

Factores clínicos y demográficos asociados con la mortalidad por dengue en Colombia: estudio de casos y controles

Juan Pimentel, MD, MSc,⁽¹⁻³⁾ Germán Zuluaga, MD, PhD,⁽²⁾ Elizabeth Borrero, MD, MSc,⁽⁴⁾ Neil Andersson, MD, PhD.^(1,5)

Pimentel J, Zuluaga G, Borrero E, Andersson N.
Factores clínicos y demográficos asociados con
la mortalidad por dengue en Colombia:
estudio de casos y controles.
Salud Publica Mex. 2021;63:42-50.
<https://doi.org/10.21149/11193>

Pimentel J, Zuluaga G, Borrero E, Andersson N.
Demographic and clinical factors associated
with dengue mortality in Colombia:
a case-control study.
Salud Publica Mex. 2021;63:42-50.
<https://doi.org/10.21149/11193>

Resumen

Objetivo. Identificar factores demográficos y clínicos asociados con la mortalidad por dengue grave en cinco departamentos de Colombia. **Material y métodos.** Análisis secundario de un estudio de casos y controles basado en pacientes admitidos de 2009 a 2013. Los casos fueron pacientes que murieron por dengue y los controles fueron pacientes con dengue grave sobrevivientes a la enfermedad. Se utilizó el procedimiento de Mantel-Haenszel para identificar los factores. **Resultados.** Analizando 58 casos y 121 controles, cuatro factores fueron asociados con la mortalidad por dengue: administración hospitalaria de dipirone (RMa=6.38 IC95% 2.41-16.86) y de acetaminofén (RMa=0.25 IC95% 0.10-0.61), presencia de comorbilidad (RMa=3.52 IC95% 1.51-8.18) y consulta previa por el mismo padecimiento (RMa=3.99 IC95% 1.63-9.77). **Conclusiones.** La administración de dipirone en pacientes con dengue grave se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad. Si se considera que la dipirone fue retirada del mercado en 20 países por sus efectos secundarios, se puede desaconsejar su uso en el manejo del dengue.

Palabras clave: dengue grave; dipirone; mortalidad; factores de riesgo; Colombia

Abstract

Objective. To identify demographic and clinical factors associated with mortality due to severe dengue in five departments in Colombia. **Materials and methods.** Case-control study with patients admitted between 2009 and 2013. The cases were patients who died from dengue and the controls were patients with severe dengue who survived the disease. A multivariate analysis using the Mantel-Haenszel procedure identified risk factors associated with dengue mortality. **Results.** We analyzed 58 cases and 121 controls and identified four factors: in-hospital administration of dipyron (ORa=6.38 95%CI 2.41-16.86) and paracetamol (ORa=0.25 95%CI 0.10-0.61), comorbidities (ORa=3.52 95%CI 1.51-8.18), and a prior visit to the hospital (ORa=3.99 95%CI 1.63-9.77). **Conclusions.** Administration of dipyron in patients with severe dengue was associated with a higher risk of mortality. Considering that 20 countries have banned dipyron because of its adverse effects, we advise against its use.

Keywords: severe dengue; dipyron; mortality; risk factors; Colombia

- (1) Community Information and Epidemiological Technologies-Participatory Research at McGill, Department of Family Medicine, McGill University. Montreal, Canada.
- (2) Grupo de Estudios e Sistemas Tradicionales de Salud, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.
- (3) Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Campus Universitario Puente del Común. Chía, Colombia.
- (4) Centro de Estudios e Investigación en Salud, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
- (5) Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales, Universidad Autónoma de Guerrero. Acapulco, México.

Fecha de recibido: 12 de enero de 2020 • **Fecha de aceptado:** 7 de abril de 2020 • **Publicado en línea:** 21 de diciembre de 2020

Autor de correspondencia: Juan Pablo Pimentel. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud,
Universidad del Rosario. Calle 12C No. 6-25. Bogotá D.C. Colombia.
Correo electrónico: jpimentel@cemi.org.com

Licencia: CC BY-NC-SA 4.0

El dengue es la enfermedad transmitida por artrópodos más común y representa un problema importante desde el punto de vista económico¹ y de salud pública.² Durante las dos últimas décadas en los países de las regiones tropicales de América (Centro y Suramérica) ha habido un incremento en la incidencia de dengue y dengue grave.³ En el periodo de 2001 a 2005, Brasil y Colombia fueron los países de la región que más casos de dengue reportaron, con 1 852 330 y 243 019 casos, respectivamente. Además, para ese periodo Colombia aportó 70% (155/221) del total de muertes por dengue en toda América.⁴ En 2010, el país presentó la mayor epidemia de dengue en los últimos años con más de 150 000 casos reportados, de los cuales 6% (9 393) fueron dengue grave y 210 muertes confirmadas.⁵

El dengue exhibe un amplio espectro clínico, desde infecciones asintomáticas (65%-90%), hasta formas graves con alto riesgo de muerte.⁶ El reconocimiento temprano de los signos y síntomas es importante para evitar los desenlaces fatales.³ Sin embargo, hasta el momento, no existen indicadores clínicos confiables asociados al desarrollo de complicaciones y mortalidad por esta enfermedad.⁷

Los estudios sobre factores asociados a mortalidad por dengue se centran frecuentemente en resultados de las pruebas de laboratorio y las complicaciones como sangrado y shock.⁸ Algunas características demográficas y clínicas como edades en extremos de la vida, ser mujer, vivir en zona rural, baja escolaridad y el antecedente de una enfermedad crónica se han asociado a la mortalidad por dengue.⁹ Sin embargo, aún son pocos los estudios que evalúan la relación entre variables demográficas y clínicas, y la mortalidad por dengue grave. Adicionalmente, la presencia de algunos síntomas antes del ingreso al hospital (gingivorragia, epistaxis, hepatomegalia, rash, entre otros) se ha asociado a complicaciones por esta enfermedad,¹⁰ aunque no es claro si estos síntomas podrían asociarse también a la mortalidad por dengue grave.

Se hizo un análisis secundario de información basado en un estudio de casos y controles realizado por el Centro de Estudios e Investigación en Salud (CEIS) de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia, durante 2013 y 2014. El estudio original buscaba establecer los factores clínicos, de laboratorio y relacionados con la calidad de la atención, asociados con la mortalidad por dengue grave. En este análisis secundario se identificaron algunas características demográficas y clínicas reportadas en la anamnesis de ingreso al hospital, y su relación con la mortalidad por dengue grave en cinco departamentos de Colombia. Se evaluó también el impacto de la administración de algunos medicamentos para el control sintomático durante la hospitalización en el desenlace de pacientes con dengue grave.

Material y métodos

Se reportó este análisis secundario de acuerdo con las guías STROBE 2007: directrices para la comunicación de estudios observacionales.¹¹ Los casos fueron pacientes que murieron por dengue grave. Los controles fueron sujetos con dengue grave que sobrevivieron a la enfermedad, procedentes del mismo departamento en donde se identificó el caso. El estudio se realizó en 16 instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) de segundo a cuarto nivel en cinco departamentos de Colombia: Norte de Santander, Santander, Cundinamarca, Valle del Cauca y Meta, seleccionados por presentar alta incidencia de dengue.¹² Este estudio acogió los *Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos* de la Declaración de Helsinki.¹³ El proyecto fue aprobado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá y los directores de las IPS incluidas en julio de 2010.

Para el cálculo del tamaño de muestra, en el diseño original se empleó el programa estadístico Epi Info™ v 7.1.3. Se consideró una relación de controles a casos 2:1 y, de acuerdo con información de un estudio realizado en Pakistán¹⁴ que reportó una proporción de ictericia en controles de 2.7% y en casos de 21.7%, se estimó una muestra mínima de 38 casos y 76 controles, estableciendo un nivel de confianza de 95% y poder del 80%, utilizando el método de Fleiss con corrección de continuidad.¹⁵

La información fue recolectada mediante un instrumento prediseñado por los investigadores del CEIS y piloteado entre el 15 y 17 de agosto de 2012; se aplicó a 23 historias clínicas de pacientes provenientes de Girardot, Cundinamarca. Para la recolección de la información, la herramienta fue aplicada a las historias clínicas desde marzo de 2013 hasta enero de 2014 por 18 médicos revisores previamente capacitados. La diferenciación de casos y controles se hizo después de revisar las historias clínicas y no hubo cegamiento en la recolección de los datos. Algunas de las historias fueron revisadas de manera virtual, pero la mayoría fueron revisadas de forma presencial. Los datos se recopilaban en tiempo real mediante el *software* Survey Monkey con la ayuda de dispositivos móviles Samsung Galaxy 3G 16 GB-5.29.

Se utilizaron los criterios recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para dengue grave.¹⁶ Se consideró presencia de dengue grave con uno o más de los siguientes criterios: a) extravasación severa de plasma: signos y síntomas compatibles con edema pulmonar, falla cardíaca congestiva, derrame pleural o ascitis, asociado a dificultad respiratoria o choque;¹⁷ b) sangrado mayor: presencia de hematemesis, melenas, hematoquecia, epistaxis, gingivorragia y/o cualquier

sangrado que genere una importante pérdida de volumen llevando a hipotensión o choque;^{3,14} o c) daño grave de órganos: signos clínicos o paraclínicos de daño severo de órganos como miocarditis, encefalitis o encefalopatía, hepatitis, colecistitis alitiásica o insuficiencia renal aguda.

La identificación de los pacientes se realizó con base en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), en los registros internos de las IPS incluidas en el estudio y con información epidemiológica suministrada por el Instituto Nacional de Salud (INS). Se incluyeron casos y controles incidentes y prevalentes de mortalidad, desde 2009 hasta 2013, que cumplieran criterios de inclusión.

Todos los pacientes fueron confirmados mediante una o más pruebas de laboratorio: IgM específica, antígeno NS1 (proteína no estructural 1), RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) o diagnóstico histopatológico (RT-PCR en muestras de tejido *post mortem*). Los pacientes con dengue confirmados únicamente por IgM y que ingresaron a la IPS con coinfecciones confirmadas fueron excluidos del estudio por el riesgo de tratarse de falsos positivos. Aquellos pacientes provenientes o remitidos a otros departamentos diferentes de los incluidos en el estudio fueron también excluidos por limitaciones logísticas para conseguir sus historias clínicas.

Fueron revisadas 447 historias clínicas de pacientes con dengue grave, de las cuales 179 cumplieron los criterios de inclusión. En el diseño del estudio original 50 casos y 100 controles fueron pareados 1:2 teniendo en cuenta el mismo año de atención y mismo municipio de procedencia (n=150). En este análisis se prefirió incluir a toda la muestra elegible (n=179) y adelantar un análisis no pareado. No obstante, se hizo finalmente una comparación de los resultados con ambas muestras (n=150 y n=179), para saber si cambiaban los factores o el tamaño de su efecto.

La mortalidad confirmada por dengue fue la definición de caso. Como exposición, se aprovecharon 44 variables de las 372 registradas en el estudio original, pues se decidió explorar las asociaciones menos frecuentemente investigadas. Se agruparon las variables así: síntomas reportados al ingreso al hospital (26 variables), antecedentes médicos como comorbilidades, consumo de medicamentos y embarazo (tres variables), administración de medicamentos durante la hospitalización (siete variables) y factores sociodemográficos como edad, sexo, régimen de salud, consulta previa y riesgo social determinado por un trabajador social (ocho variables).

Se obtuvo la información de las variables a partir de las historias clínicas revisadas en el estudio y se recodificó una variable cuantitativa (edad), teniendo en

cuenta los siguientes puntos de corte: a) 18 años por ser éste el promedio y b) 5, 10 y 15 años, considerando el estudio de Anders y colaboradores,¹⁸ donde se observaron diferentes riesgos de mortalidad por dengue según estos grupos etarios. La calidad de cada encuesta fue revisada por dos médicos pares previamente capacitados. El control de calidad se realizó también mediante el análisis de las frecuencias de las respuestas.

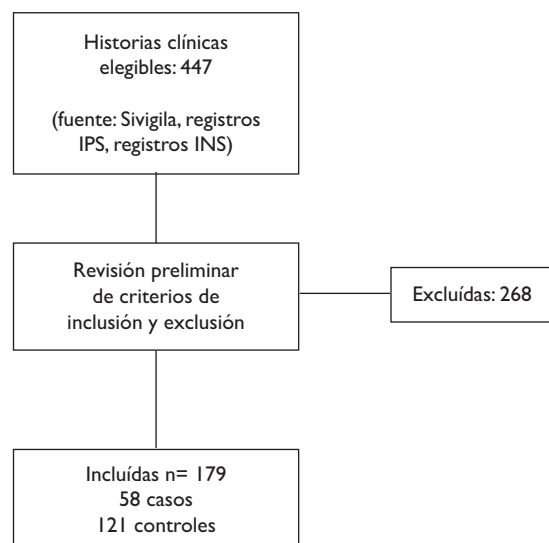
Se realizó el análisis de los datos con el programa CIETmapTM v 2.0 beta9. Se establecieron primero las medidas de tendencia central y luego se hizo un análisis bivariado mediante la razón de momios (RM). Se aplicó el procedimiento de Mantel-Haenszel con intervalos de confianza del 95%, utilizando el método de Miettinen. Posteriormente, se realizó un análisis multivariado con el objetivo de determinar las variables confusoras de la asociación. No hubo necesidad de tratamiento de datos faltantes y tampoco se hizo un análisis de sensibilidad.

Resultados

De un total de 447 historias clínicas de pacientes con dengue grave elegibles, se incluyeron 58 casos y 121 controles en el estudio (n=179) (figura 1). El promedio de edad fue 18.4 años (mediana 11, DE= 18.3) y 50.8% (91/179) eran mujeres. El 49.2% (88/179) fueron niños menores de 10 años. El 39.7% (71/179) de los pacientes fue atendido en 2010. El 64.8% (116/179) de los pacientes fue atendido en IPS de cuarto nivel y 77.1% (138/179) fue remitido de otro nivel de atención, principalmente del primer nivel. El 66.5% (119/179) perteneció al régimen subsidiado, 15.1% (15/179) al régimen contributivo y 15.6% (28/179) fue atendido como vinculado. Las características de los pacientes se presentan en el cuadro I.

Seis variables reportadas al ingreso a la IPS mostraron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad por dengue grave: disnea (RM=11.32 IC95% 1.95-65.74), tos con expectoración (RM=6.87 IC95% 1.63-28.91), comorbilidad (RM=2.52 IC95% 1.21-5.23), consumo de medicamentos de uso crónico (RM=3.40 IC95% 1.10-10.54), riesgo social (RM=3.31 IC95% 1.30-8.43) y consulta previa por el mismo motivo (RM=2.80 IC95% 1.41-5.57). Durante la hospitalización, dos variables mostraron asociación con mortalidad por dengue grave: administración de dipirona (RM=2.90 IC95% 1.20-6.99) y administración de acetaminofén (RM=0.23 IC95% 0.11-0.47) (cuadro II).

Se hizo un análisis multivariado con las ocho variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad por dengue grave (cuadro III). Cuatro de ellas mantuvieron su independencia estadística: administración de acetaminofén durante la hospitalización (factor de protección), administración



Sivigila= Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública
 IPS= instituciones prestadoras de servicios de salud
 INS= Instituto Nacional de Salud

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO. COLOMBIA, 2009 A 2013

de dipirona, comorbilidades y consulta previa por la misma enfermedad de dengue (factores de riesgo). Al incorporar únicamente los casos y controles pareados 1:2, teniendo en cuenta mismo municipio y año ($n=150$), los resultados del análisis bivariado y el modelo multivariado fueron similares a los encontrados, incluyendo toda la muestra ($n=179$).

Por último, se realizó un análisis suplementario pues se consideró que la asociación entre la administración de medicamentos y la mortalidad por dengue grave podría estar mediada o confundida por la severidad del cuadro clínico. Como indicador de severidad, se tomó en cuenta la variable sangrado mayor por ser uno de los tres criterios de dengue grave usados consistentemente en estudios internacionales.¹⁹ No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre severidad del cuadro clínico de dengue grave y administración de medicamentos ($RM=1.09$ IC95% 0.43-2.75).

Discusión

Se encontró una relación significativa entre la administración de dipirona durante la atención hospitalaria de los pacientes con dengue grave y la mortalidad por esta enfermedad ($wtRM=6.38$ IC95% 2.41 - 16.86 MH 13.96). Tan sólo se encontraron tres publicaciones al explorar los efectos de la administración de dipirona en pacien-

Cuadro I
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DENGUE GRAVE INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. COLOMBIA, 2009-2013

Variable	Casos n=	Controles n=	Total n=
Procedencia			
Valle del Cauca	23	45	68
Norte de Santander	13	33	46
Meta	14	27	41
Santander	5	10	15
Cundinamarca	3	6	9
Datos faltantes	0	0	0
Total	58	121	179
Año de atención			
2009	3	7	10
2010	21	50	71
2011	6	12	18
2012	5	11	16
2013	22	41	63
Datos faltantes	1	0	1
Total	58	121	179
Distribución por edad (años)			
< 5	20	29	49
5-9	9	30	39
10-14	3	15	18
15-19	1	16	17
20-29	7	7	14
30-39	1	12	13
40-49	6	7	13
>=50	11	5	16
Datos faltantes	0	0	0
Total	58	121	179
Sexo			
Femenino	30	61	91
Masculino	28	60	88
Datos faltantes	0	0	0
Total	58	121	179
Nivel de atención de la IPS			
Segundo nivel	6	7	13
Tercer nivel	21	29	50
Cuarto nivel	31	85	116
Datos faltantes	0	0	0
Total	58	121	179
Nivel de atención de IPS de remisión			
Primer nivel	26	73	99
Segundo nivel	14	13	27
Tercer nivel	4	7	11
Cuarto nivel	0	1	1
No remitido	14	27	41
Total	58	121	179

IPS= instituciones prestadoras de servicios de salud

Cuadro II
ANÁLISIS BIVARIADO DE FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD POR DENGUE GRAVE. COLOMBIA, 2009-2013

Variable	Riesgo de mortalidad por dengue grave				
	Casos	Controles	RM	IC95%	n=
Edad (años)					
< 5	20/58	29/121	1.67	0.84-3.30	179
< 10	29/58	59/121	1.05	0.56-1.97	179
< 15	32/58	74/121	0.78	0.41-1.47	179
< 18	33/58	84/121	0.58	0.30-1.11	179
Síntomas presentados antes de ingreso a IPS					
Fiebre	56/58	115/121	1.46	0.29-7.44	179
Mialgias	21/58	52/121	0.75	0.39-1.44	179
Artralgias	15/58	45/121	0.59	0.29-1.18	179
Dolor retroocular	2/58	15/121	0.25	0.06-1.04	179
Exantema	8/58	10/121	1.78	0.67-4.74	179
Astenia	16/58	30/121	1.16	0.57-2.35	179
Adinamia	15/58	33/121	0.93	0.46-1.90	179
Rinorrea	1/58	2/121	1.04	0.09-11.83	179
Odinofagia	2/58	1/121	4.29	0.46-40.12	179
Dolor abdominal	24/58	59/121	0.74	0.39-1.40	179
Tos con expectoración*	6/58	2/121	6.87	1.63-28.91	179
Tos seca	3/58	3/121	2.15	0.43-10.64	179
Diarrea	12/58	20/121	1.32	0.59-2.92	179
Vómito	26/58	52/121	1.08	0.57-2.03	179
Hiporexia	5/58	21/121	0.45	0.16-1.24	179
Somnolencia	2/58	2/121	2.13	0.30-14.90	179
Epistaxis	7/58	23/121	0.58	0.24-1.45	179
Disnea*	5/58	1/121	11.32	1.95-65.74	179
Hematemesis	4/58	12/121	0.67	0.21-2.18	179
Malestar general	4/58	21/121	0.35	0.12-1.04	179
Nauseas	4/58	9/121	0.92	0.27-3.14	179
Convulsiones	5/58	3/121	3.71	0.93-14.82	179
Melenas	3/58	6/121	1.05	0.25-4.35	179
Gingivorragia	2/58	11/121	0.36	0.08-1.58	179
Escalofríos	4/58	11/121	0.74	0.23-2.43	179
Petequias	2/58	6/121	0.68	0.13-3.49	179
Presencia de comorbilidades*	19/51	21/110	2.52	1.21-5.23	161
Administración de medicamentos en hospitalización					
Dipirona*	12/58	10/121	2.90	1.20-6.99	179
Acetaminofén*	35/58	105/121	0.23	0.11-0.47	179
Metoclopramida	14/58	37/121	0.72	0.35-1.48	179

(continúa...)

(continuación)

Omeprazol	26/58	43/121	1.47	0.78-2.79	179
Ranitidina	20/58	49/121	0.77	0.40-1.49	179
Butilbromuro de hioscina	4/58	4/121	2.17	0.54-8.76	179
Sucralfato	2/58	8/121	0.50	0.11-2.40	179
Consulta previa por el mismo motivo de consulta*	44/58	64/121	2.80	1.41-5.57	179
Pertenecer a régimen subsidiado o vinculado	44/58	103/121	0.55	0.25-1.20	179
Sexo masculino	30/58	61/121	1.05	0.56-1.97	179
Consumo de medicamentos de uso crónico*	8/48	5/90	3.40	1.10-10.54	138
Paciente embarazada	1/9	7/30	0.41	0.04-3.78	39
Presencia de riesgo social*	11/58	8/121	3.31	1.30-8.43	179

*Variables que mostraron asociación estadísticamente significativa

RM= razón de momios

IC95%= intervalos de confianza al 95%

IPS= instituciones prestadoras de servicios de salud

Cuadro III
RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIADO DE
FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS
CON LA MORTALIDAD POR DENGUE GRAVE.
COLOMBIA, 2009-2013

Variable	cRM	wtRM	IC95%	X ² mh
Dipirone	5.63	6.38	2.41-16.86	13.96
Acetaminofén	0.24	0.25	0.10-0.61	9.26
Presencia de comorbilidades	2.43	3.52	1.51-8.18	8.51
Consulta previa por el mismo motivo de consulta	3.04	3.99	1.63-9.77	9.22

cRM= razón de momios cruda

wtRM= razón de momios ponderada

X²mh= ji cuadrada de Mantel-Haenszel

IC95%= intervalos de confianza al 95%

tes con dengue.²⁰⁻²² Los tres estudios reportaron peores resultados en los pacientes con dengue que recibieron este medicamento.

Un estudio de casos y controles publicado en 2016 reportó una mayor mortalidad en menores de 16 años con dengue que recibieron dipirone en el departamento de Meta.²⁰ Otro estudio de cohorte realizado en Colombia y publicado en 2005²¹ sugiere que el uso de dipirone en los primeros días de la enfermedad se asocia con recuentos de plaquetas más bajos y aumento del riesgo de desarrollar dengue hemorrágico. Por último, un ensayo clínico aleatorizado, realizado en Bolivia y publicado en 2015, comparó el uso de dipirone y acetaminofén en 79 pacientes pediátricos con dengue con signos de alarma.

Los investigadores reportaron un mayor descenso del recuento de neutrófilos y mayor elevación de transaminasas en el grupo que recibió dipirone, aunque concluyeron que la dipirone es segura para el tratamiento de la fiebre en niños con dengue con signos de alarma en Bolivia.²²

La dipirone o metamisol es aún ampliamente usada en Colombia, y para el tratamiento del dengue es recomendada en la Guía Nacional para uso en pacientes adultos en segundo y tercer nivel de atención.¹⁷ Aunque es un fármaco bien tolerado, la dipirone puede producir reacciones adversas graves al actuar sobre la médula ósea, lo que genera anemia aplásica, agranulocitosis y trombocitopenia, de probable causa inmunológica.²³ Esta reacción adversa es reportada como de baja frecuencia (dos o tres casos por millón de personas),²⁴ sin embargo, algunos estudios reportan una frecuencia tan alta como un caso por 1 439 personas.²³

Por sus graves efectos adversos, la dipirone ha sido prohibida en más de 20 países desde 1960, incluyendo Estados Unidos, Canadá, Australia, Francia, India, Japón, Reino Unido y los países escandinavos.^{25,26} A pesar de esto, la dipirone aún es de venta libre en Brasil, México, Rusia, Polonia, Turquía, Israel y China, y disponible con prescripción en Colombia, Bélgica, Italia, Portugal, España y Suiza.²⁶ Un estudio transversal realizado en Brasil y publicado en 2016 reportó que la dipirone es el medicamento de libre acceso más consumido en ese país.²⁷

La trombocitopenia es característica en los pacientes con dengue, aunque su fisiopatología permanece poco clara. Factores como el incremento del consumo, disminución de producción o la interacción directa del virus con las plaquetas se han descrito como causan-

tes de la trombocitopenia.²⁸ La supresión temprana de la médula ósea en los pacientes con dengue es un fenómeno común. Adicionalmente, la aplasia medular franca asociada a la infección por dengue también se ha reportado, aunque de forma infrecuente.²⁹

Por las dificultades en su estudio, los mecanismos fisiopatológicos de la supresión medular en la infección por dengue son todavía poco conocidos, pero los estudios sugieren que son productos de alteraciones en la megacariopoyesis, eritropoyesis y granulocitosis.³⁰ Algunos autores resaltan la supresión temporal de la actividad de los megacariocitos a nivel de la médula ósea como el factor más importante en la patogénesis de la trombocitopenia por dengue.³¹

Teniendo en cuenta lo anterior, la administración de dipirona podría acentuar los mecanismos implicados en la reducción plaquetaria del dengue y, de esta forma, contribuir a la mortalidad por esta enfermedad. Sin embargo, se requerirían estudios *in vitro* para determinar la probable interacción entre la patogenia del dengue y la respuesta biológica a los medicamentos empleados.²¹

A nivel mundial, las recomendaciones sobre el manejo de dipirona en pacientes con dengue grave son contradictorias. Mientras que en las guías oficiales de práctica clínica de países como Colombia¹⁷ y Paraguay³² su empleo está indicado en algunas situaciones, en las guías de la Organización Panamericana de la Salud³³ y las guías nacionales de Uruguay³⁴ y el Salvador³⁵ se contraindica su uso. Por otro lado, en las guías nacionales de países como India,³⁶ Chile³⁷ y Argentina,³⁸ no se menciona el uso de dipirona.

También se encontró que la administración de acetaminofén mostró un efecto protector durante la atención hospitalaria de los pacientes con dengue grave y la mortalidad por esta enfermedad (wtRM=0.25 IC95% 0.10 - 0.61 MH 8.89). Las actuales guías de la OMS recomiendan el uso de paracetamol (acetaminofén) como primera línea para el alivio sintomático de la enfermedad.³

Dado que el acetaminofén se suele administrar por vía oral en pacientes estables, y la dipirona por vía parenteral en pacientes graves, se consideró que la asociación entre la administración de medicamentos y la mortalidad por dengue grave podría estar explicada o confundida por la severidad del cuadro clínico. Al realizar un análisis suplementario, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre uso de dipirona (sola o con acetaminofén) y un marcador de severidad de la enfermedad como sangrado mayor. Aunque este hallazgo no descarta por completo que la dipirona fue usada preferencialmente en pacientes severamente enfermos, apoya la idea de que la dipirona está implicada en la mortalidad por dengue. Este hallazgo, a la luz de otros estudios

con resultados similares, sugiere que la dipirona no debería ser recomendada para el manejo de pacientes con dengue.

También se encontró que los pacientes con antecedente de comorbilidades mostraron un mayor riesgo de morir por dengue grave (wtRM=3.52 IC95% 1.51-8.18 MH 13.27). Este hallazgo se ha reportado con anterioridad en varios estudios.⁹

Finalmente, en este estudio se encontró un aumento del riesgo de morir por dengue en los pacientes que habían consultado previamente por el mismo motivo de consulta a la misma u otra IPS (wtRM=3.99 IC95% 1.63-9.77 MH 9.36). Lo anterior puede provocar un aumento del tiempo de tránsito del paciente fuera del sistema de salud, lo que propicia su deterioro clínico y aumenta el riesgo de mortalidad.³⁹

Una limitación de este estudio es que se realizó a partir de fuentes secundarias de información, por lo que se están condicionando a la calidad de las historias clínicas y a la capacidad de los médicos de detectar y consignar adecuadamente los datos de los pacientes. Lo anterior puede generar sesgos de información. Así mismo, se pudieron haber incluido falsos positivos para el diagnóstico dada la gran variabilidad en sensibilidad y especificidad de las pruebas de confirmación utilizadas para este estudio. Un nuevo estudio que desee explorar estas asociaciones deberá contar con un tamaño de muestra mayor, emplear una única prueba de laboratorio con alta sensibilidad y especificidad como PCR, mejorar la información de las historias clínicas y considerar un diseño de estudio prospectivo.

Este estudio reporta una asociación entre administración de al menos una dosis de dipirona y aumento del riesgo de mortalidad por dengue grave. Los datos no permiten determinar con exactitud la dosis o tiempo de tratamiento asociada con el riesgo de mortalidad. Futuros estudios deberán explorar este asunto.

Este trabajo se presenta como un insumo que enriquece la literatura acerca de los factores asociados a la mortalidad por dengue en Colombia. Sus resultados pretenden aportar al conocimiento para que el personal de la salud pueda identificar los grupos de pacientes con dengue grave que podrían presentar un mayor riesgo de muerte. Adicionalmente, se han encontrado datos interesantes acerca de aspectos del manejo del dengue sobre los cuales hay controversia y poca evidencia.

Conclusiones

La administración de dipirona durante la hospitalización de pacientes con dengue grave se asocia a la mortalidad por esta enfermedad. En el contexto de su retiro del mercado en varios países, se puede desaconsejar el

uso de este medicamento y el retiro de su recomendación en las guías nacionales de práctica clínica para el manejo del dengue.

Agradecimientos

El Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá y al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) facilitaron todos los recursos para hacer posible este trabajo. Angélica Cendales, Anthony O'Brien y Jessica Ramírez proporcionaron importantes aportes al estudio original y ayudaron a recoger los datos. Jenny Peña, Ángela Gómez y Eduardo Guillermo ayudaron a obtener acceso a los datos del estudio.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por el Colciencias y ejecutado por el Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Castañeda-Orjuela C, Díaz H, Alvis-Guzman N, Olarte A, Rodriguez H, Camargo G, De la Hoz-Restrepo F. Burden of Disease and Economic Impact of Dengue and Severe Dengue in Colombia, 2011. *Value Heal Res Issues*. 2012;1(2):123-8. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2012.09.014>
2. Torres JR. The health and economic impact of dengue in Latin America. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(1):23-31. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001300004>
3. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Ginebra:WHO, 2009 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf
4. Panamerican Health Organization. Health in the Americas 2007. Vol. 1. Washington DC: PAHO, 2007 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/3009/health-americas-2007-vol-1.pdf?sequence=2>
5. Zea D, Osorio L. Situación del sistema de vigilancia de casos de Dengue en un municipio de Colombia. *Rev Salud Pública*. 2011;13(5):785-95. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642011000500007>
6. Díaz-Quijano FA, Waldman EA. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: an ecological study. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86(2):328-34. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0074>
7. Srikiatkachorn A, Green S. Markers of dengue disease severity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;338(1):67-82. https://doi.org/10.1007/978-3-642-02215-9_6
8. Moraes GH, de Fátima Duarte E, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(4):670-6. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.11-0774>
9. Lee I-K, Liu J-W, Yang KD. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(2):149-53 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2008.79.149>
10. Mena Lora AJ, Fernandez J, Morales A, Soto Y, Feris-Iglesias J, Brito MO. Disease severity and mortality caused by dengue in a dominican pediatric population. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(1):169-72. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0440>
11. Pimentel J, Zuluaga G, Borrero E, Andersson N. STROBE 2007 Checklist [internet]. Figshare. 2020 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: https://figshare.com/articles/STROBE_2007_Checklist/12006402
12. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal - Semana epidemiológica 52 (del 23 al 28 de diciembre de 2013) [internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, 2013 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/boletinepidemiologico/forms/allitems.aspx>
13. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
14. Almas A, Parkash O, Akhter J. Clinical factors associated with mortality in dengue infection at a tertiary care center: Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2012;41(2):333-41 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: https://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_med_med/17
15. Fleiss J. Statistical methods for rates and proportions. 2da. ed. Nueva York: John Wiley & Sons, 1981.
16. Basuki PS, Budiyo, Puspitasari D, Husada D, Darmowandono W, Ismoedijanto, et al. Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of dengue viral infection in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41(5):1088-94 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <https://www.tn.mahidol.ac.th/sea-meo/2010-41-5/08-4775.pdf>
17. Instituto Nacional de Salud. Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue. Bogotá: OPS, 2010 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20cl%C3%ADnica%20integral%20del%20paciente%20con%20dengue.pdf>
18. Anders KL, Nguyet NM, Chau NVV, Hung NT, Thuy TT, Lien LB, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(1):127-34. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0476>
19. Morra ME, Altibi AMA, Iqtadar S, Minh LHN, Elawady SS, Hallab A, et al. Definitions for warning signs and signs of severe dengue according to the WHO 2009 classification: Systematic review of literature. *Rev Med Virol*. 2018;28(4):e1979. <https://doi.org/10.1002/rmv.1979>
20. Gutierrez-Lesmes OA, Plata-Casas LI, Montaña-Contreras SC. Mortalidad en pacientes menores de edad con diagnóstico de dengue y su relación con el uso de Dipirona. *Univ y Salud*. 2016;18(3):550. <https://doi.org/10.22267/rus.161803.60>
21. Díaz-Quijano F, Villar-Centeno L, Martínez-Vega R. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(10):593-7. <https://doi.org/10.1157/13081567>
22. Céspedes-Lesczinsky M, Patricio-Gutiérrez S, Torrico A, Tobías-Paz F. Efectos de la administración de dipirona en niños tratados por dengue con signos de alarma. *Rev la Soc Boliv Pediatr*. 2015;54(3):121-9 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n3/v54n3_a02.pdf
23. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):265-74. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0465-2>
24. Basak G, Drozd-Sokolowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium induced blood dys-

- crasias in Poland. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1374-80. <https://doi.org/10.1177/147323001003800419>
25. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. Nueva York: United Nations Department of Economic and Social Affairs, 2005 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <https://www.un.org/esa/coordination/CL12.pdf>
26. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(11):1433-42. <https://doi.org/10.1002/jcph.1512>
27. Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol T da SD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica.* 2016;50(supl 2):135. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006117>
28. Honda S, Saito M, Dimaano E, Morales P, Alonzo M, Suarez L, et al. Increased phagocytosis of platelets from patients with secondary Dengue virus infection by human macrophages. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(5):841-845. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.841>
29. Srichaikul T, Punyagupta S, Kanchanapoom T, Chanokovat C, Likittanasombat K, Leelasiri A. Hemophagocytic syndrome in Dengue hemorrhagic fever with severe multiorgan complications. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(1):104-9 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <http://europepmc.org/article/med/18386553>
30. La Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8(1):249-70. [https://doi.org/10.1016/S0950-3536\(05\)80240-9](https://doi.org/10.1016/S0950-3536(05)80240-9)
31. Sridharan A, Chen Q, Tang KF, Ooi EE, Hibberd ML, Chen J. Inhibition of megakaryocyte development in the bone marrow underlies dengue virus-induced thrombocytopenia in humanized mice. *J Virol.* 2013;87(21):11648-58. <https://doi.org/10.1128/JVI.01156-13>
32. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dengue: Guía de Manejo Clínico. Asunción: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, 2012 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <http://www.mspbs.gov.py/promociondelasalud/wp-content/uploads/2013/01/Dengue-guia-de-manejo-clinico.pdf>
33. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. La Paz: OPS, 2010 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guias-atencion-enfermos-Américas-2010-esp.pdf>
34. Ministerio de Salud Pública. Guía clínica de atención de pacientes con dengue. Montevideo: Ministerio de Salud Pública, 2011 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: http://www.cocemi.com.uy/docs/guia_dengue_uruguay_2011.pdf
35. Ministerio de Salud. Guías de atención para enfermos de dengue 2012-2015. San Salvador: Ministerio de Salud, 2012 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <https://en.calameo.com/books/0031450712a414f744d21>
36. Ministry of Health and Family Welfare. Guidelines for Clinical Management of Dengue Fever, Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome. Nueva Delhi: Ministry of Health and Family Welfare, 2008 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208893>
37. Ministerio de Salud. Protocolo para el manejo clínico del dengue. Santiago: Ministerio de Salud, 2011 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/ProtocoloDengue2011.pdf>
38. Ministerio de Salud. Enfermedades infecciosas. Dengue. Diagnóstico de Dengue. Guía para el equipo de Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2011 [citado marzo 31, 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>
39. Khun S, Manderson L. Health seeking and access to care for children with suspected dengue in Cambodia: An ethnographic study. *BMC Public Health.* 2007;7(1):262. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-262>