

TRABAJO COMPLETO

¿Un recuento elevado de leucocitos aleja la sospecha de dengue? Aportes al algoritmo diagnóstico

Recibido: 10/10/18

Aceptado: 27/11/18

Gabriela Alejandra Blugerman¹.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad del recuento leucocitario en pacientes con sospecha de dengue como predictor de ausencia de la enfermedad al momento de la consulta inicial al sistema de salud.

Métodos: Estudio analítico de cohorte retrospectiva y test diagnóstico, que incluyó todos los pacientes atendidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre las SE 1/2015 y 7/2016 por sospecha de dengue, con seguimiento de laboratorio completo hasta confirmar o descartar la enfermedad (según guías argentinas).

Resultados: Durante el periodo de estudio fueron atendidos 352 pacientes con sospecha de dengue. Incluimos los 180 pacientes que completaron el seguimiento (58 dengue confirmado, 122 dengue descartado). Edad mediana 37 años (RIC 28-47.5), sexo masculino 51,1% (IC95% 44-58). Entre aquellos con dengue confirmado, 46,6% (IC95% 33-60) eran casos autóctonos. El serotipo predominante fue DEN-1. En 43/45 pacientes con recuento leucocitario inicial ≥ 9000 se descartó el diagnóstico de dengue. El Valor Predictivo Negativo de este punto de corte es de 95,5% (IC95% 84.9-99.5).

Conclusiones: Agregar un recuento leucocitario ≥ 9000 a los algoritmos actuales como criterio para alejar la sospecha de dengue al momento de la primera consulta podría mejorar significativamente el valor predictivo negativo de los mismos. Solo 1 de cada 20 pacientes que presentan recuento de leucocitos ≥ 9000 durante la primera consulta en este contexto tienen diagnóstico confirmado de dengue.

Palabras clave: dengue, valor predictivo de las pruebas, recuento de leucocitos.

¹ Área de Gestión de la Información para la Investigación, Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Dirección para correspondencia: Gabriela Alejandra Blugerman. Área de Gestión de la Información para la Investigación, Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D. Perón 4190 (C1199ABD), CABA, Argentina. Tel (+5411) 4959-0200, interno 8504.

La autora declara que no posee ningún conflicto de interés relacionado con la presente investigación.

Introducción

Dengue y algoritmo diagnóstico

El dengue continúa siendo un problema de salud pública en la región de las Américas a pesar de los múltiples esfuerzos que se realizan para contenerlo y mitigar el impacto de las epidemias (1). Se trata de una enfermedad infecciosa producida por el virus del dengue (DENV), que pertenece al género flavivirus, de la familia *Flaviviridae* que, a su vez, pertenece al grupo de los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos). Actualmente existen cuatro serotipos que demostraron producir enfermedad en humanos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, transmitidos al hombre principalmente a través del vector *Aedes aegypti*.

De acuerdo al flujograma de diagnóstico y manejo de casos recomendado por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina (MSAL) (2), en un área donde se ha demostrado circulación autóctona de virus de dengue debe sospecharse esta enfermedad en pacientes con fiebre menor a siete días de evolución, sin afección de vías respiratorias superiores ni otra etiología definida, si tiene dos o más de los siguientes signos: cefalea, dolor retro-ocular, anorexia y náuseas, erupciones cutáneas, malestar general, mioartralgias, leucopenia, trombocitopenia, petequias, diarrea y vómitos. La sospecha debe diligenciar tanto la ficha epidemiológica de denuncia del caso para tomar medidas que eviten casos secundarios como el envío de muestras para diagnóstico virológico-serológico al laboratorio de referencia (3). Dentro de los exámenes de laboratorio fundamentales para la evaluación inicial y el seguimiento de estos pacientes se encuentran el hematocrito, el recuento de plaquetas y el recuento de glóbulos blancos.

Estos flujogramas de diagnóstico y manejo no son estáticos, sino que van modificándose a lo largo del tiempo de acuerdo a nuevos aportes realizados a través de resultados de estudios y experiencias en diferentes contextos. De hecho, el manejo clínico de los pacientes con sospecha de dengue sigue actualmente los lineamientos que adoptó la OMS luego del estudio realizado por el grupo DENCO, que estableció tres grupos de pacientes de acuerdo a la presencia/ausencia de signos de alarma y presencia/ausencia de criterios de dengue grave (4), modificando de esta manera el flujograma de manejo recomendado previamente (que dividía a los pacientes en dengue clásico y dengue hemorrágico).

Escenarios de riesgo

En Argentina, durante 2015 (5) se notificaron 3637 casos sospechosos de dengue (352 confirmados, 127 probables y 3158 descartados), pasando a lo largo del año por los diferentes escenarios de riesgo establecidos por el Plan de Prevención y Control del Dengue, la Fiebre Chikungunya, la Fiebre Zika y la Fiebre Amarilla de la Ciudad (6):

- Escenario 0: Presencia de huevos del vector sin actividad larvaria y sin ocurrencia de casos.
- Escenario 1: Riesgo bajo. Presencia del vector sin existencia de casos de dengue, zika, chikungunya o fiebre amarilla.
- Escenario 2: Riesgo medio. Presencia del vector con existencia de casos sospechosos "importados" de dengue, zika, chikungunya o fiebre amarilla (ausencia de circulación viral regional confirmada).
- Escenario 3: Riesgo alto. Presencia del vector con existencia de casos confirmados de dengue, zika, chikungunya o fiebre amarilla (con circulación viral regional confirmada).

Durante las primeras seis semanas epidemiológicas (SE) de 2016 se notificaron en el país 9190 casos sospechosos, en contexto de Escenario 3 por confirmarse presencia de circulación viral regional (7). El serotipo circulante predominante en ambos períodos fue el DEN-1.

El problema de pensar en dengue en presencia de otros cuadros clínicos

Los principales diagnósticos diferenciales de dengue en pacientes que cursan sin leucopenia son el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la sepsis sin foco evidente, que en un principio pueden presentar un cuadro clínico similar al dengue (excepto por la leucocitosis, que es uno de los criterios diagnósticos de estas patologías).

El SIRS y la sepsis sin foco pueden ser subvalorados en un escenario de brote de dengue. Esto obedece a que frecuentemente los pacientes que padecen estas patologías cumplen los criterios establecidos por el MSAL para sospecha de dengue, con todos los riesgos que conlleva la demora en el diagnóstico de estas patologías en términos de morbi-mortalidad para los pacientes y costos para el sistema de salud (8).

Dengue y valor predictivo del recuento de leucocitos

Si bien se ha descripto frecuentemente la presencia de leucopenia durante la fase inicial de la enfermedad (9) y este signo de laboratorio se encuentra actualmente dentro de los

criterios diagnósticos de dengue recomendado por el MSAL (2), existen escasos reportes en la literatura de los valores predictivos de la leucopenia en pacientes con cuadro clínico compatible con dengue.

Uno de estos estudios, que incluyó 284 pacientes atendidos en Puerto Rico durante 2009 por síndrome febril inespecífico (SFI) (de los cuales solo 33 tuvieron PCR positiva para dengue, con predominio de DEN-4) establece un punto de corte para la leucopenia con recuento de leucocitos $<5000/\text{mm}^3$ (10). Este estudio indica que el recuento leucocitario por debajo de este punto de corte presenta un valor predictivo positivo (VPP) de 28,1 (19-38) y un valor predictivo negativo (VPN) de 97,8 (94-99) para diagnóstico de dengue. Otro estudio (11), que incluyó 490 pacientes atendidos durante un brote de 2007 en Taiwán por DEN-1, establece un punto de corte para la leucopenia con recuento de leucocitos $<4000/\text{mm}^3$ y reporta un VPP de 85,6% y un VPN de 50% (sin informar los IC95%) por debajo de ese punto de corte. Otros trabajos publicados evaluaron la utilidad de algoritmos diagnósticos que combinan diferentes series del hemograma, sin analizar cada serie por separado (12).

No encontramos en la literatura un punto de corte en el recuento de leucocitos al momento de la consulta inicial por encima del cual exista suficiente VPN en pacientes con sospecha de dengue para permitir alejar la sospecha de esta enfermedad al médico tratante.

Utilidad de la modificación propuesta en el algoritmo actual

El algoritmo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (13) para guiar la sospecha de dengue presenta una elevada sensibilidad, pero tiene una menor especificidad y valores predictivos. Como ejemplo, el análisis del Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia (14), encontró que la definición de caso de OMS presenta una sensibilidad de 99%, especificidad de 1%, VPP de 53% y VPN de 50% en un área endémica para dengue. Este mismo grupo desarrolló un algoritmo de sospecha que agrega a la definición de OMS criterios clínicos y de laboratorio, aumentando de esta manera la especificidad, los valores predictivos y el área bajo la curva Receiver Operating Characteristic (ROC), encontrando que el recuento de leucocitos menor a 4000 fue el que presentó mayor Odds Ratio al comparar pacientes con dengue con pacientes con síndrome febril agudo no-dengue (OR 6,07, IC95% 2,67-13,8, $p < 0,001$) (15). Este algoritmo demostró disminuir las complicaciones del dengue, así como las hospitalizaciones y los costos en la atención de estos

pacientes (16). El algoritmo actual propuesto por el MSAL incorpora los criterios de laboratorio, así como varios de los criterios clínicos propuestos en este trabajo, incluyendo el valor de leucocitos <4000 (2). Sin embargo, no se evalúa el VPN de un recuento leucocitario superior a ese punto de corte en pacientes que cumplen el resto de los criterios establecidos para sospecha de dengue.

Contar con un punto de corte del recuento leucocitario con suficiente VPN, por encima del cual resulte improbable que el paciente padezca dengue, podría guiar al médico de urgencias en las decisiones clínicas frente a pacientes febriles sin foco evidente en un escenario con circulación viral regional confirmada, sugiriendo que aquellos pacientes que se presentan con un recuento de leucocitos mayor a dicho valor durante la primera consulta deben ser estudiados más exhaustivamente para descartar diagnósticos diferenciales como SIRS/sepsis. De esta manera se evitaría tanto la pérdida de oportunidades diagnósticas de patologías graves, por asumir que cualquier paciente con fiebre sin foco en contexto de circulación viral sostenida padece dengue, como la sobrecarga al sistema de laboratorio con muestras específicas para virología-serologías en pacientes que tienen una alta probabilidad de presentar otra enfermedad.

Por otro lado, actualmente el dengue no cuenta con un tratamiento específico más allá de hidratación, paracetamol y un estrecho monitoreo clínico-laboratorial para detectar tempranamente signos de alarma de complicaciones, por lo que en caso de alejar la sospecha de esta patología hacia un diagnóstico alternativo como SIRS/sepsis el tratamiento de dengue estaría incluido de todas maneras en las indicaciones médicas (siempre y cuando se utilice únicamente paracetamol para control térmico).

El objetivo del presente trabajo es determinar a partir de qué valor de recuento leucocitario la probabilidad de diagnóstico de dengue es menor al 5% y establecer el valor predictivo negativo de este punto de corte durante el primer contacto con el sistema de salud en pacientes con sospecha de dengue y en contexto epidemiológico de circulación viral sostenida.

Material y métodos

Diseño

Estudio analítico de cohorte retrospectiva y test diagnóstico, en el que incluimos a todos los pacientes de cualquier edad atendidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre las SE 1/2015 y 7/2016 por SFI y sospecha de dengue, con seguimiento con laboratorio específico (viroológico-serológico) completo según guía OPS/OMS para la Argentina (17) y al menos un recuento de leucocitos durante la SE de la primera consulta. Decidimos utilizar este período de inclusión debido a que como posteriormente se declaró el brote de dengue en nuestro país, no se continuó realizando diagnóstico virológico-serológico a todos los pacientes atendidos con sospecha de esta enfermedad (se favoreció desde el Ministerio de Salud el diagnóstico por nexo epidemiológico). Por ello consideramos imposible continuar incluyendo pacientes durante el resto del período de brote sin contar con su diagnóstico virológico-serológico.

El HIBA es un centro universitario de alta complejidad que cuenta con un grupo interdisciplinario (Grupo de Investigación de dengue del HIBA), conformado por Infectología, Comité de control de infecciones, Laboratorio y Epidemiología, que realiza una vigilancia activa epidemiológica-clínica-laboratorial de pacientes con sospecha de dengue. Este grupo promueve un adecuado seguimiento de los pacientes sospechosos, mediante la publicación de guías de atención y cursos virtuales de capacitación al personal y la comunidad, y actualiza los resultados de laboratorios específicos de dengue en la historia clínica de cada paciente. Promueve, además, la correcta notificación de los casos sospechosos al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud.

Población blanco

Pacientes que consultan por SFI y sospecha de dengue en un escenario epidemiológico con riesgo alto de padecer esta enfermedad.

Criterios de inclusión

Incluimos a todos los pacientes adultos (edad mayor o igual a 16 años) atendidos en el HIBA por SFI y sospecha de dengue entre las SE 1/2015 y 7/2016 al momento de su primera consulta por este cuadro, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas.

Criterios de exclusión

Descartamos a los pacientes que tuvieron diagnóstico alternativo definido, a los que no completaron el seguimiento laboratorial virológico-serológico para poder clasificarlos

como dengue confirmado o descartado según OPS/OMS para la Argentina (17), y a los que no tuvieron al menos un recuento de leucocitos durante la SE de la primera consulta registrado en su historia clínica electrónica.

Manejo de la información

La identificación de los pacientes incluidos en el presente estudio se realizó extrayendo información de la base de vigilancia de dengue con datos clínicos y de laboratorio del HIBA, que fue desarrollada ad hoc por el Grupo de investigación de dengue del HIBA, conformado por las áreas de Infectología, Comité de control de infecciones, Laboratorio y Epidemiología. Esta base de vigilancia es completada manualmente por el Grupo, cada vez que se registra una nueva ficha epidemiológica de dengue en la historia clínica electrónica del HIBA (completada por el médico tratante, o por el mismo Grupo de investigación de dengue cuando llega una muestra al laboratorio para serología, PCR o antígeno específico de dengue en caso que el médico tratante no haya completado la ficha).

La información de sexo, edad y recuento de leucocitos de los pacientes incluidos en el estudio fue extraída del Sistema de Información Hospitalaria (SIH) del HIBA. Para el análisis incluimos únicamente el primer recuento de leucocitos que se registró de cada paciente en la SE de la primera consulta (los recuentos posteriores no fueron incluidos). La unidad de medida utilizada para el informe del recuento de leucocitos es células/mm³.

Teniendo en cuenta la situación epidemiológica del período incluido en este estudio (Escenario de riesgo 3), definimos como caso de dengue confirmado a aquellos pacientes que presentaron aislamiento viral (PCR positiva) o antígeno NS1 positivo (17). Todos los pacientes incluidos tuvieron realizado al menos uno de estos tests diagnósticos siguiendo los lineamientos de las guías diagnósticas, por lo que si bien no contamos con información sobre el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso de la muestra al laboratorio (debido a que se trata de un estudio retrospectivo en el que no se analizaron las fichas epidemiológicas ni el texto libre de las evoluciones en la historia clínica) podemos asumir que todos ellos tenían un tiempo de evolución \leq a los 5 días desde el inicio de la fiebre.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son informadas con mediana y rango intercuartil (RIC) y las categóricas con número absoluto y porcentaje. Las variables de resultado se informan con intervalo de confianza del 95% (IC95%). Las comparaciones

entre grupos se realizaron utilizando test de Mann-Whitney Wilcoxon (MWW), para variables cuantitativas, y test de chi cuadrado de Pearson (χ^2) para variables categóricas.

Estimamos una curva ROC para encontrar un punto de corte en el recuento de leucocitos (variable continua) al momento del primer contacto con el sistema de salud por encima del cual se observara una especificidad mayor al 95% para ausencia de dengue (descartado por laboratorio virológico-serológico). Evaluamos la utilidad del punto de corte elegido comparando la proporción de pacientes con dengue confirmado entre aquellos con recuento leucocitario mayor y aquellos con recuento leucocitario menor al punto de corte elegido mediante el test de χ^2 . Calculamos el VPN del recuento de leucocitos utilizando las categorías conformadas a partir del valor de corte propuesto para la ausencia de dengue en pacientes con sospecha de esta enfermedad, y el *likelihood ratio test* positivo de este punto de corte.

Para el análisis estadístico utilizamos el software STATA/IC 13.0® (licencia: student Stata lab perpetual license Nro 301306266657, Instituto Universitario).

Consideraciones éticas

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del HIBA con el número 2783, que eximió de la toma del consentimiento informado a los pacientes incluidos por tratarse de un estudio retrospectivo que utilizó únicamente información disponible en su historia clínica. Cabe aclarar que a todos los pacientes atendidos en el HIBA se les toma un consentimiento informado, cuando se produce la apertura de su historia clínica al momento del primer contacto con el hospital, para el uso de su información en forma anonimizada con fines de investigación y cumpliendo los estándares de protección de datos personales.

Este estudio fue realizado en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: la Declaración de Helsinki - Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos, de la Asociación Médica Mundial, y sus enmiendas posteriores; las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y las leyes regulatorias locales.

La información recabada para este estudio fue tratada con máxima confidencialidad durante todo su desarrollo, almacenándola y analizándola en forma anonimizada y con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre las SE 1/2015 y 7/2016 se atendieron en el HIBA 352 pacientes adultos con SFI en los que el médico tratante sospechó dengue.

El análisis demográfico de los pacientes incluidos en el presente estudio fue presentado por el Grupo de investigación de dengue del HIBA previamente a la realización del presente trabajo. Entre aquellos con diagnóstico de dengue confirmado, 46,6% (IC95% 33-60) no referían antecedentes de viaje dentro de los quince días previos al inicio de los síntomas. El serotipo predominante fue el DEN-1. En el subgrupo de casos autóctonos se reportó una adherencia al protocolo de seguimiento clínico y de laboratorio del 98,27%, sin observarse casos graves o mortalidad (18).

Incluimos en el presente análisis a los 180 pacientes que cumplían criterios de sospecha de dengue propuestos por el Ministerio de Salud, tuvieron al menos un laboratorio con recuento leucocitario realizado durante la SE de la primera consulta y completaron el seguimiento de laboratorio recomendado por el MSAL que permitiera clasificarlos en dengue confirmado o dengue descartado (ver flujograma en Figura 1).

Comparamos la mediana de recuento leucocitario inicial entre pacientes con dengue confirmado y descartado, evidenciando que aquellos con confirmación del diagnóstico presentaron una mediana menor (MWW $z=6,749$, $p<0,0001$): 4132 cél/mm³ (RIC 3000-5320) en pacientes con dengue confirmado vs 7258 cél/mm³ (RIC 5422-10040) en pacientes con dengue descartado (ver Figura 2).

Modelamos una curva ROC (ver Figura 3) para determinar un punto de corte en el recuento de leucocitos por sobre el cual se tuviera una especificidad mayor al 95% para ausencia de dengue. Elegimos el punto de corte ≥ 9000 cél/mm³, que presentó una especificidad de 96,55% (IC95% 88,1-99,6) para ausencia de dengue. El área bajo la curva ROC fue de 0,8116 (IC 95% 0,7453-0,8780).

Los pacientes con recuento inicial de leucocitos ≥ 9000 fueron similares a aquellos con leucocitos < 9000 en cuanto a sexo ($\chi^2=0,4743$, $p=0,491$) y edad (MWW $z=0,744$, $p=0,4571$) (ver Tabla 1).

Comparamos la utilidad del punto de corte elegido (ver Tabla 2), observando que la proporción de pacientes con dengue confirmado resultó significativamente menor entre

Figura 1. Flujograma de pacientes con síndrome febril inespecífico y sospecha de dengue

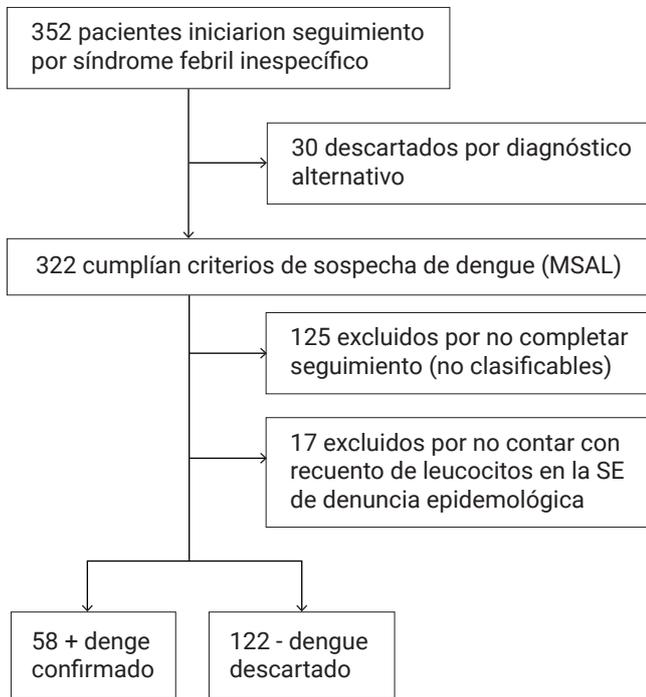


Figura 2. Recuento inicial de leucocitos (células/mm³) en pacientes con dengue descartado y en aquellos con dengue confirmado (La línea punteada representa el valor Y=9000)

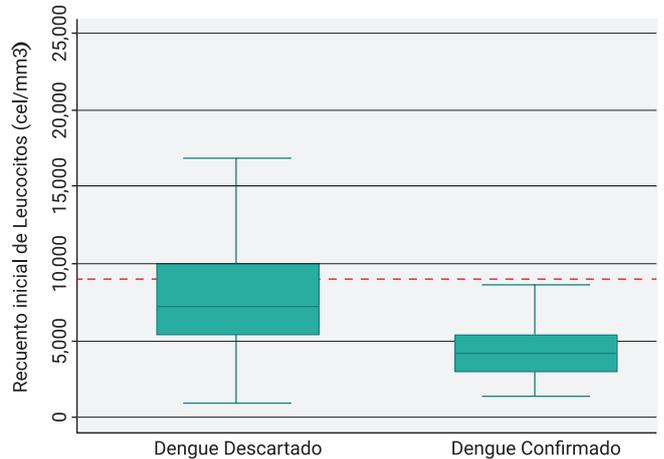
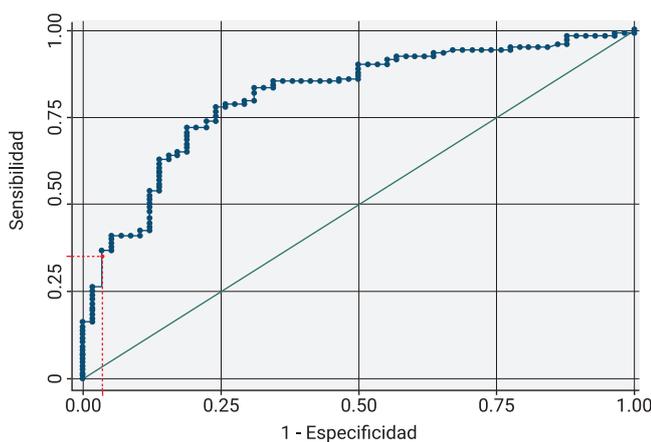


Figura 3. Curva ROC de recuento inicial de leucocitos en pacientes con sospecha de dengue (Punto de corte elegido marcado en rojo)



Área bajo la curva ROC = 0,8116 (IC95% 0,7453 - 0,8780)

aquellos con leucocitos ≥ 9000 ($\chi^2=21,20$, $p<0,001$). En 43 de 45 pacientes con recuento inicial de leucocitos ≥ 9000 se descartó el diagnóstico de dengue. El VPN de este punto de corte es 95,5% (IC95% 84,9-99,5).

El *likelihood* ratio positivo (calculado con la fórmula: LR positivo = sensibilidad / (1-especificidad)) obtenido sugiere que la presencia de un recuento inicial ≥ 9000 leucocitos es 10,22 veces más frecuente entre aquellos pacientes con ausencia de dengue que entre aquellos con presencia de la enfermedad en la población y contexto epidemiológico analizados en el presente estudio.

Discusión

El punto de corte propuesto en el presente estudio (≥ 9000) para el recuento de leucocitos durante el primer contacto con el sistema de salud presenta un elevado VPN en pacientes que cumplen los criterios para sospecha de dengue propuestos por el Ministerio de Salud de la Nación. Solo 1 de cada 20 pacientes con sospecha de dengue y recuento de leucocitos ≥ 9000 durante el primer contacto con el sistema de salud tiene dengue confirmado.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

	Leucocitos \geq 9000 (n=45)	Leucocitos < 9000 (n=135)	Total (n=180)
Edad en años, mediana (RIC)	34 (27-46)	37 (28-48)	37 (28-47,5)
Sexo masculino, % (IC95%)	55,6 (41-70)	49,6 (41-58)	51,1 (44-58)

Tabla 2. Número de pacientes con dengue confirmado / dengue descartado de acuerdo a recuento inicial de leucocitos < 9000 y \geq 9000/mm³

	Dengue confirmado	Dengue descartado	Total
Leucocitos < 9000, n (% , IC95%)	56 (96,5, 88-99,6)	79 (64,8, 55,6-73,2)	135 (75, 68-81,1)
Leucocitos \geq 9000, n (% , IC95%)	2 (3,4, 0,4-12,0)	43 (35,2, 26,8-44,4)	45 (25, 18,8-32)
Total (%)	58 (100)	122 (100)	180 (100)

Para evaluar la validez externa comparamos el VPN del punto de corte de leucocitos elegido en nuestro centro con el VPN teórico calculado a nivel país durante un mismo período de tiempo, extrapolando la sensibilidad y especificidad del punto de corte elegido en el recuento leucocitario a la población de pacientes con sospecha de dengue en el total país durante el mismo período (ya que dependen de la técnica del test diagnóstico y no de la prevalencia de la enfermedad). La proporción de casos confirmados/casos sospechosos durante el periodo SE 1/2015-7/2016 fue de 0,18 en el HIBA (322 sospechosos, 58 confirmados, 122 descartados y 142 probables) y de 0,25 a nivel país (12.827 sospechosos, 3324 confirmados, 8559 descartados y 944 probables) (5, 7).

Se extrapoló la sensibilidad del punto de corte \geq 9000 en el recuento de leucocitos al total de pacientes del país con dengue confirmado y la especificidad al total de pacientes del país con dengue descartado (se excluyeron del presente análisis aquellos con dengue probable sin confirmación, de igual manera que en el análisis realizado sobre pacientes atendidos en el HIBA). De esta manera se obtuvieron los valores teóricos de las cuatro celdas de la tabla de 2x2 que cruza recuento de leucocitos con dengue confirmado/

descartado. En este escenario teórico, el VPN del punto de corte \geq 9000 se mantendría constante: VPN calculado HIBA = 95,5% (IC95% 84,9-99,5) y VPN teórico nación = ((especificidad*dengue descartado nación) / (dengue confirmado nación - (sensibilidad*dengue confirmado nación)) + (especificidad*dengue descartado nación))*100 = (3017 / 3131)*100 = 96,3% (IC95% 95,6-96,9).

Uno de los principales diagnósticos a descartar en una guardia en pacientes con SFI es la sepsis sin foco evidente. Se trata de una disfunción orgánica que pone en peligro la vida y es causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Esta enfermedad y sus complicaciones afectan a millones de personas en todo el mundo cada año y matan, al menos, a uno de cada cuatro pacientes que la padecen. Al igual que en pacientes con dengue, la identificación temprana y el tratamiento adecuado en las horas iniciales de este cuadro mejoran el pronóstico (19). El retraso en el inicio de tratamiento antibiótico en la sepsis ha sido descrito como uno de los predictores de mortalidad en esta patología (8), por lo que resulta vital contar con información que permita mejorar la sospecha diagnóstica de este cuadro (al alejar potenciales diagnósticos diferenciales como dengue) en pacientes que

se encuentran cursando un síndrome febril inespecífico.

El agregado del punto de corte propuesto como criterio diagnóstico a los algoritmos existentes podría mejorar significativamente el VPN de los mismos. En un contexto epidemiológico de circulación regional confirmada de virus dengue, con los servicios de emergencia sobrecargados y sin disponer de los resultados serológicos y virológicos en tiempo real al momento de la primera evaluación del paciente, esta mejora en el VPN de los algoritmos actuales puede resultar útil al médico tratante para alejar la sospecha de dengue, sin incrementar la complejidad en la atención. Esto obedece a que en todos estos pacientes está indicado realizar un hemograma y evaluar los potenciales signos de alarma de un cuadro de dengue así como buscar otras posibles causas del cuadro (por ejemplo, tomando hemocultivos para descartar sepsis).

Limitaciones del presente estudio

Validez interna

Por tratarse de una cohorte retrospectiva presenta la limitación de asumir que la consulta a nuestro centro es el primer contacto con el sistema de salud aunque existe la posibilidad de que esto no sea así. Si ésto hubiera ocurrido, podríamos estar utilizando recuentos leucocitarios posteriores a la primera consulta, que podrían ser más bajos que el de la primera consulta en aquellos pacientes con dengue confirmado.

Validez externa

Estos resultados son aplicables en contexto epidemiológico de circulación viral confirmada de dengue, ya que los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad. Ésta, a su vez, puede verse afectada por el grado de notificación de casos sospechosos y el grado de consulta a servicios de emergencias de los pacientes. Este estudio se realizó en un hospital privado universitario, que posee un equipo médico capacitado en notificación y una vigilancia epidemiológica activa integrada al sistema nacional. Nos preguntamos por la validez de estos resultados en otros contextos donde los médicos no estén entrenados en notificación. Este "sesgo diagnóstico" podría sobreestimar el verdadero VPN, ya que la tasa confirmados/sospechosos podría ser menor en nuestro centro por la alta sospecha de dengue. Así, nuestros pacientes podrían tener en menor proporción valores de leucocitos ≥ 9000 . Sin embargo, luego de extrapolar la sensibilidad y especificidad del punto de corte propuesto a la población de pacientes con sospecha de dengue del total país, encontramos que, si bien la prevalencia en nuestro

hospital es menor, el VPN del punto de corte elegido es similar al que podría presentarse en el país durante el mismo período de tiempo con un escenario de riesgo similar.

Sería interesante conocer si existen experiencias similares a esta realizadas en otros contextos y con diseños diferentes (estudios prospectivos, efectores públicos del sistema de salud, experiencia en otros países) para evaluar la real validez externa de estos resultados.

Conclusiones

Según los resultados del presente estudio, agregar el recuento leucocitario ≥ 9000 al momento de la primera consulta a los algoritmos actuales como criterio para alejar la sospecha de dengue podría mejorar significativamente el valor predictivo negativo de los mismos. Resulta necesario replicar esta experiencia realizando estudios que evalúen el punto de corte propuesto durante períodos de brote con inclusión prospectiva de pacientes y en efectores públicos del sistema de salud para poder evaluar la validez externa de estos resultados.

Agradecimientos

Por su colaboración y por permitirme usar la información del análisis demográfico de los pacientes incluidos en el presente trabajo agradezco al Grupo de investigación de dengue del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

- Sanchez JD. Dengue | OPS OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [cited 2018 Feb 1]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4493%3A2010-informacion-general-dengue&catid=901%3Adengue-content&Itemid=40232&lang=es
- Flujograma Dengue Diagnóstico y Manejo de Casos MSAL [Internet]. [cited 2016 Dec 1]. Available from: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/flujograma-dengue-diagnostico-manejos-de-casos.pdf>
- Dengue. Guía para el Equipo de Salud MSAL 3ra Edición 2013 [Internet]. [cited 2016 Dec 1]. Available from: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>
- Organization WH. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. World Health Organization; 2009. 159 p.
- Boletín Integrado de Vigilancia N290-SE51 [Internet]. [cited 2016 Dec 6]. Available from: http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_n290-se51.pdf
- Plan estratégico-operacional integrado de prevención, control y vigilancia de enfermedades transmitidas por el mosquito *Aedes aegypti*, CABA 2016 [Internet]. [cited 2018 Feb 1]. Available from: http://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/plan_dengue_2016.pdf
- Boletín Integrado de Vigilancia N297-SE6 [Internet]. [cited 2016 Dec 6]. Available from: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N297-SE6.pdf>
- Rozman Borstnar, Ciril CL Francesc. FARRERAS ROZMAN. MEDICINA INTERNA. Capítulo Sepsis, sepsis grave y shock séptico. 17a. Vol. II. Elsevier España;
- Martínez Torres E. Dengue. *Estud Av*. 2008 Dec;22(64):33–52.
- Gregory CJ, Lorenzi OD, Colón L, García AS, Santiago LM, Rivera RC, et al. Utility of the tourniquet test and the white blood cell count to differentiate dengue among acute febrile illnesses in the emergency room. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Dec;5(12):e1400.
- Ho T-S, Wang S-M, Lin Y-S, Liu C-C. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *J Biomed Sci*. 2013 Oct 20;20:75.
- Tanner L, Schreiber M, Low JGH, Ong A, Tolfvenstam T, Lai YL, et al. Decision Tree Algorithms Predict the Diagnosis and Outcome of Dengue Fever in the Early Phase of Illness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Mar 12;2(3):e196.
- Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos. Dengue. *Boletín Epidemiológico* 2000; 21(2):14-5 [Internet]. [cited 2018 Oct 9]. Available from: http://cidbimena.desastres.hn/docum/ops/publicaciones/Epidemiologico/be_v21n2.pdf
- Martínez RA, Díaz FA, Villar LA. [Evaluation of the World Health Organization clinical definition of dengue]. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 2005 Sep;25(3):412–6.
- Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Clinical criteria to diagnose dengue in its early stages. *Biomédica*. 2006 Mar;26(1):22–30.
- Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Reducción de la hospitalización mediante un algoritmo de manejo del dengue en Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2011 Sep;30:248–54.
- Estrategia de Gestión Integrada de prevención y control de dengue para Argentina | OPS OMS 2007 [Internet]. [cited 2018 Feb 1]. Available from: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/EGI%20ARGENTINA.pdf>
- Burokas S, Smud A, Ducatenzeiler L, Salazar E, Arrigo D, Gomez Saldaño AM, et al. Dengue autóctono en la Ciudad y Gran Buenos Aires. Descripción de serie de casos autóctonos de la Ciudad de Buenos Aires y Gran Buenos Aires en un hospital privado de la comunidad. Poster SADI2016-385 presented at: XVI Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología SADI; 2016 May 22; Mendoza, Argentina.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486.

Does a high white blood cell count drive away the suspicion of dengue? Contributions to the diagnostic algorithm

SUMMARY

Objective: To evaluate the value of leukocyte count in patients with suspected dengue as a predictor of absence of disease at the initial contact with the health system.

Methods: Retrospective cohort analytical and diagnostic test study, which included all patients treated at Hospital Italiano de Buenos Aires between EW 1/2015 and 7/2016 with suspected dengue, complete laboratory monitoring and WBC in the EW of epidemiological reporting.

Results: During the study period 352 patients with suspected dengue were treated. We included 180 patients who completed follow-up (58 confirmed dengue and 122 discarded dengue). Median age 37 years (IQR 28-47.5), male 51.1% (95% CI 44-58). Among those with confirmed dengue, 46.6% (95% CI 33-60) were autochthonous cases. The predominant serotype was DEN-1. In 43/45 patients with an initial WBC \geq 9000 diagnosis of dengue was discarded. The negative predictive value of this cut-off point is 95.5% (95% CI 84.9-99.5).

Conclusions: To add a leukocyte count \geq 9000 as a criterion to the existing algorithms, in order to reduce the suspicion of dengue at the time of the initial contact, could significantly improve their negative predictive value. Only 1 in 20 patients with a WBC \geq 9000 during the first contact with the health system in this context has a confirmed diagnosis of dengue.

Keywords: dengue, predictive value of tests, leukocyte count.