

Blugerman, Gabriela Alejandra

¿Un recuento elevado de leucocitos aleja la sospecha de dengue?: aportes al algoritmo diagnóstico recomendado en Argentina

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2018

Cita sugerida (Vancouver): Blugerman GA. ¿Un recuento elevado de leucocitos aleja la sospecha de dengue?: aportes al algoritmo diagnóstico recomendado en Argentina [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano; 2018 [citado AAAA MM DD]. 20 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesis/20190409105849/tesis-blugerman-gabriela.pdf>





Instituto Universitario
del Hospital Italiano

MIC | M A E S T R I A
I N V E S T I G A C I O N
C L I N I C A

¿Un recuento elevado de leucocitos aleja la sospecha de Dengue? Aportes al algoritmo diagnóstico recomendado en Argentina

AUTORA: Gabriela Alejandra Blugerman

DIRECTORA DE TESIS: Silvana Figar

COHORTE MIC: 2015

Presentado en cumplimiento de los requisitos para la obtención del título de Maestría en Investigación Clínica ante el Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano de Buenos Aires

Buenos Aires, Febrero de 2018

Índice

Resumen	4
Summary	5
Marco teórico	6
Dengue y algoritmo diagnóstico.....	6
Escenarios de riesgo	6
El problema de pensar en Dengue en presencia de otros cuadros clínicos	7
Dengue y valor predictivo del recuento de leucocitos	7
Utilidad de la modificación propuesta en el algoritmo actual.....	8
Pregunta de investigación	9
Hipótesis	9
Objetivos.....	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos.....	9
Material y métodos.....	10
Diseño	10
Población blanco	10
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	10
Manejo de la información.....	10
Análisis estadístico	11
Consideraciones éticas	11
Resultados.....	12
Discusión	13
Limitaciones del presente estudio.....	14
Validez interna	14
Validez externa	15
Agradecimientos	16
Tablas y figuras.....	17
Figura 1. Flujoograma de Pacientes con Síndrome Febril Inespecífico.	17
Tabla 1. Características Demográficas de los Pacientes Incluidos en el Estudio.....	17
Tabla 2. Número de Pacientes con Dengue Confirmado/Descartado de acuerdo a Recuento Inicial de Leucocitos <9000 y ≥9000/mm ³	17
Figura 2. Recuento Inicial de Leucocitos (células/mm ³) en pacientes con Dengue Descartado y en aquellos con Dengue Confirmado (la línea punteada representa el valor Y=9000).	18

Figura 3. Curva ROC de Recuento Inicial de Leucocitos en Pacientes con sospecha de Dengue (punto de corte elegido marcado en rojo).....	19
Figura 4. Extracto del reporte de especificidad y sensibilidad de Curva ROC (punto de corte elegido marcado en rojo).	19
Anexo 1. Aprobación del protocolo por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.....	20
Referencias.....	21

Resumen

Introducción: El sistema de atención de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires se ve desbordado en las semanas epidemiológicas (SE) con circulación sostenida de virus Dengue. Nos preguntamos si existe un punto de corte en el recuento leucocitario inicial de los pacientes, que pueda incluirse en el algoritmo diagnóstico para permitir al médico de guardia alejar la sospecha de esta enfermedad y jerarquizar diagnósticos diferenciales potencialmente fatales.

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.

Material y métodos: Estudio analítico de cohorte retrospectiva, 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 paciente 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 (VPN) de este punto de corte es de 95.5% (IC95% 84.9-99.5).

Conclusiones: El punto de corte propuesto posee un alto VPN en pacientes que cumplen criterios de sospecha de Dengue en períodos con circulación viral sostenida. Sólo 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

Summary

Introduction: The system of care of the Autonomous City of Buenos Aires is overflowed in the epidemiological weeks (EW) with sustained circulation of Dengue virus. We wonder if there is a cut-off point in the initial white blood cell count (WBC) of patients with suspected Dengue, which can be included in the diagnostic algorithm to allow doctors on call to turn down suspicion of this disease and to prioritize potentially fatal differential diagnoses.

Objective: To evaluate the value of leukocyte count in patients with suspected Dengue as a predictor of absence of disease at the initial consultation.

Methods: Retrospective cohort analytical 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 (NPV) of this cut-off point is 95.5% (95% CI 84.9-99.5).

Conclusions: The proposed cut-off point has a high NPV in patients who meet current criteria for suspected Dengue. 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

Marco teórico

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 4 serotipos que demostraron producir enfermedad en humanos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, que son transmitidos al hombre a través de los vectores *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.

La persona infectada suele presentar síntomas después de 5 a 7 días de la infección. La fase febril dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de mialgias, artralgias, cefalea, dolor retro-ocular, eritema y dolor corporal generalizado. Pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel. Los pacientes que mejoran después de que baja la fiebre, se consideran casos de Dengue sin signos de alarma. Cerca de la desaparición de la fiebre puede aumentar la permeabilidad capilar paralelamente con los niveles del hematocrito. Esto marca el comienzo de la fase crítica. Los pacientes que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, son casos de Dengue con signos de alarma. Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica (la cual no suele exceder las 48 a 72 horas), pasa a la fase de recuperación (1).

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 Dengue debería sospecharse esta enfermedad en cualquier paciente con fiebre de menos de 7 días de evolución, sin afección de vías respiratorias superiores ni otra etiología definida, si tiene 2 o más de los siguientes signos: cefalea, dolor retro-ocular, anorexia y náuseas, erupciones cutáneas, malestar general, mioartralgias, leucopenia, trombocitopenia, petequias, diarrea, vómitos. Según recomendaciones actuales, la sospecha debe desencadenar la confección de la ficha epidemiológica de denuncia del caso para que se tomen medidas que eviten casos secundarios, y el envío de muestras para diagnóstico virológico-serológico al laboratorio de referencia (3). Dentro de los exámenes de laboratorio esenciales para la evaluación inicial y el seguimiento de estos pacientes se encuentran el hematocrito, el recuento de plaquetas, el recuento de glóbulos blancos con fórmula leucocitaria y las transaminasas.

Escenarios de riesgo

En Argentina durante el año 2015 (4) se notificaron 3637 casos sospechosos de Dengue (352 confirmados, 127 probables y 3158 descartados) atravesando 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 (5). Dichos escenarios dependen de la presencia del vector o sus huevos y la presencia de casos importados o autóctonos, estableciéndose 4 escenarios teóricos:

- 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 6 Semanas Epidemiológicas (SE) del año 2016 se notificaron en el país 9190 casos sospechosos, en contexto de escenario de riesgo 3 por confirmarse presencia de circulación viral regional (6). 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 nuestro medio epidemiológico (excluyendo otras patologías que también cursan con leucopenia como Zika, Chikungunya y HIV agudo) son el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y la Sepsis sin foco evidente, que pueden presentar un cuadro clínico similar al Dengue en un principio (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, ya 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 (7).

Dengue y valor predictivo del recuento de leucocitos

Si bien se ha descrito frecuentemente la presencia de leucopenia durante la fase inicial de la enfermedad (8) 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, que utilizan diferentes puntos de corte de recuento leucocitario y sus resultados en conjunto no son conclusivos.

Uno de estos estudios, que incluyó 282 pacientes atendidos en Puerto Rico durante 2009 por síndrome febril inespecífico (de los cuales sólo 31 tuvieron PCR + para Dengue, con predominio de DEN-4) establece un punto de corte para la leucopenia con recuento de leucocitos $<5000/\text{mm}^3$ (9). 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 VPN de 97.8 (94-99) para diagnóstico de Dengue. Otro estudio (10), 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 performance de algoritmos diagnósticos que combinan diferentes series del hemograma, sin analizar cada serie por separado (11).

Sin embargo, no encontramos en la literatura ningún reporte que establezca un punto de corte en el recuento de leucocitos al momento de la consulta inicial por encima del cual exista suficiente valor predictivo negativo (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

Contar con un punto de corte del recuento leucocitario con suficiente VPN, por encima del cual resulte muy improbable que el paciente se encuentre cursando un cuadro de Dengue, podría guiar al médico de guardia en las decisiones clínicas frente a pacientes febriles sin foco evidente en un escenario con circulación regional confirmada de este virus (escenario de riesgo 3), ya que podría sugerirse que aquellos pacientes que se presentan a la primera consulta con un recuento de leucocitos mayor a dicho valor sean estudiados más exhaustivamente para descartar diagnósticos diferenciales como SIRS/Sepsis. De esta manera se evitaría 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, y 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 y paracetamol, 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), no presentándose un problema en cuanto a dejar sin tratamiento a un paciente con Dengue por sospechar otra etiología más grave.

Pregunta de investigación

¿A partir de qué valor de recuento leucocitario durante el primer contacto con el sistema de salud en pacientes con sospecha de Dengue, en contexto epidemiológico de circulación viral sostenida en Argentina, la probabilidad de diagnóstico de Dengue es menor al 5%?

Hipótesis

Existe un valor de recuento de leucocitos durante la primera consulta con elevada especificidad y valor predictivo negativo que permite alejar la sospecha de Dengue en pacientes con sospecha de esta enfermedad, durante escenario de riesgo 3 en Argentina.

Objetivos

Objetivo general

- Evaluar la utilidad del recuento de leucocitos en pacientes con sospecha de Dengue como predictor de ausencia de la enfermedad al momento de la consulta inicial.

Objetivos específicos

- Proponer un valor de corte de recuento inicial de leucocitos con especificidad mayor al 95%, para encontrar pacientes con baja probabilidad de tener Dengue entre aquellos con sospecha de la enfermedad, en contexto de circulación viral sostenida (escenario de riesgo 3) en Argentina.

- Determinar el valor predictivo negativo para Dengue del recuento inicial de leucocitos por encima del punto de corte propuesto en este contexto epidemiológico.

Material y métodos

Diseño

Estudio analítico de cohorte retrospectiva, en el que incluimos a todos los pacientes atendidos en el HIBA entre las semanas epidemiológicas (SE) 1/2015 y 7/2016 por síndrome febril inespecífico (SFI) y/o sospecha de Dengue, con seguimiento con laboratorio específico (viroológico-serológico) completo según guía OPS/OMS para la Argentina (12) y al menos un recuento de leucocitos durante la SE de la primera consulta registrado su la historia clínica electrónica.

Población blanco

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

Criterios de inclusión

Incluimos a todos los pacientes atendidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) por síndrome febril inespecífico y/o sospecha de Dengue entre las SE 1/2015 y 7/2016.

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 (12), 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 Hospital Italiano de Buenos Aires, 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+) o antígeno NS1 positivo (12).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son informadas con mediana y rango intercuartil (RIC), las categóricas con n y porcentaje. Las variables de resultado se informan con intervalo de confianza del 95% (IC95%). Comparamos la media de recuento leucocitario durante la primera consulta entre pacientes con Dengue confirmado y descartado mediante t-test para dos muestras con varianzas desiguales.

Estimamos una curva Receiver Operating Characteristic (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 performance 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 valor predictivo negativo 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 + 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 Hospital Italiano de Buenos Aires con el número 2783 (ver anexo 1). Este estudio fue realizado en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: la Declaración de Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de Helsinki 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 sólo para el personal autorizado a los fines del estudio.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre las semanas epidemiológicas (SE) 1/2015 y 7/2016 se atendieron en el Hospital Italiano de Buenos Aires 352 paciente con síndrome febril inespecífico en los que el médico tratante sospechó Dengue, completando la ficha epidemiológica y/o enviando muestras de laboratorio específicas para esta enfermedad. Incluimos en el 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 media de recuento leucocitario inicial entre pacientes con Dengue confirmado y descartado, evidenciando que aquellos con confirmación del diagnóstico presentaron una media menor: 4482 células/mm³ (DS 2101) en pacientes con Dengue confirmado vs 8143 células/mm³ (DS 4066) en pacientes con Dengue descartado, $p < 0.0001$ (ver Figura 2).

Modelamos una curva ROC (ver Figuras 3 y 4) 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 células/mm³, que presentó una especificidad de 96.55% (IC95% 88.1-99.6) para ausencia de Dengue.

Los pacientes con recuento inicial de leucocitos ≥ 9000 fueron similares a aquellos con leucocitos < 9000 en cuanto a sexo y edad (ver Tabla 1).

Comparamos la performance del punto de corte elegido (ver Tabla 2), observando que la proporción de pacientes con Dengue confirmado resultó significativamente menor entre aquellos con Leucocitos ≥ 9000 (Chi² 21.1984, $p < 0.001$). 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: $LR+ = \text{sensibilidad} / (1 - \text{especificidad})$) 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 epidemiológicos analizados en el presente estudio.

Discusión

El análisis demográfico de los pacientes incluidos en el presente estudio fue realizado por el Grupo de Investigación de Dengue del Hospital Italiano de Buenos Aires previamente a la realización del presente trabajo, por lo que no se analizaron nuevamente estas variables. Se presenta aquí parte del análisis para contexto epidemiológico: Entre aquellos con diagnóstico de Dengue confirmado, 46.6% (IC95% 33-60) no referían antecedentes de viaje dentro de los 15 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 (13).

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 valor predictivo negativo (VPN) en pacientes que cumplen los criterios para sospecha de Dengue propuestos por el Ministerio de Salud de la Nación. Sólo 1 de cada 20 pacientes con sospecha de Dengue con recuento de leucocitos ≥ 9000 durante el primer contacto con el sistema de salud tiene Dengue confirmado.

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 período SE 1/2015-6/2016 fue de 0.18 en el HIBA (322 sospechosos, 58 confirmados, 122 descartados y 142 probables) y de 0.25 a nivel país (12827 sospechosos, 3324 confirmados, 8559 descartados y 944 probables) (4,6).

Se extrapoló la sensibilidad del punto de corte ≥ 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 4 celdas de la tabla de 2x2 que cruza recuento de leucocitos con dengue confirmado / descartado:

	Dengue confirmado (D+)	Dengue descartado (D-)	TOTAL
Leucocitos < 9000	A = sensibilidad*(total D+)	C = (total D-) - D	A+C
Leucocitos ≥ 9000	B = (total D+) - A	D = especificidad*(total D-)	B+D
TOTAL	3324	8559	11883

	Dengue confirmado (D+)	Dengue descartado (D-)	TOTAL
Leucocitos < 9000	3209	5542	8752
Leucocitos ≥ 9000	115	3017	3131
TOTAL	3324	8559	11883

En este escenario teórico, el VPN del punto de corte ≥ 9000 se mantendría constante: VPN calculado HIBA = 95.5% (IC95% 84.9-99.5) y VPN teórico Nación = $(D/B+D)*100 = (3017 / 3131)*100 = 96.3\%$ (IC95% 95.6-96.9).

Uno de los principales diagnósticos a descartar en una guardia en pacientes con síndrome febril inespecífico es la Sepsis, que es una disfunción orgánica que pone en peligro la vida, causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Esta enfermedad y sus complicaciones son importantes problemas de salud, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año y que matan, al menos, a uno de cada cuatro pacientes que las padecen. Al igual que en el caso del politraumatismo, el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular, la identificación temprana y el tratamiento adecuado en las horas iniciales posteriores a la aparición de la sepsis mejoran los resultados (14). El retraso en el inicio de tratamiento antibiótico ha sido descrito como uno de los predictores de mortalidad en esta patología (7).

En un contexto epidemiológico de circulación regional confirmada de virus Dengue, donde los servicios de emergencia y laboratorios de virología se encuentran sobrecargados debido a la alta cantidad de pacientes sospechosos, ya que los médicos podrían rápidamente asumir que cualquier paciente con síndrome febril sin foco evidente padece Dengue (si cumple los criterios establecidos en el actual algoritmo de sospecha recomendado por el MSAL), este punto de corte podría resultar en un aporte al algoritmo, ayudándolos a decidir en qué casos continuar sospechando Dengue y en cuáles buscar más exhaustivamente otras causas posibles del síndrome febril que presenta el paciente (por ejemplo tomando hemocultivos para descartar infecciones bacterianas potencialmente fatales).

Destacamos el inmenso valor para un centro de salud de la conformación de un grupo interdisciplinario, conformado (en principio) por áreas de Infectología, Comité de control de infecciones, Laboratorio y Epidemiología, que realice una vigilancia activa epidemiológica-clínica-laboratorial de pacientes con sospecha de Dengue. El Grupo de Investigación de Dengue de nuestro Hospital 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, actualiza la información de resultados de laboratorios específicos de Dengue derivados a otra institución en la historia clínica de cada paciente, para que estén disponibles a cualquier médico que lo atienda. Permite además, no sólo garantizar la correcta notificación de los casos sospechosos al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud, sino la publicación semanal de un boletín epidemiológico local y la planificación de trabajos de investigación en conjunto para mejorar la atención de los pacientes con esta problemática.

Limitaciones del presente estudio

Validez interna

Por tratarse de una cohorte retrospectiva en la que la fuente de la información son bases de datos secundarias, 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 (los pacientes incluidos podrían haberse realizado algún laboratorio previo a la consulta que no se encuentre registrado en el Sistema de Información Hospitalaria de nuestro Hospital). Si esto último 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 sólo son aplicables en contexto epidemiológico de circulación viral confirmada de Dengue (escenario de riesgo 3), ya que los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad. La verdadera prevalencia puede estar influenciada por el grado de notificación de casos sospechosos y el grado de consulta a la guardia de los pacientes (que depende de la difusión de la epidemia en medios de comunicación, entre otros factores). Este estudio se realizó en un hospital privado universitario de comunidad, que posee un equipo médico que viene siendo capacitado en notificación y vigilancia epidemiológica por un área de epidemiología integrada al sistema nacional de vigilancia. Este hecho se evidencia en que durante la epidemia 2016 el Hospital Italiano de Buenos Aires fue uno de los que más notificaciones de sospecha de Dengue presentaron al Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Nos preguntamos cuál es la validez de estos resultados en otros contextos en donde los médicos no estén entrenados en notificación. Este “sesgo diagnóstico” podría producir que estemos sobreestimando el verdadero VPN, ya que la tasa confirmados / sospechosos podría ser menor en nuestro ámbito comparado con una institución en donde casi no se sospeche la enfermedad. Así, sería esperable que en nuestro centro los pacientes con sospecha tengan 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 -probablemente debido a la alta sospecha de los médicos-, el VPN del punto de corte elegido es similar al que podría presentarse (según el cálculo teórico realizado) en el total país durante el mismo período de tiempo y en un escenario de riesgo similar.

Agradecimientos

- A los pacientes, por confiarnos su información para poder investigar.
- Al grupo de Investigación de Dengue del Hospital Italiano de Buenos Aires, por permitirme utilizar información de la vigilancia para mi tesis.
- A mi directora de tesis, por guiarme en este proceso.
- A mis compañeras del Departamento de Investigación y del Área de Epidemiología del Hospital Italiano, por sus valiosos aportes e ideas.
- A la Fundación Huesped, por la confianza y el apoyo económico para poder cursar esta maestría.
- A mi familia por el cariño y apoyo durante esta difícil etapa.
- A Bren, por darme siempre lo que no tiene, aunque yo no sea...

Tablas y figuras

Figura 1. Flujograma de Pacientes con Síndrome Febril Inespecífico.

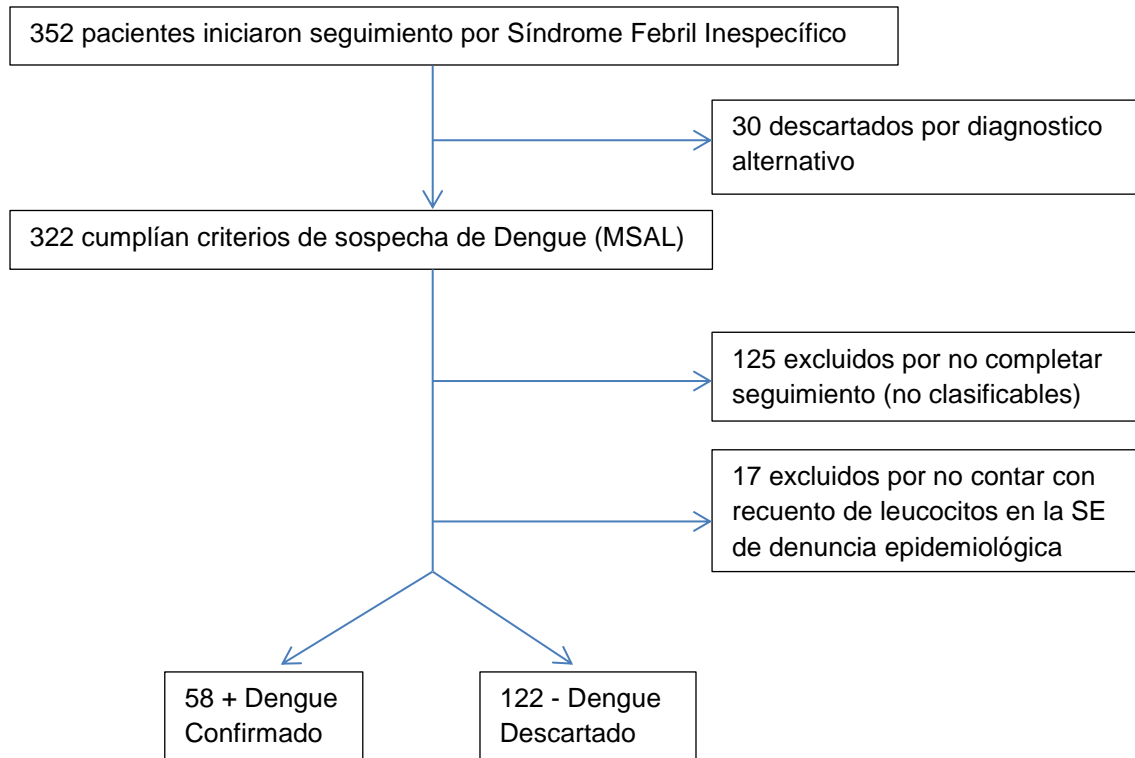


Tabla 1. Características Demográficas de los Pacientes Incluidos en el Estudio.

	Leucocitos ≥ 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/Descartado de acuerdo a Recuento Inicial de Leucocitos < 9000 y $\geq 9000/mm^3$.

	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 ≥ 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)

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).

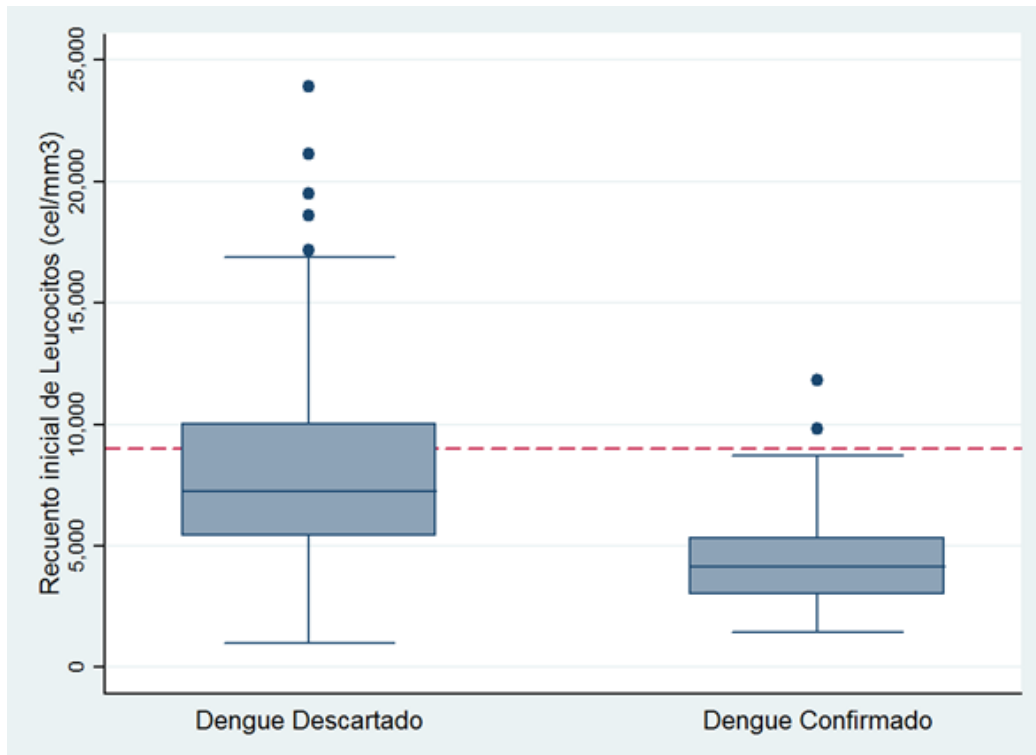


Figura 3. Curva ROC de Recuento Inicial de Leucocitos en Pacientes con sospecha de Dengue (punto de corte elegido marcado en rojo).

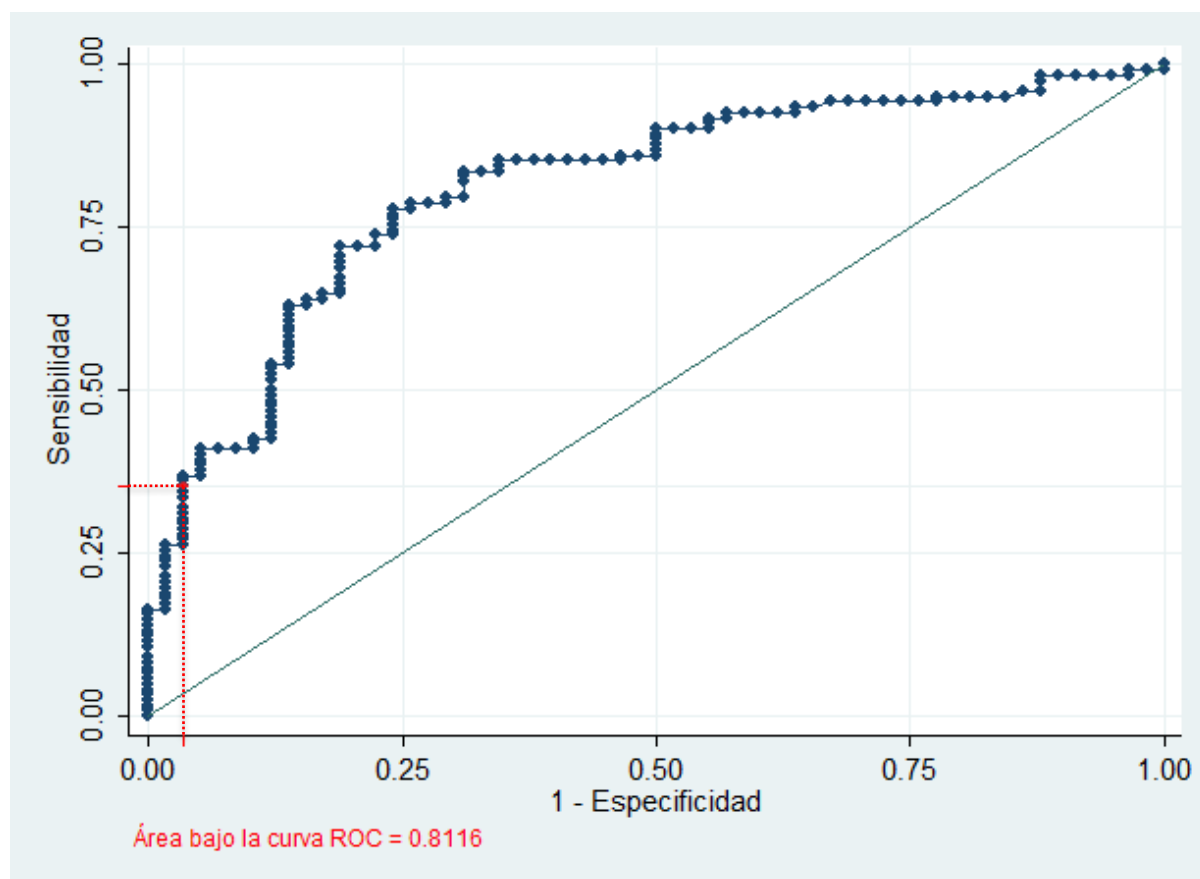


Figura 4. Extracto del reporte de especificidad y sensibilidad de Curva ROC (punto de corte elegido marcado en rojo).

```

7 . roctab AUSENCIA_DE_DENGUE VALOR_GB, detail graph summary
8
9 Detailed report of sensitivity and specificity
10 -----
11
12 Cutpoint      Sensitivity  Specificity  Correctly
13              |          |            | Classified
14              |          |            |
15              |          |            |
16              |          |            |
-----
136 ( >= 8500 )    37.70%     94.83%     56.11%
137 ( >= 8698 )    36.89%     94.83%     55.56%
138 ( >= 8700 )    36.89%     96.55%     56.11%
139 ( >= 8800 )    36.07%     96.55%     55.56%
140 ( >= 9000 )    35.25%     96.55%     55.00%
141 ( >= 9043 )    34.43%     96.55%     54.44%
142 ( >= 9100 )    33.61%     96.55%     53.89%
143 ( >= 9251 )    31.97%     96.55%     52.78%
144 ( >= 9311 )    31.15%     96.55%     52.22%
145 ( >= 9400 )    30.33%     96.55%     51.67%
-----
186              |          |            |
187              |          |            |
188              |          |            |
189              |          |            |
-----
180              |          |            |
0.8116          |          |            |
0.0339          |          |            |
0.74526        |          |            |
0.87797        |          |            |
-----

```

Anexo 1. Aprobación del protocolo por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires



Comité de Ética de Protocolos de Investigación

MIEMBROS DEL COMITE

Coodinador:

DR. GUSTAVO IZBIZKY
Médico

DR. ANIBAL ARIAS
Médico

DR. CARLOS BURGER
Abogado

DRA. PAULA CAMBIASO
Bioquímica

DRA. PAOLA CASCIATO
Médica

DR. LEONARDO GARFI
Médico

DR. OSCAR MAZZA
Médico

DR. AUGUSTO PÉREZ
Médico

DRA. LUCRECIA PINEIRO
Dra. en Química

SRA. MARIA E. SAHORES
Lego

DRA. DEBORA SZEINMAN
Médica

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO N° 2783

Buenos Aires, 7 de abril de 2016.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación* del Hospital Italiano de Buenos Aires ha evaluado y aprobado el protocolo **VALOR PREDICTIVO DEL RECuento LEUCOCITARIO DURANTE EL PRIMER CONTACTO CON EL SISTEMA DE SALUD PARA ALEJAR LA SOSPECHA DE DENGUE**. Se aprueba la realización del estudio en este Hospital a cargo de la Dra. **BLUGERMAN GABRIELA**, no requiere la aprobación de ANMAT.

[APROBADO EN REUNIÓN DEL 7 DE ABRIL DE 2016, SEGÚN CONSTA EN LIBRO DE ACTAS N° 8, FOLIO 79]

*Este Comité funciona de acuerdo con las normativas establecidas por el I.C.H. (F.D.A., -EEUU, Comunidad Europea, Japón)

IRB00010193

**El Consentimiento que se adjunta, con firma y sello de este Comité, es el que corresponderá fotocopiar para entregar a los pacientes enrolados en el Hospital Italiano.
***No se podrá enrolar pacientes en el estudio hasta que este Comité no reciba la aprobación de ANMAT del Protocolo, del Centro y del Consentimiento Informado (si lo hubiera)

IMPORTANTE¹:

Los investigadores deberán presentar a este Comité los formularios adjuntos, en el caso que corresponda:

- 1- Copia de la aprobación del protocolo por la ANMAT
- 2- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1° paciente)
- 3- Informe sobre la marcha del protocolo dentro del año de inicio del mismo:
 - ✓ El progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese, una vez por año, (salvo que este Comité decida que el informe deba ser más frecuente).
 - ✓ Los eventos adversos informados por el patrocinante o detectados por Uds. mismos.
 - ✓ Otras modificaciones al protocolo no se podrán aplicar sin ser antes evaluadas por este Comité, salvo en casos de riesgo de vida para el paciente.
 - ✓ En caso de suspensión del protocolo, la comunicación deberá ser inmediata.
- 4- Comunicación de finalización de la investigación

De este documento se emiten tres copias: una para el archivo del Comité otra para el investigador y otra para el patrocinante (en el caso que corresponda).

¹ Ver Plan de seguimiento de protocolo en página 3 de este documento

Referencias

1. 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
2. Flujograma Dengue Diagnóstico y Manejo de Casos MSAL [Internet]. [cited 2016 Dec 1]. Available from: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/flujograma-dengue-diagnostico-manijos-de-casos.pdf>
3. Dengue. Guía para el Equipo de Salud MSAL 3ra Edición 2013 [Internet]. [cited 2016 Dec 1]. Available from: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>
4. Boletín Integrado de Vigilancia N290-SE51 [Internet]. [cited 2016 Dec 6]. Available from: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_n290-se51.pdf
5. 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.gov.ar/sites/gcaba/files/plan_dengue_2016.pdf
6. Boletín Integrado de Vigilancia N297-SE6 [Internet]. [cited 2016 Dec 6]. Available from: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N297-SE6.pdf>
7. Rozman Borstnar, Ciril CL Francisc. FARRERAS ROZMAN. MEDICINA INTERNA. Capítulo Sepsis, sepsis grave y shock séptico. 17^a. Vol. II. Elsevier España;
8. Martínez Torres E. Dengue. *Estud Av.* 2008 Dec;22(64):33–52.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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>
13. 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.

14. 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.