

# Indicadores tempranos de infección por dengue en niños

F.A. Díaz-Quijano, L.A. Villar-Centeno y R.A. Martínez-Vega

Centro de Investigaciones Epidemiológicas. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

## Objetivo

Identificar manifestaciones clínicas y de laboratorio útiles para el diagnóstico temprano del dengue en los niños.

## Materiales y métodos

Se evaluaron 125 niños (de 5 a 12 años) con síndrome febril agudo de etiología inaparente. Mediante pruebas serológicas pareadas y/o cultivo viral, se confirmó la infección por el virus dengue en 40 pacientes y se descartó en 68 (17 indefinidos). Se compararon las manifestaciones clínicas tempranas (de los primeros 4 días de enfermedad) de los grupos con dengue y con otras causas del síndrome febril, y se determinaron los indicadores independientes de dengue en un análisis multivariado de regresión logística.

## Resultados

Considerando las manifestaciones clínicas y el hemograma, los indicadores independientes de dengue fueron: la ausencia de rinorrea, el eritema facial y algún recuento de leucocitos  $\leq 4.500/\mu\text{l}$ . Con al menos dos de estos hallazgos se obtiene una sensibilidad del 67,5% y una especificidad de 72,1% para el diagnóstico de dengue. Incluyendo las pruebas de coagulación, se obtiene un modelo diagnóstico conformado por: ausencia de rinorrea, leucocitos  $\leq 4.500/\mu\text{l}$ , tiempo de protrombina  $> 14$  s y tiempo parcial de tromboplastina  $> 29$  s. Con dos de estos hallazgos se sugiere el diagnóstico de dengue con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 52,9%. Con al menos tres hallazgos, la especificidad aumentaría al 89,7% y la sensibilidad disminuiría al 50%. La presencia de los cuatro componentes de este último modelo muestra una especificidad del 100%.

## Conclusiones

Algunas manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio simples podrían ayudar a detectar tempranamente el dengue en los niños.

## Palabras clave:

Dengue. Diagnóstico clínico. Recuento de leucocitos. Tiempo de trombina. Tiempo parcial de tromboplastina.

## EARLY INDICATORS OF DENGUE INFECTION IN CHILDREN

### Objective

To identify clinical manifestations and laboratory findings useful for the early diagnosis of dengue in children.

### Materials and methods

We prospectively evaluated 125 children (aged 5 to 12 years old) with acute febrile syndrome with no apparent etiology. Paired serologic tests and/or viral culture were performed and dengue infection was confirmed in 40 patients and ruled out in 68 (17 indefinite cases). Early clinical manifestations (within the first 4 days of the disease) in the groups with dengue and other causes of febrile syndrome were compared. Independent indicators of dengue were determined in a multivariate logistic regression analysis.

### Results

When clinical manifestations and complete blood count were considered, the independent indicators of dengue were: absence of nasal discharge, facial flushing, and leukocyte count  $\leq 4,500/\mu\text{l}$ . With at least two of these findings, a sensitivity of 67% and a specificity of 72% for the diagnosis of dengue were obtained. When coagulation tests were considered, a model for diagnosis was composed of: absence of nasal discharge, leukocyte count  $\leq 4500/\mu\text{l}$ , prothrombin time  $> 14$  seconds, and partial thromboplastin time  $> 29$  seconds. Two of these findings suggested a diagnosis of dengue with a sensitivity of 90% and a specificity of 52.9%. With at least 3 findings, specificity increased to 89.7% and sensitivity decreased to 50%.

Este estudio está incluido en la cohorte de pacientes del proyecto 1102-04-12919, cofinanciado por COLCIENCIAS y la Universidad Industrial de Santander.

**Correspondencia:** Dr. F.A. Díaz-Quijano.  
Centro de Investigaciones Epidemiológicas.  
Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.  
Ctra. 32 N° 29-31, tercer piso. Bucaramanga. Colombia.  
Correo electrónico: fre\_diazq@yahoo.com

Recibido en febrero de 2006.

Aceptado para su publicación en marzo de 2006.

**The presence of the four components of this latter model shows a specificity of 100%.**

### Conclusions

**Some clinical manifestations and simple laboratory tests could aid the early detection of dengue infection in children.**

### Key words:

*Dengue. Clinical diagnosis. Leukocyte count. Prothrombin time. Partial thromboplastin time.*

## INTRODUCCIÓN

El dengue es la arbovirosis humana más importante en el mundo y actualmente se estima que entre 50 y 100 millones de casos se producen cada año<sup>1</sup>. Durante las últimas décadas, en América se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue, especialmente en Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú y Venezuela<sup>2-4</sup>.

Uno de los principales problemas en el tratamiento del dengue es la dificultad para distinguir tempranamente esta arbovirosis de otras causas de síndrome febril agudo (SFA)<sup>5-8</sup>. El diagnóstico diferencial incluye enfermedades como *influenza*, gastroenteritis, rubéola, fiebre tifoidea y leptospirosis, entre otras entidades infecciosas, cuya presentación clínica es muy similar a la generada por el dengue<sup>1,5-9</sup>.

Debido a la baja especificidad de sus síntomas, para la vigilancia epidemiológica del dengue se ha hecho énfasis en la identificación de anticuerpos específicos y el aislamiento del virus<sup>10-13</sup>. Sin embargo, dado que los resultados de estas pruebas no están disponibles en los primeros días de la enfermedad, cuando se requieren para establecer pautas de tratamiento<sup>14</sup>, es necesario hallar herramientas clínicas que permitan un diagnóstico temprano.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una definición de caso presuntivo en la que, para ser considerado un caso de SFA como dengue, el paciente debe presentar fiebre asociada a dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia<sup>13</sup>. La sensibilidad de esta definición es elevada, sin embargo su especificidad para detectar casos de dengue en una cohorte de SFA puede ser tan baja como del 1%, lo que podría llevar a una sobreestimación de la enfermedad<sup>12</sup>. Aunque la suma de criterios clínicos de la OMS mejora la especificidad, esto genera una disminución importante de la sensibilidad<sup>12</sup>.

Se han realizado algunos estudios prospectivos en adultos, en los cuales se han desarrollado modelos diagnósticos para diferenciar el dengue de otras causas de SFA<sup>15,16</sup>. Sin embargo, la evidencia disponible en niños es escasa y la mayoría de los trabajos son de carácter retrospectivo.

Consecuentemente, en el presente estudio se evalúa la utilidad de las manifestaciones clínicas, los hallazgos del

hemograma y las pruebas de coagulación, para identificar tempranamente el dengue en una cohorte de niños con SFA de etiología inaparente, en un área endémica. Adicionalmente, se proponen modelos de predicción diagnóstica con características operativas superiores a las alcanzadas con los criterios propuestos por la OMS.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio de evaluación de prueba diagnóstica en una cohorte concurrente.

### Población

Niños entre 5 y 12 años, que consultaron a centros de salud del área metropolitana de Bucaramanga (Colombia), durante el período de abril de 2003 a diciembre de 2004, con SFA de causa no aparente e impresión diagnóstica inicial de dengue, virosis o infección viral no especificada, o fiebre no especificada (Códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud Décima Revisión, CIE-10: A90X, B349 y R509, respectivamente).

### Criterios de inclusión

Se consideró SFA el hallazgo de una temperatura mayor o igual a 38 °C o el síntoma de "fiebre alta" (referido por los padres), acompañado de manifestaciones como malestar general, hiporexia o astenia.

Al ingreso, todos los pacientes tenían menos de 96 h de enfermedad (consideradas a partir del inicio de la fiebre) y sus padres o acudientes habían aceptado la participación en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado, previamente revisado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que en el momento del ingreso hubieran presentado alguna de las siguientes condiciones:

1. Evidencia clínica de otro proceso infeccioso que explique de forma parcial o total la enfermedad actual.
2. Antecedente de enfermedad inmunológica, neoplasia, fallo cardíaco o insuficiencia renal.
3. Estado de inmunosupresión de cualquier origen (diabetes, sida, ingesta de corticoides, etc.).
4. Residencia en zona rural o de difícil acceso para el seguimiento clínico.

La primera evaluación incluyó una anamnesis y un examen físico realizado por un médico, con una prueba de torniquete que siguió los lineamientos de la OMS<sup>13</sup>. Las manifestaciones clínicas fueron registradas en un forma-

to individual estandarizado. Después del examen físico, dentro de las 48-96 primeras horas de enfermedad, se tomó una muestra de sangre para realizar un cuadro hemático automatizado, pruebas de coagulación: tiempo de tromboplastina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT), y obtener suero (de fase aguda) para aislamiento viral y medición de anticuerpos IgM contra dengue. Después del séptimo día de enfermedad se tomó otra muestra de suero (de la convalecencia) para realizar una segunda medición de anticuerpos.

Para la determinación de las concentraciones de IgM se utilizó un sistema de ensayo de captura (MAC-ELISA) adaptado en el Laboratorio de Virología del Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales de la Universidad Industrial de Santander (CINTROP-UIS). La modificación incluida fue descrita por Innis et al<sup>17</sup>. Las muestras de suero fueron diluidas hasta una relación de 1:40 y se evaluaron con un antígeno tetravalente de dengue (CDC, Puerto Rico). La prueba se consideró positiva cuando el valor de absorbencia fue al menos el doble de la media de los controles negativos. El aislamiento viral se hizo en cultivo de células de mosquito *Aedes albopictus* (clon C6/36) empleando las muestras de fase aguda que permanecieron almacenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del cultivo.

Se consideraron casos de dengue aquéllos en los que se evidenció una seroconversión (IgM aguda negativa e IgM convaleciente positiva), una cuadruplicación de los títulos de IgM o un aislamiento viral positivo. Cuando la prueba de IgM específica contra dengue en la convalecencia fue negativa, se estableció que el SFA tenía otra etiología (SFA no dengue).

Se consideró diagnóstico indefinido, cuando no se logró aislar el virus y no fue posible obtener una segunda muestra de suero para documentar la seroconversión o el aumento de anticuerpos. Este grupo de pacientes no fue incluido en el análisis.

### Almacenamiento y análisis de datos

La información fue almacenada en una base de datos electrónica (Microsoft Excel 97, Microsoft Corp) mediante doble digitación comparativa. Inicialmente, se describieron las manifestaciones clínicas y los principales hallazgos del hemograma, en cada grupo de pacientes (dengue y SFA no dengue).

Mediante curvas de características operador receptor (ROC), se definieron los valores de leucocitos, plaquetas y tiempos de coagulación, con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de dengue. Estos puntos de corte junto con las manifestaciones clínicas, fueron incluidos en un análisis multivariado de regresión logística para estimar su asociación con el diagnóstico.

El análisis de regresión logística se orientó hacia la identificación de un modelo donde todas las covariables incluidas mantuvieron una asociación estadísticamente

significativa con dengue. Se empleó una estrategia de selección inversa manual<sup>15</sup>, comenzando con el modelo que incluye todas las manifestaciones que mostraron una asociación con  $p < 0,2$  en el análisis bivariado. En cada paso, la variable con menor asociación estadística fue extraída del modelo hasta encontrar aquél en el que todas las variables estaban significativamente asociadas a dengue ( $p < 0,05$ ). Más tarde, se reevaluó la inclusión de las variables antes extraídas y se conservó si era significativa.

De esta forma se realizaron dos análisis multivariados, uno usando las manifestaciones clínicas y los hallazgos del cuadro hemático, y el otro usando además los resultados de las pruebas de coagulación. Para cada modelo se determinaron los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de acuerdo a la suma de manifestaciones obtenidas. Además, se estimaron las áreas bajo las curvas ROC de estos modelos, las cuales se compararon entre sí y con una obtenida con las manifestaciones de la definición de la OMS (cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia).

### RESULTADOS

Durante el período del estudio se evaluaron 125 niños, 40 con dengue, 68 sin dengue y 17 con diagnóstico indefinido. En 12 casos de dengue se logró aislar el virus y todos correspondieron al serotipo 3. No se observaron diferencias en cuanto a edad o sexo de acuerdo con el diagnóstico (tabla 1). El tiempo de evolución de los síntomas también fue similar entre los dos grupos (dengue: 75,4 h; SFA no dengue: 73,8 h;  $p = 0,63$ ). Durante el seguimiento sólo 3 pacientes (con dengue) requirieron hospitalización, los demás fueron tratados ambulatoriamente.

En la evaluación inicial, el grupo con dengue mostró una frecuencia significativamente mayor de eritema facial y una menor de tos y rinorrea. Manifestaciones como cefalea, mialgias, escalofríos e hiporexia fueron muy comunes en los pacientes con dengue. Sin embargo, su frecuencia fue similar a la exhibida por los casos de SFA de otra etiología.

Las pruebas de laboratorio mostraron que en los primeros días de enfermedad, en el dengue se observan recuentos de plaquetas y linfocitos significativamente inferiores. Se seleccionaron como puntos de corte los valores inferiores a 180.000 plaquetas/ $\mu\text{l}$  e igual o inferiores a 4.500 leucocitos/ $\mu\text{l}$ , respectivamente. Los tiempos de coagulación también mostraron diferencias tempranas: eran significativamente mayores en los niños con dengue (tabla 1). Se tomaron como puntos de corte más de 14 s para el TP y más de 29 s para el TPT.

Como resultado del análisis de regresión logística, que consideró las manifestaciones clínicas y los hallazgos del

**TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con dengue y con otras causas de SFA**

	Total (108)	Dengue (40)	No dengue (68)	Valor p
Sexo masculino/Nº (%)	62 (57,4)	23 (57,5)	39 (57,4)	0,99
Edad (años)/Media ± DE	8,5 ± 2,3	8,2 ± 2,3	8,7 ± 2,1	0,22
Horas de enfermedad al ingreso/Media ± DE	74,4 ± 16,4	75,4 ± 17,8	73,8 ± 15,6	0,63
Síntomas/Nº (%)				
Cefalea	94 (87)	33 (82,5)	61 (89,7)	0,28
Dolor retroocular	48 (44,4)	20 (50)	28 (41,2)	0,37
Mialgias	74 (68,5)	28 (70)	46 (67,6)	0,80
Artralgias	48 (44,4)	19 (47,5)	29 (42,6)	0,62
Escalofríos	86 (79,6)	34 (85)	52 (76,47)	0,29
Hiporexia	91 (84,3)	34 (85)	57 (83,8)	0,87
Odinofagia	54 (50)	16 (40)	38 (55,9)	0,11
Tos	60/102 (58,8)	15/34 (44,1)	45 (66,2)	0,03
Rinorrea	57/102 (55,9)	12/34 (35,3)	45 (66,2)	0,003
Vómito	44 (40,7)	19 (47,5)	25 (36,8)	0,27
Diarrea	38 (35,2)	16 (40)	22 (32,4)	0,42
Dolor abdominal	76 (70,4)	32 (80)	44 (64,7)	0,09
Deshidratación	43 (42,2)	14 (40)	29 (43,3)	0,75
Eritema facial	39 (36,1)	21 (52,5)	18 (26,47)	0,007
Exantema	30/103 (29,1)	14 (38,9)	16 (23,9)	0,11
Fiebre	10 (9,3)	4 (10)	6 (8,8)	0,84
Hepatomegalia	3 (2,8)	2 (5)	1 (1,47)	0,28
Prueba de torniquete positiva	38 (35,2)	13 (32,5)	25 (36,8)	0,65
Hemorragias espontáneas	12	6 (15)	6 (8,8)	0,32
Plaquetas ×10 <sup>3</sup> /µl/Media ± DE	199 ± 567	180 ± 541	210 ± 556	0,007
Plaquetas < 180.000/µl/Nº (%)	36 (33,3)	18 (45)	18 (26,47)	0,0485
Leucocitos/µl/Media ± DE	4.645 ± 2.068	3882 ± 2.080	5.094 ± 1.939	0,003
Leucocitos ≤ 4.500/µl/Nº (%)	64 (59,3)	31 (77,5)	33 (48,5)	0,003
TP/Media ± DE	13,6 ± 1,2	14,1 ± 1,3	13,4 ± 1,1	0,005
TP > 14/Nº (%)	39 (36,1)	22 (55)	17 (25)	0,002
TPT/Media ± DE	29,3 ± 3,2	30,5 ± 2,9	28,6 ± 3,2	0,003
TPT > 29/Nº (%)	57 (52,8)	27 (67,5)	30 (44,1)	0,02

SFA: síndrome febril agudo; DE: desviación estándar; TP: tiempo de tromboplastina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

**TABLA 2. Modelos diagnósticos obtenidos del análisis de regresión logística**

	OR	IC 95%	Valor p
<b>Modelo 1*</b>			
Ausencia de rinorrea	3,7	1,46-9,38	0,006
Eritema facial	2,96	1,2-7,29	0,02
Leucocitos ≤ 4.500	4,26	1,6-11,36	0,004
<b>Modelo 2**</b>			
Ausencia de rinorrea	5,33	1,89-15,06	0,002
Leucocitos ≤ 4.500	5,92	2,08-16,849	0,001
TP > 14	4,46	1,67-11,93	0,003
TPT > 29 s	3,5	1,31-9,33	0,01

\*Basado en las manifestaciones clínicas basales y los hallazgos del cuadro hemático realizado entre las 48 y 96 de enfermedad.

\*\*En éste se incluyeron las variables consideradas para el primer modelo junto con los resultados de las pruebas de coagulación.

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; TP: tiempo de tromboplastina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

hemograma, se mostraron como indicadores independientes de dengue: la ausencia de rinorrea, el eritema facial y algún recuento de leucocitos menor o igual a 4.500/µl (tabla 2). La presencia de al menos dos de estas manifestaciones sugiere el diagnóstico de dengue con una sensibilidad del 67,5% y una especificidad del 72,1%.

**TABLA 3. Exactitud de los modelos diagnósticos de dengue, según el número de manifestaciones presentes**

Número de hallazgos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b>Modelo 1</b>				
≥ 1	95	20,6	41,3	87,5
≥ 2	67,5	72,1	58,7	79
3	22,5	98,5	90	68,4
<b>Modelo 2</b>				
≥ 1	100	5,9	38,46	100
≥ 2	90	52,9	52,9	90
≥ 3	50	89,7	74,1	75,3
4	15	100	100	66,7

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Con las tres manifestaciones, se alcanza una especificidad de 98,5% (tabla 3).

Incluyendo los resultados de las pruebas de coagulación, se obtiene un modelo diagnóstico conformado por las siguientes manifestaciones: ausencia de rinorrea, leucocitos ≤ 4.500/µl, TP > 14 s y TPT > 29 s (tabla 2). Para el diagnóstico de dengue, la presencia de al menos dos de estos hallazgos tendría una sensibilidad del 90% y una

especificidad del 52,9%. Con al menos tres hallazgos, la especificidad aumentaría al 89,7% y la sensibilidad disminuiría al 50%. La presencia de los cuatro componentes de este modelo muestra una especificidad y VPP de 100% (tabla 3).

Las áreas bajo las curvas ROC de estos dos modelos son significativamente superiores a la obtenida con los criterios de la OMS para caso presunto (fig. 1). El modelo que incluye las pruebas de laboratorio tiene un área superior al basado en las manifestaciones clínicas y los hallazgos del cuadro hemático. Sin embargo, esta última diferencia no es estadísticamente significativa (tabla 4).

## DISCUSIÓN

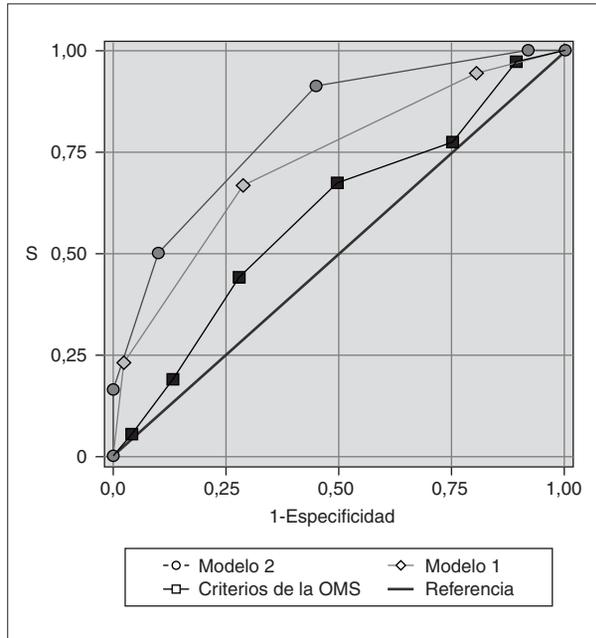
En la población estudiada se evidencia que el dengue es una importante causa de SFA de origen inespecífico y su frecuencia (32% del total y 37% de los pacientes con diagnóstico definido) es similar a la comunicada en otras regiones endémicas del mundo<sup>18-22</sup>. En el presente trabajo, algunos hallazgos tempranos mostraron ser indicadores de la infección por dengue y la suma de los mismos permite discriminar con exactitud esta arbovirosis de otras causas de SFA.

El dengue puede cursar con manifestaciones cutáneas como el exantema y el eritema facial. En ese orden, el exantema se ha descrito como un hallazgo asociado a la infección por dengue tanto en niños como en adultos<sup>22-25</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio esta manifestación no fue útil para el diagnóstico de la enfermedad.

Por otra parte, el eritema facial fue un hallazgo frecuente en los niños con dengue y un indicador independiente de esta infección. Esta manifestación no había sido evaluada como herramienta para el diagnóstico de dengue en niños<sup>22-25</sup> y sólo se encuentra un informe en adultos en el que se sugiere una asociación entre el eritema facial y el dengue<sup>15</sup>.

Es posible que algunos autores de estudios en pediatría no hubieran hecho una distinción entre el eritema facial y el exantema. Sin embargo, el presente trabajo sugiere que estas manifestaciones deben considerarse por separado, pues su utilidad para caracterizar la enfermedad y orientar el diagnóstico parece diferir sustancialmente.

Los síntomas respiratorios no hacen parte de la descripción clínica convencional del dengue y, aunque pueden presentarse, su frecuencia en esta enfermedad es baja<sup>15,16</sup>. Sin embargo, dado que un síntoma como la rinorrea es significativamente más frecuente en otras causas de SFA que simulan el dengue, es importante considerar que su ausencia ayuda a soportar el diagnóstico de la enfermedad. En adultos del área en la que se realizó este estudio y en niños de regiones endémicas de Asia, también se ha comunicado una asociación negativa entre la rinorrea y el diagnóstico de dengue, confirmado por el laboratorio<sup>16,23,24</sup>.



**Figura 1.** Área bajo la curva ROC de la definición de la OMS y de los modelos propuestos para el diagnóstico de dengue.

**TABLA 4. Comparación de las áreas bajo la curva ROC de los modelos diagnósticos propuestos y de la definición de la OMS**

Combinación	Área bajo la curva ROC (%)	(IC 95%)	Valor p*
Criterios de la OMS	59,7	(48,6-70,9)	—
Modelo 1	74	(64,8-83,2)	0,03
Modelo 2	79,7	(71,6-87,7)	0,002**

\*Con relación al modelo conformado por los criterios de la OMS.

\*\*La diferencia entre el modelo 1 y el modelo 2 no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,23$ ).

ROC: característica operador receptor; OMS: Organización Mundial de la Salud; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Los bajos recuentos de plaquetas y leucocitos se han descrito como indicadores tempranos de dengue<sup>15,16,25</sup>. En el presente trabajo, ambos parámetros están significativamente disminuidos de forma temprana en los pacientes con esta arbovirosis. De estos dos, sólo el recuento de leucocitos mostró ser un indicador de dengue, independientemente de las manifestaciones clínicas y las otras variables de laboratorio.

Un aporte adicional al modelo diagnóstico lo ofrecen las pruebas de coagulación, en las que se evidencia una prolongación relativa del TP y del TPT en los pacientes con dengue, alteración que fue independiente de las demás manifestaciones de la enfermedad (tabla 3). En otros estudios ya se habían caracterizado algunas anomalías de los procesos de coagulación, asociadas principalmente a las formas graves del dengue<sup>26</sup>. También se ha

informado que pueden detectarse de forma temprana en los pacientes con dengue alteraciones en los tiempos de coagulación y se han asociado con complicaciones de la enfermedad<sup>27,28</sup>.

En contraste, un estudio realizado en adultos hospitalizados evidencia que el TP fue superior en pacientes con otras enfermedades diferentes a dengue. Sin embargo, este estudio se basó en una población de pacientes hospitalizados y el grupo de pacientes sin dengue estuvo compuesto por enfermedades más graves, tales como malaria, fiebre tifoidea y neumonía entre otras, las cuales se asociaron a compromiso multisistémico con alteraciones como con elevación de creatinina, bilirrubina y anemia<sup>15</sup>. Teniendo en cuenta esta información, es recomendable que el valor prolongado de TP sea considerado un indicador de infección por dengue únicamente en las consultas iniciales de los pacientes con SFA inespecífico, mientras que en pacientes hospitalizados esta alteración puede estar correlacionada con otros procesos infecciosos.

Por otra parte, en el mismo estudio se observó un valor de TPT superior en los adultos hospitalizados con dengue<sup>15</sup>, lo que podría sugerir que la prolongación del mismo sea un parámetro más global para diferenciar al dengue de otras causas de enfermedad febril.

En el presente estudio, los modelos propuestos mostraron mayor exactitud para el diagnóstico temprano del dengue comparados con la utilización de los criterios de la OMS incluidos en la definición clínica. Además, estos modelos conformados por tres o cuatro variables parecen más prácticos y fáciles de aplicar que la definición de la OMS conformada por siete manifestaciones, la mayoría de las cuales son muy inespecíficas<sup>12</sup>. Sin embargo, antes de desarrollar reglas de decisión clínica a partir de estos resultados, es recomendable evaluarlos en otros escenarios y con un mayor número de pacientes<sup>29</sup>.

Quedaría por evaluar la pertinencia de añadir las pruebas de coagulación al estudio temprano del SFA, pues aunque aumentan el área bajo la curva ROC, este incremento no fue estadísticamente significativo en el presente estudio, por lo que podría requerirse mayor poder para evaluar adecuadamente este aspecto.

En conclusión, en niños con SFA de etiología no clara, la ausencia de rinorrea, el eritema facial y algún recuento de leucocitos menor o igual a 4.500/ $\mu$ l, son indicadores tempranos de la infección por dengue y la presencia de al menos dos de ellos permite acercarse al diagnóstico con la sensibilidad y especificidad suficientes para tomar decisiones iniciales en el tratamiento de estos pacientes. Aunque las pruebas de coagulación podrían ofrecer ayuda adicional para esclarecer el diagnóstico, se requieren estudios adicionales para determinar la rentabilidad de su implementación.

**Declaración.** Los autores declaramos que no existe un posible conflicto de intereses en este manuscrito.

## Agradecimientos

Por su colaboración en la realización de las pruebas diagnósticas, damos las gracias a la doctora Raquel Elvira Ocazonez, los bacteriólogos Fabián Cortés y Sergio Gómez, del Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (CINTROP), y a Karol Torres del Laboratorio Clínico de la Universidad Industrial de Santander.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:480-96.
- Stephenson JR. The problem with dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005;99:643-6.
- Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Comportamiento por regiones del dengue en el 2001. *Boletín Epidemiológico Semanal, SIVIGILA. Semana epidemiológica No. 02. Enero 06 a 12 de 2002.* Disponible en: [www.col.ops-oms.org/sivigila/2002/BOLE02\\_02.htm](http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2002/BOLE02_02.htm)
- Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Situación epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores 2003-2004. *Boletín Epidemiológico Semanal, SIVIGILA. Semana epidemiológica No. 08. Febrero 22-28 de 2004.* Disponible en: [www.col.ops-oms.org/sivigila/2004/bole08\\_04.htm](http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2004/bole08_04.htm)
- Levett PN, Branch SL, Edwards CN. Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:112-4.
- Watt G, Jongsakul K, Chouriyagune C, Paris R. Differentiating dengue virus infection from scrub typhus in Thai adults with fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:536-8.
- Instituto Nacional de Salud de Colombia, Ministerio de Salud. Epidemia de influenza A/H3N2/Beijing/32/92 en Ambalema, Tolima, 1994. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 1996;1:6-8.
- Silarug N, Foy HM, Kupradinon S, Rojanasuphot S, Nisalak A, Pongsuwant Y. Epidemic of fever of unknown origin in rural Thailand, caused by influenza A (H1N1) and dengue fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1990;21:61-7.
- Seijo A, Cernigoi B, Deodato B. Dengue importado de Paraguay a Buenos Aires. Reporte clínico y epidemiológico de 38 casos. *Medicina (B Aires).* 2001;61:137-41.
- Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in Travelers. *N Engl J Med.* 2005;353:924-32.
- Dietz VJ, Gubler DJ, Rigau-Pérez JG, Pinheiro F, Schatzmayr HG, Bailey R, et al. Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: Evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *Am J Epidemiol.* 1990;131:693-701.
- Martínez RA, Díaz FA, Villar LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la OMS. *Biomédica.* 2005;25:412-6.
- Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de Casos. Dengue. *Boletín Epidemiológico.* 2000;21:14-5.
- Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:529-32.
- Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: Application of logistic regression analysis. *J Clin Virol.* 2006;35:147-53.
- Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica.* 2006;26:22-30.
- Innis BL, Nisalak A, Nimmannitya S, Kusalerdchariya S, Chongswasdi V, Suntayakorn S, et al. An enzyme-linked immu-

- nosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;40:418-27.
18. Travassos da Rosa AP, Vasconcelos PF, Travassos Da Rosa ES, Rodrigues SG, Mondet B, Cruz AC, et al. Dengue Epidemic in Belém, Pará, Brazil, 1996-97. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:298-301.
  19. Camacho T, De la Hoz F, Cárdenas V, Sánchez C, Calderón L, Pérez L, et al. Incomplete surveillance of a Dengue-2 epidemic in Ibagué, Colombia, 1995-1997. *Biomédica.* 2004;24:174-82.
  20. Harris E, Videira E, Pérez L, Sandoval E, Téllez Y, Pérez M, et al. Clinical, Epidemiologic, and virologic features of Dengue in the 1998 Epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2000; 63:5-11.
  21. Chung E, Buruoa C, Boutin JP, Philippon G, Laudon F, Plichart R, et al. Dengue 1 epidemic in French Polynesia, 1988-1989: Surveillance and clinical, epidemiological, virological and serological findings in 1752 documented clinical cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992;86:193-7.
  22. Nunes-Araujo FR, Ferreira MS, Nishioka SD. Dengue Fever in Brazilian Adults and Children: Assessment of Clinical Findings and their Validity for Diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003; 97:415-9.
  23. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, Van Thien C, Nga NT, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: Is the world health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:172-9.
  24. Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Libraty DH, Green S, Rothman AL, et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: A prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol.* 2002;156:40-51.
  25. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis.* 1997;176: 313-21.
  26. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: Serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002;35:277-85.
  27. Chua MN, Molanida R, De Guzmán M, Laberiza F. Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1993;24 Suppl 1:141-3.
  28. Shivbalan S, Anandnathan K, Balasubramanian S, Datta M, Amalraj E. Predictors of spontaneous bleeding in Dengue. *Indian J Pediatr.* 2004;71:33-6.
  29. Stiell IG, Wells GA. Methodological standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1999;33:437-47.