



**TÍTULO DEL ESTUDIO: “MODELOS PRONÓSTICOS EN  
PACIENTES CON DENGUE: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA”**

**REPORTE DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN 06-2023**

JUAN ALBERTO SANTILLANA CALLIRGOS

Director de IETSI

DAYSI ZULEMA DÍAZ OBREGÓN

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud – IETSI

#### **Autores**

- Carlos Enrique Díaz Arocutipa
- Percy Soto Becerra
- Edgar Juan Coila Paricahua
- Daysi Zulema Díaz Obregón

#### **Reporte de resultados de investigación 01-2023**

EsSalud impulsa la investigación científica y tecnológica, acorde a las necesidades de la mejora continua de la calidad de las prestaciones y a la política gubernamental. Como consecuencia la Dirección de Investigación en Salud-DIS propone y evalúa proyectos de investigación en salud. Otra función primordial de la DIS es llevar a cabo las prioridades en investigación, aquellas establecidas por Resolución de IETSI N° 024-ESSALUD-2023 de fecha 21/02/2023 pero, además, aquellas que la coyuntura nacional e internacional ameriten. El presente estudio tuvo como objetivo principal evaluar los modelos pronósticos en pacientes diagnosticados con dengue.

#### **Conflicto de intereses**

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

#### **Aprobación Ética**

Este estudio no requirió aprobación por el comité de ética dado que únicamente se utilizó información ya publicada de estudios primarios. El protocolo de investigación fue registrado en el repositorio internaiconal PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) con el código CRD42023434595.

#### **Financiamiento**

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.

#### **Citación**

Este documento debe ser citado como: “Modelos pronósticos en pacientes con dengue: una revisión sistemática: ESSALUD; 2023”.

#### **Datos de contacto**

Carlos Enrique Díaz Arocutipa, MD

Correo electrónico: carlosdiaz013@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1966

## Contenido

Resumen .....	4
Introducción.....	5
Métodos.....	6
Resultados.....	10
Discusión y Conclusiones.....	13
Referencias Bibliográficas .....	16

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Identificar y evaluar los modelos pronósticos sobre desenlaces clínicos en pacientes diagnosticados con dengue.

**MÉTODOS:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed, Embase y LILACS desde su creación hasta el 24 de mayo del 2023. Se incluyeron estudios de casos y controles, cohortes y ensayos controlados aleatorizados que hayan desarrollado y/o validados modelos pronósticos multivariantes sobre severidad, hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o mortalidad en pacientes de cualquier edad con diagnóstico de dengue basado en laboratorio. Se realizó la selección de estudios por título/resumen y texto completo por dos revisores y las discrepancias fueron resueltas por consenso. La evaluación del riesgo de sesgo y aplicabilidad fueron evaluadas utilizando la herramienta Prediction study Risk Of Bias Assessment Tool (PROBAST). Se realizó una síntesis narrativa de las medidas de performance de discriminación, calibración y clasificación de los modelos pronósticos evaluados en cada estudio.

**RESULTADOS:** De 4,211 artículos identificados en la búsqueda electrónica, en total, se incluyeron 35 estudios que reportaron información sobre 43 modelos pronósticos. Entre éstos, 35 fueron de desarrollo y 8 de validación externa. La mayoría de modelos fueron diseñados para predecir severidad ( $n = 30$ ), seguido por mortalidad ( $n = 10$ ), hospitalización ( $n = 2$ ) e ingreso a UCI ( $n = 1$ ). La mediana del tamaño de muestra de los estudios fue de 383 pacientes. El estadístico C reportado varió entre 0.70 y 0.95 en los modelos para severidad, entre 0.83 y 0.99 para mortalidad, 0.87 para hospitalización y 0.92 para ingreso a UCI. Las medidas calibración fueron pobremente reportadas en la gran mayoría de modelos. Según la herramienta PROBAST, el riesgo de sesgo fue considerado de alto riesgo para todos los modelos incluidos y la aplicabilidad fue de baja preocupación para la mayoría de modelos.

**CONCLUSIONES:** Nuestro estudio identificó múltiples modelos de pronósticos para predecir sobre todo la severidad y mortalidad en pacientes con dengue. Si bien la mayoría de modelos mostró una capacidad discriminativa aceptable, las medidas de calibración fueron reportadas escasamente y, en general, el diseño metodológico fue pobre.

**Palabras clave:** Modelo pronóstico, Dengue, Severidad, Mortalidad, Revisión Sistemática.

## INTRODUCCIÓN

El dengue continúa representando un importante problema de salud pública en países en vías de desarrollo (1). Aunque la mayoría de los casos son leves, algunos casos evolucionan hacia una forma severa (2), lo cual puede acarrear complicaciones graves, incluyendo la muerte. La identificación temprana de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos adversos es fundamental para mejorar los resultados clínicos y reducir la carga de la enfermedad (3).

En los últimos años, ha habido un creciente interés en el desarrollo de modelos pronósticos precisos y confiables capaces de predecir la probabilidad de dengue severo y sus complicaciones en pacientes afectados (4). Estos modelos utilizan variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio para estimar el riesgo individual de cada paciente. Sin embargo, debido a la heterogeneidad en las características de la población estudiada y a la incertidumbre sobre qué variables son las más relevantes para predecir el pronóstico de los pacientes, resulta necesario llevar a cabo una revisión sistemática exhaustiva de la literatura existente. La información generada será de gran utilidad para los profesionales de la salud, los pacientes y los responsables de formular políticas públicas. La capacidad de predecir de manera temprana y precisa el riesgo de un mal pronóstico permitirá una mejor gestión de los recursos de atención médica, un triaje más eficiente de los pacientes y una mejora en la toma de decisiones en el manejo de esta enfermedad, especialmente en situaciones de brote o epidemia (1).

Nuestra revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar los modelos pronósticos en pacientes con dengue, así como su aplicabilidad en diferentes escenarios clínicos. Además, identificar las características clínicas y de laboratorio más relevantes en la predicción de los resultados clínicos, lo cual podría contribuir a orientar la selección de predictores en futuros modelos pronósticos.

## MÉTODOS

Esta revisión sistemática fue reportada según las recomendaciones de Transparent reporting of multivariable prediction models for individual prognosis or diagnosis: checklist for systematic reviews and meta-analyses (TRIPOD-SRMA) (5) y fue registrada en el repositorio internacional PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/prospere](http://www.crd.york.ac.uk/prospere)) con el código CRD42023434595. En la Tabla S1 se encuentra el checklist de TRIPOD-SRMA.

### ***Estrategia de búsqueda***

La búsqueda de estudios fue llevada a cabo en las bases de datos electrónicas PubMed, Embase y LILACS utilizando una estrategia de búsqueda específica a cada base de datos. La búsqueda fue realizada desde la creación de la base de datos hasta el 24 de mayo del 2023. No hubo restricciones de idioma ni de fecha de publicación. Se utilizaron términos libres y de vocabulario controlado relacionado al dengue y a los modelos pronósticos. La estrategia de búsqueda detallada de cada base de datos se encuentra en la Tabla S2. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos, así como los artículos que los citan.

### ***Criterios de elegibilidad***

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (i) estudios de casos y controles, cohortes y ensayos controlados aleatorizados que hayan desarrollado y/o validado modelos pronósticos multivariados basados en información individual de cada paciente y sin restricción de los predictores incluidos; (ii) estudios que incluyan pacientes de cualquier edad con diagnóstico de dengue basado en reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-PCR), antígeno NS1 o serología atendidos en consulta ambulatoria u hospitalización; (iii) estudios que hayan considerado cualquier momento y horizonte de predicción y (iv) estudios que hayan evaluado los desenlaces severidad, hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o mortalidad. Se excluyeron los

resúmenes de congresos, estudios de factores pronósticos, estudios transversales, reportes de casos, series de caso, editoriales y revisiones.

### ***Selección de estudios***

Se descargaron todos los artículos de la búsqueda electrónica al gestor de referencias bibliográficas EndNote 20 y se eliminaron los registros duplicados. Posteriormente, todos los artículos únicos fueron exportados a la plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/>) para el proceso de selección de estudios. Dos revisores examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes para identificar los estudios pertinentes. Asimismo, dos revisores evaluaron de forma independiente el texto completo de los estudios seleccionados y registraron las razones para la exclusión de estudios. Cualquier desacuerdo sobre la selección según el título/resumen y texto completo fue resuelto por consenso.

### ***Desenlaces***

Los desenlaces de esta revisión fueron severidad, hospitalización, ingreso a UCI y mortalidad en cualquier tiempo de seguimiento. Se consideraron las definiciones reportadas en cada estudio para todos los desenlaces.

### ***Extracción de datos***

La información de cada estudio seleccionado fue extraída de forma independiente por dos revisores y cualquier desacuerdo en la extracción fue resuelto por consenso. Se utilizó un formulario estandarizado de extracción de datos en Microsoft Excel 2021 basado en el Checklist for Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies (CHARMS) que fue previamente piloteado (6). Se extrajeron los siguientes datos:

- Información general: primer autor, año de publicación y país.
- Fuente de datos: diseño y contexto del estudio.

- Participantes: criterios de inclusión y exclusión, características de los participantes (edad, sexo, criterio diagnóstico de dengue, método de diagnóstico de dengue), número de centros de estudio, método y periodo de enrolamiento.
- Desenlaces: definición, método de medición, evaluación ciega al predictor y momento de evaluación.
- Predictores candidatos: número y tipos de predictores, definición y método de medición, evaluación ciega al desenlace, momento de medición, medidas de performance predictiva y manejo del predictor en el modelo.
- Tamaño de muestra: número de participantes, número de eventos y ratio de eventos por variable.
- Datos perdidos: número de participantes con datos perdidos y método de manejo de los datos perdidos.
- Desarrollo del modelo: método de modelamiento, cumplimiento de los supuestos del modelo, métodos de selección de predictores para inclusión en el modelamiento multivariable, método de selección de predictores durante el modelamiento multivariable, criterio de selección de variables, shrinkage de peso del predictor o coeficientes de regresión.
- Performance del modelo: medidas de discriminación, calibración y clasificación.
- Evaluación del modelo: método usado para validación interna o validación externa. En caso de pobre validación, si el modelo fue ajustado o actualizado.
- Resultados: presentación de los modelos multivariados finales, incluyendo los pesos de los predictores o los coeficientes de regresión, intercepto, medidas de rendimiento del modelo y cualquier presentación alternativa de los modelos de predicción finales.

### ***Evaluación del riesgo de sesgo y aplicabilidad***

El riesgo de sesgo y la aplicabilidad de cada estudio fue evaluado utilizando la herramienta Prediction study Risk Of Bias Assessment Tool (PROBAST) por dos revisores independientes y las discrepancias



fueron resueltas mediante un consenso (7). Luego de clasificar cada estudio en una de las tres categorías (estudio de desarrollo de modelo con o sin validación externa en la misma publicación y estudio de validación externa de un modelo previamente desarrollado), se evaluó el riesgo de sesgo según los siguientes cuatro dominios PROBAST (una vez por modelo desarrollado o validado y por desenlace): participantes, predictores, desenlace y análisis. Se respondió a las preguntas de señalización dentro de cada dominio con una de cinco opciones ("sí", "probablemente sí", "probablemente no", "no", "sin información"). Las evaluaciones de riesgo de sesgo a nivel de dominio fueron calificadas utilizando una de las siguientes tres opciones: bajo riesgo de sesgo, alto riesgo de sesgo, riesgo de sesgo incierto. Adicionalmente, se juzgó la aplicabilidad del modelo a la pregunta de investigación. Esta evaluación se realizó por dominio (sólo para los tres primeros dominios) con las siguientes opciones de respuesta: preocupación baja, preocupación alta y preocupación incierta. Sobre la base de estas evaluaciones a nivel de dominio, se estableció una evaluación global por estudio basado en la guía PROBAST para el riesgo de sesgo (bajo, alto e incierto).

### ***Análisis estadístico***

Solo se realizó una síntesis narrativa de las medidas de performance de los modelos pronósticos evaluados en cada estudio dado que no hubo más de 5 estudios de validación externa disponibles para el mismo modelo pronóstico y que hayan evaluado el desenlace para el cual fueron originalmente desarrollados. Para evaluar la discriminación de los modelos, se utilizó el estadístico C o área bajo la curva. Para evaluar la calibración, se utilizaron los gráficos de calibración, la pendiente de calibración o el ratio número de eventos observados/esperados. El sesgo de publicación fue evaluado a través del funnel plot solo si 10 o más estudios de validación externa estuvieron disponibles por modelo pronóstico. Los predictores más frecuentes de los modelos pronósticos para severidad y mortalidad fueron presentados en gráficos de barras y los estadísticos C con sus intervalos de confianza al 95% fueron presentados en forest plots. Para ello, se utilizó el programa estadístico R 4.3.1 ([www.r-project.com](http://www.r-project.com)).

## RESULTADOS

### *Identificación y selección de estudios*

Nuestra búsqueda electrónica identificó 4,211 artículos. Luego de eliminar 654 duplicados, 3,557 artículos fueron tamizados por título y resumen, de los cuales fueron seleccionados para la evaluación por texto completo. Se excluyeron 153 artículos por las siguientes razones: no evaluación de modelo pronóstico (n = 128), otros desenlaces (n = 16), otras poblaciones (n = 3), editoriales (n = 3) y resúmenes (n = 3). Finalmente, 35 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad (Figura 1) (8-42).

### *Descripción de los estudios incluidos*

Las características de los estudios se encuentran descritos en la Tabla 1. Los 35 estudios incluidos describieron 43 modelos multivariantes pronósticos en pacientes con dengue, de los cuales 35 modelos fueron de desarrollo y 8 fueron de validación externa. La mayoría de los estudios utilizó un diseño de cohortes retrospectiva (49%), seguido por el diseño de cohortes prospectiva (37%). El 46% de los estudios incluyó solamente pacientes adultos, el 31% solo pacientes pediátricos y el 17% tanto pacientes adultos y pediátricos. La proporción de mujeres varió entre el 21% y 55% entre estudios. Los países donde se desarrollaron la mayoría de los estudios fueron la India (17%), Taiwán (17%), Singapur (11%) y Tailandia (11%). El periodo de enrolamiento de los participantes varió entre los años 1994 y 2021 entre estudios. Los métodos diagnósticos de dengue más utilizados fueron el serológico (71%), RT-PCR (51%) y el antígeno NS1 (46%). En la mayor parte de los estudios (74%), se incluyeron pacientes que ingresaron al hospital y en el 11% acudieron a consulta externa. Solo en 2 estudios, se enrolaron pacientes que ingresaron a la UCI. La mediana del número de participantes de los estudios fue de 383 pacientes (rango: 46 - 2,358) (Tabla 2). El desenlace más evaluado fue la severidad (70%), seguido por la mortalidad (22%), hospitalización (5%) e ingreso a UCI (3%). La mediana del número de variables incluidas en los modelos pronósticos fue de 5 (rango: 2-14) (Tabla 2). En casi todos los modelos, el momento de evaluación de los predictores fue al ingreso hospitalario. Además, en 38 modelos se utilizaron técnicas de regresión como método de modelamiento, mientras que en el resto se utilizaron técnicas de machine learning.

### ***Evaluación de riesgo de sesgo y aplicabilidad***

Todos los modelos pronósticos fueron juzgados como alto riesgo de sesgo en la evaluación global, esto debido principalmente a los dominios del desenlace y el análisis (Figura 2). Dentro del dominio del desenlace, la principal razón de alto riesgo de sesgo fue que en la mayoría de modelos (58%) los predictores estuvieron incluidos dentro de la definición del desenlace. Asimismo, no se reportó adecuadamente sobre si el desenlace fue determinado sin conocimiento de la información del predictor. Dentro del dominio del análisis, existieron varios motivos importantes que contribuyeron al alto riesgo de sesgo: número insuficiente de participantes con el desenlace, manejo inapropiado de los predictores continuos y categóricos, falta de consideración de la complejidad de los datos en el análisis y no se tomaron en cuenta el sobreajuste, el infraajuste y el optimismo en la performance de los modelos. Además, la mayoría de modelos no brindó información sobre los pesos asignados en el modelo final y su correspondencia con el análisis multivariable reportado. Sobre la evaluación de la aplicabilidad, la mayoría de modelos (77%) fue considerada de baja preocupación. En el 21% de modelos, la aplicabilidad fue juzgada como alta preocupación, principalmente por el dominio de predictores ya que se incluyeron algunos biomarcadores no rutinariamente disponibles en la práctica clínica.

### ***Descripción de los modelos pronósticos***

#### ***Severidad***

La severidad por dengue fue evaluada en 25 estudios (8-13,17-19,22,24-27,31,33-42), correspondiendo a 30 modelos pronósticos. De éstos, 27 fueron nuevos modelos de desarrollo y 3 de validación externa. En 19 modelos, la severidad fue definida según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del año 2009. Los predictores más frecuentemente incluidos en los modelos fueron el conteo de plaquetas (n = 17 modelos), la edad (n = 13 modelos), la presencia de sangrado menor/mayor (n = 9 modelos), el nivel de leucocitos en sangre (n = 8 modelos) y la presencia de efusión serosa (derrame pleural y/o ascitis) (n = 7 modelos) (Figura 3A y Tabla S3). En relación a la performance de los modelos, la capacidad discriminativa fue evaluada en 19 modelos, encontrando que el valor del estadístico C varió entre 0.70 y 0.95 (Tabla 3). Respecto a la evaluación de la calibración de los modelos, ésta fue pobremente reportada

en los estudios. Solo 2 estudios reportaron los gráficos de calibración, la pendiente de calibración y el test de Hosmer-Lemeshow. Sobre las medidas de clasificación, la sensibilidad y la especificidad fueron reportadas en 17 modelos con valores que variaron entre 60%-100% y 29%-98%, respectivamente (Figura 4A).

### Mortalidad

La mortalidad fue evaluada en 8 estudios (14-16,20,21,23,28,32), correspondiendo a 10 modelos pronósticos, de los cuales 6 fueron nuevos desarrollos y 4 fueron validaciones externas. En 5 modelos, la mortalidad fue definida como intrahospitalaria, mientras que en el resto de modelos el tiempo de seguimiento se extendió más allá de la hospitalización con un máximo de 30 días. Los 4 modelos de validación externa evaluaron los scores APACHE II y SOFA. Los predictores más comúnmente incluidos en los modelos fueron la edad (n = 6 modelos), escala de Glasgow (n = 6 modelos), presión arterial (n = 5 modelos), creatinina sérica (n = 5 modelos) y el conteo de plaquetas (n = 4 modelos) (Figura 3B y Tabla S3). En relación a la performance discriminativa de los modelos, el estadístico C varió entre 0.83 y 0.99 (Tabla 3). Solamente 1 estudio reportó como medida de calibración al test de Hosmer-Lemeshow. En tanto, la sensibilidad y la especificidad fueron reportadas solo en 4 estudios, fluctuando entre 92%-95% y 69%-88%, respectivamente (Figura 4B).

### Hospitalización

La hospitalización fue evaluada solo en 1 estudio reportando 2 modelos (1 de desarrollo y 1 de validación externa) (29). Estos modelos incluyeron los siguientes predictores: conteo de plaquetas y los niveles séricos de los biomcardores CCL8 y VPS13C. Respecto a su capacidad discriminativa, el modelo de desarrollo encontró un estadístico C de 0.87 y no se reportó ninguna medida de calibración (Tabla 3). La sensibilidad y especificidad fueron de 81% y 84% para el modelo de desarrollo y de 60% y 78% para el modelo de validación.

### Ingreso a UCI

El ingreso a UCI fue evaluado únicamente en 1 estudio incluyendo 1 modelo de desarrollo (30). Los predictores considerados fueron el porcentaje de neutrófilos, el nivel sérico de alanina transpeptidasa y la úrea sérica. El estadístico C fue de 0.92 y el test de Hosmer-Lemeshow fue de 0.52 (Tabla 3). Además, la sensibilidad fue de 88% y la especificidad de 89%.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática de modelos predictivos pronósticos en pacientes con dengue, se identificaron y evaluaron críticamente 43 modelos descritos en 35 estudios. Los modelos pronósticos pueden ser divididos en modelos que predicen la severidad del dengue (n = 30), mortalidad (n = 10), hospitalización (n = 2) e ingreso a UCI (n = 1). La mayoría de estudios reportaron una performance predictiva moderada a buena; sin embargo, ninguno de los modelos presentó un bajo riesgo de sesgo debido a una combinación de pobre reporte y pobre calidad metodológica. Además, tanto los tamaños de muestra como el número de eventos fueron limitados. Éste es un problema frecuente al construir modelos de predicción, lo que resulta en un aumento del riesgo de sobreajuste del modelo (43). Otras causas comunes de sesgo incluyeron la inclusión de algunos predictores en la definición de los desenlaces, el uso de técnicas que no consideran el optimismo en las estimaciones de la performance y la falta de calibración de los modelos. Un alto riesgo de sesgo implica que el rendimiento de estos modelos en nuevas muestras probablemente sea peor que el informado en los estudios primarios (7). Por lo tanto, los estadísticos C estimados, que a menudo indicaron una buena discriminación, son probablemente optimistas. Asimismo, la mayoría de los modelos no fueron validados externamente de manera independiente, lo que limita su aplicabilidad en diferentes escenarios clínicos.

La implementación de modelos pronósticos en pacientes con dengue es crucial para el manejo adecuado de la enfermedad (1,2,44). Estos modelos, basados en parámetros clínicos y de laboratorio, permiten la estratificación de riesgo de cada individuo, lo que ayuda en la toma de decisiones para el triaje y la aplicación de intervenciones tempranas, especialmente en el grupo más vulnerable (44,45). Sin embargo,

es importante considerar que la presentación y progresión del dengue pueden ser heterogéneas, abarcando un amplio espectro de gravedad, desde una enfermedad leve y autolimitada hasta formas graves como el síndrome de choque por dengue (46). Otro aspecto a considerar es la naturaleza dinámica de los brotes y epidemias de dengue, que están constantemente cambiando debido a factores como el cambio climático, la urbanización, la disponibilidad de pruebas diagnósticas y las medidas de control del vector (47). En consecuencia, los modelos predictivos deben tener en cuenta estas variaciones, incorporando datos en tiempo real y adaptándose a las características específicas de diferentes poblaciones y regiones geográficas. La disponibilidad y confiabilidad de la información clínica plantean desafíos importantes en el desarrollo y validación de modelos pronósticos en pacientes con dengue. Varios modelos se basaron en datos retrospectivos (11,12,14), lo que conlleva el riesgo inherente de errores de medición y datos faltantes. Por lo tanto, los estudios prospectivos con protocolos estandarizados de recolección de datos son esenciales para superar estas limitaciones y garantizar una generalizabilidad y rendimiento adecuados. En ese sentido, la colaboración entre centros de investigación y países de una región es importante para obtener bases de datos apropiadas para el desarrollo y/o validación de los modelos.

Recientemente, se publicó una revisión sistemática de factores pronósticos de progresión a dengue severo (48). Se encontró que las edades extremas, el sexo femenino, las comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad renal y la enfermedad cardiovascular, así como la presencia de vómitos, dolor abdominal, sangrado, acumulación clínica de fluidos, infección secundaria, conteo bajo de plaquetas y niveles séricos bajos de albúmina y altos de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa medidos durante la fase febril de la enfermedad, fueron los factores más importantes para la predicción temprana de la forma severa del dengue. De manera similar, nuestra revisión también identificó que varios de estos predictores fueron los más incluidos en los modelos pronósticos para la severidad. Por lo tanto, sugerimos que se prioricen los modelos que incluyan estas características para su potencial uso en la práctica clínica (45), considerando además que son fácilmente disponibles tanto en zonas con recursos altos como bajos.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Si bien se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura utilizando 2 bases de datos electrónicas de amplia cobertura internacional y una a nivel regional, es posible que algunos estudios publicados en revistas locales o documentos gubernamentales no hayan sido identificados. Además, no fue posible realizar un meta-análisis de las medidas de performance predictiva debido a un número insuficiente de estudios de validación externa.

En conclusión, nuestra revisión sistemática identificó un número importante de modelos pronósticos para predecir sobre todo la severidad y mortalidad en pacientes con dengue, tanto en población adulta como pediátrica. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los modelos mostraron una capacidad de discriminación buena, las medidas de calibración las medidas de calibración rara vez fueron reportadas y gran parte de los modelos solo fueron de desarrollo. Además, todos los modelos presentaron un alto riesgo de sesgo, lo que lleva a considerar que la performance de los modelos puede estar sobreestimada. Por lo tanto, se requieren más estudios prospectivos que realicen una validación externa y, posiblemente, una actualización de los modelos identificados utilizando una metodología apropiada antes de su implementación en la práctica clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet* 2019;393:350-363.
2. Lee TH, Lee LK, Lye DC, Leo YS. Current management of severe dengue infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:67-78.
3. Huy BV, Toàn NV. Prognostic indicators associated with progresses of severe dengue. *PLoS One* 2022;17:e0262096.
4. Lee H, Hyun S, Park S. Comprehensive analysis of multivariable models for predicting severe dengue prognosis: systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2023;117:149-160.
5. Snell KIE, Levis B, Damen JAA et al. Transparent reporting of multivariable prediction models for individual prognosis or diagnosis: checklist for systematic reviews and meta-analyses (TRIPOD-SRMA). *Bmj* 2023;381:e073538.
6. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014;11:e1001744.
7. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med* 2019;170:51-58.
8. Bhaskar M, Mahalingam S, M M H, Achappa B. Predictive scoring system for risk of complications in pediatric dengue infection. *F1000Research* 2022;11.
9. Carrasco LR, Leo YS, Cook AR et al. Predictive Tools for Severe Dengue Conforming to World Health Organization 2009 Criteria. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014;8.
10. Djossou F, Vesin G, Elenga N et al. A predictive score for hypotension in patients with confirmed dengue fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2016;110:705-713.
11. Fernández E, Smieja M, Walter SD, Loeb M. A retrospective cohort study to predict severe dengue in Honduran patients. *BMC Infectious Diseases* 2017;17.
12. Gayathri V, Lakshmi SV, Murugan SS, Poovazhagi V, Kalpana S. Development and Validation of a Bedside Dengue Severity Score for Predicting Severe Dengue in Children. *Indian pediatrics* 2023;60:359-363.
13. Gupta S, Mall P, Alam A. Combined score based on arterial lactate, aspartate transaminase and prolonged capillary refill time is a useful diagnostic criterion for identifying severe dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2020;114:838-846.
14. Hsieh CC, Cia CT, Lee JC et al. A Cohort Study of Adult Patients with Severe Dengue in Taiwanese Intensive Care Units: The Elderly and APTT Prolongation Matter for Prognosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005270.
15. Huang CC, Hsu CC, Guo HR, Su SB, Lin HJ. Dengue fever mortality score: A novel decision rule to predict death from dengue fever. *Journal of Infection* 2017;75:532-540.
16. Huang HS, Hsu CC, Ye JC, Su SB, Huang CC, Lin HJ. Predicting the mortality in geriatric patients with dengue fever. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7878.
17. Huang SW, Tsai HP, Hung SJ, Ko WC, Wang JR. Assessing the risk of dengue severity using demographic information and laboratory test results with machine learning. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2020;14:1-19.
18. Huy NT, Thao NTH, Ha TTN et al. Development of clinical decision rules to predict recurrent shock in dengue. *Critical Care* 2013;17.
19. Issop A, Bertolotti A, Diarra YM et al. Dengue clinical features and predictors of severity in the diabetic patient: a retrospective cohort study on Reunion island, 2019. 2023.
20. Jain S, Mittal A, Sharma SK et al. Predictors of dengue-related mortality and disease severity in a tertiary care center in north India. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4.



21. Juneja D, Nasa P, Singh O, Javeri Y, Uniyal B, Dang R. Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with dengue. *Journal of Critical Care* 2011;26:449-452.
22. Lam PK, Ngoc TV, Thu Thuy TT et al. The value of daily platelet counts for predicting dengue shock syndrome: Results from a prospective observational study of 2301 Vietnamese children with dengue. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2017;11.
23. Lee IK, Huang CH, Huang WC et al. Prognostic factors in adult patients with dengue: Developing risk scoring models and emphasizing factors associated with death  $\leq 7$  days after illness onset and  $\leq 3$  days after presentation. *Journal of Clinical Medicine* 2018;7.
24. Lee IK, Liu JW, Chen YH et al. Development of a simple clinical risk score for early prediction of severe dengue in adult patients. *PLoS ONE* 2016;11.
25. Lee VJ, Lye DC, Sun Y, Fernandez G, Ong A, Leo YS. Predictive value of simple clinical and laboratory variables for dengue hemorrhagic fever in adults. *J Clin Virol* 2008;42:34-9.
26. Low GKK, Gan SC, Zainal N et al. The predictive and diagnostic accuracy of vascular endothelial growth factor and pentraxin-3 in severe dengue. *Pathogens and Global Health* 2018;112:334-341.
27. Marois I, Forfait C, Inizan C et al. Development of a bedside score to predict dengue severity. *BMC Infectious Diseases* 2021;21.
28. Md-Sani SS, Md-Noor J, Han WH et al. Prediction of mortality in severe dengue cases. *BMC Infect Dis* 2018;18:232.
29. Pang J, Lindblom A, Tolfvenstam T et al. Discovery and validation of prognostic biomarker models to guide triage among adult dengue patients at early infection. *PLoS ONE* 2016;11.
30. Pang J, Thein TL, Leo YS, Lye DC. Early clinical and laboratory risk factors of intensive care unit requirement during 2004-2008 dengue epidemics in Singapore: A matched case-control study. *BMC Infectious Diseases* 2014;14.
31. Phakhounthong K, Chaovalit P, Jittamala P et al. Predicting the severity of dengue fever in children on admission based on clinical features and laboratory indicators: Application of classification tree analysis. *BMC Pediatrics* 2018;18.
32. Pinto RC, Castro DB, Albuquerque BC et al. Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil. *PLoS One* 2016;11:e0161884.
33. Pongpan S, Patumanond J, Wisitwong A, Tawichasri C, Namwongprom S. Validation of dengue infection severity score. *Risk Manag Healthc Policy* 2014;7:45-9.
34. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J, Namwongprom S. Development of dengue infection severity score. *ISRN Pediatr* 2013;2013:845876.
35. Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL et al. Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2010;4.
36. Sreenivasan P, Geetha S, Sasikala K. Development of a Prognostic Prediction Model to Determine Severe Dengue in Children. *Indian Journal of Pediatrics* 2018;85:433-439.
37. Srisuphanunt M, Puttaruk P, Kooltheat N, Katzenmeier G, Wilairatana P. Prognostic Indicators for the Early Prediction of Severe Dengue Infection: A Retrospective Study in a University Hospital in Thailand. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2022;7.
38. Tamibmaniam J, Hussin N, Cheah WK, Ng KS, Muninathan P. Proposal of a Clinical Decision Tree Algorithm Using Factors Associated with Severe Dengue Infection. *PLoS One* 2016;11:e0161696.
39. Tanner L, Schreiber M, Low JGH et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2008;2.
40. Tuan NM, Nhan HT, Van Vinh Chau N et al. An evidence-based algorithm for early prognosis of severe dengue in the outpatient setting. *Clinical Infectious Diseases* 2017;64:656-663.
41. Vuong NL, Lam PK, Ming DKY et al. Combination of inflammatory and vascular markers in the febrile phase of dengue is associated with more severe outcomes. *eLife* 2021;10.
42. Yang J, Mosabbir AA, Raheem E, Hu W, Hossain MS. Demographic characteristics, clinical symptoms, biochemical markers and probability of occurrence of severe dengue: A multicenter hospital-based study in Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis* 2023;17:e0011161.

43. Ewout W. Steyerberg. Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating (2019). Second Edition, Springer Series Statistics for Biology and Health.
44. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res* 2023;324:199018.
45. Horstick O, Martinez E, Guzman MG, Martin JL, Ranzinger SR. WHO dengue case classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathog Glob Health* 2015;109:19-25.
46. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16055.
47. Leung XY, Islam RM, Adhami M et al. A systematic review of dengue outbreak prediction models: Current scenario and future directions. *PLoS Negl Trop Dis* 2023;17:e0010631.
48. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1014-1026.

Figuras

Figura 1. Flujograma de selección de estudios

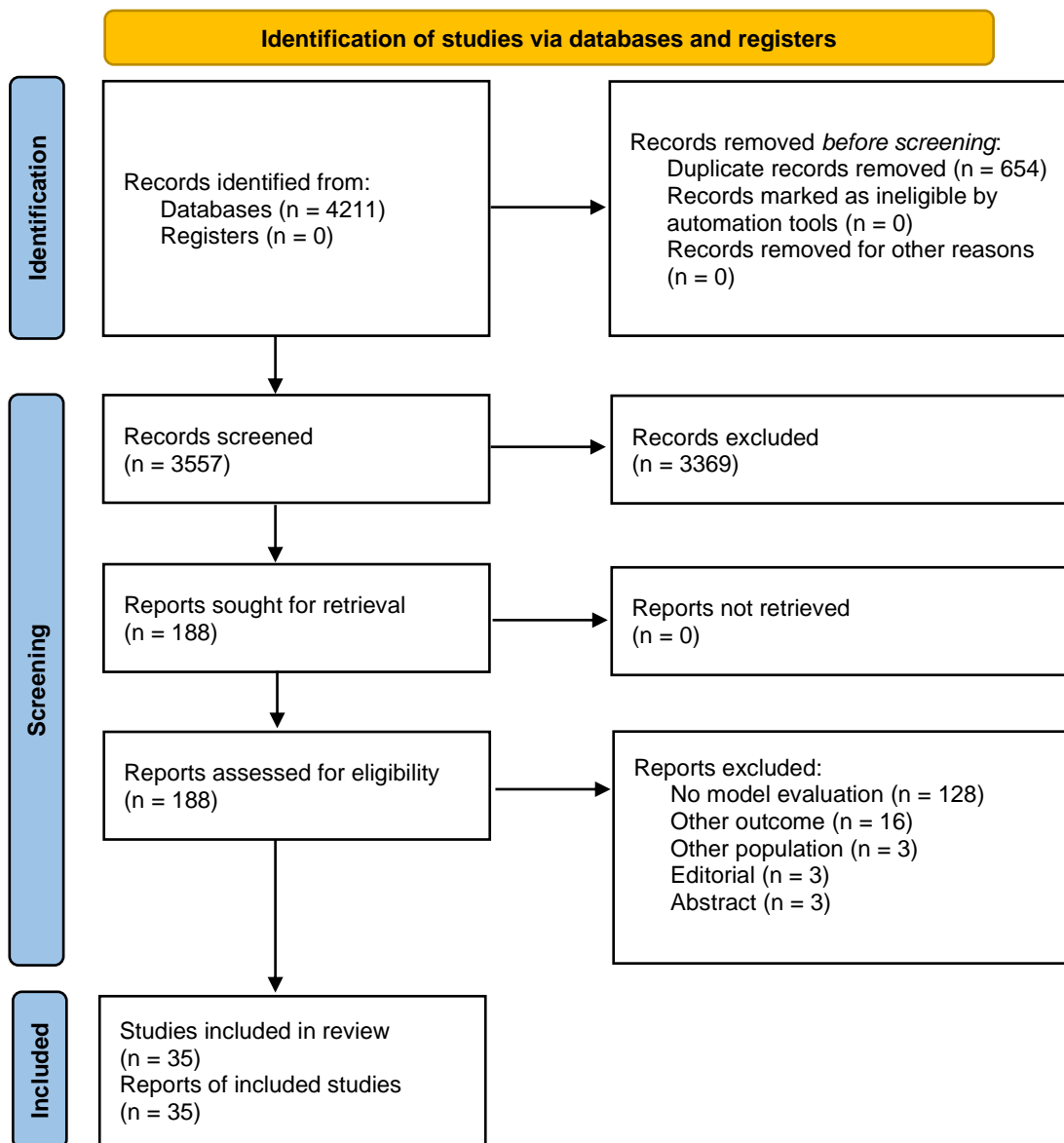


Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo y aplicabilidad según la herramienta PROBAST

Autor, año	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad			Global	
	Participantes	Predictores	Desenlace	Análisis	Participantes	Predictores	Desenlace	Riesgo de sesgo	Aplicabilidad
Bhaskar, 2022	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Carrasco, 2014	+	+	?	-	+	+	+	-	+
Djossou, 2016	+	+	?	-	+	+	+	-	+
Fernandez, 2017	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Gayathri, 2023	+	?	-	-	+	+	+	-	+
Gupta, 2020	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Hsieh, 2017	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Hsieh, 2017	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Huang, 2020	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Huang, 2017a	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Huang, 2017b	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Huy, 2013	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Issop, 2023	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Jain, 2017	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Juneja, 2011	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Juneja, 2011	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Lam, 2017	+	+	?	-	+	+	+	-	+
Lee, 2008	+	?	?	-	+	-	+	-	-
Lee, 2016	+	?	?	-	+	-	+	-	-
Lee, 2016	+	?	?	-	+	-	+	-	-
Lee, 2018	+	?	?	-	+	-	+	-	-
Low, 2018	+	+	-	-	+	-	+	-	-
Marois, 2021	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Marois, 2021	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Marois, 2021	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Marois, 2021	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Md-Sani, 2018	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Pang, 2014	-	?	-	-	+	+	+	-	+
Pang, 2016	+	+	-	-	+	-	+	-	-
Pang, 2016	+	+	-	-	+	-	+	-	-
Phakhounthong, 2018	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Pinto, 2016	+	?	+	-	+	+	+	-	+
Pongpan, 2013	+	?	-	-	+	+	+	-	+
Pongpan, 2014	+	?	-	-	+	+	+	-	+
Potts, 2010	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Sreenivasan, 2018	+	+	-	-	+	?	+	-	?
Srisuphanunt, 2022	+	?	-	-	+	+	+	-	+
Tamibmaniam, 2016	+	?	-	-	+	+	+	-	+
Tanner, 2008	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Tuan, 2017	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Vuong, 2021	+	+	+	-	+	-	+	-	-
Vuong, 2021	+	+	+	-	+	-	+	-	-
Yang, 2023	+	-	-	-	+	+	+	-	+

Figura 3. Los 10 predictores más frecuentemente incluidos en los modelos pronósticos para (A) severidad y (B) mortalidad

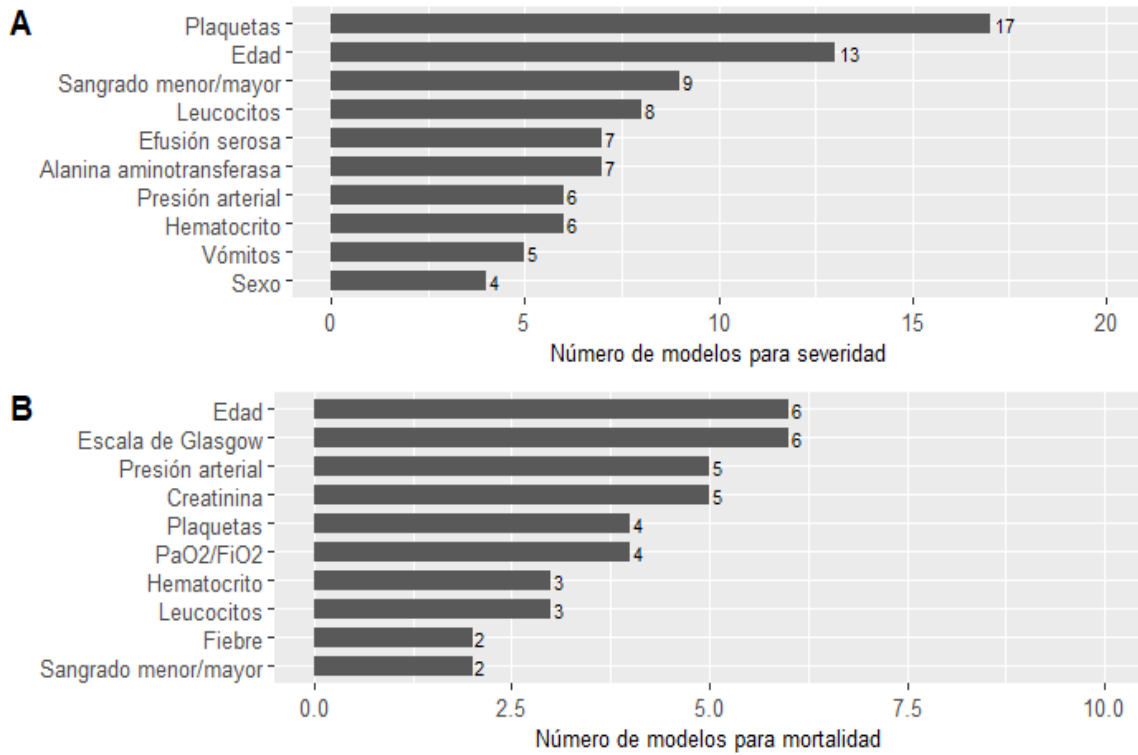
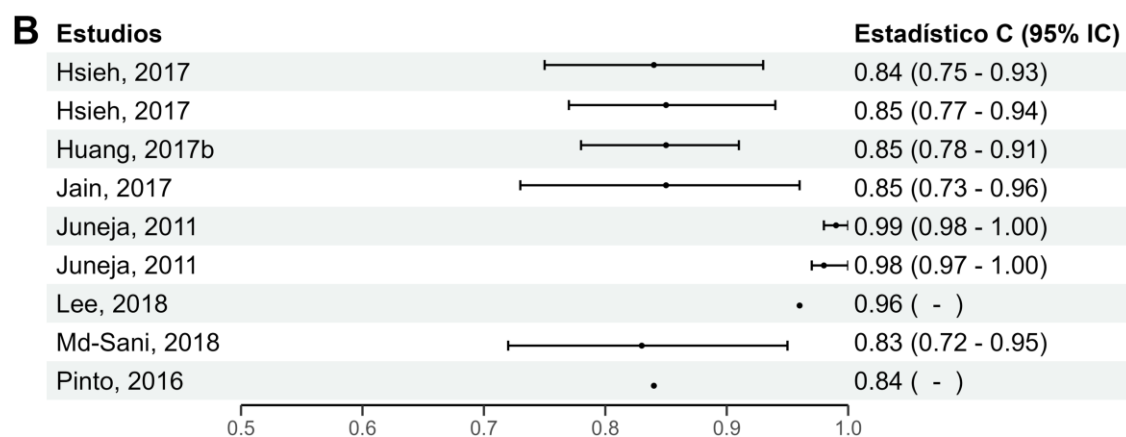
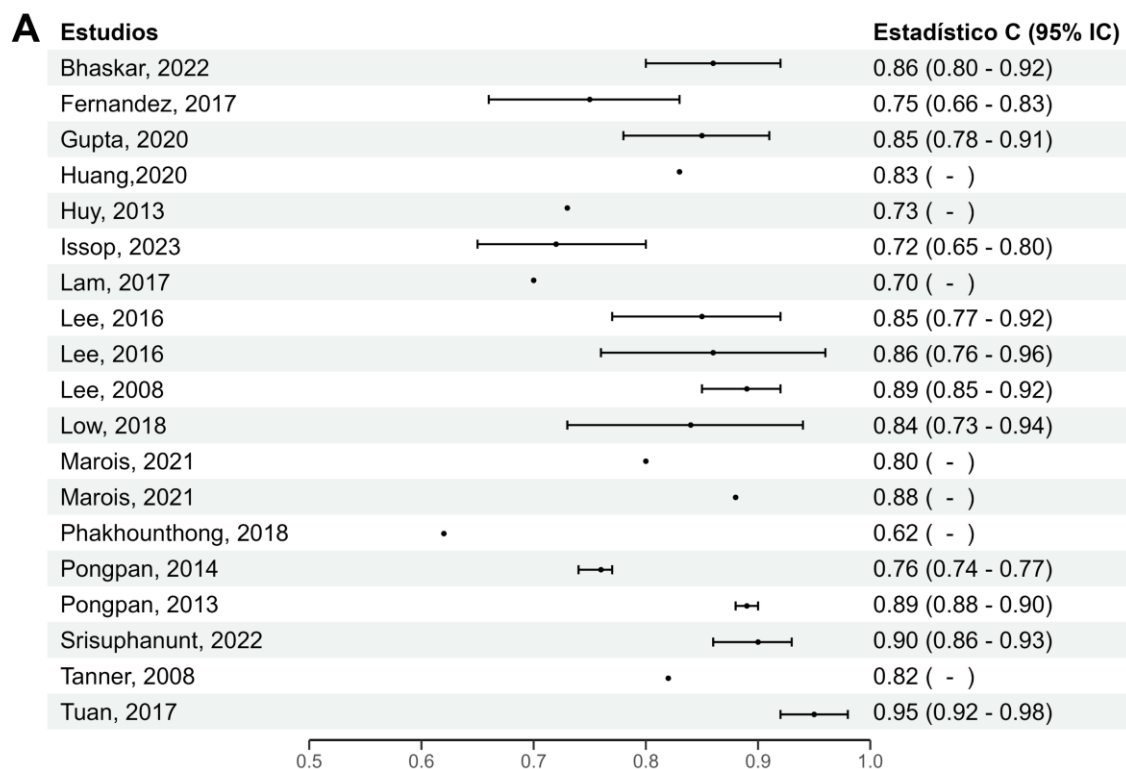


Figura 4. Forest plots de estadísticos C con sus intervalos de confianza al 95% de los modelos pronósticos para (A) severidad y (B) mortalidad



**Tabla 1. Características de los estudios incluidos**

Autor, año	País de estudio	Diseño de estudio	Tipo de población	Periodo de reclutamiento	Criterios de elegibilidad	Método diagnóstico de dengue	Edad	Sexo femenino
Bhaskar, 2022	India	Caso cohorte	Niños	2016 - 2020	Pacientes de 0 a 18 años que acuden al hospital con diagnóstico de dengue	Antígeno NS1, IgM	≤6 años: 20%, >6 años: 80%	47%
Carrasco, 2014	Singapur	Cohorte retrospectiva	Adultos	2006 - 2008	Pacientes adultos acudieron al hospital sin diagnóstico de dengue severo	RT-PCR	37 (27-43) años	25%
Djossou, 2016	Guyana francesa	Cohorte prospectiva	Adultos y niños	2013 - 2013	Pacientes que acuden con diagnóstico de dengue al hospital	RT-PCR, antígeno NS1, IgM	<1 año: 3%, 1-15 años: 36%, 15-65 años: 59%, >65 años: 2%	50%
Fernandez, 2017	Honduras	Cohorte retrospectiva	Adultos y niños	2009 - 2010	Pacientes que acuden con diagnóstico de dengue al establecimiento de salud	Serología, aislamiento viral	Media 22.4 años	43%
Gayathri, 2023	India	Cohorte retrospectiva	Niños	2019	Pacientes entre 2 meses y 12 años hospitalizados por dengue	Antígeno NS1, IgM	6.4 ± 3.4 años	-
Gupta, 2020	India	Cohorte retrospectiva	Niños	2013 - 2015	Pacientes entre 1 a 12 años que ingresaron al hospital con diagnóstico de dengue	Antígeno NS1, IgM	Dengue severo: 69.8 ± 37.7 meses, Dengue no severo: 78.4 ± 37.7 meses	43%
Hsieh, 2017	Taiwan	Cohorte retrospectiva	Adultos	2015 - 2015	Pacientes adultos que acuden hospitalizados en la UCI con diagnóstico de dengue	RT-PCR, antígeno NS1, IgM	72.3 ± 9.3 años	39%
Hsieh, 2017	Taiwan	Cohorte retrospectiva	Adultos	2015 - 2015	Pacientes adultos que acuden hospitalizados en la UCI con diagnóstico de dengue	RT-PCR, antígeno NS1, IgM		
Huang, 2020	Taiwan	Cohorte prospectiva	Adultos	2015	Pacientes adultos que acuden al hospital con diagnóstico de dengue	RT-PCR, antígeno NS1, IgM, IgG	Dengue severo: 75 (68-79) años, Dengue no severo: 55 (35-71) años	48%

Huang, 2017a	Taiwan	Casos y controles	Adultos	2015 - 2015	Pacientes $\geq 65$ años con dengue que acudieron al hospital	Antígeno NS1, IgM, IgG, criterio epidemiológico, criterio clínico	74.1 $\pm$ 6.3 años	52%
Huang, 2017b	Taiwan	Casos y controles	Adultos	2015 - 2015	Pacientes adultos que acuden al hospital con diagnóstico de dengue	Antígeno NS1, IgM, IgG, criterio epidemiológico, criterio clínico	47.8 $\pm$ 21.9 años	49%
Huy, 2013	Vietnam	Cohorte prospectiva	Niños	2002 - 2007	Pacientes entre 6 meses y 15 años que presentaron primer episodio de shock durante hospitalización por dengue	RT-PCR, serología	Shock recurrente: 10 (0.5-15) años, Shock único: 10 (0.25-15) años	55%
Issop, 2023	Francia	Cohorte retrospectiva	Adultos	2019	Pacientes diabéticos adultos con diagnóstico de dengue que ingresaron al hospital	RT-PCR, antígeno NS1	70 (59.4-77.7) años	55%
Jain, 2017	India	Cohorte prospectiva	Adultos	2015	Pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de síndrome de shock por dengue	Antígeno NS1, IgM	32 $\pm$ 16.8 años	43%
Juneja, 2011	India	Cohorte prospectiva	Adultos	2008 - 2010	Pacientes adultos con diagnóstico de dengue que ingresan a la UCI	Antígeno NS1, IgM	39.6 $\pm$ 17.1 años	39%
Juneja, 2011	India	Cohorte prospectiva	Adultos	2008 - 2010	Pacientes adultos con diagnóstico de dengue que ingresan a la UCI	Antígeno NS1, IgM		
Lam, 2017	Vietnam	Cohorte prospectiva	Niños	2001 - 2009	Pacientes entre 5 a 15 años con diagnóstico de dengue que acuden al hospital	RT-PCR, IgM, IgG	12 (10-13) años	41%
Lee, 2018	Taiwan	Cohorte retrospectiva	Adultos	2002 - 2015 y 2009 - 2013	Pacientes adultos $\geq 18$ años con dengue que acuden al hospital	RT-PCR, IgG, antígeno NS1	52 (rango: 18-91) años	53%
Lee, 2016	Taiwan	Cohorte retrospectiva	Adultos	2002 - 2015 y 2009 - 2013	Pacientes adultos $\geq 18$ años con dengue que acuden al hospital con tiempo de enfermedad $\leq 4$ días	RT-PCR, IgG, antígeno NS1	51 (rango: 18-91) años	53%
Lee, 2016	Taiwan	Cohorte retrospectiva	Adultos	2002 - 2015 y 2009 - 2013	Pacientes adultos $\geq 18$ años con dengue que acuden al hospital con tiempo de enfermedad $> 4$ días	RT-PCR, IgG, antígeno NS1		



Lee, 2008	Singapur	Cohorte retrospectiva	Adultos	2004	Pacientes adultos con dengue que ingresaron al hospital	RT-PCR, IgM, IgG	Dengue severo: 34 (18-54) años, Dengue no severo: 32 (17-58) años	37%
Low, 2018	Malasia	Cohorte prospectiva	Adultos	2016 - 2017	Pacientes $\geq 15$ años con diagnóstico de dengue que acudió dentro de las 72hrs de síntomas	Antígeno NS1	Dengue severo: $34.4 \pm 15.9$ años, Dengue no severo: $30.2 \pm 13.3$ años	43%
Marois, 2021	Nueva Caledonia	Cohorte retrospectiva	Adultos y niños	2017	Pacientes mujeres hospitalizadas con diagnóstico de dengue	RT-PCR	-	100%
Marois, 2021	Nueva Caledonia	Cohorte retrospectiva	Adultos y niños	2017	Pacientes varones hospitalizados con diagnóstico de dengue	-	-	0%
Marois, 2021	Nueva Caledonia	Cohorte retrospectiva	Adultos y niños	2018	Pacientes mujeres hospitalizadas con diagnóstico de dengue	RT-PCR	-	100%
Marois, 2021	Nueva Caledonia	Cohorte retrospectiva	Adultos y niños	2018	Pacientes varones hospitalizados con diagnóstico de dengue	-	-	0%
Md-Sani, 2018	Malasia	Cohorte retrospectiva	Adultos	2014	Pacientes adultos $\geq 18$ años con diagnóstico de dengue severo	Antígeno NS1, IgM, IgG	30.8 (24.7-41.3) años	36%
Pang, 2016	Singapur	Cohorte prospectiva	Adultos	2005 - 2008	Pacientes $\geq 18$ años con fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ dentro de las 72hrs sin diagnóstico alternativo clínicamente evidente	RT-PCR	Hospitalización: 37 (19-77) años, No hospitalización: 41 (21-63) años	49%
Pang, 2016	Singapur	Cohorte prospectiva	Adultos	2009 - 2012	Pacientes $\geq 18$ años con fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ dentro de las 72hrs sin diagnóstico alternativo clínicamente evidente	RT-PCR	Hospitalización: 41 (25-52) años, No hospitalización: 33 (25-42) años	21%
Pang, 2014	Singapur	Casos y controles pareado	Adultos	2004 - 2008	Pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de dengue	RT-PCR, serología	UCI: 44 (36-53) años, No UCI: 34 (25-44) años	35%

Phakhounthong, 2018	Camboya	Cohorte retrospectiva	Niños	2009 - 2010	Pacientes <16 años con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dentro de 48hrs del ingreso	Antígeno NS1, IgM	28 días - 1 año (28%), $\geq 1$ año - <5 años (30%), $\geq 5$ años - <16 años (42%)	46%
Pinto, 2016	Brazil	Cohorte retrospectiva	Adultos y niños	2001 - 2013	Pacientes con diagnóstico de dengue severo con confirmación por laboratorio	Ig M, antígeno NS1, aislamiento viral, RT-PCR, inmunohistoquímica	<15 años (47%), 15-55 años (49%), >55 años (4%)	53%
Pongpan, 2014	Tailandia	Cohorte retrospectiva	Niños	2007 - 2010	Pacientes hospitalizados de 1 a 15 años con diagnóstico de dengue	Códigos CIE-10 (A90, A91 y A910)	$10.3 \pm 3.4$ años	44%
Pongpan, 2013	Tailandia	Cohorte retrospectiva	Niños	2007 - 2010	Pacientes hospitalizados de 1 a 15 años con diagnóstico de dengue	Códigos CIE-10 (A90, A91 y A910)	$9.6 \pm 3.3$ años	52%
Potts, 2010	Tailandia	Cohorte prospectiva	Niños	1994 - 1997, 1999 - 2002 y 2004 - 2007	Pacientes de 6 meses a 15 años que se presentaron con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ <72 hrs sin síntomas localizadores por consulta ambulatoria u hospitalizados	IgM, IgG, ensayo de hemaglutinación e inhibición, aislamiento viral, RT-PCR	Media 8.4 - 9.1 años	-
Sreenivasan, 2018	India	Cohorte prospectiva	Niños	2015 - 2016	Pacientes de 1 mes a 12 años ingresados al hospital con diagnóstico serológico de dengue	Antígeno NS1, IgM	Mediana 7.7 años	46%
Srisuphanunt, 2022	Tailandia	Cohorte retrospectiva	Adultos y niños	2017 - 2019	Pacientes con diagnóstico de dengue que acudieron al hospital	Antígeno NS1, IgM, IgG	Dengue severo: $26.7 \pm 16$ años, Dengue no severo: $21.8 \pm 18$ años	55%
Tamibmaniam, 2016	Malasia	Cohorte retrospectiva	Adultos	2014	Pacientes hospitalizados con dengue	Serología	$\leq 60$ años (93%)	-
Tanner, 2008	Singapur y Vietnam	Cohorte prospectiva	Adultos	2005	Pacientes adultos (>18 años) que acuden a consulta ambulatoria dentro de 72hrs de inicio de fiebre sin rinitis o diagnóstico alterno clínicamente evidente	RT-PCR	-	-

Tuan, 2017	Vietnam	Cohorte prospectiva	Niños	2010 - 2013	Pacientes pediátricos entre 1 y 15 años de edad que se presentaron a consulta ambulatoria con $\leq 72$ hrs de fiebre con diagnóstico probable de dengue	RT-PCR, antígeno NS1, IgM	Dengue severo: 9 (7-11), Dengue no severo: 9 (6-11)	-
Vuong, 2021	Vietnam, Camboya, Malasia y El Salvador	Casos y controles anidado	Niños	2011 - 2016	Pacientes entre 5 y 15 años con fiebre o historia de fiebre $< 72$ hrs y síntomas consistentes con dengue	RT-PCR, antígeno NS1	Dengue moderado o severo: 10 (7-12), Dengue no complicado: 10 (8-12)	45%
Vuong, 2021	Vietnam, Camboya, Malasia y El Salvador	Casos y controles anidado	Adultos	2011 - 2016	Pacientes $> 15$ años con fiebre o historia de fiebre $< 72$ hrs y síntomas consistentes con dengue	RT-PCR, antígeno NS1	Dengue moderado o severo: 22 (18-30), Dengue no complicado: 26 (20-34)	42%
Yang, 2023	Bangladesh	Cohorte prospectiva	Adultos y niños	2019	Pacientes hospitalizados con diagnóstico serológico de dengue	Antígeno NS1	$< 18$ años (29%), 18-39 años (51%), $\geq 40$ (20%)	40%

Tabla 2. Características de los modelos pronósticos evaluados en los estudios

Autor, año	Número de participantes	Número de eventos	Tipo de modelo	Método de modelamiento	Método de validación interna	Desenlace	Definición de desenlace	Número de predictores	Predictores incluidos en el modelo final
Bhaskar, 2022	303	63	Desarrollo	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	5	Plaquetas, volumen celular empaquetado, leucocitos, alanina aminotransferasa, hipotension
Carrasco, 2014	596	96	Desarrollo	Regresión logística	Bootstrapping	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	8	Edad, leucopenia, hematocrito, sexo, duración de fiebre, fiebre al ingreso, vómitos, distensión abdominal
Djossou, 2016	806	78	Desarrollo	Regresión de Cox	Bootstrapping	Severidad	Hipotensión/shock	10	Dolor corporal, pupura extensa, sangrado menor, rash, efusión serosa, edad, hematocrito, conteo de linfocitos, proteinemia, sodio serico
Fernandez, 2017	320	34	Desarrollo	Regresión logística	Bootstrapping	Severidad	Manifestaciones de extravasación plasmática y síntomas hemorrágicos	4	Cefalea, petequia, ascitis, plaquetas
Gayathri, 2023	312	83	Desarrollo	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	3	Presión de pulso, sangrado mucoso menor, acumulación de fluido en tercer espacio
Gupta, 2020	135	89	Desarrollo	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	3	aspartato aminotransferasa, llenado capilar, lactato
Hsieh, 2017	75	31	Validación externa	Regresión de Cox	-	Mortalidad	Muerte por cualquier causa intrahospitalaria	14	Edad, temperatura, presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, PaO2/FiO2, PHa, Na+, K+, creatinina, hematocrito,

									leucocitos, escala de Glasgow, enfermedad crónica
Hsieh, 2017	75	31	Validación externa	Regresión de Cox	-	Mortalidad	Muerte por cualquier causa intrahospitalaria	8	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , plaquetas, bilirrubina, escala de Glasgow, presión arterial media, uso de vasopresores, creatinina, diuresis
Huang, 2020	798	138	Desarrollo	Redes neuronales artificiales	k-fold cross validation	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	5	Edad, sexo, antígeno NS1, IgG, IgM
Huang, 2017a	627	27	Desarrollo	Regresión logística	-	Mortalidad	Muerte por cualquier causa a los 30 días	4	Escala de Glasgow, postración, aspartato aminotransferasa, creatinina
Huang, 2017b	2358	34	Desarrollo	Regresión logística	Bootstrapping	Mortalidad	Muerte por cualquier causa a los 30 días	5	Edad, presión arterial sistólica, hemoptisis, diabetes, postración crónica
Huy, 2013	444	126	Desarrollo	Regresión logística	k-fold cross validation	Severidad	Shock recurrente luego de primer episodio de shock durante hospitalización por dengue	5	Día de admisión, púrpura/equimosis, efusión pleural/ascitis, plaquetas, presión de pulso
Issop, 2023	184	60	Desarrollo	Regresión de Poisson con varianza robusta	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	4	Complicaciones diabéticas, sangrado no severo, estado mental alterado, tos
Jain, 2017	46	22	Desarrollo	Regresión logística	-	Mortalidad	Muerte por cualquier causa intrahospitalaria	3	Edad, disnea al reposo, sensorio alterado
Juneja, 2011	198	12	Validación externa	Regresión logística	-	Mortalidad	Muerte por cualquier causa a los 28 días luego del alta de UCI	14	Edad, temperatura, presión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , PHa, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , creatinina, hematocrito,

									leucocitos, escala de Glasgow, enfermedad crónica
Juneja, 2011	198	12	Validación externa	Regresión logística	-	Mortalidad	Muerte por cualquier causa a los 28 días luego del alta de UCI	8	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , plaquetas, bilirrubina, escala de Glasgow, presión arterial media, uso de vasopresores, creatinina, diuresis
Lam, 2017	2301	143	Desarrollo	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo fue definido como shock por dengue	7	Edad, sexo, tiempo de enfermedad, vómitos, temperatura, hepatomegalia, plaquetas
Lee, 2018	1078	31	Desarrollo	Regresión logística	-	Mortalidad	Mortalidad por cualquier causa ≤7 días luego del inicio de dengue y ≤3 días luego del ingreso hospitalario	4	Sangrado gastrointestinal ≤72hrs post-ingreso, plaquetas, leucocitos, hemoconcentración
Lee, 2016	630	37	Desarrollo	Regresión logística	Temporal splitting	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	4	Edad, sangrado gastrointestinal menor, leucocitos, plaquetas
Lee, 2016	433	18	Desarrollo	Regresión logística	Temporal splitting	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	2	Edad, leucocitos
Lee, 2008	1973	118	Desarrollo	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo fue definido como dengue hemorrágico más shock por dengue	4	Historia de sangrado, proteínas totales, úrea, linfocitos
Low, 2018	82	29	Desarrollo	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	5	Sexo, VEGF, leucocitos, hematocrito, alanina aminotransferasa
Marois, 2021	209	65	Desarrollo	Regresión logística	k-fold cross validation	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	6	Edad, hipertensión, rash, sangrado mucoso, plaquetas, alanina aminotransferasa

Marois, 2021	174	65	Desarrollo	Regresión logística	k-fold cross validation	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	5	Edad, consumo de alcohol, sangrado mucoso, plaquetas, alanina aminotransferasa
Marois, 2021	66	15	Validación externa	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	6	Edad, hipertensión, rash, sangrado mucoso, plaquetas, alanina aminotransferasa
Marois, 2021	64	19	Validación externa	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	5	Edad, consumo de alcohol, sangrado mucoso, plaquetas, alanina aminotransferasa
Md-Sani, 2018	199	20	Desarrollo	Regresión logística	k-fold cross validation	Mortalidad	Mortalidad por cualquier causa durante la hospitalización	4	Edad, sexo, bicarbonato sérico, alanina aminotransferasa
Pang, 2016	92	47	Desarrollo	Regresión logística	-	Hospitalización	Hospitalización según decisión de médico tratante + signos de alarma	3	CCL8, VPS13C, plaquetas
Pang, 2016	80	25	Validación externa	Regresión logística	-	Hospitalización	Hospitalización según decisión de médico tratante + signos de alarma	3	CCL8, VPS13C, plaquetas
Pang, 2014	135	27	Desarrollo	Regresión logística condicional	-	Ingreso a UCI	Ingreso a UCI durante la hospitalización	3	Neutrófilos, alanina aminotransferasa, urea
Phakhount hong, 2018	198	38	Desarrollo	Análisis CART	k-fold cross validation	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	5	Hematocrito, escala de Glasgow, proteínas en orina, creatinina, plaquetas
Pinto, 2016	1605	61	Desarrollo	Regresión logística	-	Mortalidad	Mortalidad relacionada a dengue según registro del sistema de monitoreo	4	Edad, hematuria, sangrado gastrointestinal, plaquetas

Pongpan, 2014	400	35	Validación externa	Regresión logística ordinal	-	Severidad	Síndrome de shock por dengue según clasificación de la OMS 1997	5	Edad, hepatomegalia, presión arterial sistólica, leucocitos, plaquetas
Pongpan, 2013	777	90	Desarrollo	Regresión logística ordinal	-	Severidad	Síndrome de shock por dengue según clasificación de la OMS 1997	6	Edad, hepatomegalia, hematocrito, presión arterial sistólica, leucocitos, plaquetas
Potts, 2010	1230	37	Desarrollo	Análisis CART	k-fold cross validation	Severidad	Síndrome de shock por dengue según clasificación de la OMS 1997	4	Leucocitos, monocitos, plaquetas, hematocrito
Sreenivasa n, 2018	359	93	Desarrollo	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	3	Acumulación clínica de fluidos, volumen celular empaquetado/plaquetas, vómito persistente
Srisuphan unt, 2022	302	195	Desarrollo	Regresión logística ordinal	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	6	Albúmina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, plaquetas, tiempo parcial de tromboplastina, IgM positivo
Tamibman iam, 2016	657	44	Desarrollo	Regresión logística	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS 2009	3	Vómitos, efusión pleural, presión arterial sistólica
Tanner, 2008	161	23	Desarrollo	C4.5 decision tree classifier	k-fold cross validation	Severidad	Dengue hemorrágico según la OMS 1997	3	Plaquetas, Ct, IgG positivo
Tuan, 2017	2060	117	Desarrollo	Regresión logística	k-fold cross-validation	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS del 2009	4	Vómitos, plaquetas, aspartato aminotransferasa
Vuong, 2021	464	127	Desarrollo	Regresión logística	Bootstrapping	Severidad	Dengue moderado o severo según clasificación recomendada para	6	IL-1RA, Ang-2, IL-8, ferritin, IP-10, SDC-1



							ensayos clínicos en dengue		
Vuong, 2021	373	154	Desarrollo	Regresión logística	Bootstrapping	Severidad	Dengue moderado o severo según clasificación recomendada para ensayos clínicos en dengue	7	SDC-1, IL-8, ferritin, sTREM-1, IL-1RA, IP-10, sCD163
Yang, 2023	1090	158	Desarrollo	Random forest	-	Severidad	Dengue severo según clasificación de la OMS del 2009	4	Edad, nivel educativo, leakage de plama, plaquetas, disnea

Tabla 3. Performance de los modelos pronósticos evaluados en los estudios

Autor, año	Estadístico C (IC 95%)	Calibración plot	Calibración slope	Calibración in-the-large	Hosmer-Lemeshow test	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Exactitud
Bhaskar, 2022	0.86 (0.80-0.92)	-	-	-	-	84%	72%	-	-	-
Carrasco, 2014	-	-	-	-	-	90%	29%	-	-	-
Djossou, 2016	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fernandez, 2017	0.75 (0.66-0.83)	-	-	-	-	76%	70%	-	-	-
Gayathri, 2023	-	-	-	-	0.026	86.7%	98.2%	95.3%	94.7%	95.2%
Gupta, 2020	0.85 (0.78-0.91)	-	-	-	-	87%	65%	83%	73%	-
Hsieh, 2017	0.84 (0.75-0.93)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hsieh, 2017	0.85 (0.77-0.94)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Huang, 2020	0.83 ± 0.02	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-
Huang, 2017a	-	-	-	-	-	70%	88%	21%	98%	-
Huang, 2017b	0.85 (0.78-0.91)	-	-	-	0.642	91.2%	68.8%	4.1%	99.8%	-
Huy, 2013	0.73	-	-	-	-	68.3%	68.2%	-	-	-
Issop, 2023	0.72 (0.65-0.80)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jain, 2017	0.85 (0.73-0.96)	-	-	-	-	81.80%	79.2%	-	-	-
Juneja, 2011	0.99 (0.98-1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Juneja, 2011	0.98 (0.97-1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lam, 2017	0.70	-	0.89	-0.03	-	-	-	-	-	-
Lee, 2018	0.96	-	-	-	-	94.9%	85.2%	-	-	-
Lee, 2016	0.85 (0.77-0.92)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lee, 2016	0.86 (0.76-96)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lee, 2008	0.89 (0.85-0.92)	-	-	-	-	83%	83.5%	-	-	83.5%
Low, 2018	0.84 (0.73-0.94)	-	-	-	-	100%	79.2%	-	-	-
Marois, 2021	Mediana 0.80 (rango: 0.64-0.95)	-	-	-	-	Mediana 84.5%	Mediana 78.6%	Mediana 63.3%	Mediana 92.8%	-
Marois, 2021	Mediana 0.88 (rango: 0.70-1)	-	-	-	-	Mediana 84.5%	Mediana 95.5%	Mediana 92.9%	Mediana 91.3%	-

Marois, 2021	-	-	-	-	-	73%	88%	65%	92%	-
Marois, 2021	-	-	-	-	-	84%	71%	55%	91%	-
Md-Sani, 2018	0.83 (0.72-0.95)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pang, 2016	0.87	-	-	-	-	81%	84%	84%	80.80%	-
Pang, 2016	-	-	-	-	-	60%	78%	56%	81%	-
Pang, 2014	0.92	-	-	-	0.520	88.2%	88.9%	62.5%	97.3%	-
Phakhounthong, 2018	0.62	-	-	-	-	60%	65%	-	-	64.1%
Pinto, 2016	0.84	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pongpan, 2014	0.76 (0.74-0.77)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pongpan, 2013	0.89 (0.88-0.90)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Potts, 2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sreenivasan, 2018	-	-	-	-	0.561	-	-	-	-	-
Srisuphanunt, 2022	0.90 (0.86-0.93)	-	-	-	-	80%	89.7%	68%	94.1%	-
Tamibmaniam, 2016	-	-	-	-	-	81%	54%	96%	16%	-
Tanner, 2008	0.82	-	-	-	-	78.2%	80.2%	-	-	-
Tuan, 2017	0.95 (0.92-0.98)	Sí	1.12	-	-	87%	88%	10% (9-12)	99%	-
Vuong, 2021	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vuong, 2021	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yang, 2023	-	-	-	-	-	-	-	-	-	86.5%

Tablas Suplementarias

Tabla S1. TRIPOD-SRMA Checklist

Section and topic	Item No	Checklist item	Page
<b>Title</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review or meta-analysis (or both) of diagnostic or prognostic model studies. Specify the target population and outcome(s) predicted as relevant to the review question.	1
<b>Abstract</b>			
Abstract	2	See the TRIPOD-SRMA Checklist for Abstracts	4
<b>Introduction</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	5
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) being addressed with reference to: target population, index and comparator models (as relevant), outcome(s), time (prediction horizon and intended moment of using the model), and setting.	5
<b>Methods</b>			
Study eligibility criteria	5	Specify study characteristics used as eligibility criteria, including any prediction models of specific interest, and whether development or validation studies (or both) were eligible.	6
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	6
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	37
Study selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	7
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from study reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	7-8
Data Items	10a	List and define all items for which data were sought from each study.	7-8
	10b	State the model performance measures that were sought (e.g., measures of calibration, discrimination, overall model fit, clinical utility).	7-8
	10c	Describe how any desired but unreported data items (items 10a, 10b) were handled (e.g., contacted authors, calculated from other reported information).	7-8
Risk of bias and applicability assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies and their applicability to the review question. This should be done separately for each model development and validation. Include details of any tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently.	8-9
Synthesis methods	12a	Describe any methods for synthesising estimates of performance measures for each model. If meta-analysis was carried out, describe the methods used, including any transformations of data prior to pooling, how any heterogeneity in model performance was quantified and handled, and software package(s) used.	9
	12b	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity in model performance (e.g., subgroup analysis, meta-regression), including whether or not they were planned.	9
	12c	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesised results.	9
<b>Results</b>			
Study selection	14	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies and models included in the review, ideally using a flow diagram.	10
Study and model characteristics	15	Present study characteristics and model details extracted (as per Item 10a), and cite the study reports.	10
Risk of bias and applicability	16	Present results of risk of bias and applicability assessment. This should be done separately for each model development and validation in each included study.	11

Results of model performance in individual studies	17	Present performance estimates and confidence intervals for each model and all evaluations, including whether they relate to the internal or external validation performance. If internal, give details of the method.	11-12
Results of syntheses	18a	Present the results of any synthesis of model performance, together with details of which study estimates contributed. If meta-analysis was carried out, then for each model and performance measure, present summary results, confidence/credible intervals and measures of heterogeneity. Forest plots may be useful.	11-12
	18b	For each model, present results of all investigations of possible causes of heterogeneity in model performance.	-
	18c	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesised results.	-
Certainty of evidence	19	Present any assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each prediction model of interest.	-
<b>Discussion</b>			
Summary of evidence	20	Summarise the main findings including the strengths and limitations of the evidence.	13-15
Limitations	21	Discuss the strengths and limitations of the review process.	13-15
Implications	22	Discuss implications of the results in the context of other evidence and for practice, policy, and future research.	13-15
<b>Other information</b>			
Registration and protocol	23a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	6
	23b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	6
	23c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	24	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	2
Competing interests	25	Declare any competing interests of review authors.	2
Availability of data, code, and other materials	26	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

Tabla S2. Estrategia de búsqueda (24/05/2023)

<p><u>PubMed: 2121 hits</u></p> <p>("Dengue Virus"[Mesh] OR "Severe Dengue"[Mesh] OR Dengue[Mesh] OR dengue[tiab] OR DENV*[tiab]) AND ("Decision Support Techniques"[Mesh] OR "Prognosis"[Mesh] OR ((predict*[tiab] OR prognos*[tiab]) AND (model*[tiab] OR rule*[tiab] OR score*[tiab] OR tool[tiab]))) OR "risk score*" [tiab] OR "risk assessment*" [tiab] OR "risk algorithm*" [tiab] OR "risk engine*" [tiab] OR "risk equation*" [tiab] OR "risk prediction*" [tiab] OR "risk calculation*" [tiab] NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]))</p>
<p><u>Embase: 1080 hits</u></p> <p>('dengue'/exp OR 'dengue virus'/exp OR 'severe dengue'/exp OR dengue:ti,ab,kw OR denv*:ti,ab,kw) AND ('decision support system'/exp OR 'prognosis'/de OR ((predict* NEAR/3 model*):ti,ab) OR ((predict* NEAR/3 rule*):ti,ab) OR ((predict* NEAR/3 score*):ti,ab) OR ((predict* NEAR/3 tool*):ti,ab) OR ((prognos* NEAR/3 model*):ti,ab) OR ((prognos* NEAR/3 rule*):ti,ab) OR ((prognos* NEAR/3 score*):ti,ab) OR ((prognos* NEAR/3 tool*):ti,ab) OR ((risk NEAR/3 score*):ti,ab) OR ((risk NEAR/3 assessment*):ti,ab) OR ((risk NEAR/3 algorithm*):ti,ab) OR ((risk NEAR/3 engine*):ti,ab) OR ((risk NEAR/3 equation*):ti,ab) OR ((risk* NEAR/3 prediction*):ti,ab) OR ((risk NEAR/3 calculation*):ti,ab)) NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)</p>
<p><u>LILACS: 1010 hits</u></p> <p>dengue AND (predic* OR pronostico OR prognos* OR model* OR riesgo OR risco)</p>







