

ARTICULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLES

Causas de Óbito en pacientes con Dengue Internados en el Hospital Nacional. Epidemia 2013

Causes of Deaths in inpatients diagnosed with Dengue at the National Hospital during the 2013 epidemic

Montiel D*, Aldama F**.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Itauguá

RESUMEN

El objetivo de este estudio es analizar las causas de muerte en pacientes internados con el diagnóstico de Dengue de la epidemia del año 2013 en el Hospital Nacional de Itauguá. **Material y Método:** Estudio de casos y controles de pacientes con el diagnóstico de Dengue que fallecieron durante la internación en el Hospital Nacional, en la epidemia del año 2013. El diagnóstico de Dengue fue confirmado por la presencia en sangre del antígeno NS1 o por serología IgM. Las variables analizadas fueron: características demográficas, procedencia, presencia o ausencia de comorbilidad, tiempo de enfermedad, tiempo de internación, causa del óbito: causada por el Dengue (Dengue grave: shock por Dengue, sangrado grave, daño orgánico grave), o muerte con Dengue (óbito desencadenado por descompensación de la comorbilidad o por otra causa), y el nivel de plaquetas en sangre. **Resultados:** Fueron internados 1554 pacientes adultos con Dengue, fallecieron 67 (4,3%). El 59,7% fallecieron por Dengue y 40,3% con Dengue, mujeres 32 y varones 35, edad media 49 ± 19 . No hubo diferencias con relación al sexo ($p = 0,149$). En relación al tiempo de enfermedad no hubo diferencia significativa entre los fallecidos por Dengue y con Dengue, si hubo diferencia significativa en el tiempo de internación. Hubo mayor proporción de pacientes con co-morbilidad en los fallecidos con Dengue ($p < 0,001$). Las principales patologías subyacentes fueron la Hipertensión Arterial, Insuficiencia Re-

nal Crónica y Diabetes Mellitus tipo 2. Las causas de óbito en los fallecidos por Dengue fue: choque (67,5%), hemorragia (32,5%) y en los fallecidos con Dengue fue la sepsis (29,6%). En los fallecidos por Dengue el promedio de plaquetas en sangre fue inferior con relación a los fallecidos con Dengue. **Conclusión:** Las muertes se produjeron sobre todo a causa del Dengue, el choque por Dengue fue la causa principal y la mayoría de los fallecidos con Dengue presentaron alguna comorbilidad. **Palabras clave:** Dengue, causas de óbito, comorbilidad, mortalidad.

ABSTRACT

*The objective of this study is to analyze the causes of death in patients hospitalized with the diagnosis of Dengue during the Dengue Epidemic in 2013 at the National Hospital of Itauguá. **Material and Methods:** Case-control study of patients with the diagnosis of Dengue who died during their hospitalization at the National Hospital during the Dengue epidemic of 2013. The diagnosis of Dengue was confirmed by the presence in blood of NS1 antigen or by positive IgM serology. Variables analyzed included demographic characteristics, place of origin, presence or absence of comorbidity, length of illness, length of stay, cause of death if directly attributed to Dengue (severe Dengue: Dengue shock, severe bleeding, severe organ damage), and death with Dengue as a co-morbidity (death triggered by decompensated comorbidity or other cause), and*

*Jefe de Sala Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional. **Residente de tercer año Departamento de Medicina Interna Hospital Nacional.

*the level of blood platelets. We included all patients with the diagnosis of Dengue deaths during the epidemic of 2013, classified into two groups: Group 1 being deaths due to Dengue (cases), Group 2 being patients who died with Dengue (the cause of death was not attributed to Dengue infection) as controls. Data were analyzed using EPI INFO 2006 and using descriptive statistics. To establish associations between variables contingency tables and Chi square test were used, the odds ratio, and t test of independent samples for comparison of means were also calculated, both tests at a significance level of 0.05. **Results:** Of a total of 1554 adult patients hospitalized with Dengue, 67 died (4.3%). 59.7% died of Dengue and 40.3% died with Dengue. 32 were women and 35 were men, mean age 49 ± 19 . No differences were noted with respect to sex ($p = 0.149$). In relation to length of illness there was no significant difference between those killed by Dengue and Dengue, but there was a significant difference in length of stay. There was a higher proportion of co-morbidities in patients who died of Dengue ($p < 0.001$). The main co-morbidities were Hypertension, Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. Causes of death in patients died from Dengue were Shock (67.5%), hemorrhage (32.5%) and the percentage of those who died with Dengue sepsis was (29.6%). Average blood platelet levels in Dengue deaths were lower than those patients who died with Dengue. **Conclusion:** Most of the deaths that occurred were directly due to Dengue disease, Dengue shock was the main cause of death in those patients and most of the from Dengue also had co-morbid diseases.*

Keywords: Dengue, causes of death, morbidity, mortality.

INTRODUCCIÓN

El Dengue es la enfermedad viral transmitida por el mosquito de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales. Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por Dengue y, aproximadamente 2,5 mil millones de personas viven en países con dengue endémico.¹

La re-introducción del virus del Dengue en el Paraguay generó la primera y extensa epidemia ocurrida entre 1988 y 1989, con circulación del serotipo 1 (DEN-1), registrándose un total de 41.990 casos en todo el territorio, siendo principalmente el área de ocurrencia la zona metropolitana de Asunción. La estimación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización mundial de la Salud (OMS) en aquella ocasión fue de 440.000 casos.²

Luego de un período de silencio epidemiológico de casi diez años en el año 1998 se produjo una epidemia de Dengue en Brasil que afectó a la fronteriza ciudad de Foz de Iguazú (Brasil). Esto constituyó un importante factor de riesgo para el país y se originó una segunda epidemia en el año 1999, extendiéndose hasta el 2000. Se identificó la circulación del serotipo DEN-1 con una estimación de 300.000 casos.^{1,2}

En el año 2001 se registraron 38 casos que se concentraron en Asunción. Por primera vez se detectó la circulación de DEN-2 durante este brote.¹

En el año 2002 se registró un incremento de 132 casos y se determinaron como serotipos circulantes el DEN-1 y DEN-3.¹

En el año 2003 el serotipo circulante fue el DEN-1 y para el 2004 se notificaron 757 casos de los cuales 12 casos correspondían al DEN-3.

Durante la epidemia de Dengue 2006-2007, se identificó una alta circulación de DEN-3, afectando todo el país. La epidemia 2008-2009 se inició en el mes de diciembre de 2008, se registró la circulación del DEN-1 y DEN-3.¹

Los determinantes socio ambientales para la proliferación del vector estaban vigentes. El riesgo de introducción del DEN-2 y el DEN-4 para los que prácticamente el 100% de la población nacional no poseía memoria inmunológica protectora persistía en el país.¹

En la semana epidemiológica (SE) 41 del año 2009 se registró de nuevo la transmisión del virus Dengue, que aún persiste, por tanto se asume la endemicidad del Dengue en el Paraguay a partir de esta fecha.¹

En el año 2010, las notificaciones de Dengue sumaron 22.067. Los serotipos circulantes fueron DEN 1 y DEN 3 y se reintroduce DEN 2, circulando los tres serotipos lo que aumenta el riesgo

de ocurrencia de formas graves de la enfermedad.¹ En el año 2011, se notificaron 51.753 casos de síndrome febril agudo con sospecha de Dengue. Los serotipos identificados fueron el DEN-1, DEN-2 y DEN-3 (circulación simultánea), con predominio del serotipo DEN-2.¹

En el año 2012, 31.682 casos confirmados. La circulación viral registrada, en el presente período, correspondía al serotipo DEN-2 y DEN-4, este último sólo en Asunción y Central.¹

Desde el 30 de diciembre 2012 (SE 1) al 27 de julio de 2013 (SE 30), se ha notificado al sistema de vigilancia 149.983 casos febriles, de los cuales se confirmaron por laboratorio y nexos 129.479 casos (86,4%). El mayor número de notificaciones se registró en el departamento Central con 101.887 pacientes febriles (68,3% del total notificado en el país, seguido de Asunción con 23.075 (15,3 %) y el departamento de Alto Paraná, con 5.630 notificaciones (3,7%). Los serotipos aislados son: DEN1, DEN 2 y DEN 4.²⁻³ Persistía el DEN-2 como serotipo circulante predominante.²

La hemorragia por Dengue, el Síndrome de Choque por Dengue (SCD) así como las afectaciones viscerales producidas por el virus son las manifestaciones severas y/o fatales del Dengue. Las epidemias con hemorragia y choque ocurren habitualmente sobre todo en países del sudeste asiático, donde afectan principalmente a los niños y se asocian con altas tasas de letalidad.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰

Las primeras muertes por Dengue oficiales en el Paraguay se registraron en la epidemia 2006-2007, con un total de 7 fallecidos a partir de ese año las cifras de fallecidos aumentaron con cada epidemia, siendo en la epidemia 2013 donde se registró el número mayor de fallecidos, situación que podría explicarse por el mayor número de pacientes con infección secundaria y por la circulación del serotipo DEN-2 como serotipo predominante.¹

La mayor cantidad de casos graves se observó en el grupo de 20 a 39 años ($n=283$), seguido del grupo de 60 años y más ($N=259$). Cuando se analizó los pacientes hospitalizados con Dengue grave, se observó que la mayor proporción de los casos se encontraron en el grupo etario de <1 año (10,7 %) seguido del grupo de 60 años y más (7,3%) y posteriormente en el grupo de 20 a 39 años. En el año 2012, se observó un mayor número de hospitali-

zados en el grupo etario de 20 a 39 años seguido por el de 5 a 14 años. Asimismo, en el 2013, se observó un porcentaje mayor en todos los grupos etarios, siendo la diferencia superior en el grupo etario de 20 a 39 años, seguido de los mayores de 60 años y el porcentaje mayor de Dengue grave correspondió a los menores de 1 año en ambos años.²

En lo que va del año 2013, según reportes oficiales del Ministerio de Salud se registraron un total de 69 fallecidos por Dengue, lo que representa una tasa de letalidad de 0,04% (69/140.714). El promedio entre el inicio de síntomas de los pacientes hasta el deceso fue de 5 días. El 58% fue de sexo masculino. El grupo de edad más afectado correspondió a 20 a 39 años en un 30% (21/69), seguido del grupo de 60 y más en un 30% (19/69). El promedio de edad de los fallecidos fue de 44 años. (Rango 1 mes a 86 años). De los 69 pacientes confirmados, el 69 (5%) (48/69) presentaron comorbilidades tales como: hipertensión arterial, diabetes, crónicos renales, obesidad mórbida, cardiopatías y los siguientes factores de riesgo: embarazo, menores de 1 año y mayores de 60 años. Más de una comorbilidad presentó el 37,5 % (18/48) del total de pacientes con comorbilidades y / factores asociados. El departamento donde ocurrieron mayor cantidad de fallecidos según procedencia del paciente fue: Central: 78, 2% (54/69), seguido de Asunción: 11,5 % (8/69).³

En fechas recientes se han registrado casos de hemorragia y choque por Dengue en varios países de la región de las Américas; las epidemias en Cuba, Venezuela y Brasil destacan por el impacto que tuvieron en la población y son una advertencia para el resto de los países que tienen una elevada transmisión del virus y, consecuentemente, un mayor riesgo de tener casos de FHD/S⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷. El Paraguay registra cada año epidemias en los meses de verano y la mortalidad es mayor a medida que trascurren las epidemias a pesar de todas las medidas adoptadas para disminuir la mortalidad por esta causa tratándose de una infección que puede ser prevenible con el control del vector.

El propósito de este trabajo es analizar las causas de muertes en pacientes internados con el diagnóstico de Dengue en el Hospital Nacional de Itauguá ocurrida en la epidemia de Dengue del año 2013.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional de casos y controles de pacientes con el diagnóstico de Dengue que fallecieron durante la internación en el Hospital Nacional (Urgencias, Reanimación, Terapia Intensiva, Sala de Internación Clínica Médica), en la epidemia del año 2013. El diagnóstico fue confirmado por la presencia en sangre del antígeno NS1 o por serología IgM. Las variables analizadas fueron: características demográficas (edad, sexo, procedencia), presencia o ausencia de comorbilidad, tiempo de enfermedad, tiempo de internación, causa del óbito: causada por el dengue (Dengue grave: shock por Dengue, sangrado grave, daño orgánico grave), o muerte con Dengue (óbito desencadenado por descompensación de la comorbilidad o por otra causa), además el nivel sanguíneo de plaquetas.

Fueron incluidos todos los pacientes con el diagnóstico de Dengue fallecidos en la epidemia del año 2013, clasificados en dos grupos: Grupo1, fallecidos a causa del Dengue (casos), Grupo2, fallecidos con Dengue (la causa de óbito no fue atribuida a la infección) (controles). Los datos fueron analizados con EPI INFO 2006 utilizando estadística descriptiva. Para establecer asociaciones entre las variables se utilizaron tablas de contingencia y la prueba del Chi cuadrado, se calculó la razón

de productos cruzados, prueba t de muestras independientes para la comparación de medias. Ambas pruebas a un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS

Fueron internados en el Hospital Nacional de Itauguá 1554 pacientes adultos con Dengue, de los cuales fallecieron 67 pacientes (4,3%).

El 59,7% de los pacientes falleció por Dengue y 40,3% con Dengue. **(Fig.1).**

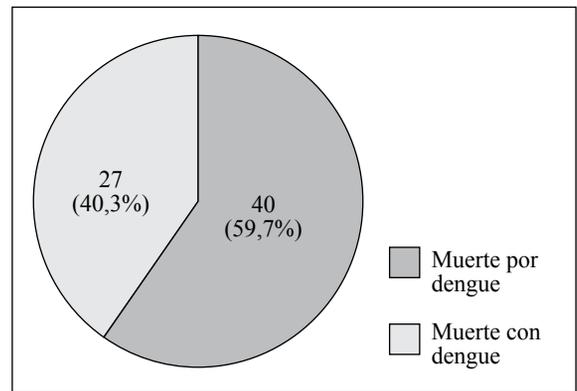


Figura 1. Causas de óbito en pacientes con Dengue.

Eran de sexo femenino 32 y varones 35, con una edad media de 49 ± 19 (rango 16-93). No hubo diferencias con relación al sexo. **(Fig. 2)**

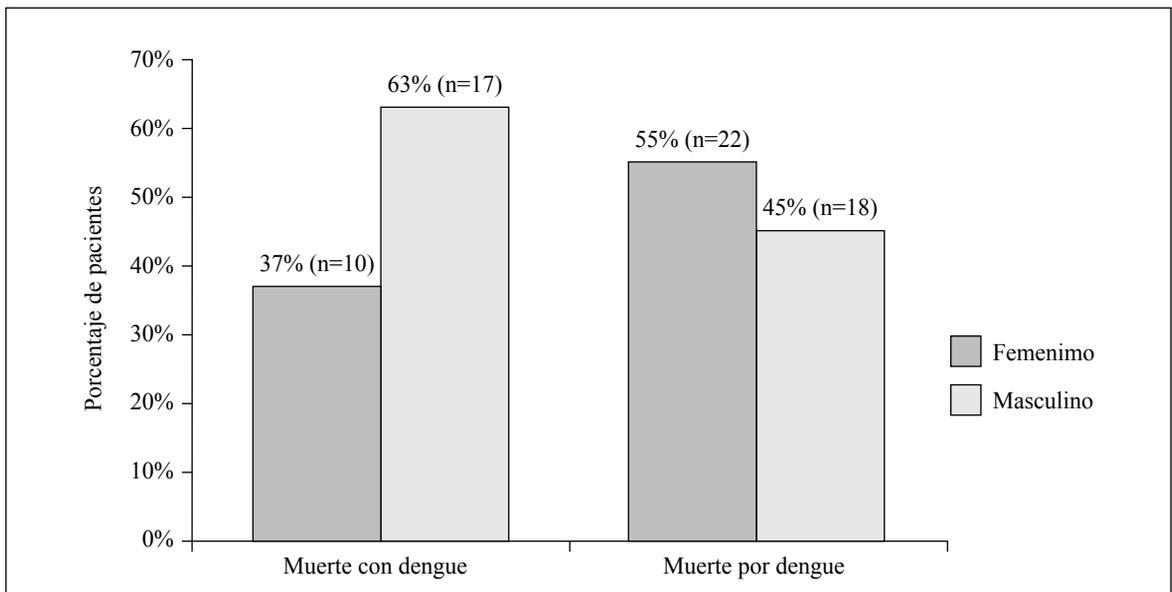


Figura 2. Causas de óbito en pacientes con Dengue según sexo.

Chi-cuadrado de Pearson valor $p = 0,149$

Los pacientes fallecidos con Dengue eran significativamente de mayor edad con relación a los fallecidos por Dengue ($p=0,013$). (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de la edad entre los fallecidos por Dengue y con Dengue. $n=67$

Muerte	n	Promedio de edad	DE	Valor p
Por dengue	40	46,3	18,0	0,013
Con dengue	27	57,5	17,1	

Al revisar la procedencia de los pacientes fallecidos, el resultado puede verse en la Tabla 2

Tabla 2. Comparación de la procedencia entre los fallecidos por Dengue y con Dengue. $n=67$

Procedencia	Muerte		Total
	con dengue	por dengue	
Central	17 (63,0%)	25 (62,5%)	42 (62,7%)
Interior	10 (37,0%)	15 (37,5%)	25 (37,3%)
Total	27	40	67

En relación al tiempo de enfermedad no hubo diferencia significativa entre los fallecidos por Dengue y con Dengue, sin embargo hubo diferencia significativa en el tiempo de la internación en el grupo con Dengue con más días de internación. (Tabla 3 y Fig. 3 y 4)

Tabla 3. Comparación del tiempo de enfermedad y tiempo de internación entre los fallecidos por Dengue y con Dengue. $n=67$

	Muerte	n	Media	DE	Mínimo	Máximo	Valor p
Tiempo de Enfermedad	Por dengue	38	4,21	1,742	1	8	0,208
	Con dengue	26	6,42	10,561	1	56	
	Total	64	5,11	6,873	1	56	
Tiempo Internación	Por dengue	40	21,58	17,007	1	72	<0,001
	Con dengue	27	59,70	54,664	1	240	
	Total	67	36,94	41,269	1	240	

En relación al tiempo de enfermedad en días no hubo diferencias en el grupo por Dengue y con Dengue. (Fig. 3)

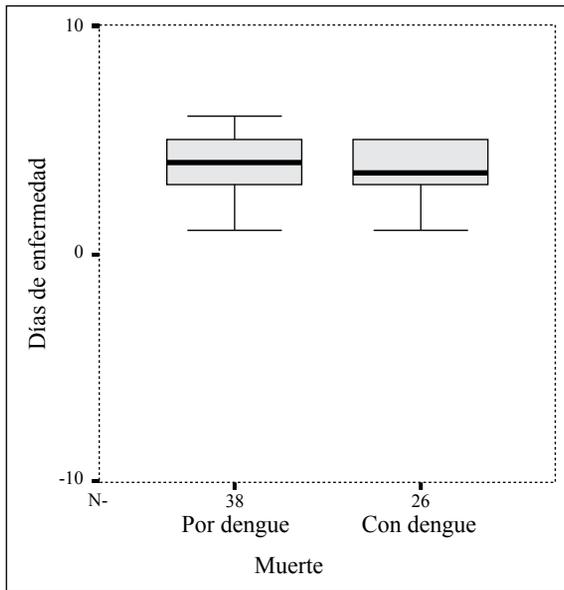


Figura 3. Días de enfermedad de pacientes fallecidos por Dengue y con Dengue

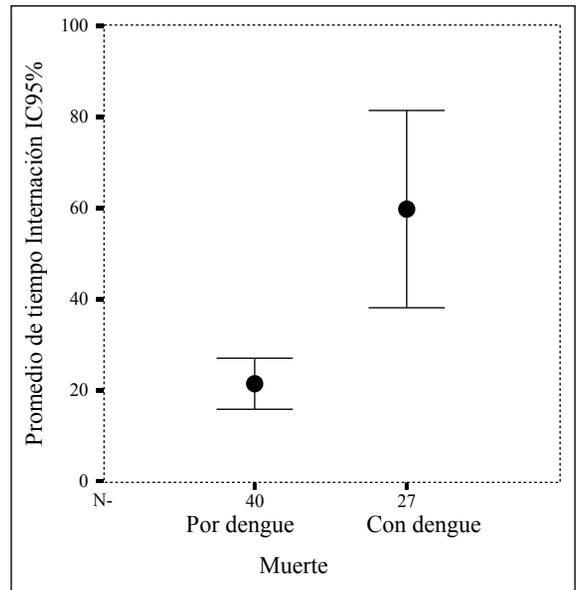
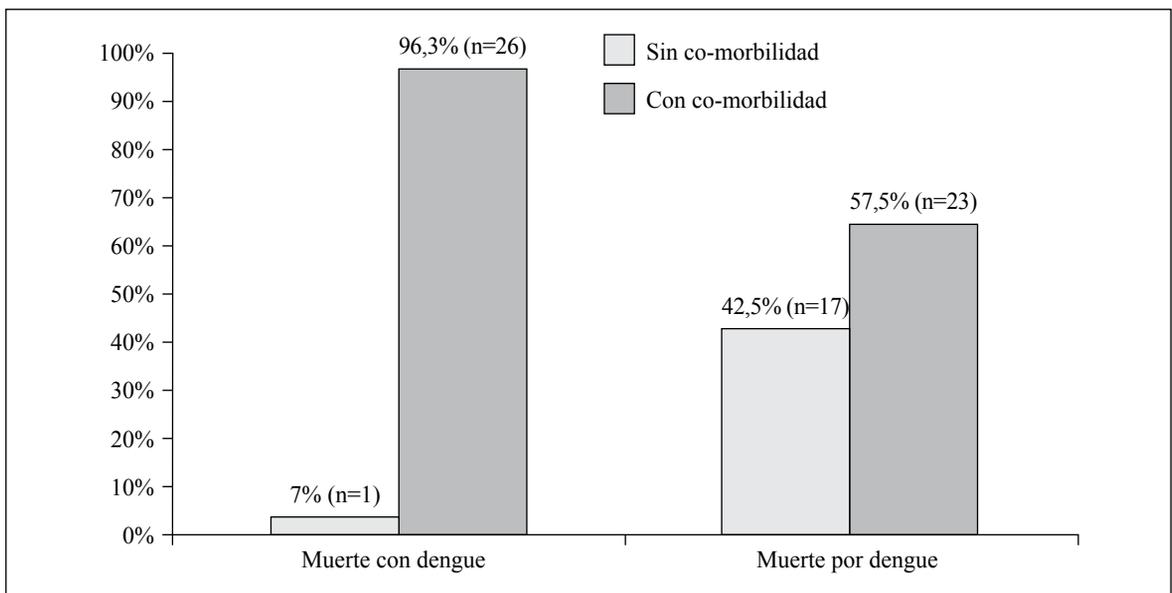


Figura 4. Días de internación de pacientes fallecidos por Dengue y con Dengue.

Encontramos diferencias en relación al tiempo de internación en el grupo con Dengue con más días de internación. **(Fig 4).**

Hubo mayor proporción de pacientes con co-morbilidad en el grupo de fallecidos con Dengue que en grupo por Dengue ($p < 0,001$). **(Fig. 5)**



Valor $p=0,0004$ (Chi-cuadrado). OR: 19,22 (2,34-417,55)

Figura 5. Comparación de la frecuencia de co-morbilidad entre los fallecidos por Dengue y con Dengue. $n=67$

Las principales patologías subyacentes registradas fueron la Hipertensión Arterial, la Insuficiencia Renal Crónica y la Diabetes Mellitus tipo 2. (**Tabla 4**)

Tabla 4. Frecuencia de comorbilidad en pacientes con Dengue

Comorbilidad	n	%
HTA	21	31,3
Insuficiencia renal crónica	11	16,4
Diabetes Mellitus tipo 2	8	11,9
Etilismo Crónico	4	5,9
Enfermedad del colágeno	3	4,4
Cardiopatía isquémica	3	4,4
Embarazo	2	2,9
Síndrome de Down	2	2,9
Leishmaniosis Visceral	1	1,4
Insuficiencia cardíaca	1	1,4
Quiste Hepático	1	1,4

Las causas principales de óbito en los fallecidos por Dengue fue el choque (67,5%) seguido de hemorragia (32,5%) y con Dengue fue la sepsis (29,6%). (**Fig.6**).

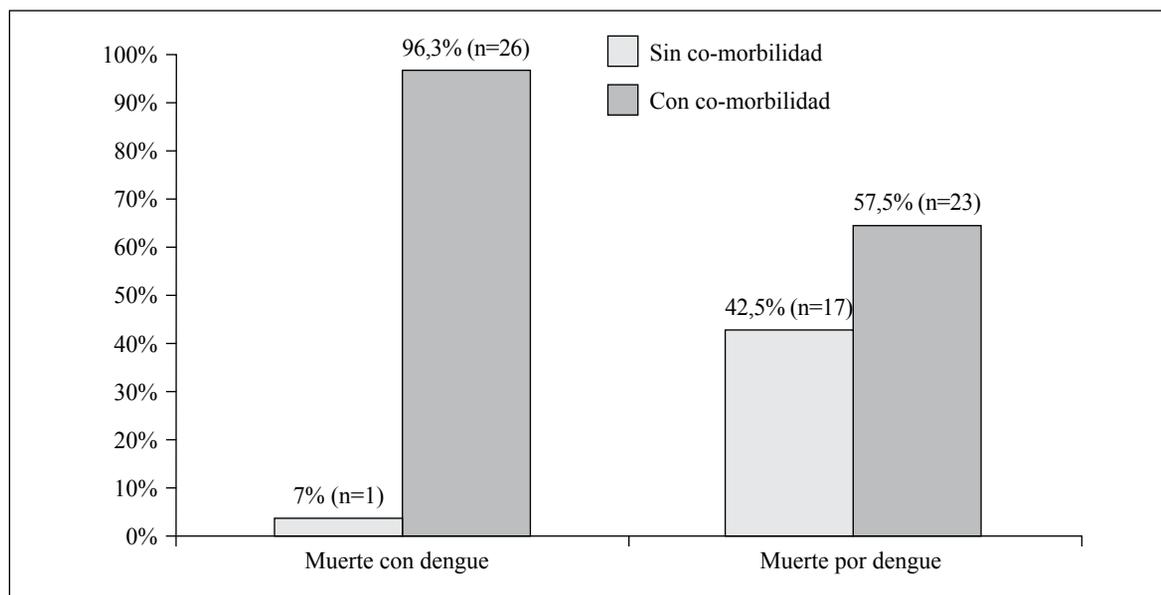


Figura 6. Causas de óbito en fallecidos por Dengue y con Dengue. n=67

Se vió que en los fallecidos por Dengue el nivel promedio de plaquetas en sangre fue inferior con relación a los fallecidos con Dengue. (**Tabla 5 y Fig. 7**)

Tabla 5. Niveles promedios de plaquetas en fallecidos por Dengue y con Dengue. n =58

Muerte	n	Niveles promedios de plaquetas	DE	Mínimo	Máximo	Valor p
Por dengue	34	59.141,18	56.339,5	5.000	240.000	0,03
Con dengue	24	102.500,00	91.510,04	10.000	295.000	
Total	58	77.082,76	75.370,46	5.000	295.000	

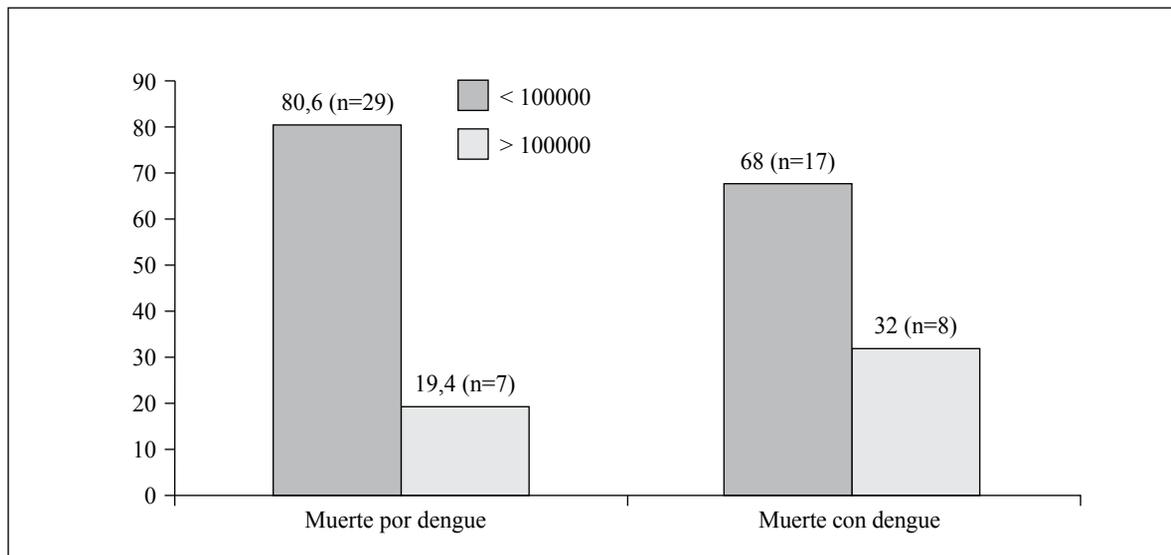


Figura 7. Niveles de plaquetas en sangre de los pacientes en estudio

Prueba de chi cuadrado, valor p=026, OR: 1,9 (IC95%: 0,6-6,3)

DISCUSION

El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de nuestro país estableció dos grupos entre los pacientes fallecidos infectados con Dengue: fallecidos por Dengue como causa directa de la muerte (muerte por Dengue) y el otro grupo donde el Dengue fue una causa indirecta (muerte con Dengue) por la descompensación de la patología subyacente o por otra complicación. Estas diferencias no están escritas u oficializadas pero rige en el momento de notificar los casos de óbito a la dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay.

En los fallecidos por Dengue la causa principal de óbito fue el shock, seguido por el sangrado, sin

embargo en el grupo de fallecidos con Dengue, la causa fue sepsis, shock cardiogénico, ACV hemorrágico y en menor proporción edema pulmonar por sobrecarga, neumonía, hemorragia, ACV isquémico e insuficiencia renal crónica.

El shock por Dengue, el sangrado así como la afectación visceral grave, son las manifestaciones más severas de la enfermedad, como se ha reportado en la literatura.¹⁻²

El shock suele instaurarse entre el tercer al octavo día de evolución de la enfermedad, por lo general al quinto día, la duración es usualmente corta y el paciente puede morir dentro de las 8 a 24 horas. Sin embargo si se instaura una terapéutica oportuna y adecuada la recuperación generalmente es rápida

antes de que el estado de shock se haya instaurado plenamente.³ En los pacientes que fallecieron en choque pese a la terapia agresiva con líquidos e inotrópicos, la muerte se produjo en menos de 24 horas de internación, lo cual habla de la gravedad de la infección.

Los fallecidos con Dengue eran de mayor edad con relación a los fallecidos por Dengue y fue estadísticamente significativo. La infección es más grave en los extremos de edad, sobre todo en los adultos mayores así como la infección por el serotipo 2 considerado de mayor agresividad, como así también el serotipo 4.⁹ El serotipo predominante en esta epidemia fue el DEN 2 co-circulando con el serotipo 4.¹⁰

La mayoría de los fallecidos procedían del departamento Central por ser el departamento con mayor número de personas expuestas al virus en epidemias anteriores, considerándose la infección secundaria como un factor de mayor gravedad, si bien este dato no se pudo obtener en este estudio, se podría suponer que estos pacientes ya estuvieron expuestos al virus.³⁻¹⁰

Con relación al tiempo de enfermedad no hubo diferencias en los dos grupos, pero si en el tiempo de internación, siendo mayor en el grupo de fallecidos con Dengue y fue estadísticamente significativo. La internación más prolongada en este grupo de pacientes podría explicar las infecciones bacterianas sobre agregadas y que fueron una de las principales causas de muerte en este grupo de pacientes y reportadas en la literatura como un factor de mal pronóstico y que agravaría la infección viral.⁸

También hubo mayor proporción de pacientes con co-morbilidad en el grupo de fallecidos con Dengue, OR de 19,22 con valor $p=0,0004$. Los fallecidos con Dengue presentaban comorbilidad en un 96,3 %y los fallecidos por Dengue también presentaron co-morbilidad pero en menor proporción (56,5%), siendo las principales patologías subyacentes la Hipertensión Arterial, la Insuficiencia Renal Crónica y la Diabetes Mellitus tipo 2.

La comorbilidad asociada ya fue reportado en la literatura como factor de mal pronóstico y estos pacientes tienen más riesgo de morir en relación a los que no lo presentan.¹⁰

Las causas principales de óbito en los fallecidos

con Dengue fueron sepsis y shock cardiogénico. La descompensación de la patología de base causada por el Dengue además de una segunda infección bacteriana, se constituyó en las causas principales de muerte en este grupo de pacientes. La infección bacteriana sobre agregada ya fue reportada en la literatura, como explicación sería la internación más prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos y en consecuencia más susceptible a adquirir infecciones intrahospitalarias⁶

En cuanto al nivel promedio de plaquetas en sangre, fue inferior en el grupo de fallecidos por Dengue lo cual está relacionada con la gravedad de la infección y fue estadísticamente significativo.⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dengue. Guía de manejo clínico. Asunción: MSPyBS, 2012
2. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección de Vigilancia de la Salud Boletín epidemiológico. 2013; (23).
3. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección de Vigilancia de la Salud Boletín epidemiológico. 2013; (230).
4. Simmons C, Farrar J, VinH Chau. Dengue. *Current Concepts. N engl j med.* 2012; 366(15)
5. Rivera A, Rodríguez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. *Revista Cubana de Salud Pública.* 2010;36(1): 149-164
6. Sin Leo Y, Thein T, Fischer D. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: year multi-center retrospective study. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11:123
7. Tapia R, Betancourt M. Dengue: an escalating public health problem in Latin America. *Paediatrics and International Child Health* 2012; 32 Sup.1.14-17
8. SamS, Omar F et al. Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen
9. Among Adults: A Retrospective Study. *Neglected Tropical Diseases.* 2013; 7(5):1-7
10. Quijano F, Waldman E. Factors Associated with Dengue Mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: An Ecological Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012; 86(2): 328–334.
11. Arbo A, Lovera D. Dengue, gravedad y serotipos. *Rev. Inst. Med. Trop* 2012;7 (1):4-5