_17