

ARTICULO ORIGINAL

Factores asociados a la evolución a dengue grave en un hospital de tercer nivel de atención del Paraguay, 2019 a 2020

Factors associated with the evolution to severe dengue in a third-level care hospital in Paraguay, 2019 to 2020

^{ORCID} Rojas Mosqueira, Melani¹; ^{ORCID} Ríos González, Carlos Migue¹

¹Universidad Nacional de Caaguazú, Facultad de Ciencias Médicas. Coronel Oviedo, Paraguay.

Como referenciar este artículo | How to reference this article:

Rojas M, Ríos González CM. Factores asociados a la evolución a dengue grave en un hospital de tercer nivel de atención del Paraguay, 2019 a 2020. An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción), 2021; 54(2): 79-88.

RESUMEN

Introducción: El dengue (DEN), es uno de los principales problemas de salud pública en Paraguay. Identificar los factores de riesgo asociados a la evolución a dengue grave es clave principalmente para evitar un desenlace fatal y también lograr de alguna manera reducir la utilización de recursos al disminuir el número de hospitalizaciones. **Objetivos:** 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. **Materiales y métodos:** Estudio de casos y controles de hospitalizados con diagnóstico de dengue y dengue grave. Se consideró como casos a los pacientes con dengue grave y controles pareados a los pacientes con dengue hospitalizados. Relación controles a casos: 2:1=38 casos y 76 controles. **Resultados:** De 146 pacientes, se halló significancia estadística en las siguientes variables 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 mellitus (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). **Conclusión:** Los pacientes de sexo femenino, con leucopenia y la condición de embarazo resultaron factores protectores para la evolución a dengue grave. Se asociaron con mayor probabilidad de desarrollar dengue grave, padecer diabetes mellitus, presentar dolor abdominal intermitente, tos, letargia o inquietud y leucocitos normales.

Palabras Clave: Dengue, factores de riesgo, Paraguay, epidemiología.

Autor correspondiente: Dr. Carlos Miguel Ríos González. Universidad Nacional de Caaguazú, Facultad de Ciencias Médicas. Coronel Oviedo, Paraguay. E-mail: carlosmiguel_rios@live.com

Fecha de recepción el 7 de Mayo del 2021; aceptado el 11 de Junio del 2021.

ABSTRACT

Introduction: Dengue (DEN) is one of the main public health problems in Paraguay. Identifying the risk factors associated with the evolution to severe dengue is key mainly to avoid a fatal outcome and also to somehow reduce the use of resources by reducing the number of hospitalizations.

Objectives: To analyze the factors associated with the evolution to severe dengue in a tertiary care hospital in Paraguay during the years 2019 to 2020. **Materials and methods:** Case-control study of hospitalized patients with a diagnosis of dengue and severe dengue. **Results:** We included 146 patients, we found statistical significance in the following variables: female sex (OR 0.47 CI 0.22-0.99 p 0.045), leukopenia (OR: 0.06 CI 0.006-0.66 p 0.007), suffering from diabetes mellitus (OR 13.42 CI 1.51-118.62 and p 0.003), present intermittent abdominal pain (OR 2.67 CI 1.10-6.48 p 0.02), and cough (OR 21.79 CI 5, 93-80.05 and p 0.00). **Conclusion:** We found that female patients, with leukopenia and the condition of pregnancy were protective factors for the evolution to severe dengue. The association with the highest probability of developing severe dengue, which we found, was suffering from diabetes mellitus, presenting intermittent abdominal pain, cough, lethargy or restlessness, and normal white blood cells.

Keywords: Dengue, risk factors, Paraguay, epidemiology.

INTRODUCCION

A pesar del Programa Nacional de Control Vectorial del Dengue (PNCVD) en el Paraguay, en el país se ha registrado la peor epidemia de dengue de la historia (1,2), es inaudito que después de tantos años el país siga sufriendo la enfermedad incapaz de contenerla incluso que se superen cifras de años anteriores, poniendo en evidencia la incapacidad de la población paraguaya de tomar las medidas para eliminar, destruir o controlar los hábitats de las larvas de los mosquitos vectores, representando un importante problema para nuestra salud pública (3,4).

En la Plataforma de Información en Salud de las Américas (PLISA) se publicaron los casos reportados por los Ministerios e instituciones de Salud de los países de la región en donde Paraguay reporta que en año 2019 los serotipos circulantes fueron DEN1, DEN2 y DEN4, llamativamente lo que no se reportó fue el número de casos de dengue grave pero lo que sí se tiene es la tasa de letalidad que fue de 0.076 (5,6), en la última actualización epidemiológica entre la semana epidemiológica (SE) 1 y la 10 del 2020 se reportaron 184.434

casos de dengue de los cuales 137 (0,07%) fueron clasificados como dengue grave (7,8).

En el dengue, de cada veinte personas infectadas una puede desarrollar un cuadro grave de la enfermedad. Así como en otras patologías existe un grupo de riesgo no despreciable de personas que son más susceptibles a una evolución más grave de la enfermedad como son los lactantes, los adultos mayores, las embarazadas que son 3.4 veces más propensas a desarrollar dengue grave (9) y los pacientes con diabetes mellitus, patología muy prevalente en nuestro medio. Así como también una infección previa por otro serotipo del dengue aumenta el riesgo de padecer dengue grave (2,10,11).

Lo que no se sabe con exactitud es si el paciente puede presentar algunos factores clínicos y/o laboratoriales que si se presentan puedan hacernos identificar de manera oportuna al paciente que evolucionará a un dengue grave, que tiene obviamente un afrontamiento más agresivo que el que se maneja para el paciente que tiene hasta el momento signos de alarma.

En Paraguay se realizó un estudio pero en una población pediátrica, se encontró que la hemoconcentración con descenso de plaquetas aumentó 3,3 veces la posibilidad de tener Dengue Grave cuando está presente aunque su ausencia no implicó que no lo desarrollarían (8), otro estudio realizado en mayores de 18 años en dónde se quería determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad se concluyó que los factores asociados a la mortalidad por dengue son inherentes al paciente (comorbilidades) y a la gravedad de la infección, resultante de las manifestaciones hemorrágicas, afectación sistémica y fuga capilar (12). En Perú se realizó un estudio que abarcaba a una población más general concluyeron que el antecedente de dengue, la edad menor de 15 años y retornar al establecimiento de salud para recibir atención por el mismo cuadro de dengue constituyeron factores de riesgo para dengue grave (6,13).

En base a todo lo anterior, se planteó como objetivo 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.

MATERIALES Y METODOS

En Paraguay se realizó un estudio pero en una población pediátrica, se encontró que la hemoconcentración con descenso de plaquetas aumentó 3,3 veces la posibilidad de tener Dengue Grave cuando está presente aunque su ausencia no implicó que no lo desarrollarían (8), otro estudio realizado en mayores de 18 años en dónde se quería determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad se concluyó que los factores asociados a la mortalidad por dengue son inherentes al paciente (comorbilidades) y a la gravedad de la infección, resultante de las manifestaciones hemorrágicas, afectación sistémica y fuga capilar (12). En Perú se realizó un estudio que abarcaba a una población más general concluyeron que el antecedente de dengue, la edad menor de 15 años y retornar al establecimiento de salud para recibir atención por el mismo cuadro de dengue constituyeron factores de riesgo para dengue grave (6,13).

En base a todo lo anterior, se planteó como objetivo 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.

Estudio cuantitativo, analítico, de tipo casos y controles pareado, de corte longitudinal, retrospectivo, en pacientes del Hospital de Tercer Nivel de Atención de Paraguay.

La población del estudio lo constituyeron pacientes que contrajeron dengue y fueron internados y desarrollaron dengue grave versus los que no lo desarrollaron durante los enero 2019 a octubre del 2020.

Fueron incluidos en el estudio:

Los pacientes que desarrollaron dengue grave, presencia de Choque por extravasación de plasma, acumulación de fluidos en pulmón y disnea, sangrado grave y/o daño orgánico grave.

Pacientes hospitalizados con dengue definido por signos clínicos compatibles con la enfermedad que fueron hospitalizados debido a los signos de alarma definido por la presencia de alguno de los siguientes signos o síntomas: Dolor abdominal intenso y sostenido, vómitos persistentes, sangrado de mucosas, letargia o irritabilidad, hepatomegalia mayor a 2 cm y hemoconcentración con rápida caída de las plaquetas; o los catalogados como grupo B1.

Paciente con dengue confirmado por laboratorio (detección de antígeno NS1, detección del ARN por PCR, Serología IgM-IgG).

Se definió como casos a pacientes con diagnóstico de dengue que desarrollaron dengue grave (presencia de dengue grave con uno o más de los siguientes criterios: a) extravasación severa de plasma: signos y síntomas compatibles con edema pulmonar, falla cardíaca congestiva, derrame pleural o ascitis, asociado a dificultad respiratoria o choque; b) sangrado mayor: presencia de hematemesis, melenas, hematoquecia, epistaxis, gingivorragia y/o cualquier sangrado

que genere una importante pérdida de volumen llevando a hipotensión o choque; o c) daño grave de órganos: signos clínicos o paraclínicos de daño severo de órganos como miocarditis, encefalitis o encefalopatía, hepatitis, colecistitis alitiásica o insuficiencia renal aguda) y como controles a pacientes con diagnóstico de dengue que fueron hospitalizados que no tuvieron los criterios para dengue grave en el periodo de estudio.

Los datos fueron obtenidos a partir de los registros de vigilancia de arbovirosis y de síndrome febril agudo del Hospital que estén en el rango de tiempo determinado por el estudio, previa autorización de las autoridades pertinentes. Posteriormente fueron cargados en un formulario creado para este estudio en el programa estadístico Epi Info™ v 7.2.4.0. en donde se buscó completar los datos de las variables nombradas como factores de riesgo, determinando las características mediante las escalas ya descritas más arriba y por último asignando una correcta denominación de cada una de ellas para mejor manejo y análisis.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se empleó el programa estadístico Epi Info™ v 7.2.4.0. Se consideró una relación de controles a casos 2:1 y, de acuerdo con información de un estudio realizado en Pimentel J et al (12) que reportó una proporción de ictericia en controles de 2.7% y en casos de 21.7%, se estimó una muestra mínima de 38 casos y 76 controles, estableciendo un nivel de confianza de 95% y poder del 80%.

El estudio estuvo basado principalmente en la revisión de fuentes secundarias, no se invadirá la privacidad de ninguno de los participantes, se realizará una revisión de las fichas clínicas de los pacientes internados por dicha patología en un periodo de tiempo, se mantendrá total discreción y anonimato respecto a la identidad de los participantes de la investigación, solo se recabarán los datos clínicos de su evolución que serán necesarios para la ejecución de esta investigación, no se tendrá contacto directo con los pacientes, solo con sus fichas de internación.

La recolección de datos fue ejecutada con la aprobación del protocolo de investigación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Caaguazú (Ref. Dictamen CEI 14/20), y la autorización de la Dirección de Docencia e Investigación del Hospital.

Los datos recolectados a través de los cuestionarios fueron ingresados a un formulario previamente creado en el paquete estadístico EpiInfo versión 7.2.4.0 y los datos serán procesados posteriormente en el mismo paquete estadístico.

Para la descripción de las variables se utilizaron tablas y gráficos descriptivos, las variables cualitativas se expresarán en frecuencia relativa y frecuencia absoluta y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis bivariado se realizó mediante las pruebas estadísticas Chi cuadrado, con un nivel de significación de $p < 0,05$. La medición de la fuerza de asociación se realizó a través del odds ratio (OR) y estimación de intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 146 sujetos. Del total de los pacientes incluidos en el estudio el 68% (99) corresponden al sexo femenino y el resto 32% (47) al sexo masculino (OR: 0,47 IC 95%: 0,22-0,99 p : 0,045). El 30,23% (13) de los casos y el 40,20% (41) de los controles se encontró en el rango 18 – 30 años, el 27,91% (12) de los casos y el 16,67% (17) de los controles en el rango 31 – 40 años y el 20,93% (9) de los casos y el 15,69% (16) de los controles tenían ≥ 61 años. El 32,55% (14) de los casos tuvo una infección anterior del dengue.

Las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa con la evolución a dengue grave según comorbilidades/factores de riesgo fueron el embarazo (OR: 0,14 IC 95%: 0,03-0,63 que no incluye al 1 y menor a 0,05, p : 0,003), la probabilidad de desarrollar dengue grave en embarazadas es menor a uno es 0,14, por lo que se concluye que el presentar un

embarazo es un factor protector así como la de presentar diabetes mellitus con una OR 13,42 IC 95% 1,51-118,62 y p 0,003, la probabilidad de

desarrollar dengue grave en los pacientes que tienen diabetes mellitus es de 13,42 (Tabla 1).

	Caso		Control		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Sexo							
Masculino	19	44,18	28	27,18	0,47	0,22-0,99	0,045
Femenino	24	55,81	75	72,82			
Edad (años)							
18 - 30	13	30,23	41	40,20	0,64	0,30-1,38	0,25
31 - 40	12	27,91	17	16,67	1,93	0,83-4,50	0,12
41 - 50	5	11,63	14	12,75	0,9	0,30-2,70	0,85
51 - 60	4	9,30	15	14,71	0,59	0,18-1,90	0,37
≥ 61	9	20,93	16	15,69	1,42	0,57-3,52	0,44
Serotipo							
DENV4	43	100	6	5,82	0	indefinido	0,26
Desconocido	0	0	97	94,16	0	indefinido	0,00
Antecedentes personales							
Embarazo	2	4,65	26	25,24	0,14	0,03-0,63	0,003
HTA†	4	9,30	7	6,79	1,4	0,38-5,07	0,60
ACV‡	1	2,32	2	1,95	1,2	0,10-3,62	0,88
DM‡	5	11,62	1	0,97	13,42	1,51-18,62	0,003
Infección previa	14	32,55	21	20,38	1,88	0,84-4,18	0,11
Primoinfección	10	23,25	25	24,27	0,94	0,40-2,18	0,89

†hipertensión arterial, ‡accidente cerebrovascular, ‡diabetes mellitus

Tabla 1. Análisis de los factores asociados a la evolución a dengue grave y características generales. (n=146)

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la evolución a dengue grave según signos y síntomas generales son el dolor abdominal intermitente (OR: 2,67 IC 95%: 1,10-6,48 y p: 0,02) y la tos (OR: 21,79, IC 95%: 5,93-80,05 y p: 0,000). La variable que presentó asociación estadísticamente significativa con la evolución a dengue grave de las variables de signos de alarma es la alteración del estado de conciencia o letargia o inquietud (OR: 10,46 IC 95%: 1,13-96,53 p: 0,011).

Los niveles de plaquetas catalogados como graves con OR 7,65 IC 95% 0,77-75.73 y p 0,04 también presentó asociación significativa con la evolución a dengue grave. La asociación de las plaquetas catalogados como normales con la evolución a dengue grave (OR 2,57 IC 95% 0,70-9,41 y p 0,13) no resultó significativa. (Tabla 2).

	Caso		Control		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Signos y síntomas							
Náuseas	25	55,55	58	56,31	1,07	0,52-2,21	0,83
Vómitos	15	33,33	33	32,03	1,13	0,53-2,40	0,73
Cefalea	34	75,55	86	83,49	0,74	0,30-1,83	0,52
Mialgia	33	73,33	88	85,43	0,56	0,22-1,37	0,20
Artralgia	33	73,33	73	70,87	1,35	0,59-3,09	0,46
Exantema	9	20	10	9,70	2,46	0,92-6,57	0,06
Petequias	9	20	10	9,70	1,5	0,51-4,44	0,45
Prurito	5	11,11	6	5,82	2,12	0,61-7,38	0,22
Dolor retro-ocular	22	48,88	66	64,07	0,58	0,28-1,20	0,14
Diarrea	1	2,22	1	0,97	2,42	0,14-39,74	0,52
Ictericia	3	6,66	2	1,94	3,78	0,60-23,52	0,12
DAI†	12	26,66	13	12,62	2,67	1,10-6,48	0,02
Tos	17	31,11	3	2,91	21,79	5,93-80,05	0,00
Letargia	4	9,30	1	0,97	10,46	1,13 -9,65	0,00
Hepatomegalia	4	9,30	3	2,91	2,42	0,14 - 39,74	0,52
Características clínicas							
Choque	10	23,25	2	1,94	3,51	2,11- 4,15	0,00
Disnea	20	46,51	6	5,82	2,75	1,78- 3,12	0,01
Metrorragia	2	4,65	0	0	0	indefinido	0,29
Melena	0	0	0	0	0	indefinido	0,15
Rectorragia	1	2,32	0	0	0	indefinido	0,00
Hemoptisis	3	6,97	0	0	0	indefinido	0,32
Hematemesis	0	0	0	0	0	indefinido	0,00
Hemorragia Intracraneal	2	4,65	0	0	0	indefinido	0,00
Daño grave de órganos	3	6,97	0	0	0	indefinido	0,21
Óbito	6	13,95	0	0	0	indefinido	0,00
Trombocitopenia							
Leve (149.000-101.000 mm3)	0	0	2	1,94	0	indefinido	0,35
Moderada (100.000-50.000 mm3)	1	2,32	2	1,94	1,2	0,10-13,62	0,88
Grave (49.000-11.000 mm3)	3	6,97	1	0,97	7,65	0,77-75,73	0,04
Plaquetas normales	5	11,62	5	4,85	2,57	0,70-9,41	0,13
Leucocitos							
Bajo	1	2,32	13	12,62	0,06	0,006-0,66	0,007
Normal	6	13,95	5	4,85	8,4	1,25-56,06	0,01
Alto	1	2,32	1	0,97	2,57	0,14-47,01	0,51
Hematocrito (%) Media ± Desvío estándar			35,33 ± 6,17				
Temperatura (°C) Media ± Desvío estándar			38,40 ± 0,61				

Tabla 2. Análisis Bivariado de Factores asociados a la evolución a dengue grave. (n=146)

DISCUSION

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar dengue grave se describen muchos pero entre los que se encuentran en primera instancia y es bien descripto es el de presentar infecciones posteriores por otro serotipo diferente al que causó la infección primaria en el mismo individuo (8,12-24), otros factores de riesgo reconocidos para desarrollar dengue grave son la presencia de comorbilidades o situaciones individuales ya propios en él, tales como enfermedades, alcoholismo, tabaquismo, los extremos de edad de la vida, embarazo, tratamiento quimioterápico, uso de dipirona, etc. (2,17).

Entre los factores de riesgo que resultaron como factor protector para la evolución a dengue grave se encuentran ser del sexo femenino, la condición de encontrarse durante la gestación y presentar leucopenia. Resulta muy llamativo que en este estudio el embarazo haya resultado ser un factor protector a diferencia de lo encontrado por Machado et al. (9), en donde el análisis final demostró que las mujeres embarazadas son 3.4 veces más propensas a desarrollar dengue grave (OR: 3.38; IC: 2.10-5.42) y que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de desarrollar infección grave por dengue y morir de dengue, esto probablemente se deba a las diferencias en cuanto a los métodos de estudio, en donde en este caso se compararon solo mujeres, embarazadas y no embarazadas, y también podríamos tener en cuenta a la hora del razonamiento que la situación de estar en gestación es de por si un criterio de internación, y no necesariamente porque hayan presentado un cuadro grave de la enfermedad lo que se haya decidido su internación, tal vez por eso se haya encontrado elevado el número de embarazadas en los controles produciendo así una alteración y arrojando un resultado contrario al encontrado en este estudio (25).

Ya es bien sabido que algunos factores individuales también condicionan la gravedad de la enfermedad como las enfermedades

crónicas como la diabetes mellitus coincidiendo con lo hallado en este estudio, así también la presencia de alteración de la conciencia como letargia o inquietud que según de donde se lea es considerado ya criterio de dengue grave o solo como signo de alarma también se halló que resulta ser un factor de riesgo para la evolución a dengue grave. Otro dato llamativo es el de presentar leucocitos en sangre en rango normal como factor de riesgo, probablemente esto se deba a las pobres fichas de vigilancia epidemiológica que apenas se encontraban completas con los datos de laboratorio, arrojando estos datos inciertos. También se asociaron a dengue grave el dolor abdominal intermitente y la tos, síntomas que son asociados a la extravasación de líquido al tercer espacio.

Suárez-Ognio et al. (6) entre sus resultados hallaron asociación entre el DENV-2 y dengue grave. En este estudio el porcentaje de datos que se obtuvo del serotipo del DENV fue de 4,11% (6) sea que solo 6 pacientes tenían datos sobre el serotipo del virus que les afectó, y correspondían en su totalidad al serotipo 4 del DENV y todos eran controles (n=146), llama la atención fuertemente el número reducido de datos en cuanto al serotipo del dengue que se encontraba en circulación durante estos años que son considerados de las peores en cuanto a epidemia de dengue, consultando con los agentes de vigilancia epidemiológica mencionaron que dichos resultados son solo con fines epidemiológicos y por ello la escases en los datos y que se toman muestras mediante vigilancia centinela para determinar qué serotipo se encuentra en circulación en ese momento en esa área específica y que por ello no se le realiza a todos los pacientes.

Un estudio realizado en Colombia por Gutiérrez-Lesmes et al. (25) hallaron evidencia que la mortalidad por dengue es 17,6 veces mayor en menores de edad que recibieron dipirona con un intervalo de confianza de 95% entre 3,7-84,5 y un valor de P de 0,0002., en este estudio no se tomaron en cuenta factores relacionados con el tratamiento debido a que

las hojas de vigilancia epidemiológica que se maneja en el Paraguay no incluían esos datos.

El analizar los factores asociados a la evolución a dengue grave tiene como fin primordial el que en un futuro permita al médico tratante dar seguimiento al enfermo durante su evolución clínica y no solo eso sino también tener una participación vital en la atención primaria para no solo reducir el número de hospitalizaciones innecesarias sino también salvar la vida de los pacientes con dengue. Este trabajo se presenta como un enriquecedor la literatura acerca de los factores asociados a la evolución a dengue grave en Paraguay, y de alguna manera aprovechar la peor pandemia de dengue por el que atravesó no solo el país sino también todo el continente americano.

Una limitación muy importante de este estudio es que se realizó a partir de fuentes secundarias de información, por lo que se están condicionando fuertemente a la calidad de las historias clínicas y a la capacidad de los médicos de detectar y consignar adecuadamente los datos de los pacientes, lo que posteriormente pueda generar sesgos de información. Un nuevo estudio que desee explorar estas asociaciones u otras diferentes deberá considerar seriamente un diseño de estudio prospectivo o recolectar los datos ellos mismos para evitar sesgos. Este estudio no indaga otros factores como los son los del tratamiento que se administró o los datos de la internación como los días o la procedencia de los pacientes, futuros estudios deberán explorar este asunto.

A modo de conclusión, los factores de riesgo que mostraron asociación significativa fueron: los pacientes del sexo femenino presentaron un factor protector para la evolución de dengue grave, así como la condición de estar embarazada y la de presentar leucocitos por debajo del rango considerado normal. Los factores de riesgo para desarrollar dengue grave fueron, padecer de diabetes mellitus, presentar dolor abdominal intermitente y tos en cuantos a los signos y síntomas generales.

Los signos de alarma el único resultado estadísticamente significativo fue la alteración del estado mental como letargia o inquietud. Las variables laboratoriales presentar leucocitos normales resultaron un factor de riesgo por encima de la unidad significativo estadísticamente.

DECLARACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES

MRM y CRG colaboraron en la concepción del estudio original, y la redacción del manuscrito. CRG realizó el análisis de datos e interpretación de datos. MRM participó en la concepción del estudio original, la recolección de los datos y en la redacción del manuscrito. CRG colaboró en la interpretación de datos, y la redacción del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés comercial.

FINANCIACION

No existe fuente de financiación externa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. ¿Qué es una Arbovirosis? [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal-17753/questque-es-una-arbovirosis.html>
2. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía de Manejo Clínico-Dengue [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/imt/adjunto/d14726-dengueguia2012.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud-Paraguay. Los casos de dengue en las Américas superaron los 3 millones en 2019 [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=2363:los-casos-de-dengue-en-las-americas-superaron-los-3-millones-en-2019&Itemid=258
4. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. La peor epidemia de Dengue está contenida [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/20525/la-peor-epidemia-de-dengue-esta-contenida.html>

5. González AL, Martínez RA, Villar LÁ. Evolución clínica de pacientes hospitalizados por dengue en una institución de salud de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2008 [citado 27 de marzo de 2020];28(4):531-43. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i4.58>
6. Suárez-Ognio L, Casapia M, Sihuincha M, Ávila J, Soto G, Álvarez C, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011. *Rev Peru Epidemiol* [Internet]. 2011 [citado 27 de marzo de 2020];15(1):1-7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/277270230_Factores_asociados_a_dengue_grave_durante_la_epidemia_de_dengue_en_la_ciudad_de_iquitos_2010_-_2011
7. Villar-centeno LÁ, Lozano-parra A, Salgado-garcía D, Herrán ÓF. Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. *Biomédica* [Internet]. 2013 [citado 27 de marzo de 2020];33(supl.1):63-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.732>
8. Lugo S, Morilla L, Bejarano O, Basualdo W, Pavlichich V. En Dengue con signos de alarma ¿Podemos predecir evolución a grave desde la emergencia? *Rev la Soc Boliv Pediatría* [Internet]. 2015 [citado 27 de marzo de 2020];54(1):25-32. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000100007
9. Machado CR, Machado ES, Rohloff RD, Azevedo M, Campos DP, Bruniera de Oliveira R, et al. Is Pregnancy Associated with Severe Dengue? A Review of Data from the Rio de Janeiro Surveillance Information System. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 [citado 27 de marzo de 2020];7(5):e2217. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/236910305_Is_Pregnancy_Associated_with_Severe_Dengue_A_Review_of_Data_from_the_Rio_de_Janeiro_Surveillance_Information_System
10. Alvarado-Castro VM, Ramírez-Hernández E, Paredes-Solís S, Soberanis JL, Saldaña-Herrera VG, Salas-Franco LS, et al. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México : serie de casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2016 [citado 27 de marzo de 2020];73(4):237-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665114616300703>
11. Wakimoto MD, Camacho LAB, Gonin ML, Brasil P. Clinical and Laboratory Factors Associated with Severe Dengue : A Case-Control Study of Hospitalized Children. *J of Tropical Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 27 de marzo de 2020];64(5):373-81. Disponible en: <https://academic.oup.com/tropej/article/64/5/373/4558673>
12. 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* [Internet]. 2020 [citado 23 de septiembre de 2020];62(6):1-9. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11193/11918>
13. PLISA Plataforma de Información en Salud para las Américas. Casos de dengue [Internet]. [citado 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/9-dengue-pais-ano.html?showall=1>
14. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica Dengue 23 de marzo de 2020 [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52145/EpiUpdate23March2020_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
15. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Dengue- Síntomas y tratamiento [Internet]. [citado 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/es/symptoms/index.html>
16. Organización Panamericana de la Salud. Dengue [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>
17. Negrete AFA, Montiel-Jarolín D, Real R. Mortalidad en pacientes con dengue en la epidemia 2012-2013. *Rev del Nac* [Internet]. 2015 [citado 6 de abril de 2020];7(1):17-23. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2072-81742015000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
18. Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud. Dengue-Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
19. Dirección de Vigilancia y Respuesta a Emergencias en Salud Pública / Centro Nacional de Enlace para el RSI. Dirección de Vigilancia de la Salud. Incremento de casos de Dengue y de Dengue grave en la Región de las Américas [Internet]. [citado 6 de abril de 2020]. p. 1-4. Disponible en: http://www.vigisalud.gov.py/files/alertas/SE42_2019_Alertas.pdf
20. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19.a ed. McGraw Hill Professional,

editor. México; 2015.

21. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Programa Nacional de Control Vectorial del Dengue [Internet]. [citado 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/senepa/dengue.html>
22. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
23. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Vacuna contra el Dengue tiene varios requisitos [Internet]. [citado 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/20270/vacuna-contra-el-dengue-tiene-varios-requisitos.html>
24. Vázquez C, Villalba S, Gamarra ML, Oviedo E, Oviedo A, Ortega MJ, et al. Características Viroológicas y Serológicas de Pacientes con Dengue Grave y Fallecidos por Dengue durante la Epidemia del Año 2011 en Paraguay. Rev del Inst Med Trop [Internet]. 2012 [citado 6 de abril de 2020];7(1):8-18. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/imt/adjunto/b85770-CaracteristicasVirologicasySerologicas.pdf>
25. Gutiérrez-Lesmes OA, Plata-Casas LI, Montañó-Contreras SC. Mortalidad en pacientes menores de edad con diagnóstico de dengue y su relación con el uso de Dipirona. Univ y Salud [Internet]. 2016 [citado 23 de septiembre de 2020];18(3):550-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.161803.60>.