

Síndrome febril agudo inespecífico en adultos. El diagnóstico entre influenza y dengue

González-Díaz E., Cruz-Neri R.U., Morfín-Otero M., Álvarez-Martínez M., Rimoldi-Carbajal V., Pérez-Gómez H.R., Gómez-Quiroz P., Vázquez-León M., Castillo-Moran M.A., León-Garnica G., Petersen-Morfín S., Rodríguez-Noriega E.

Infectología, Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Observatorio para la Salud, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Resumen

Antecedentes: El dengue en México afecta a toda su geografía. Los 4 virus en co-circulación provocan diferentes presentaciones clínicas, hasta casos graves. En 2009 una epidemia de dengue ocurrió en la zona metropolitana de Guadalajara, Jalisco, México, acompañando a la pandemia de influenza por H1N1pdm09. En el Hospital Civil de Guadalajara, “Fray Antonio Alcalde”, se implementó un sistema de puntaje para dengue que en conjunto con un sistema para influenza ayudo a diferenciar ambas patologías. **Método:** A los adultos mayores o iguales a 18 años que acudieron con un síndrome febril agudo inespecífico (SFAI) durante abril-diciembre 2009 se les aplicó dos sistemas de puntaje. Se evaluaron 5653 pacientes con SFAI, de estos 3593 tuvieron un puntaje positivo para influenza y 2060 para dengue. Los especímenes de sangre se procesaron para antígenos NS1 y serologías IgG e IgM para los virus 1-4 del dengue, así como muestras de secreción nasofaríngeas para RCP-TRR para Influenza. **Resultados:** Pacientes con dengue tuvieron una edad mayor que los de influenza, 33.75 años vs. 30.73 años ($p=0.027$). La duración con fiebre antes de acudir a atención médica fue de 3.31 días en pacientes con dengue vs. 2.75 días en pacientes con influenza (<0.011). La fiebre, cefalea y mialgias, fue mayor en los pacientes con dengue que en los pacientes con influenza, 99.4% vs. 85.2%, 98.1% vs. 88.4%, 98.1% vs. 81.9%, respectivamente. Ocurrió más trombocitopenia, leucopenia y linfocitopenia en dengue que en los pacientes con influenza. **Conclusiones:** El sistema de puntaje en SFAI, para influenza y dengue es de gran utilidad clínica y ayuda al diagnóstico oportuno y tratamiento temprano.

Palabras clave: Síndrome febril agudo inespecífico, adultos, influenza, dengue

Abstract

Background: Dengue in Mexico affects all its geography. The 4 viruses in co-circulation provoke different clinical presentations, even severe cases. In 2009, a dengue epidemic occurred in the metropolitan area of Guadalajara, Jalisco, Mexico, followed by the influenza pandemic due to H1N1pdm09. In the Civil Hospital of Guadalajara, “Fray Antonio Alcalde”, a scoring system for dengue was implemented, this system, along with a system for influenza, helped to differentiate both pathologies. **Method:** Two scoring systems were applied to adults aged 18 or older who presented themselves with a nonspecific acute febrile syndrome (NAFS) during April-December 2009. 5653 patients were evaluated with NAFS, of these 3593 had a positive score for influenza and 2060 for dengue. The blood specimens were processed for NS1 antigens and IgG and IgM serologies for dengue viruses 1-4, as well as nasopharyngeal secretion samples for RT-PCR for Influenza. **Results:** Patients with dengue were older than those with influenza, 33.75 years vs. 30.73 years ($p = 0.027$). The duration with fever before going to medical attention was 3.31 days in patients with dengue. 2.75 days in patients with influenza (<0.011). Fever, headache and myalgias were higher in patients with dengue than in patients with influenza, 99.4% vs. 85.2%, 98.1% vs. 88.4%, 98.1% vs. 81.9%, respectively. There was more thrombocytopenia, leukopenia and lymphopenia occurring in dengue than in patients with influenza. **Conclusions:** The scoring system in NAFS, for influenza and dengue is of great clinical utility and helps in the timely diagnosis and early treatment.

Key words: Nonspecific acute febrile syndrome, adults, influenza, dengue

El diagnóstico diferencial adecuado de los síndromes febriles agudos inespecíficos (SFAI) que ocurren en los adultos es crucial ya que un SFAI puede indicar el inicio de la epidemia estacional de influenza,^{1,2} el inicio de una nueva infección emergente como la provocada por el SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) coronavirus,^{3,4} el pródromo de un ántrax por inhalación causado por un ataque de bioterrorismo,⁵ así como el inicio de brotes de enfermedades virales re-emergentes como el dengue.⁶⁻¹⁰ El SFAI forma parte integral de la llamada vigilancia sindromática que trata de detectar oportunamente brotes infecciosos comunitarios de enfermedades parecidas a influenza, síndromes respiratorios, síndromes gastrointestinales, síndromes neurológicos, síndromes hemorrágicos, síndromes con exantemas (lesiones maculopapulares o vesiculares), entre otras; donde la presencia de fiebre es la principal manifestación de los hallazgos clínicos de una entidad sindromática, ejemplo en la enfermedad parecida a influenza donde a la fiebre lo acompañan tos y odinofagia.¹¹⁻¹⁴ El diagnóstico de SFAI también apoya en la detección de enfermedades emergentes como la provocada por Hantavirus,¹⁵ la ya mencionada infección respiratoria severa por SARS coronavirus³ y en 2009 la aparición de la pandemia provocada por el virus de la influenza H1N1pdm09.¹⁶

En 2009 en la ciudad de Guadalajara se juntaron inesperadamente 2 epidemias, la de la influenza por H1N1pdm09 y la más grande epidemia metropolitana reportada de dengue.^{16,17} El diagnóstico diferencial de influenza al inicio de la pandemia, contra otros SFAI que ocurren en nuestro entorno fue relativamente fácil al contar con un sistema de puntaje que nos permitió efectuar diagnóstico y tratamiento adecuado temprano.¹⁶ El dengue usualmente cursa en su fase inicial como un SFAI y es difícil diferenciarlo de una infección viral como influenza. En dengue del adulto es frecuente encontrar adentrando la fase febril con, petequias, melenas, cefalea, dolor retroorbital, artralgias, mialgias, náuseas y vómitos.¹⁸⁻²¹

La presencia de exantema en ausencia de tos es un hallazgo importante de dengue en adultos, así como dolor retroorbital, diarrea y ausencia de datos de daño respiratorio,^{8,22} la presencia de leucopenia, exantema y ausencia de odinofagia sugieren dengue,²³ los síntomas como mialgias, artralgias, y dolor retroorbital pueden no presentarse en adultos >65 años.²⁴ En dengue las manifestaciones hematológicas que ocurren después del SFAI son utilizadas para el diagnóstico temprano así como para hospitalizar a los pacientes con probable dengue complicado o hemorrágico.²⁵⁻²⁸ La obtención de una citología hemática en aquellos pacientes con

sintomatología de dengue pero con algunos síntomas de influenza, puede auxiliar al clínico en el diagnóstico, así como predecir la evolución.²⁸

A continuación se describen los hallazgos clínicos diferenciales entre pacientes adultos con influenza viral H1N1pdm09 o dengue que se evaluaron entre Abril-Diciembre 2009 en el Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde, Jalisco, México, utilizando 2 sistemas de puntaje.

Métodos

Se evaluó a todo paciente adultos mayores o iguales a 18 años de forma prospectiva con SFAI que acudieron al Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde (HCGFAA), durante Abril-Diciembre 2009. En su valoración se obtuvo información clínica y epidemiológica pertinente, mediante la aplicación de 2 cuestionarios, una lista de puntaje de infección respiratoria aguda similar a influenza (IRASI), donde se registró la presencia de tos, fiebre, tos y fiebre, astenia, postración, disnea, cefalea, mialgias, calofríos, dolor de garganta, diarrea, linfopenia, trombocitopenia, infiltrados pulmonares, tos productiva, "catarro", leucocitosis, presencia de alguna enfermedad de base crónica, >70 años, >7 visitas al médico en los últimos 12 meses y historia de hospitalizaciones previas, diagnosticando como riesgo alto para influenza severa aquellos con un puntaje >16 puntos, con riesgo intermedio con 7-15 puntos y riesgo bajo aquellos con ≤6 puntos y otra para síndrome febril agudo por dengue(SFAD) donde se registró la presencia de <193,000 plaquetas, hematocrito ≥41.2, linfocitos ≤580, leucocitos ≤8700, temperatura ≥ 37.4°C, neutrófilos ≤4.900, plaquetas ≤143,000, diagnosticándose en aquellos con 9 puntos como individuos cuyo manejo sería hospitalizado, con ≥5 puntos pacientes que deberían de ser reevaluados en 24 horas y aquellos con ≤4.5 puntos pacientes que deberían reevaluarse en 72 horas.^{16,28} Los especímenes de sangre se procesaron para antígenos NS1 y serologías IgG e IgM para los virus 1-4 del dengue, así como muestras de secreción nasofaríngeas para RCP-TRr para influenza. Un total de 5653 casos de SFAIs fueron valorados de los cuales 3593 presentaron un cuadro con sintomatología respiratoria y 2060 presentaron solamente manifestaciones sistémicas y anomalías hematológicas. Se realizó análisis de casos y controles anidados en una cohorte para la determinación de los factores diferenciales de relevancia. Para el análisis estadístico se utilizó Chi cuadrada de Pearson y T de student, análisis multivariado mediante regresión logística binaria para la determinación de las variables con importancia estadística para el modelo.

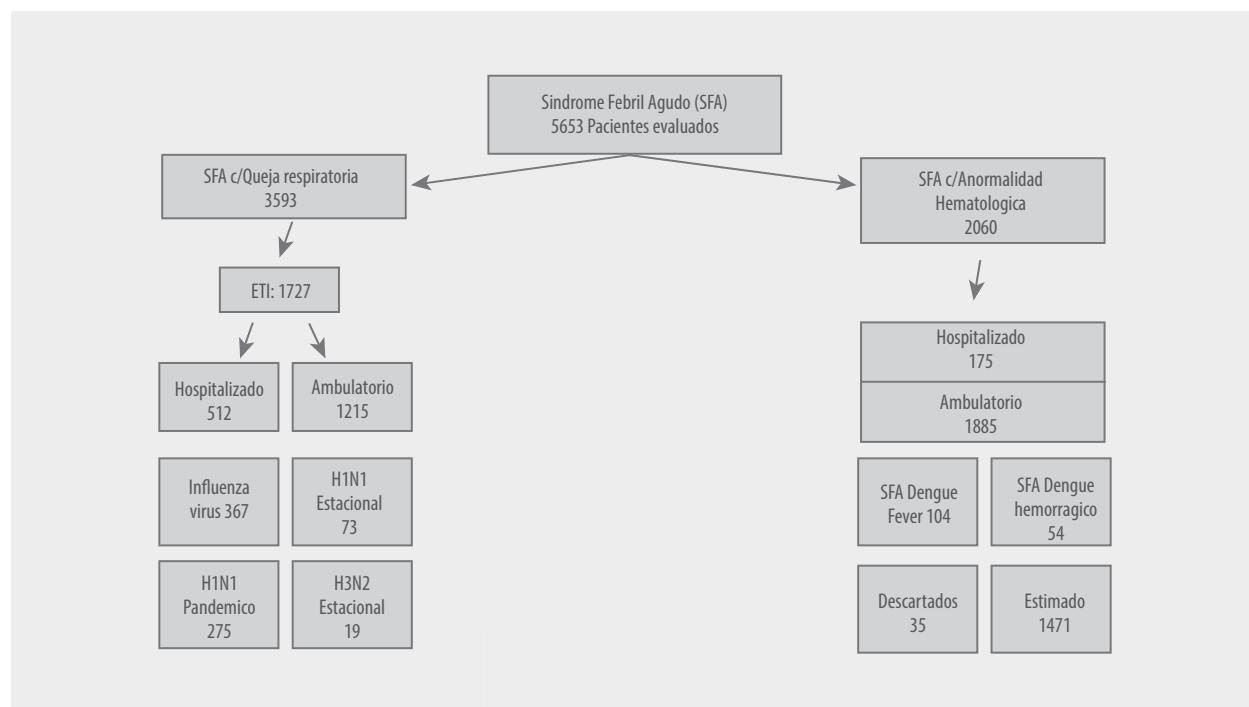
Se utilizó para la prueba de Hosmer y Lemeshow para la bondad de ajuste y la determinación de la área bajo de la curva para valoración de los modelos propuestos mediante el programa SPSS v17.

Resultados

De los 5653 casos de SFAI, 3593 casos tenían sintomatología respiratoria; 1727 fueron considerados como IRASI, 512 requirieron hospitalización y el resto manejo ambulatorio. Se confirmaron 367 casos de Influenza (275 H1N1 pandémico, 73 H1N1 estacional y 19 H3N2 estacional). De los 2060 con SFAD con manifestaciones sistémicas y anomalías hematológicas se hospitalizaron a 175 y 1885 fueron ambulatorios, de estos 158 fueron confirmados como dengue (Figura 1). Se reportó una edad promedio en dengue vs influenza de 33.75 ± 15.86 vs 30.73 ± 13.38 años ($p=0.027$); y el sexo masculino se observó afectado en 47% de los dengues y 44.3% de los influenza (Cuadro 1). La búsqueda de atención médica en nuestra cohorte fue más tardía en los casos de SFAD vs los IRASI confirmados Influenza por 4.11 ± 2.89 días vs 3.47 ± 3.52 días respectivamente ($p=0.032$). De las variables clínicas que fueron valoradas en las dos presentaciones de SFAI los días de evolución de fiebre antes de buscar

atención medica fue estadísticamente significante 3.31 ± 2.05 vs 2.75 ± 2.49 días ($p < 0.011$) en los dengues vs los influenza confirmados y no así los días de evolución de cefalea 3.35 ± 2.11 vs 3.01 ± 3.41 o de mialgias 3.38 ± 2.22 vs 3.08 ± 3.27 días ($p = 0.179$ y $p = 0.25$ respectivamente (Cuadro 2). Sin embargo la fiebre, cefalea y mialgias fueron observadas con mayor frecuencia en los casos de dengue vs los influenza; 99.4% vs 85.2%, 98.1% vs 88.4% y 98.1% vs 81.9% respectivamente. Similarmente observamos en los pacientes con SFAD que tenían mayor trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, así como una linfopenia menor a $\leq 500 \text{ cel}/\mu\text{l}$. Los casos de influenza presentaron más frecuentemente linfopenia pero sin significancia estadística. Como también se observó mayor monocitosis y eosinofilia en el grupo de IRASI. Se obtuvo una media (\pm desviación estándar) en dengue vs influenza en los leucocitos de 4.23 ± 2.26 vs 7.38 ± 2.98 ($p < 0.001$), neutrófilos 2.14 ± 1.81 vs 5.21 ± 2.6 ($p < 0.001$) y plaquetas 116.96 ± 66.4 vs 217.24 ± 61.74 ($p < 0.001$). En relación a la duración de síntomas antes de buscar atención médica se observó una razón de monomios de 2.31 para dengue vs. influenza en una demora de ≥ 3 días de evolución y para ≥ 4 días de 2.68 (55.7% vs 31.9%) $p < 0.001$, IC95% 1.82 – 3.95 (Cuadro 3).

Figura 1.
Flujo de valoración inicial por Síndrome Febril Agudo, HCGFAA 2009-2010



Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Cuadro 1.**Características demográficas de pacientes evaluados por Síndrome Febril Agudo (SFA): Enfermedad Tipo Influenza (ETI) vs Síndrome Febril Agudo por dengue (SFAD) HCGFAA, 2009**

Variable Demográfica N (%)	Caso Confirmado como Influenza (N=367)	Caso Confirmado como Dengue (N=158)	Valor de P
Edad, Media	30.73 (\pm 13.37)	33.75 (\pm 15.85)	0.027 (IC95%: 0.34 – 5.68)
Sexo Fem	55.7%	53%	0.56
Puntaje de Riesgo Tanner	5.12 (\pm 1.81)	7.02 (\pm 1.36)	<0.001 (IC95%: 1.57 – 2.22)

*p<0.05 comparado vs Dengue

Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.**Cuadro 2.****Inicio de Sintomatología de Pacientes evaluados por Síndrome Febril Agudo (SFA): Enfermedad Tipo Influenza (ETI) vs Síndrome Febril Agudo por Dengue (SFAD) HCGFAA, 2009**

Variable Clínica N (%)	Caso Confirmado como Influenza (N=367) Media \pm DS	Caso Confirmado como Dengue (N=158) Media \pm DS	Valor de P	IC 95%
Variables; Días de evolución hasta atención médica	3.47 (\pm 3.52)	4.11 (\pm 2.89)	0.032	0.054 – 1.22
Días de fiebre	2.75 (\pm 2.48)	3.31 (\pm 2.05)	0.011	0.127 – 0.986
Días de cefalea	3.01 (\pm 3.41)	3.35 (\pm 2.11)	0.179	-0.161 – 0.857
Días de mialgias	3.08 (\pm 3.27)	3.38 (\pm 2.22)	0.25	-0.218 – 0.823

Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.**Cuadro 3.****Características Paraclinicas de pacientes evaluados por Síndrome Febril Agudo (SFA): Enfermedad Tipo Influenza (ETI) vs Síndrome Febril Agudo por dengue (SFAD) HCGFAA, 2009**

Variable Paraclinico	Caso Confirmado como Influenza (N=367) Media \pm DS	Caso Confirmado como Dengue (N=158) Media \pm DS	Valor de P
Plaquetas	217.24 (\pm 61.73)	116.92(\pm 66.44)	<0.001 (IC95%: -112.75 – -87.87)
Plaquetas \leq 150,000	35 (11%)	118 (74.7%)	<0.001
Plaquetas \leq 100,000	6 (1.9%)	78 (49.4%)	<0.001
Plaquetas \leq 50,000	0 (0)	23 (14.6%)	<0.001
Hemoglobina	14.99 (\pm 1.66)	14.94 (\pm 1.7)	0.78 (IC 95%: -0.36 – 0.27)
Anemia	15 (4.8%)	14 (8.9%)	0.083

Variable Paraclínico	Caso Confirmado como Influenza (N=367) Media ± DS	Caso Confirmado como Dengue (N=158) Media ± DS	Valor de P
Hematocrito	45.45 (± 5.14)	45.33(± 4.94)	0.81 (IC95%: -1.09 – 0.85)
Leucocitos	7.38 (± 2.98)	4.23 (± 2.26)	<0.001 (IC95%: -3.63 – -2.66)
Leucocitos <5000	58 (18.4%)	104 (66.7%)	<0.001
Leucocitos <4000	19 (6%)	86 (55.1%)	<0.001
Neutrofilos	5.21(± 2.59)	2.14(± 1.81)	<0.001 (IC95%: -3.52 – -2.6)
Neutrofilos ≤3000	46 (14.6%)	121 (77.6%)	<0.001
Neutrofilos ≤2500	36 (11.5%)	113 (72.4%)	<0.001
Neutrofilos ≤2000	22 (7%)	97 (62.2%)	<0.001
Neutrofilos ≤1500	6 (1.9%)	73 (46.8%)	<0.001
Neutrofilos ≤1500	3 (1%)	36 (23.1%)	<0.001
Linfocitos	1.41(± 0.92)	1.39(± 0.89)	0.84 (IC95%: -0.19 – 0.15)
Linfocitos ≤1500	200 (63.1%)	101 (64.7%)	0.72
Linfocitos ≤1000	132 (41.6%)	57 (36.5%)	0.28
Linfocitos ≤500	23 (7.3%)	23 (14.7%)	0.01
Monocitos	0.58 (± 0.4)	0.51 (± 0.43)	0.086 (IC95%: -0.15 – -0.01)
Monocitos ≥0.1x10 ³ cel/ μ l	272 (93.8%)	136 (87.2%)	0.017
Monocitos ≥0.45x10 ³ cel/ μ l	190 (65.5%)	71 (45.5%)	<0.001
Monocitos ≥0.5x10 ³ cel/ μ l	170 (58.6%)	65 (41.7%)	0.001
Eosinofilos	0.11(± 0.22)	0.09(± 0.16)	0.23 (IC95%: -0.06 – 0.14)
Eosinofilos ≥0.07x10 ³ cel/ μ l	123 (42.6%)	46 29.5%)	0.007
Eosinofilos ≥0.1x10 ³ cel/ μ l	103 (35.6%)	29 (18.6%)	<0.001

Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Cuadro 4.

Análisis Multivariado mediante Regresión Logística Binaria de Características Clínico-Paraclínicos facilitan la distinción de la enfermedad Tipo Influenza (ETI) vs Síndrome Febril Agudo por dengue (SFAD) durante el diagnóstico Sindromático, HCGFAA, 2009

Variable	RM	IC 95%	Valor de P
Plaquetas $\leq 150 \times 10^3$ cel/ μ l	12.85	7.06 – 23.38	<0.001
Leucocitos $\leq 4 \times 10^3$ cel/ μ l	2.78	1.17 – 6.6	0.02
Neutrofílos $\leq 3 \times 10^3$ cel/ μ l	5.45	2.58 – 11.55	<0.001
Mialgia	0.085	0.02 – 0.36	0.001

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	1.518	4	.823

Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Cuadro 5 .

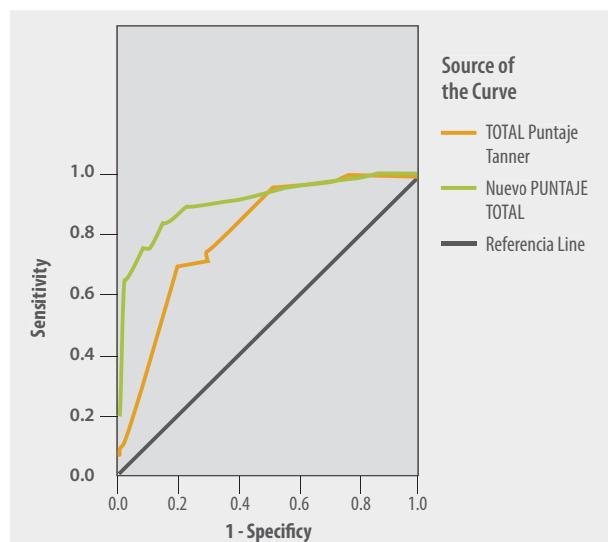
Puntaje para valoración del Síndrome Febril Agudo por dengue, HCGFAA, 2009

Variable	Puntaje
Plaquetas $\leq 150 \times 10^3$ cel/ μ l	4
Leucocitos $\leq 4 \times 10^3$ cel/ μ l	1
Neutrofílos $\leq 3 \times 10^3$ cel/ μ l	2
Mialgia	0.5
TOTAL (máximo)	7.5

Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

En base a un análisis multivariado de las variables clínicas y paraclínicas significantes por análisis univariado, se generó un modelo mediante regresión logística binaria que facilitaría distinguir entre SFAD e IRASI del total de casos de SFAI valorados. La presencia de trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y mialgias en un caso de SFAI determina un modelo con una $p < 0.001$ y prueba H y L de bondad de ajuste de 0.823 para la distinción entre las enfermedades en estudio. (Cuadro 4). Se formuló un puntaje en base a la razón de momios obtenida del análisis multivariado de nuestra cohorte y se comparó con la escala de SFAD utilizada durante el periodo ya mencionado (Cuadro 5). Se realizó una curva ROC para determinar la calibración y capacidad de distinción entre los modelos. El área bajo la curva de la escala SFAD fue de 0.794 (IC95% 0.752 - 0.836) y del modelo propuesto fue de 0.902 (IC95% 0.87 - 0.934) con base al análisis multivariado por regresión logística binaria (Figura 2). Al considerar un punto de corte ≥ 2.75 (~3), la curva ROC tendría una sensibilidad: 83%, especificidad: 83% y un valor predictivo positivo de 73% y valor predictivo negativo de 90% (Cuadro 6).

Figura 2.
CURVA ROC para Puntaje de SFAD, HCGFAA 2009



Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Cuadro 6.

Puntos de corte del modelo propuesto en base al análisis multivariado por regresión logística binaria entre Escalas para Síndrome Febril Agudo por Dengue

Coordinadas de la Curva

Variable(s) de la prueba	Positivo si mayor	Sensibilidad	1 - Specificidad
TOTAL PuntajeTanner	-1.0000	1.000	1.000
	.5000	1.000	.996
	1.2500	.994	.986
	1.7500	.994	.982
	2.2500	.994	.961
	2.7500	.994	.932
	3.2500	.994	.774
	3.7500	.974	.717
	4.2500	.974	.706
	4.7500	.955	.577
	5.2500	.949	.520
	5.7500	.737	.308
	6.2500	.718	.305
	6.7500	.699	.215
	7.2500	.699	.211
	8.0000	.103	.025
Nueva Propuesta de Puntaje SFAD TOTAL	9.0000	.090	.011
	10.5000	.000	.000
	-1.0000	1.000	1.000
	.2500	1.000	.867
	1.0000	.891	.251
	1.7500	.891	.247
	2.2500	.891	.240
	2.7500	.833	.165
	3.2500	.833	.158
	3.7500	.750	.111
	4.2500	.750	.093
	5.0000	.654	.036
	6.0000	.654	.032
	6.7500	.506	.018
	7.2500	.487	.018
	8.5000	.000	.000

Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Discusión

El dengue es una enfermedad viral re-emergente, que en los últimos años se expandió a nivel mundial con la diseminación de los 4 virus del dengue, así como la de sus vectores.²⁹ Esta es una infección viral transmitida por mosquitos considerada como una de las más importantes enfermedades tropicales.²⁹⁻³¹ Las infecciones repetidas secuenciales por los cuatro diferentes virus del dengue provocan diversos síndromes infecciosos severos en los adultos.³¹⁻³³ Las manifestaciones clínicas del dengue son múltiples incluyendo, infecciones asintomáticas, síndromes febriles agudos así como casos severos con manifestaciones hemorrágicas y de hipovolemia.³⁴⁻³⁶ En el continente americano el dengue evolucionó históricamente en 4 grandes etapas, una primera fue la introducción del virus (1600-1946), una segunda, la del desarrollo de un plan para la erradicación del vector (1947-1970), una tercera por la reaparición del vector (1971-1999) y una cuarta etapa final con la reemergencia y diseminación de los 4 tipos de virus dengue en las Américas.³⁷ En México se ha reportado que el dengue es producido por variantes nativas,³⁸ el vector puede existir en áreas de gran altitud,³⁹ y los síndromes severos son producidos por los niveles altos y prolongados de viremia.⁴⁰ En nuestro país el dengue causa síndromes graves, mortales y grandes epidemias.^{17,25} Con el propósito de clasificar adecuadamente el dengue en especial para la vigilancia epidemiológica la organización mundial de la salud modificó recientemente su sistema de clasificación.⁴¹⁻⁴⁵ Este nuevo sistema de clasificación está ya validado como una ayuda para el diagnóstico y seguimiento del dengue severo en los países afectados.^{41,43-45} Este sistema es especialmente útil para identificar dengue grave.⁴⁵ Además del sistema de clasificación de la organización mundial de la salud existen sistemas de puntaje para evaluar adecuadamente a los SFAI causados por dengue

en especial para predecir cuales de los pacientes pueden evolucionar a un dengue grave.^{27,28,46-50}

En influenza existen sistemas de puntaje que ayudan a identificar tempranamente infección con influenza.^{14,16,51} En 2009 con un sistema de puntaje ya implementado para diagnosticar adecuadamente a los pacientes con infección con H1N1pdm09, al aparecer la gran epidemia de dengue en la zona metropolitana de Guadalajara se diseñó un sistema de puntaje basado en los hallazgos clínicos y de una citología hemática (Cuadro 7).^{16,28}

Los casos de dengue tenían una mayor edad similar a lo reportado por otros autores.²⁴ El sistema de puntaje para dengue basado en los recuentos plaquetarios fue decisivo para la diferenciación entre influenza y dengue.²⁸ Otros hallazgos hematológicos como leucopenia, linfopenia encontrados en los pacientes con dengue en nuestro estudio son también similares a lo ya reportado en la literatura (Cuadro 8).⁸

Las enfermedades virales emergentes como el dengue son responsables de morbilidad y mortalidad importantes cuando no se diagnostican y tratan oportunamente.^{17,52} Los pacientes con dengue que evolucionan a una variante hemorrágica severa que requieren hospitalización aumentan los costos del tratamiento global.⁵³ El desarrollo de sistemas de puntaje ayudará a facilitar el diagnóstico clínico y tratamientos oportunos y así disminuir la morbimortalidad.

Solicitud de sobretiros y correspondencia:

Dr. Esteban González Díaz, Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (UdeG), Calle Hospital 308, Col. El Retiro, 44280 Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: doc.gldiaz@gmail.com

Cuadro 7.
Puntaje para Influenza, HCGFAA 2009

Hallazgo	Puntos
Tos	2
Fiebre	2
Tos y Fiebre	6
Astenia	1
Postracción	2
Disnea	2
Cefalea	1
Mialgia	1

Hallazgo	Puntos
Calosfríos	1
Dolor de Garganta	1
Diarrea	4
Linfopenia	4
Trombocitopenia	4
Infiltrados pulmonares	4
Tos productiva	-4
"Catarro"	-4
Leucocitosis	-4
Enfermedad de base	2
>70 años	2
>7 visitas al médico, últimos 12 meses	2
Hospitalización previa	2
Riesgo alto	>16
Riesgo intermedio	7-15
Riesgo bajo	<6

Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara 2009.

Cuadro 8.
Puntaje Síndrome Febril Agudo Semejante a dengue, HCGFAA 2009

Hallazgo	Puntos
Plaquetas ≤ 193,000	2
Hematocrito ≥ 41.2	2
Linfocitos ≤ 580	2
Leucocitos ≤ 8,700	1.5
Temperatura ≥ 37.4°C	1
Neutrofílos ≤ 4.900	1
Plaquetas ≤ 143,000	1.5

Manejo: 9 puntos internar, manejo agresivo; ≥ 5 puntos reevaluación en 24 horas, ≤ 4.5 puntos reevaluación en 72 horas.

Fuente: Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Referencias bibliográficas

- Shimoni Z, Niven M, Kama N, Dusseldorf N, Froom P. *Increased complaints of fever in the emergency room can identify influenza epidemics*. European journal of internal medicine 2008;19:494-8.
- Pattie DC, Atherton MJ, Cox KL. *Electronic influenza monitoring: evaluation of body temperature to classify influenza-like illness in a syndromic surveillance system*. Quality management in health care 2009;18:91-102.
- Foldy SL, Barthell E, Silva J, et al. *SARS Surveillance Project-Internet-enabled multiregion surveillance for rapidly emerging disease*. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2004;53 Suppl:215-20.
- Leung GM, Rainer TH, Lau FL, et al. *A clinical prediction rule for diagnosing severe acute respiratory syndrome in the emergency department*. Annals of internal medicine 2004;141:333-42.

5. Kyriacou DN, Stein AC, Yarnold PR, et al. *Clinical predictors of bioterrorism-related inhalational anthrax*. Lancet 2004;364:449-52.
6. Silarug N, Foy HM, Kupradinon S, Rojanasuphot S, Nisalak A, Pongsuwan Y. *Epidemic of fever of unknown origin in rural Thailand, caused by influenza A (H1N1) and dengue fever*. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health 1990;21:61-7.
7. Phuong HL, de Vries PJ, Nga TT, et al. *Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam*. BMC infectious diseases 2006;6:123.
8. 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*. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2006;35:147-53.
9. Daumas RP, Passos SR, Oliveira RV, et al. *Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil*. BMC infectious diseases 2013;13:77.
10. Lorenzi OD, Gregory CJ, Santiago LM, et al. *Acute Febrile Illness Surveillance in a Tertiary Hospital Emergency Department: Comparison of Influenza and Dengue Virus Infections*. The American journal of tropical medicine and hygiene 2013;88:472-80.
11. Ritzwoller DP, Kleinman K, Palen T, et al. *Comparison of syndromic surveillance and a sentinel provider system in detecting an influenza outbreak--Denver, Colorado, 2003*. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2005;54 Suppl:151-6.
12. Heffernan R, Mostashari F, Das D, et al. *New York City syndromic surveillance systems*. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2004;53 Suppl:23-7.
13. Wu TS, Shih FY, Yen MY, et al. *Establishing a nationwide emergency department-based syndromic surveillance system for better public health responses in Taiwan*. BMC public health 2008;8:18.
14. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. *Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2000;31:1166-9.
15. Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB, et al. *Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1995;21:643-9.
16. Rodriguez-Noriega E, Gonzalez-Diaz E, Morfin-Otero R, et al. *Hospital triage system for adult patients using an influenza-like illness scoring system during the 2009 pandemic--Mexico*. PloS one 2010;5:e10658.
17. Fajardo-Dolci G, Meljem-Moctezuma J, Vicente-Gonzalez E, et al. [Analysis of dengue fever deaths in Mexico: 2009]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social 2012;50:589-98.
18. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. *Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness*. The Journal of infectious diseases 1997;176:313-21.
19. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Sirisanichgon K. *The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection*. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2007;39:76-81.
20. Potts JA, Rothman AL. *Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations*. Tropical medicine & international health : TM & IH 2008;13:1328-40.
21. de Souza LJ, Bastos Pessanha L, Carvalho Mansur L, et al. *Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue*. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases 2013;17:27-31.
22. Ramos MM, Arguello DF, Luxemburger C, et al. *Epidemiological and clinical observations on patients with dengue in Puerto Rico: results from the first year of enhanced surveillance--June 2005-May 2006*. The American journal of tropical medicine and hygiene 2008;79:123-7.
23. Gregory CJ, Santiago LM, Arguello DF, Hunsperger E, Tomashek KM. *Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area--Puerto Rico, 2007-2008*. The American journal of tropical medicine and hygiene 2010;82:922-9.
24. Low JG, Ong A, Tan LK, et al. *The early clinical features of dengue in adults: challenges for early clinical diagnosis*. PLoS neglected tropical diseases 2011;5:e1191.
25. Navarrete-Espinosa J, Gomez-Dantes H, Celis-Quintal JG, Vazquez-Martinez JL. *Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico*. Salud publica de Mexico 2005;47:193-200.
26. Trung DT, Thao le TT, Dung NM, et al. *Clinical features of dengue in a large Vietnamese cohort: intrinsically lower platelet counts and greater risk for bleeding in adults than children*. PLoS neglected tropical diseases 2012;6:e1679.
27. Lee VJ, Lye DC, Sun Y, Leo YS. *Decision tree algorithm in deciding hospitalization for adult patients with dengue haemorrhagic fever in Singapore*. Tropical medicine & international health : TM & IH 2009;14:1154-9.
28. Tanner L, Schreiber M, Low JG, et al. *Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness*. PLoS neglected tropical diseases 2008;2:e196.
29. Gubler DJ. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Clinical microbiology reviews 1998;11:480-96.
30. Gibbons RV, Vaughn DW. *Dengue: an escalating problem*. Bmj 2002;324:1563-6.
31. Halstead SB. *Dengue*. Lancet 2007;370:1644-52.
32. Nishiura H, Halstead SB. *Natural history of dengue virus (DENV)-1 and DENV-4 infections: reanalysis of classic studies*. The Journal of infectious diseases 2007;195:1007-13.
33. Wang WK, Chen HL, Yang CF, et al. *Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2006;43:1023-30.

34. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. *Dengue virus pathogenesis: an integrated view*. Clinical microbiology reviews 2009;22:564-81.
35. Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB, Jr., et al. *Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response*. The Journal of infectious diseases 2008;197:817-24.
36. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, Wills B. *Dengue*. The New England journal of medicine 2012;366:1423-32.
37. Brathwaite Dick O, San Martin JL, Montoya RH, del Diego J, Zambrano B, Dayan GH. *The history of dengue outbreaks in the Americas*. The American journal of tropical medicine and hygiene 2012;87:584-93.
38. Rivera-Osorio P, Vaughan G, Ramirez-Gonzalez JE, et al. *Molecular epidemiology of autochthonous dengue virus strains circulating in Mexico*. Journal of clinical microbiology 2011;49:3370-4.
39. Lozano-Fuentes S, Hayden MH, Welsh-Rodriguez C, et al. *The dengue virus mosquito vector Aedes aegypti at high elevation in Mexico*. The American journal of tropical medicine and hygiene 2012;87:902-9.
40. de la Cruz-Hernandez SI, Flores-Aguilar H, Gonzalez-Mateos S, et al. *Determination of viremia and concentration of circulating nonstructural protein 1 in patients infected with dengue virus in Mexico*. The American journal of tropical medicine and hygiene 2013;88:446-54.
41. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, et al. *Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries*. BMC infectious diseases 2011;11:106.
42. Horstick O, Farrar J, Lum L, et al. *Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification*. Pathogens and global health 2012;106:94-101.
43. Jayaratne SD, Atukorale V, Gomes L, et al. *Evaluation of the WHO revised criteria for classification of clinical disease severity in acute adult dengue infection*. BMC research notes 2012;5:645.
44. Narvaez F, Gutierrez G, Perez MA, et al. *Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of Dengue disease severity*. PLoS neglected tropical diseases 2011;5:e1397.
45. Thein TL, Gan VC, Lye DC, Yung CF, Leo YS. *Utilities and limitations of the World Health Organization 2009 warning signs for adult dengue severity*. PLoS neglected tropical diseases 2013;7:e2023.
46. Chang K, Lu PL, Ko WC, et al. *Dengue fever scoring system: new strategy for the early detection of acute dengue virus infection in Taiwan*. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2009;108:879-85.
47. Premaratna R, Pathmeswaran A, Amarasekara ND, Motha MB, Perera KV, de Silva HJ. *A clinical guide for early detection of dengue fever and timing of investigations to detect patients likely to develop complications*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2009;103:127-31.
48. Chamnchanunt S, Kanagaraj D, Thanachartwet V, Desakorn V, Rojnuckarin P. *Early predictors of clinically significant bleeding in adults with dengue infection*. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health 2012;43:890-9.
49. Falconar AK, Romero-Vivas CM. *Simple Prognostic Criteria can Definitively Identify Patients who Develop Severe Versus Non-Severe Dengue Disease, or Have Other Febrile Illnesses*. Journal of clinical medicine research 2012;4:33-44.
50. Lee IK, Liu JW, Yang KD. *Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations*. PLoS neglected tropical diseases 2012;6:e1532.
51. Thursky K, Cordova SP, Smith D, Kelly H. *Working towards a simple case definition for influenza surveillance*. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2003;27:170-9.
52. Tomashek KM, Gregory CJ, Rivera Sanchez A, et al. *Dengue deaths in Puerto Rico: lessons learned from the 2007 epidemic*. PLoS neglected tropical diseases 2012;6:e1614.
53. Lee LK, Earnest A, Carrasco LR, et al. *Safety and cost savings of reducing adult dengue hospitalization in a tertiary care hospital in Singapore*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2013;107:37-42.